

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**de**  
**DOCTEUR EN PHARMACIE**  
**par**

*Annaïg Plessis née le 21 Février 1988*

*Présentée et soutenue publiquement le 10 avril 2014 à Nantes*

**CONSEQUENCES DES PLASMAPHERESSES**  
**THERAPEUTIQUES ET ECHANGES**  
**PLASMATIQUES SUR L'ELIMINATION DES**  
**MEDICAMENTS**

**Composition du jury :**

**Président :** Dr Edith BIGOT-CORBEL, Maître de conférence  
universitaire de biochimie

**Directeur de thèse :** Dr David FELDMAN, Pharmacien praticien hospitalier –  
CHU de Nantes

**Membres du jury :** Dr Michèle TREILHAUD, Praticien hospitalier anesthésiste  
réanimateur à l'Unité de transplantation thoracique – CHU  
de Nantes  
Dr Marc PAHUD, Pharmacien d'officine à Nantes

# **Remerciements**

## **A Madame Edith Bigot-Corbel,**

Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse. Ce travail est l'occasion d'exprimer ma reconnaissance pour la richesse et la rigueur de votre enseignement. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

## **A Monsieur David Feldman,**

Pour avoir encadré ce travail. Vos conseils, vos remarques, vos compétences et votre enthousiasme m'ont permis de mener à bien ce projet. Merci de m'avoir fait confiance.

## **A Madame Michèle Treilhaud,**

Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Vous avez fait germer le sujet de cette thèse. Vos compétences et votre expérience ont participé à ma formation lors de mes stages hospitalo-universitaires.

## **A Monsieur Marc Pahud,**

Pour avoir accepté de participer à ce jury. Votre encadrement et le partage de vos connaissances, tout au long de mon stage d'exercice officinal, sont une expérience précieuse pour mon exercice futur.

## **A Madame Gisèle Laurent, Madame Dupuis et Madame Stocco,**

Pour la gentillesse et le temps que vous m'avez accordé.

## **A Madame Gwenaëlle Roussey, Monsieur François Barrière et Monsieur Guillaume Deslandes,**

Pour leur gentillesse, leur disponibilité, et leur contribution à ce travail.

## **A Monsieur Tarik Kanouni, et Monsieur Samir Saheb**

Pour leurs connaissances et intérêt pour cette thèse.

## **A mes parents, Soazig Gouez et Claude Plessis**

Pour leur soutien et leurs encouragements. Pour avoir toujours été fiers de moi.

## **A ma petite sœur, Mari Plessis**

Sans qui je ne serais jamais arrivée jusque là.

# Sommaire

<b>Table des figures</b> .....	<b>7</b>
<b>Table des tableaux</b> .....	<b>8</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>11</b>
<b>PARTIE I) LA PLASMAPHERESE, L'ECHANGE PLASMATIQUE :</b>	
<b>Définition, Techniques et protocoles, Indications et effets secondaires</b> .....	<b>13</b>
<b>I.1- Place de la plasmaphérèse dans les méthodes extracorporelles de purification du sang</b> .....	<b>14</b>
<b>I.2- Place de la plasmaphérèse dans les méthodes d'aphérèse</b> .....	<b>16</b>
<b>I.3- Différents appareils et méthodes de plasmaphérèse</b> .....	<b>18</b>
I.3.1- Epurations plasmatiques NON SPECIFIQUES ou NON FRACTIONNEES = l'échange plasmatique.....	19
a) Centrifugation sanguine.....	19
b) Filtration membranaire .....	20
I.3.2- Epurations plasmatiques SPECIFIQUES ou FRACTIONNEES = plasmaphérèses thérapeutiques .....	21
a) Traitements physiques.....	21
b) Traitements chimiques.....	22
I.3.3- Discussion : Choix de la méthode de plasmaphérèse thérapeutique .....	24
<b>I.4- Protocoles de plasmaphérèse</b> .....	<b>26</b>
I.4.1- Volume de plasma traité ou retiré par séances .....	26
I.4.2- Durée des séances.....	26
I.4.3- Fréquence des séances.....	27
I.4.4- Anticoagulation .....	27
I.4.5- Solutés de substitution.....	27
<b>I.5- Paramètres d'élimination de substances par plasmaphérèse</b> .....	<b>29</b>
I.5.1- Paramètres liés à la technique choisie .....	29
I.5.2- Paramètres liés à la molécule .....	31
I.5.3- Paramètres liés au protocole mis en place .....	35
I.5.4- Discussion .....	36
<b>I.6- Indications, contre-indications</b> .....	<b>38</b>
I.6.1- Indications .....	39
a) Classification en fonction du mécanisme d'action et des substances éliminées.....	39
b) Classification de L'ASFA .....	40

I.6.2-	Contre-indications .....	41
I.6.3-	Mécanismes d'action.....	42
I.6.4-	Applications en toxicologie.....	42
<b>I.7-</b>	<b>Conséquences et Effets secondaires .....</b>	<b>43</b>
<b>PARTIE II)</b>		
<b>CONSEQUENCES DE LA PLASMAPHERESE THERAPEUTIQUE SUR L'ELIMINATION DES MEDICAMENTS .....</b>		
<b>II.1- Classement des médicaments en fonction de volume de distribution et leur taux de fixation aux protéines plasmatiques.....</b>		<b>50</b>
II.1.1-	Médicaments à volume de distribution faible (inférieur à 0,2L/Kg) et fort taux de fixation aux protéines plasmatiques (supérieur à 80%).....	50
a)	Cardiologie.....	50
b)	Anti-infectieux.....	51
c)	Antalgiques, anti-inflammatoires .....	53
d)	Autres .....	53
e)	Conclusion sur les données de la littérature concernant l'élimination des médicaments à faible Vd et taux de fixation aux protéines important par TPE.....	54
II.1.2-	Médicaments ayant un volume de distribution important (supérieur à 3,5 L/Kg) et un faible taux de fixation aux protéines plasmatiques (inf. à 50%).....	54
II.1.3-	Autres .....	56
a)	Antalgiques, anti-inflammatoires .....	56
b)	Anti-infectieux.....	56
c)	Cardiologie.....	61
d)	Immunologie .....	64
e)	Neuro-psychiatrie .....	67
f)	Oncologie .....	71
g)	Autres .....	72
II.1.4-	Discussion .....	73
<b>II.2- Etudes de tous les facteurs influençant le taux d'élimination des médicaments directement imputable à la plasmaphérese .....</b>		<b>75</b>
II.2.1-	Paramètres liés à la technique.....	75
II.2.2-	Paramètres liés au protocole.....	76
II.2.3-	Paramètres liés au médicament lui-même .....	78
II.2.4-	Autres .....	81
a)	Méthodes de calcul : pharmacocinétiques .....	81
b)	Influence des autres techniques d'épuration .....	84
c)	Etat du patient.....	85

d) Interactions médicamenteuses .....	85
II.2.5- Discussion .....	86
<b>PARTIE III)</b>	
<b>INTERVIEW DES SEVICES DU CHU DE NANTES ET CAS CLINIQUES .....</b>	<b>88</b>
<b>III.1- Interview des services hospitaliers de Nantes .....</b>	<b>89</b>
III.1.1- L'Etablissement Français du sang de Nantes : Dr Laurent, Dr Dupuis et Dr Stocco.	89
a) Le don de plasma à Nantes .....	90
b) Les plasmaphérèses thérapeutiques et l'échange plasmatique à l'EFS de Nantes .....	91
III.1.2- Hôpital de jour du service de pédiatrie : Dr Roussey .....	92
III.1.3- Service de réanimation pédiatrique : Dr Barrière .....	94
<b>III.2- Cas cliniques .....</b>	<b>96</b>
III.2.1- Histoire de la patiente de l'UTT .....	96
a) Histoire de la patiente .....	96
b) Traitements de Mademoiselle D .....	96
c) Dosages .....	98
d) Témoignage de la patiente .....	99
e) Discussion .....	99
III.2.2- Histoire de la patiente du service d'Hospitalisation de jour en Pédiatrie .....	100
a) Histoire de la patiente .....	100
b) Dosages .....	100
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>104</b>
<b>1- En pratique .....</b>	<b>105</b>
<b>2- Protocole.....</b>	<b>106</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>110</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>113</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>143</b>

## Table des figures

<b>Figure 1.</b> Relation entre le poids moléculaire et la clairance des méthodes extracorporelles de purification du sang .....	15
<b>Figure 2.</b> Schéma des méthodes de plasmaphérèse non spécifiques.....	21
<b>Figure 3.</b> Plasmaphérèse par double filtration (DFPP) ou filtration en cascade et récupération de l'albumine.....	23
<b>Figure 4.</b> Plasmaphérèse spécifique par adsorption. ....	23
<b>Figure 5.</b> Épuration des composants plasmatiques .....	30
<b>Figure 6.</b> Effets du volume de distribution sur l'efficacité de la plasmaphérèse .....	32
<b>Figure 7.</b> Schéma des différents compartiments lors d'une plasmaphérèse. ....	37
<b>Figure 8.</b> Effets de la plasmaphérèse sur l'élimination des IgG.....	43
<b>Figure 9.</b> Demi-vie et poids moléculaires des facteurs de coagulation. ....	44
<b>Figure 10.</b> Représentation schématique d'une partie des facteurs d'élimination par plasmaphérèse.....	87
<b>Figure 11.</b> Autopheresis C Fenwal et PCS2 Haemonetics.....	91
<b>Figure 12.</b> Système d'immunoabsorption du service d'hospitalisation de jour de l'Unité de pédiatrie.....	93
<b>Figure 13.</b> Système d'épuration sanguine par filtration (hémodialyse ou plasmafiltration) Primaflex de Gambro et filtre de plasmafiltration TPE 2000.....	94
<b>Figure 14.</b> Concentrations résiduelles et doses quotidiennes en tacrolimus sur une période de 2 mois pendant lesquels la patiente a bénéficiée de 6 PP.....	102

## Table des tableaux

<i>Tableau I. Classification des méthodes extracorporelles de purification du sang en fonction des substances extraites et du principe physico-chimique utilisé.....</i>	14
<i>Tableau II. Procédures d'aphérèses utilisées régulièrement aux Etats-Unis .....</i>	16
<i>Tableau III. Classement des méthodes de plasmaphérèses en fonction de leur spécificité et de la nécessité de soluté de substitution .....</i>	18
<i>Tableau IV. Comparaison des méthodes de plasmaphérèse par centrifugation.....</i>	19
<i>Tableau V. Comparaison entre les différentes méthodes non spécifiques de plasmaphérèse.</i>	20
<i>Tableau VI. Avantages et inconvénients de chaque technique de plasmaphérèse.....</i>	24
<i>Tableau VII. Comparaison des deux principaux solutés de substitution en plasmaphérèse...28</i>	
<i>Tableau VIII. Classification de 2012 des indications de la plasmaphérèse en fonctions des recommandations.....</i>	41
<i>Tableau IX. Classification des complications des séances de plasmaphérèse.....</i>	46
<i>Tableau X. Médicaments ayant un fort taux de fixation aux protéines plasmatiques et un faible volume de distribution.....</i>	50
<i>Tableau XI. Elimination des antalgiques et anti-inflammatoires à Vd faible et fixation aux protéines plasmatiques importante.....</i>	53
<i>Tableau XII. Elimination des antalgiques et anti inflammatoires par échange plasmatique..</i>	56
<i>Tableau XIII. Elimination des anti-infectieux par PP .....</i>	59-60
<i>Tableau XIV. Elimination de médicaments de cardiologie par PP.....</i>	62-63
<i>Tableau XV. Elimination des médicaments utilisés en immunologie par PP.....</i>	67
<i>Tableau XVI. Elimination des médicaments utilisés en neuropsychiatrie par PP.....</i>	70
<i>Tableau XVII. Elimination des traitements utilisés en oncologie par PP.....</i>	72
<i>Tableau XVIII. Paramètres des séances de TPE.....</i>	97
<i>Tableau XIX. Résultats des dosages réalisés lors du traitement par échange plasmatique..</i>	98
<i>Tableau XX. Dosages des médicaments lors du traitement par TPE.....</i>	99
<i>Tableau XXI. Tableau récapitulatif des résultats de certains dosages réalisés chez Melle J en 2013.....</i>	101

<i>Tableau XXII. Dosages en tacrolimus de Melle J.....</i>	<i>102</i>
<i>Tableau XXIII. Dosages des médicaments de Melle T lors de sa séance d'immunoabsorption du 6 février 2014.....</i>	<i>103</i>

## Liste des abréviations

- Ac : anticorps
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- AUC : aire sous courbe
- Cl : clairance ; Cl<sub>pe</sub> : clairance de la plasmaphérèse
- Conc : concentration
- DFPP : plasmaphérèse par double filtration
- EFS : Etablissement français du Sang
- Fe : fraction d'élimination
- HBPM : héparines de bas poids moléculaire
- HD : hémodialyse
- HF : hémofiltration
- Ig : immunoglobuline
- IM : intramusculaire
- IV : intraveineux
- kDa : kilo dalton (1 dalton =  $1,66 \cdot 10^{-27}$  kg)
- LDL : lipoprotéines de basse densité
- MMP : mycophénolate mofétil
- PFC ou FFP : plasma frais congelé
- PM : poids moléculaire
- PP : plasmaphérèse
- PE ou TPE : échange plasmatique thérapeutique
- PTT : purpura thrombocytopénique
- Qté corpo tot : quantité corporelle totale
- t<sub>1/2</sub> : temps de demi-vie ; t<sub>1/2α</sub> : demi-vie de distribution ; t<sub>1/2β</sub> : demi-vie d'élimination
- t<sub>max</sub> : temps entre l'administration d'un médicament et l'obtention de la concentration sanguine maximale
- UTT : Unité de transplantation Thoracique
- V<sub>d</sub> : volume de distribution

# **INTRODUCTION**

La médecine actuelle a, à sa disposition, différentes techniques d'épuration du sang. Ces techniques sont utilisées dans de nombreux domaines médicaux et pour des indications très variées. Mais, elles ont toutes le même but : éliminer du sang des substances pathogènes qu'elles soient endogènes ou non.

On retrouve dans ces méthodes :

- l'ultrafiltration,
- l'hémofiltration,
- l'hémodialyse,
- l'hémodiafiltration
- les méthodes d'aphérèse dont la plasmaphérèse.

Le choix de la méthode va dépendre de la molécule à extraire et principalement de sa taille ou poids moléculaire.

La plasmaphérèse est une technique d'aphérèse ; ce terme vient du mot grec « aphaeresis » qui signifie « extraire », « séparer ». Elle permet de purifier le sang de molécules de taille importante, ne pouvant pas être éliminées par les autres techniques d'épuration telles que la dialyse, en retirant le plasma du sang. Développée dans les centres de transfusion dans les années soixante, la plasmaphérèse est aujourd'hui une procédure communément utilisée notamment en immunologie, neurologie, hématologie, néphrologie, dermatologie.

Ce travail vise à faire une synthèse bibliographique des documents traitant des méthodes de plasmaphérèses et d'échanges plasmatiques et de leurs conséquences sur les médicaments. Une attention particulière est portée sur les facteurs influençant l'élimination des médicaments et sur les recommandations d'administration et/ou d'adaptation posologique qui en découlent.

**PARTIE I)**

**LA PLASMAPHERESE,**

**L'ECHANGE PLASMATIQUE :**

**Définition,**

**Techniques et protocoles,**

**Indications et effets secondaires**

## I.1- Place de la plasmaphérèse dans les méthodes extracorporelles de purification du sang

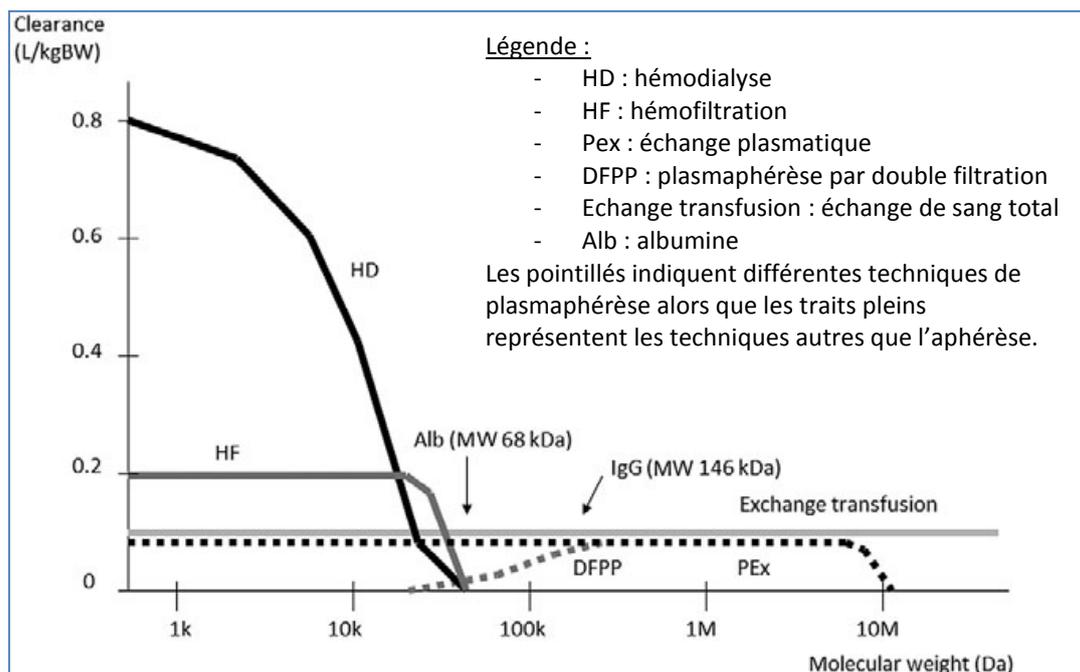
Les méthodes extracorporelles de purification du sang utilisées en médecine sont regroupées en cinq grands types, en fonction de ce qu'elles permettent d'extraire et des principes physico-chimiques qu'elles mettent en œuvre [1 ; 2]:

- L'hémofiltration, permet une élimination liquidienne et de petites molécules de poids moléculaire inférieur à 68 kDa par filtration (différence de pressions) sur membrane semi-perméable,
- L'hémodialyse, permet l'élimination de petites molécules par diffusion (différence de concentration avec un dialysat) à travers des membranes semi-perméables,
- L'hémodiafiltration, élimine également les petites molécules mais en combinant la filtration et la diffusion,
- L'aphérèse, permet l'élimination de grosses molécules supérieures à 68 kDa, du plasma (plasmaphérèse) ou des cellules, par filtration, centrifugation (poids moléculaire) ou par adsorption (affinité chimique).

Toutes ces méthodes utilisent un circuit extracorporel, c'est-à-dire que le patient est relié sur l'appareil de purification grâce à un accès vasculaire et que tout ou partie de son sang va passer dans l'appareil avant de lui revenir. Il existe également des méthodes de purification n'utilisant pas de circuit extracorporel comme la dialyse péritonéale.

**Tableau I.** Classification des méthodes extracorporelles de purification du sang en fonction de substances extraites et du principe physico-chimique utilisé.

Principe de séparation / Substances éliminées	Diffusion ou conduction	Convection ou filtration (tamisage)	Centrifugation (poids moléculaire)	Adsorption
Eau	Non	Hémofiltration	<b>Aphérèse=</b> <b>Plasmaphérèse</b> <b>Echange plasmatique</b>	Non
Petites molécules inf. à 68kDa	Hémodialyse			Hémodiafiltration
	Grandes molécules sup à 68kDa inf. à 10MDa	Non		
Cellules	Non	Aphérèse		Aphérèse



**Figure 1.** Relation entre la clairance et le poids moléculaire des méthodes extracorporelles de purification du sang [1]

La figure 1 représente la relation entre le poids moléculaire et la clairance de chaque méthode de purification du sang sous des conditions normales d'utilisation. La clairance des molécules de poids moléculaire faible est plus importante par hémodialyse (HD). Cependant, les substances dont la taille est supérieure à celle de l'albumine (Alb) ne peuvent être éliminées que par plasmaphérèse (Pex ou DFPP). Notons qu'il existe différentes méthodes de plasmaphérèse comme l'échange plasmatique ou la plasmaphérèse par double filtration et qu'elles ne sont pas équivalentes en ce qui concerne l'élimination engendrée : l'échange plasmatique élimine des petites molécules alors que la DFPP semble les épargner.

Le poids moléculaire est donc le facteur principal dans le choix de la technique d'épuration. L'aphérèse est le nom d'une famille de processus, dont fait partie la plasmaphérèse. Ce sont les seules techniques qui puissent éliminer des molécules de poids moléculaire important [1].

## I.2- Place de la plasmaphérèse dans les méthodes d'aphérèse

L'aphérèse est un processus d'extraction de macromolécules ou de cellules, présentes dans le sang, ayant deux objectifs différents, soit à partir d'un patient sain pour transfusion à un autre malade, soit dans un but thérapeutique pour le patient lui-même [3].

Les substances pouvant être éliminées sont [4 ; 5]:

- Globules rouges =érythrocytaphérèse
- Leucocytes =leucocytophèrese
- Plaquettes =thrombocytophèrese
- Plasma =plasmaphèrese
- LDL =lipaphèrese

L'American Society of Hematology donne une classification encore plus détaillée de différentes procédures d'aphérèse.

*Tableau II. Procédures d'aphéreses utilisées régulièrement aux Etats-Unis [6]*

<b>Procédures</b>	<b>Description</b>
Leucocytophèrese	Procédure dans laquelle les globules blancs sont séparés du sang.
Aphèrese des plaquettes	Procédure pendant laquelle des plaquettes sont extraites d'un donneur pour en faire un produit de transfusion.
Thrombocytophèrese	Procédure thérapeutique d'extraction des plaquettes d'un patient.
Erythrocytophèrese	Procédure d'extraction de globules rouges d'un donneur pour en faire un produit de transfusion.
Echange de globules rouges	Procédure thérapeutique pendant laquelle des globules rouges anormaux sont éliminés d'un patient et remplacés par un don de globules rouges.
Plasmaphèrese	Procédure pendant laquelle du plasma est retiré d'un patient sans être remplacé.
Aphèrese des LDL	Procédures d'extraction puis traitement du plasma pour qu'il puisse être rendu au patient sans le LDL cholestérol.
Echange plasmatique	Procédure dans laquelle une grande quantité de plasma est retirée d'un patient et remplacé par un soluté de substitution.

La plasmaphérèse est donc le processus par lequel on extrait du plasma à partir du sang total. L'American Society of Hematology utilise également le terme d'échange plasmatique. Ces deux termes sont souvent utilisés indifféremment, mais il existe une différence dans la méthode utilisée. Ce sont toutes deux des techniques extracorporelles de séparation du plasma (partie liquide) et des éléments figurés (globules et plaquettes) qui seront réinjectés, mais lors d'une plasmaphérèse le plasma est retiré pour pouvoir le manipuler (don de plasma ou plasmaphérèse thérapeutique) et n'est pas remplacé alors que lors d'un échange plasmatique le plasma est retiré en grande quantité pour être remplacé par un soluté de substitution. Ces deux méthodes peuvent de plus être combinées.

Ce travail s'intéresse aux méthodes de plasmaphérèse (PP) thérapeutique ou échanges plasmatiques thérapeutiques (TPE) ou aux procédures utilisant les deux méthodes. Mais, le terme de plasmaphérèse thérapeutique sera utilisé pour regrouper toutes ces techniques car elles passent toutes dans un premier temps par une phase d'extraction du plasma utilisant les mêmes méthodes, que celui-ci soit ensuite traité et restitué ou non. De plus le don de plasma, classé comme plasmaphérèse, utilise les mêmes appareils et techniques que les échanges plasmatiques alors que les plasmaphérèses thérapeutiques utilisent des procédés plus complexes. Enfin, beaucoup de publications utilisent le mot clé « plasmapheresis » alors qu'elles ont pour objet des échanges plasmatiques, nous garderons donc ce mot clé.

La plasmaphérèse a pour buts thérapeutiques [5]:

- L'élimination du plasma et des facteurs responsables de la maladie (anticorps (Ac), complexes immuns, protéines...)
- Le remplacement de facteurs du plasma défectueux entraînant une pathologie
- La modulation du système immunitaire
- L'enrichissement du plasma en certains facteurs pour contrôler une pathologie

L'élimination de facteurs responsables d'une pathologie représente la majorité des cas.

La plasmaphérèse thérapeutique est donc une technique extracorporelle de purification du sang permettant de retirer des macromolécules en passant par l'extraction du plasma du patient. Mais, il existe différentes méthodes de plasmaphérèse et d'appareils associés.

### I.3- Différents appareils et méthodes de plasmaphérèse

La plasmaphérèse a été expérimentée pour la première fois au début du XX<sup>e</sup> siècle tout d'abord sur des chiens, puis pour la collecte de granulocytes ou plaquettes pour transfusion. Mais, elle ne permettait pas encore le retour de certains éléments comme le plasma au patient. Les études cliniques de cette nouvelle technique d'épuration n'auront lieu que dans les années 1960 pour traiter le syndrome d'hyperviscosité de la maladie de Waldenström. Mais, c'est dans les années 70 qu'elle se développe réellement, avec notamment l'apparition de la plasmafiltration, car jusqu'à alors seule la centrifugation existait. [7 ; 8 ; 9]

Différentes techniques de plasmaphérèse peuvent donc être utilisées. Elles sont basées sur différentes méthodes de séparation des molécules à savoir : la centrifugation, la filtration et l'adsorption. Ces techniques basées sur des propriétés différentes des molécules (poids moléculaire, taille et affinité chimique) ne sont pas équivalentes en ce qui concerne l'élimination engendrée sur les constituants du plasma. Elles peuvent ainsi être classées en deux groupes : non spécifiques et spécifiques.

Les techniques non spécifiques conduisent à l'élimination d'une grande quantité de plasma et nécessitent une substitution du volume plasmatique éliminé, alors que les techniques dites spécifiques permettent de restituer le plasma, purifié de la substance pathogène, au patient et ne nécessitent donc pas de substitution. C'est pour cela que les techniques de plasmaphérèses thérapeutiques non spécifiques sont aussi appelées échanges plasmatiques.

Cependant, ce sont bien ces techniques dites non spécifiques qui sont utilisées pour le don de plasma. Mais, les quantités retirées restant faibles, elles ne nécessitent pas de substitution. C'est pourquoi le don de plasma n'est pas classé par l'American Society of Hematology avec l'échange plasmatique mais avec les méthodes de plasmaphérèse.

**Tableau III.** Classement des méthodes de plasmaphérèses en fonction de leur spécificité et de la nécessité de soluté de substitution

Techniques	Spécifique	Nécessité de soluté de substitution
Echange plasmatique	Non	Oui
Plasmaphérèse pour Don de plasma	Non	Non
Plasmaphérèses thérapeutiques	Oui	Non

### I.3.1- Epurations plasmatiques NON SPECIFIQUES ou NON FRACTIONNEES = l'échange plasmatique

#### a) Centrifugation sanguine

La centrifugation est une technique de séparation basée sur le poids moléculaire et la densité des éléments à séparer. Ainsi, les éléments de poids important, comme les cellules, vont être séparés du plasma et de ce qu'il contient et notamment les protéines (immunoglobulines (Ig), albumine...). On obtient un culot cellulaire et le plasma. Si le culot cellulaire est éliminé il s'agit d'une cytophérèse, s'il s'agit du plasma, c'est une plasmaphérèse. Cette technique est la plus ancienne et est dite non spécifique ou non fractionnée car le plasma et tous ses constituants sont éliminés. Elle nécessite un matériel spécifique [4 ; 6 ; 10].

Deux méthodes sont utilisées pour la plasmaphérèse [7 ; 11]:

##### - A flux continu :

Elle permet d'utiliser un volume extracorporel faible (150 à 300 ml). Son débit inférieur à 80 mL/min rend possible un abord périphérique mais il y a besoin de 2 voies veineuses. L'anticoagulation du système se fait par citrate.

##### - A flux intermittent/discontinu :

C'est la plus ancienne mais aussi la plus simple matériellement. Le volume extracorporel nécessaire est important. L'accès par une seule voie veineuse périphérique est possible. La durée de la séance est longue car l'extraction est lente. Elle est finalement moins utilisée pour les échanges plasmatiques.

**Tableau IV.** Comparaison des méthodes de plasmaphérèse par centrifugation

Méthodes de centrifugation / Paramètres de comparaison	Flux continu	Flux intermittent/discontinu
Volume extracorporel	Faible (150 à 300 ml)	Important
Nombre de voies veineuses	2	une seule
Exemples d'appareils	Ex IBM 2997, CobeSpectra de Gambro	Ex Haemonetics Model 30, V50, Bol de Latham

## b) Filtration membranaire

La filtration est basée sur la taille des éléments à extraire. Depuis 1978, la plasmaphérèse utilise des filtres à haute perméabilité ou membranes microporeuses haute perméabilité, et permet l'obtention d'un plasma acellulaire. Cette technique est possible avec les machines de dialyse ou hémofiltration [11 ; 12].

L'accès vasculaire central se fait par un cathéter ou une fistule avec 2 voies veineuses. Le débit sanguin extracorporel de 50 à 150 ml/min voire 300ml/min permet un débit de filtration plasmatique de 20 à 50 ml/min. Le volume extracorporel très faible est de l'ordre de 100mL. L'anti-coagulation se fait le plus souvent par de l'héparine mais il est aussi possible par du citrate [10 ; 13].

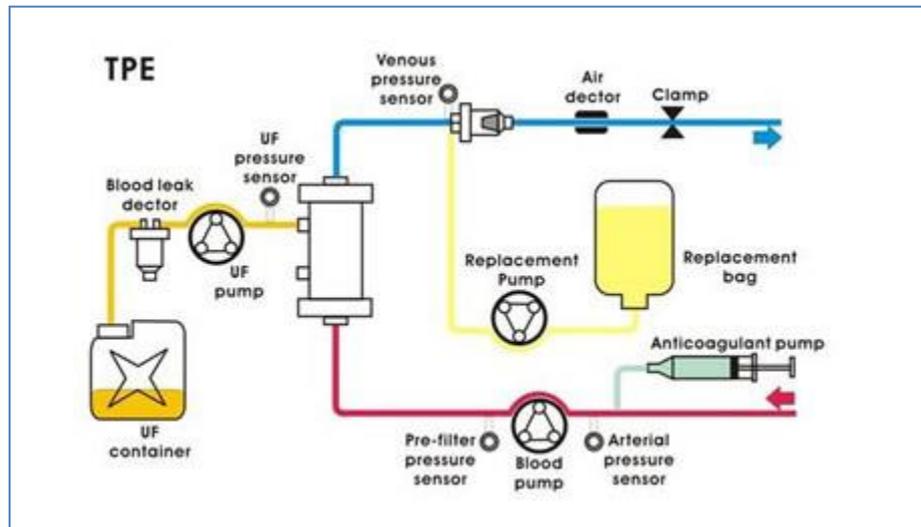
Différents types de membranes existent : les synthétiques, qui ont une meilleure biocompatibilité, ou les cellulosiques qui sont moins utilisées car elles entraînaient des réactions inflammatoires [7].

Ex : plasmafiltre MPS05 MPS07 Bellco, fenwal PS 400, Plasmaflux P2 filter, Gambro plasma filter, Asashi plasmaflo...

*Tableau V. Comparaison entre les différentes méthodes non spécifiques de plasmaphérèse [18]*

Techniques Paramètres de comparaison	Séparation par centrifugation	Séparation par filtration
Date d'apparition	Technique la plus ancienne (1960)	1978
Principe de séparation utilisé	Séparation en fonction du poids moléculaire	Filtre à haute perméabilité permettant de retirer tout le plasma et ses protéines
Anticoagulation	Citrate	Héparine ou citrate
Avantages	Vitesse de flux sanguin afférent faible (30 à 50 ml/min) permettant un abord périphérique sur une voie veineuse Peut séparer n'importe quel composant du sang	Possibilité d'utiliser les appareils de dialyse moderne Volume extracorporel faible Perte de thrombocytes beaucoup moins importante
Inconvénients	Hémolyse et perte de thrombocytes (50%) Volume extracorporel plus important	Flux sanguin afférents de 300mL/min pour obtenir une filtration de 30 à 50 ml/min d'où besoin d'une voie veineuse centrale (jugulaire ou fémorale) mais possibilité maintenant sur voie périphérique Les substances éliminées dépendent de la membrane

Ces techniques dites non spécifiques nécessitent une substitution du plasma pour conserver le volume sanguin corporel. Les solutés de substitution seront étudiés dans la partie « Procédures ».



*Figure 2. Schéma des méthodes de plasmaphérèse non spécifiques. [10]*

### **I.3.2- Epurations plasmatiques SPECIFIQUES ou FRACTIONNEES = plasmaphérèses thérapeutiques [10 ; 11 ; 13]**

Ces techniques passent toutes par une première phase d'extraction du plasma par filtration ou centrifugation, mais le plasma est ensuite traité pour n'en retirer que la substance pathogène ce qui permet la restitution du plasma et évite l'utilisation de soluté de substitution.

Différentes propriétés des éléments à séparer sont également utilisées pour permettre une épuration sélective des éléments du plasma.

#### **a) Traitements physiques.**

L'utilisation de filtres spécifiques, ayant des pores plus petits, permet de retirer une molécule en particulier et de restituer le reste du plasma au patient, il n'y a donc pas besoin de soluté de substitution. Il existe donc de nombreux filtres différents en fonction de la molécule cible.

On retrouve :

- les procédés par filtration en cascade ou double filtration DFPP, avec une première filtration par des membranes à haute perméabilité puis un deuxième passage à travers des filtres spécifiques, et
- la cryofiltration, qui par refroidissement d'un deuxième filtre permet la précipitation des cryoglobulines.

La DFPP peut nécessiter de petite quantité de substitution en fonction du 2<sup>e</sup> filtre utilisé.

### **b) Traitements chimiques.**

Différentes méthodes existent :

- Par réaction chimique

Un mélange d'héparines à pH bas permet, par exemple, la précipitation du cholestérol et sa rétention par un filtre.

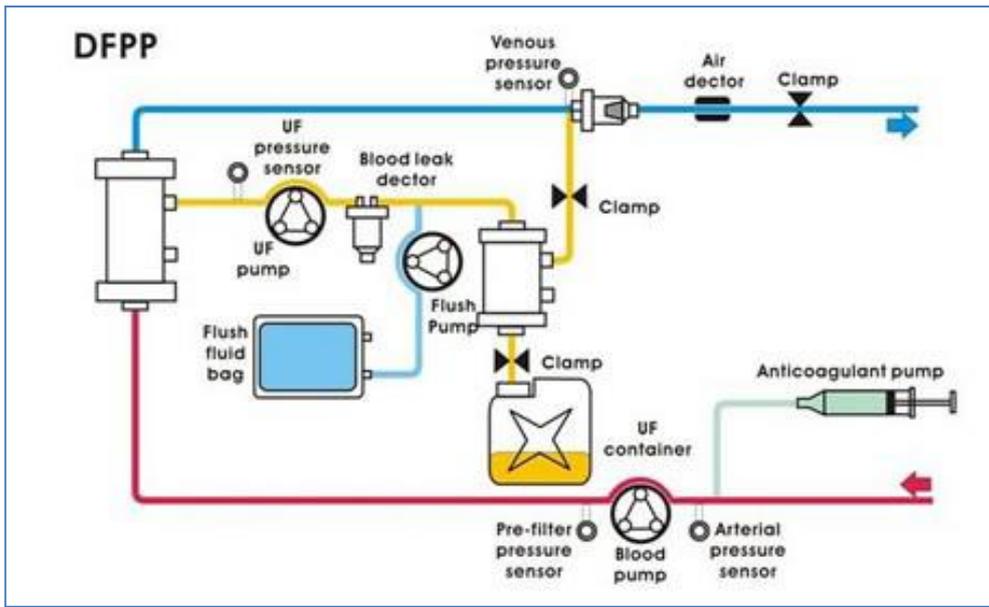
- Par adsorption grâce à des affinités chimiques ou immunologiques :

L'immunoabsorption spécifique sur colonne (Cartouche immunoabsorbante spécifique (protéine A/ Ig G, A et M : colonne Immunosorba®)) permet l'élimination d'anticorps.

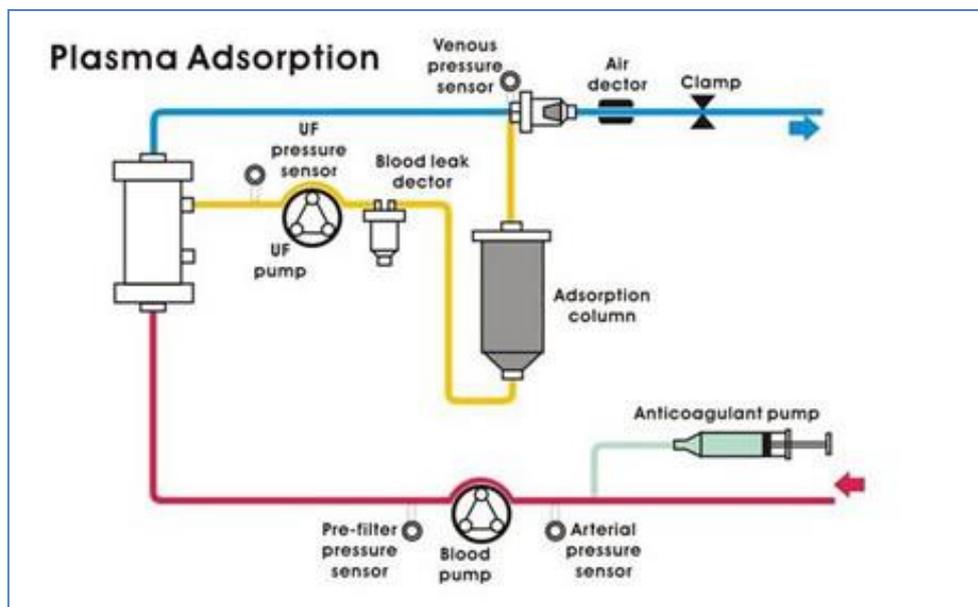
L'absorption du LDL cholestérol peut se faire après traitement sur sulfate de dextran.

Une dernière méthode n'a pas été citée : la photophérèse. Elle permet essentiellement de traiter la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) par un traitement du plasma par psoralène et UV [10].

On retrouve souvent dans les documents une dernière méthode de traitement permettant également de retirer le LDL cholestérol du sang [7]: le Système DALI pour la lipaphérèse ou LDL-aphérèse. Ce traitement n'est utilisé actuellement que pour l'hypercholestérolémie. Se faisant directement sur sang total, il ne s'agit plus d'une technique de plasmaphérèse, et se trouve ainsi en dehors des propos de ce travail.



*Figure 3. Plasmaphérèse par double filtration (DFPP) ou filtration en cascade et récupération de l'albumine [10]*



*Figure 4. Plasmaphérèse spécifique par adsorption. [10]*

### I.3.3- Discussion : Choix de la méthode de plasmaphérèse thérapeutique

**Tableau VI.** Avantages et inconvénients de chaque technique de plasmaphérèse [1]

Paramètres de comparaison Techniques	Avantages	Inconvénients	Besoin en soluté de substitution	Spectre d'élimination
Échange plasmatique simple	Les substances peuvent être entièrement éliminées.	Besoin d'une grande quantité de dérivés sanguins. Le risque d'infections est maximal.	Important	Large et uniforme pour les substances plus petites que les plaquettes.
Plasmaphérèse par double filtration	Une certaine quantité d'albumine peut être restituée.	La concentration en facteurs de coagulation et en immunoglobulines peut diminuer. Déconseillé FFP	Modeste à minimal.	Substances dont le poids moléculaire est supérieur à celui de l'albumine = 68kDa.
Plasma adsorption	Pas besoin de produits sanguins.	CI si IEC Il existe des limites de volume pouvant être traité	Aucun	Plus spécifique.

IEC= inhibiteur de l'enzyme de conversion

Idéalement, la plasmaphérèse par adsorption est la méthode la plus efficace et discriminative mais elle n'est pas utilisable dans toutes les indications car il faut connaître la molécule cible.

La plasmaphérèse par double filtration est la deuxième méthode de choix car elle permet une restitution de l'albumine.

Au final, les méthodes d'épuration plasmatique sélectives ou plasmaphéreses thérapeutiques spécifiques permettent la restitution des autres éléments du plasma et la récupération de l'albumine. Ces traitements permettent de minimiser les effets secondaires liés aux pertes plasmatiques. Mais, il existe des inconvénients notamment la nécessité de connaître les facteurs pathologiques à épurer et leur poids moléculaire et taille, des problèmes de coagulation et de colmatage sur le deuxième filtre qui est souvent onéreux, et les méthodes souvent moins spécifiques qu'attendues (élimination des immunoglobulines d'où des complications infectieuses). Les systèmes de plasmaphérèse spécifique sont moins utilisés car ils possèdent aussi des indications plus restreintes [11].

La plasmaphérèse thérapeutique par échange plasmatique simple est la méthode ayant le plus de risques, mais c'est pourtant la plus utilisée (72% des plasmaphérèses en Europe [2]). En France, la centrifugation est plus utilisée pour la plasmaphérèse thérapeutique non spécifique alors que la filtration est plus utilisée pour le don de plasma, en France. Les échanges plasmatiques représentent la majorité des PP. On trouve en 2<sup>e</sup> position l'immunoabsorption puis la DFPP. Aux Etats-Unis, c'est également le TPE par centrifugation qui est le plus utilisé [6].

Il existe sur le marché plusieurs fournisseurs fabriquant ces appareils. Certains ne permettent de ne faire qu'un type de plasmaphérèse, pour don ou thérapeutique, ou que des échanges de plasma alors que d'autres peuvent tout faire (MCS+ de Haemonetics : plasmaphérèse, cytophérèse...), ils n'utilisent pas tous les mêmes méthodes de séparation (centrifugation continu ou non, filtration). Le choix de la technique se fera également en fonction des appareils à disposition.

Le choix de la technique va donc dépendre :

- de la molécule à extraire,
- des possibilités de mise en place en fonction des appareils disponibles, de la facilité d'utilisation et du coût,
- de l'état du patient, de la sévérité de la pathologie ciblée et des complications attendues...

## I.4- Protocoles de plasmaphérèse

Les différents facteurs des protocoles de plasmaphérèse sont le résultat de compromis entre les pathologies et la cinétique des substances à extraire mais aussi les conséquences des plasmaphérèses pour en limiter les effets secondaires (déplétion en certaines molécules, hypovolémie, hémolyse...) [10 ; 13 ; 14]. Les protocoles doivent donc être individualisés/personnalisés en fonction de chaque patient et indication [1].

### I.4.1- Volume de plasma traité ou retiré par séances

Soit le volume sanguin total moyen d'un homme est de 0,70mL/Kg et de 0,65 pour une femme, alors [5 ; 6 ; 11]:

$$\begin{aligned}\text{Vol plasmatique} &= (0,065 \times \text{poids en Kg} \times (1 - \text{hématocrite})) \\ \text{Vol plasmatique} &= (0,70\text{mL} \times \text{poids en Kg} \times (1 - \text{hématocrite}))\end{aligned}$$

- Pour les échanges plasmatiques

En pratique, la quantité de plasma à éliminer peut représenter jusqu'à 1,5 fois le volume plasmatique, soit 40 à 60 ml/kg, mais on n'extrait jamais plus de 5 litres de plasma par session. En effet, l'élimination des constituants plasmatiques est de 65% pour un volume extrait égal à 1 volume plasmatique et de 80% pour un volume extrait de 1,5 fois le volume plasmatique total. Au-delà, les effets secondaires deviennent supérieurs au bénéfice attendu et l'efficacité est limitée par l'effet de dilution du à l'administration concomitante du soluté de substitution.

- Pour l'immunoabsorption

Le volume traité est de 2,5 à 3,5 fois le volume plasmatique.

Ce volume est calculé par les appareils en fonction des paramètres du patient (poids, taille, hématocrite).

### I.4.2- Durée des séances

Les durées varient en fonction des méthodes :

- 2 à 3h en fonction du débit de l'appareil utilisé et du volume de plasma à retirer pour les échanges plasmatiques.
- 3 à 4h pour l'immunoabsorption

### **I.4.3- Fréquence des séances**

Les séances peuvent être quotidiennes à mensuelles en fonction de la molécule cible et de sa cinétique.

### **I.4.4- Anticoagulation**

Elle est obligatoire pour toutes les techniques car il y a passage par une circulation extra corporelle. On peut utiliser de l'héparine mais à haute dose pour palier à l'éventuelle perte dans le plasma filtré (bolus de 2000 à 5000 U puis 300 à 1200 U/h). Ce sont des doses plus hautes que pour l'hémodialyse. En cas de risque hémorragique sévère, l'alternative est d'utiliser une anticoagulation séquentielle du circuit par du citrate. Dans cette situation, il est nécessaire d'administrer du calcium afin de limiter le risque d'hypocalcémie induite par le citrate [11].

### **I.4.5- Solutés de substitution [1 ; 3 ; 15]**

Les solutés de substitution ne sont utilisés que pour l'échange plasmatique, c'est-à-dire pour les méthodes non spécifiques. Ils peuvent être aussi nécessaires lors de DFPP en quantité plus ou moins importante suivant le deuxième filtre utilisé.

Un mélange d'albumine à 4 ou 5% (AMM) et de NaCl à 0,09% ou de l'HEA (hydroéthylamidon, colloïde de synthèse), à 50/50 ou à 2/3-1/3, est préféré pour diminuer le risque d'hypotension.

Le Plasma frais congelé (PFC ou FFP) n'est utilisé que pour traiter le purpura thrombotique thrombocytopénique ou lorsqu'il existe un risque hémorragique important car il possède un risque d'œdème pulmonaire.

D'autres solutés peuvent être utilisés mais, ils n'ont pas démontrés d'avantages supplémentaires.

**Tableau VII.** Comparaison des deux principaux solutés de substitution en plasmaphérèse [5 ; 14]

Soluté de Substitution Paramètres de comparaison	Albumine à 5% dans une solution saline	Plasma frais congelé
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de transmission virale</li> <li>- Réactions rares</li> <li>- Même produit pour tous les patients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de perte des facteurs de coagulation ou des IgG</li> <li>- Remplacement de facteurs défailants</li> </ul>
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perte de facteur de coagulation et des IgG et de protéines plasmatiques</li> <li>- Hypokaliémie</li> <li>- Hypotension</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Problèmes liés à l'utilisation de citrate (hypocalcémie, alcalose métabolique)</li> <li>Réactions anaphylactiques/transfusionnelles               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Transmission virale</li> <li>- Nécessité de compatibilité sanguine</li> </ul> </li> </ul>

## I.5- Paramètres d'élimination de substances par plasmaphérèse

Les facteurs d'élimination des molécules par plasmaphérèse peuvent être classés en 3 catégories :

- Les facteurs liés à la technique utilisée : centrifugation, filtration (taille des pores en moyenne de  $0,5\mu\text{m}$ ) spécifique ou non
- Les facteurs liés à la molécule : physico- chimiques (PM, solubilité...), cinétiques (Vd, fixation aux protéines plasmatiques,  $t_{1/2}$ ), métaboliques (clairance)
- Les facteurs liés à la procédure choisie : volume de plasma retiré, durée de la plasmaphérèse, nombre et fréquence des séances

### I.5.1- Paramètres liés à la technique choisie

Les méthodes de plasmaphérèse vont, par définition, éliminer les molécules présentes dans le compartiment plasmatique seulement.

La centrifugation va entraîner l'élimination totale du plasma et ses constituants ainsi qu'une perte importante des thrombocytes, mais elle permet de sélectionner les cellules à extraire (érythrocytes et/ou leucocytes) en fonction de leur poids moléculaire [5].

La filtration va entraîner une élimination relative à la taille des pores des membranes, à la taille de la membrane elle-même. Dans la filtration non sélective, la taille des pores est en moyennes de  $0,5\mu\text{m}$  [7]. Cette taille permet d'extraire tous les composants du plasma. Mais, son rendement est moins bon (20%) que celui de la centrifugation (80%).

Les caractéristiques de la membrane glomérulaire, d'une membrane de dialyse et d'un filtre de TPE sont indiquées dans la figure ci-dessous. Le coefficient de tamisage (concentration du filtrat/concentration du plasma) des molécules de poids moléculaire atteignant un million de daltons est égal à un, impliquant un passage libre des molécules à travers le filtre de plasmaphérèse. L'importance de l'élimination sera fonction de la vitesse du flux sanguin afférent et de la géométrie des filtres. La vitesse de flux utilisé est fixée pour chaque appareil et représente un compromis entre l'efficacité de la filtration, l'accès vasculaire disponible, et les éventuels effets secondaires possibles comme l'hémolyse [7]. Les cinétiques d'élimination sont aussi différentes suivant les méthodes par flux continu ou discontinu [16].

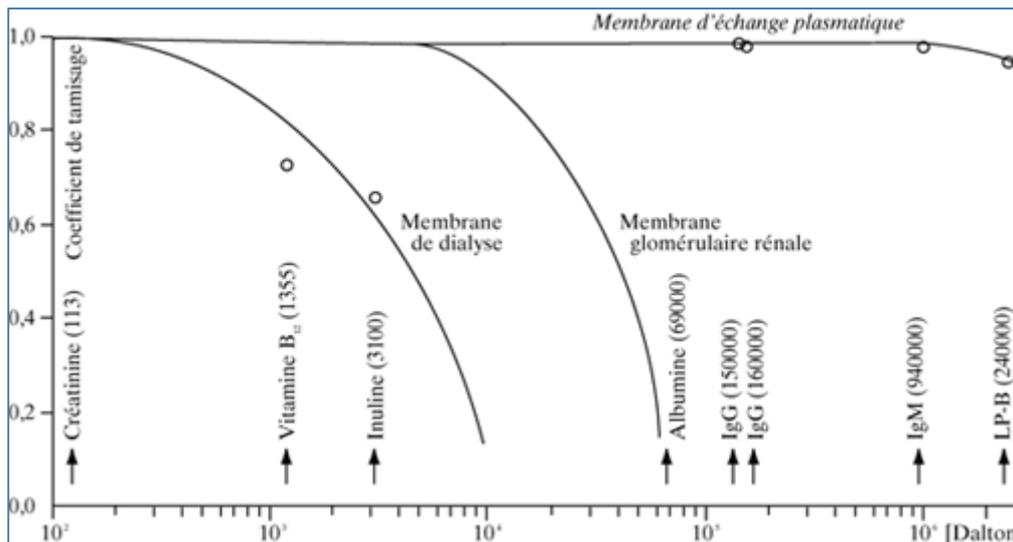


Figure 5. Épuration des composants plasmatiques [7]

Pour les *techniques dites spécifiques*, l'élimination est restreinte à une molécule cible dont il faut connaître les caractéristiques physico-chimiques. Le reste du plasma et de ses constituants peut-être retransmis au patient. Mais, il s'est avéré que ces techniques ne sont pas toujours aussi sélectives et qu'elles éliminent aussi d'autres substances même en ce qui concerne l'adsorption. On retrouve ainsi des pertes d'albumine et IgM avec les colonnes d'immunoabsorption d'IgG. De plus, l'efficacité des filtres et colonnes diminue au cours des séances à cause de la saturation de ceux-ci [17].

La plasmaphérèse par double filtration utilise un deuxième filtre ayant des pores plus petits. Il est choisi en fonction de la taille de la molécule à éliminer ; mais il ne peut pas l'éliminer complètement et une partie retourne donc au patient. Il existe ainsi un coefficient de tamisage propre au deuxième filtre et non égal à 1 [1]. Ce coefficient est, de plus, différent pour chaque filtre utilisé. Pour un même volume traité, la DFPP est donc moins efficace que le TPE.

L'analyse des résultats des publications doit être prudente, considérant la méthodologie utilisée [5].

### I.5.2- Paramètres liés à la molécule

Les propriétés des molécules à éliminer sont les premières à être prises en compte car ce sont elles qui vont permettre de déterminer les conditions, le nombre et la fréquence de la thérapie. Les facteurs moléculaires à prendre en considérations sont principalement [1] :

- Le poids moléculaire
- Le volume de distribution
- Le taux de fixation aux protéines plasmatiques
- Le temps de demi-vie

Le poids moléculaire est le facteur important pour l'élimination par centrifugation mais également par filtration comme vu ci-dessus.

Pour la centrifugation, les substances se séparent et se disposent les unes en dessous des autres suivant leurs poids. Il faut ensuite éliminer une des couches en fonction du poids de la molécule à extraire, mais souvent ces couches n'ont pas de limites supérieures et inférieures nettes ce qui entraîne l'élimination d'autres composants.

Dans la filtration, les substances dont la taille est plus faible que celle des pores de la membrane passeront en totalité à travers celle-ci. Ainsi, les immunoglobulines et les fragments du complément, ayant des poids moléculaires inférieurs à 1 million de Daltons, sont épurés par filtration ; il en est de même pour les facteurs de l'hémostase.

Le poids moléculaire représente le facteur clé pour déterminer l'efficacité de l'extraction d'une séance unique de plasmaphérèse thérapeutique.

Le volume de distribution  $V_d$  est le deuxième facteur moléculaire le plus important.

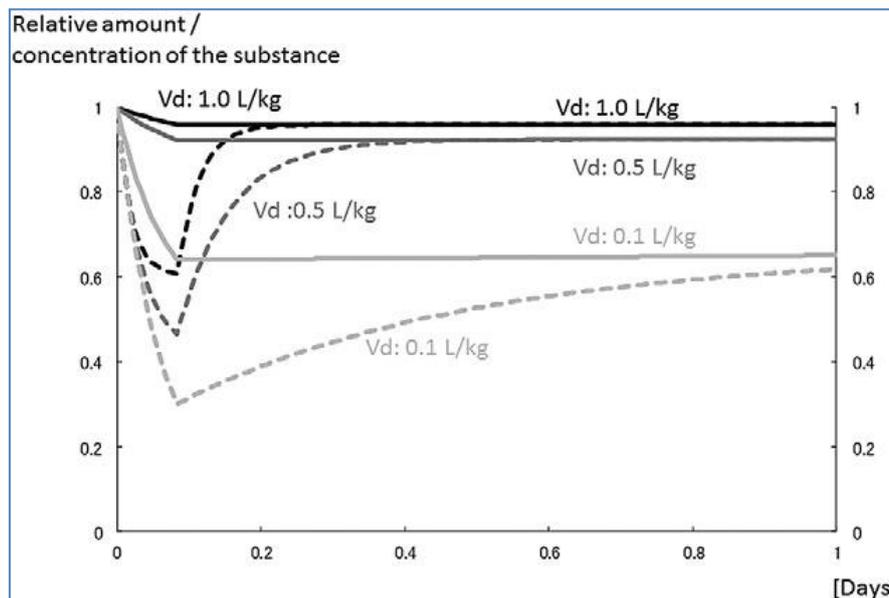
Le volume de distribution est calculé suivant l'équation :

$$V_d \text{ (L/Kg)} = Q/C$$

avec Q la quantité totale de la substance dans le corps et C sa concentration plasmatique [1 ; 2]. Plus le volume de distribution est important plus la fraction présente au niveau du plasma est faible.

Il est conditionné en partie par la solubilité de la molécule et par le taux de fixation aux protéines plasmatiques. Les molécules liposolubles ont tendance à avoir un taux de distribution plus important au niveau des tissus et donc un volume de distribution plus important. Elles ont une fraction moindre présente au niveau du plasma et donc éliminable par plasmaphérèse. Les molécules ayant un taux de fixation aux protéines plasmatiques faible peuvent également plus facilement se distribuer au niveau tissulaire.

La figure ci-dessous représente les effets du volume de distribution sur la concentration plasmatique et la quantité corporelle totale pendant une séance de purification du sang [1].



**Figure 6.** Effets du volume de distribution sur l'efficacité de la plasmaphérèse [1]

Les lignes pleines représentent la quantité totale corporelle et celles en pointillés la concentration dans le plasma. Les différentes nuances de gris correspondent aux différents volumes de distribution.

Quand le volume de distribution est faible, la proportion de substance éliminée est plus importante que quand le volume de distribution est grand. De plus, on observe un retour aux valeurs initiales des concentrations plasmatiques d'autant plus rapide que le volume de distribution est grand. Ce retour correspond à la synthèse de la molécule et aussi à un rééquilibrage des concentrations entre les différents compartiments et le plasma pour les molécules endogènes. Mais, pour les molécules exogènes, il ne concerne que la redistribution. Ceci montre bien que les molécules à fort Vd sont plus difficiles à éliminer [1].

Ce facteur va permettre de déterminer l'efficacité, le nombre et la fréquence des séances.

Les molécules se partagent donc plus ou moins entre le plasma et les tissus, on parle de compartiments. Lors d'échanges plasmatiques, les molécules à un compartiment (molécules exclusivement distribuées au niveau plasmatique donc à Vd faible) ont une taux d'élimination de 65% pour un volume extrait égal à 1 volume plasmatique et de 80% pour un volume extrait de 1,5 fois le volume plasmatique total et la courbe d'élimination suit une équation exponentielle :

$$Y/Y_0 = e^{-kx}$$

avec  $Y$  la concentration final de la substance dans le plasma,  $Y_0$  sa concentration initiale et  $x$  le nombre de fois que le volume de plasma du patient est échangé. L'efficacité diminue donc avec l'augmentation du volume de plasma éliminé [6].

Pour les molécules à deux compartiments (se distribuant au niveau plasmatique mais aussi au niveau extravasculaire), on observe un rebond des concentrations à la fin des séances de plasmaphérèse. Les concentrations finales pouvant même être plus élevées que les valeurs initiales (ex des IgG) [6]. Ceci est dû à un rééquilibrage des concentrations intra et extravasculaires de la substance [3 ; 6]. Cela implique également que les dosages effectués dans le plasma après les séances ne sont pas représentatifs de la quantité de substance éliminée. Pour connaître exactement cette quantité il faut par exemple doser la substance directement dans le plasma retiré lors de TPE. Ainsi, les IgM qui sont à 75% au niveau intravasculaire sont éliminés à 90% en deux séances de TPE alors que les IgG qui ne sont présents qu'à 45% au niveau intra vasculaire sont éliminés à 90% au bout de 5 séances car il existe un phénomène de rebond [5].

Le poids moléculaire et le volume de distribution sont les facteurs qui vont le plus influencer l'efficacité de l'élimination des substances lors d'une séance unique de plasmaphérèse.

La fixation aux protéines plasmatiques est également un facteur important. Lors d'un échange plasmatique, le plasma et ses constituants (dont les protéines) sont éliminés, il en est donc de même pour les molécules qui y sont fixées. Le taux de fixation est fonction de la solubilité des molécules, de leur affinité chimique, de la concentration en protéines et en molécules, du nombre de récepteurs disponibles... Ce facteur est surtout important pour les molécules exogènes telles que les médicaments.

Les molécules possédant un taux de fixation aux protéines plasmatiques important et un volume de distribution faible sont donc plus présentes au niveau plasmatique et sont ainsi plus aptes à être éliminées de façon par la plasmaphérèse [2].

La demi-vie des substances pathogènes va influencer sur l'efficacité et la fréquence des séances également. Pour les molécules synthétisées par l'organisme, la vitesse de synthèse joue sur la fréquence des séances. Ce taux de synthèse est à relier à la demi-vie de la molécule, les molécules à demi-vie courtes ont un taux de synthèse plus important que celles à demi-vie longue et retrouveront donc leurs valeurs initiales plus rapidement. Ceci impliquera des séances plus rapprochées pour les molécules à demi-vie courte pour qu'elles puissent être en faible quantité au niveau plasmatique. Pour les substances endogènes non pathogènes, cette demi-vie déterminera le retour aux valeurs initiales. Ainsi, certaines cytokines ou facteurs de coagulation retrouvent rapidement leur valeur initiale après une plasmaphérèse alors qu'il faut plus de temps pour les IgG et l'albumine [1].

Le métabolisme de la molécule est aussi à prendre en compte. Pour les molécules administrées, il faut savoir quels sont les métabolites actifs, leur vitesse de formation et d'élimination soit directe soit par catabolisme. La clairance corporelle de la molécule (rénale et hépatique) rentre donc en compte. On peut comparer la clairance corporelle à la l'élimination engendrée par la plasmaphérèse elle-même. Pour les molécules exogènes, la demi-vie reflète donc la clairance endogène qui pourra être comparée à la demi-vie pendant la plasmaphérèse pour évaluer la clairance spécifique de celle-ci et en déterminer l'efficacité.

La demi-vie reflète principalement la vitesse de synthèse pour les molécules endogènes et la vitesse d'élimination pour les molécules exogènes.

Le volume de distribution, comme vu précédemment, implique une notion de compartiments. Mais, des molécules exogènes ayant le même Vd et la même demi-vie ne reviendront par forcément à la même vitesse à leur concentration plasmatique initiale après une séance de plasmaphérèse ; cela dépend de l'affinité tissulaire et du coefficient de diffusion entre les différents compartiments. Ce dernier étant lié à la différence des concentrations entre les compartiments, il explique en partie les phénomènes de redistribution/rebond. Quand la redistribution est rapide, la quantité disponible lors d'une prochaine séance est plus importante et la quantité corporelle totale de la substance diminue rapidement après quelques séances. Au contraire, quand elle est lente, les concentrations plasmatiques peuvent diminuer de façon importante après des séances répétées sans que cela n'affecte réellement la quantité totale corporelle [1]. De plus, pour une molécule ayant une vitesse de diffusion très rapide des différents compartiments vers le compartiment plasmatique, la redistribution peut commencer pendant la séance de plasmaphérèse, augmentant ainsi l'élimination [16]. Souvent, les molécules de taille importante ont des vitesses de diffusion plus faibles.

La demi-vie et l'affinité tissulaire sont des facteurs qui affectent surtout la fréquence des séances [1]. Il est donc possible d'éliminer certaines molécules en fonction de leur demi-vie en ajustant la fréquence des séances.

Le poids moléculaire est le premier paramètre d'élimination, mais la littérature montre que le volume de distribution et le taux de fixation aux protéines plasmatiques sont des facteurs aussi importants pour évaluer l'efficacité d'une séance de plasmaphérèse. Mais lors de plusieurs séances, le métabolisme des molécules et notamment leur demi-vie et les phénomènes de redistribution sont également à prendre en compte pour déterminer la fréquence et le nombre de séances nécessaires.

### **I.5.3- Paramètres liés au protocole mis en place**

Différents paramètres vont ici encore influencer le taux d'élimination de la plasmaphérèse [6 ; 18 ; 19].

Le nombre de séances et leur rythme (fonction de la synthèse endogène, de la clairance corporelle, de la demi-vie...) sont à adapter en fonction de la molécule ciblée et de ses propriétés.

Plus le nombre d'échange et/ou la fréquence sont importants et plus l'élimination engendrée est importante.

La durée des séances influe aussi sur la quantité de molécule éliminée. Ainsi, pour des molécules qui ne sont pas distribuées qu'au niveau plasmatique, il est possible que les phénomènes de redistribution débutent avant la fin de la séance si leur vitesse de diffusion est importante.

Le volume sanguin traité lors d'une séance va évidemment conditionner la quantité de substance éliminée. Plus il est important, plus l'élimination est importante. Mais, la relation entre le volume traité et le taux d'élimination suit une courbe exponentielle, il existe donc une limite à partir de laquelle l'augmentation du volume traité n'entraîne plus qu'une moindre augmentation du taux d'élimination de celle-ci [16].

L'anticoagulation et notamment le volume utilisé est un dernier paramètre. En effet, une partie va diluer le plasma retiré lors d'EP mais une partie va aussi vers le patient et ce volume sera à retirer du calcul du volume de substitution pour les échanges plasmatiques ou entraînera une dilution sanguine lors de plasmaphérèses spécifiques.

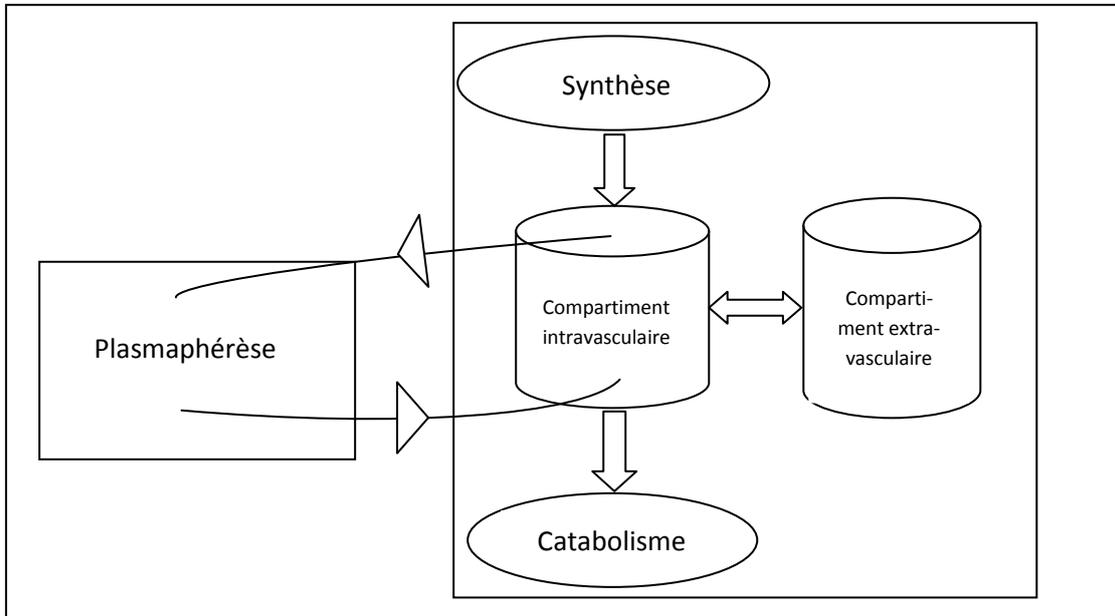
En ce qui concerne les échanges plasmatiques, deux autres paramètres sont très importants, le volume de plasma retiré et le soluté de substitution.

Le volume de plasma retiré est un premier paramètre. En pratique, il est en moyenne de 1,5 fois le volume plasmatique du patient pour pouvoir retirer 60 à 70% d'une substance à un compartiment et limiter au maximum les effets secondaires. Mais, pour une séance unique de plasmaphérèse retirant 1, 1,5 et 2 volume de plasma, on retire respectivement environ 63, 78, et 86% de tous les solutés du plasma. Plus le volume retiré est important, plus la quantité de molécule à extraire sera importante, mais il existe un plafond autour de 1,5 volume plasmatique après lequel l'efficacité n'augmente que très peu car l'élimination suit une loi exponentielle et un peu aussi à cause de la dilution par le soluté de substitution. Il faut savoir qu'une bonne partie du soluté va également passer par le circuit extracorporel. Au final, dans la poche de plasma retiré il n'y a pas que le plasma, il y a également une partie du soluté de substitution et de l'anticoagulant.

Le soluté de substitution choisi est un dernier paramètre qui en faisant varier la concentration en protéines plasmatiques va pouvoir jouer sur la fixation des molécules. Une diminution des protéines va entraîner une diminution de la fixation et donc une plus grande disponibilité des molécules pour leur catabolisme et leur élimination rénale ou hépatique mais également pour leur activité [8]. Son volume est également important, il est le plus souvent isovolumétrique au volume de plasma retiré.

#### **I.5.4- Discussion**

Le nombre de paramètres pouvant influencer l'efficacité des méthodes de plasmaphérèse thérapeutique est très important. Les études cinétiques sont donc très complexes et il n'existe pas de modèle cinétique et d'équations simples permettant de donner une évaluation fiable de l'efficacité de ces méthodes d'épurations. De nombreuses équations existent mais elles possèdent toutes des limites et ne peuvent pas intégrer tous les paramètres. De plus, les valeurs de tous les facteurs ne sont pas connues, faussant leur utilisation [16].



**Figure 7.** Schéma des différents compartiments lors d'une plasmaphérèse pour un modèle cinétique à un compartiment [9]

## I.6- Indications, contre-indications

Plusieurs facteurs sont à considérer avant de prescrire des séances de plasmaphérèse [1 ; 9] :

- Les propriétés des substances pathogènes (poids moléculaire, volume de distribution, compartiments de diffusion, taux de production endogène...)
- Le protocole à mettre en place (volume de plasma retiré, durée et fréquence des séances)
- L'état médical du patient et notamment l'absence de contre-indication (infections, hémorragie...)

Les conditions pour qu'une substance pathogène soit une indication sont [7 ; 20] :

- La substance à éliminer est toxique de manière aiguë, son élimination résiste aux autres traitements, il faut l'éliminer rapidement
- La molécule est surtout distribuée dans le secteur extra cellulaire (volume de distribution faible)
- Elle a une demi-vie assez longue pour que l'extraction par plasmaphérèse soit intéressante devant l'élimination endogène pour les molécules exogènes ou que son taux de production endogène soit bas pour les molécules endogènes
- La molécule est trop volumineuse pour être éliminée par dialyse ou hémofiltration

Depuis les années 70, diverses indications ont été testées et souvent en traitement de « dernière chance ». Aujourd'hui, elles se recentrent sur certaines pathologies pour lesquelles des études randomisées bien conduites ont été réalisées [11].

## **I.6.1- Indications [1 ; 6]**

Les indications peuvent être classées de différentes manières :

- en fonction du mécanisme d'action mis en jeu et des substances éliminées [4 ; 5 ; 9]
- selon la classification de l'American Society For Apheresis qui est basée sur l'efficacité et les résultats de la littérature

### **a) Classification en fonction du mécanisme d'action et des substances éliminées**

- Pathologies causées par des facteurs immunologiques

#### **Elimination d'anticorps (Ac) :**

- Syndrome de Goodpasture (Ac anti-membrane basale glomérulaire) : en cas d'hémorragies intraalvéolaires
- Myasthénie grave (Ac antirécepteur à l'acétylcholine)
- Dermatite herpétiforme
- Hémophilie avec anticorps anti facteurs VIII
- Transplantation de moelle osseuse
- Syndrome de Guillain-Barré (ac anti myéline)
- Vasculite à ANCA
- Rejet de greffe (Ac anti-HLA)
- Syndrome d'hyperviscosité plasmatique : Waldenström, Dysglobulinémies à IgM
- Cryoglobulinémie
- Thrombocytopénie induite par l'héparine
- Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) et Purpura thrombocytopénique idiopathique

#### **Elimination des complexes immuns :**

- Lupus érythémateux systémique/disséminé
- Glomérulonéphrite (extracapillaires : en cas de formes initialement graves ou d'échec du traitement immunosuppresseur.)
- Anémie hémolytique auto-immune

#### **Elimination d'autres substances supposées être immunologiques :**

- Polyarthrite rhumatoïde
- Sclérose en plaque (probablement due à des anticorps)

- Pathologies causées par d'autres facteurs :

#### **Elimination de facteurs pathogènes :**

- Hypercholestérolémie familiale
- Asthme et hypertension non contrôlés
- Polyneuropathies récidivantes
- Myélome
- Toxicologie : intoxications (molécules à volume de distribution faible et fixation aux protéines plasmatiques importante) médicamenteuses ou non

#### **Enrichissement en certains facteurs :**

- Microangiopathies thrombotiques : PTT Purpura thrombocytopénique thrombotique, SHU Syndrome hémolytique urémique (anémie microangiopathique MMC : indication non établie et sans effet sur insuffisance rénale aiguë), Purpura thrombocytopénique idiopathique
- Hypogammaglobulémie

Les indications ont donc bien pour but principal l'élimination de substances pathogènes notamment immunologiques. Différents mécanismes peuvent également être mis en jeu dans l'efficacité de ce traitement pour certaines pathologies comme le PTT ou l'élimination de facteurs pathogène et l'enrichissement en facteurs défaillants sont bénéfiques.

#### **b) Classification de L'ASFA**

L'American Society for Apheresis donne une classification en fonction des recommandations de traitement par plasmaphérèse ("Guideline of the use of therapeutic Apheresis in clinical practice"). Les indications sont regroupées en quatre catégories en fonction des résultats de la littérature [21]:

- Catégorie I : la plasmaphérèse est acceptée en traitement de première ligne, il existe des études bien menées sur le sujet
- Catégorie II : la plasmaphérèse peut être utilisée comme traitement additionnel
- Catégorie III : les études ont données des résultats contradictoires, la décision de traitement doit être individualisée
- Catégorie IV : la plasmaphérèse a été démontrée comme inefficace

Ce guide est un document de référence en France en ce qui concerne les indications.

**Tableau VIII. Classification de 2012 de quelques indications de la plasmaphérèse en fonctions des recommandations [6]**

<b>Catégorie I: Fortement recommandé</b> <b>GRADE 1A:</b> documentation de haute qualité <b>GRADE 1B:</b> documentation de qualité modérée <b>GRADE 1C:</b> documentation de basse ou très basse qualité	
<b>Rénal</b> Glomérulonéphrite à ANCA Syndrome de Goodpasture Rejet de greffe	<b>Neurologique</b> Syndrome de Guillain-Barré Polyneuropathie demyélinisante chronique idiopathique (CIDP) Myasthenia gravis Polyneuropathies paraprotéïnémiques (IgG/IgA; IgM)
<b>Hématologique</b> Purpura thrombotique thrombocytopénique (TTP) Hyperviscosité des gammopathies monoclonale	<b>Maladies autoimmunes</b> Cryoglobulinémie (sévère, symptomatique)
<b>Catégorie II: Faiblement recommandé</b> <b>GRADE 2A:</b> documentation de haute qualité <b>GRADE 2B:</b> documentation de qualité modérée <b>GRADE 2C:</b> documentation de basse ou très basse qualité	
<b>Renal</b> ABO incompatible kidney transplantation	<b>Neurologique</b> Encéphalomyélite chronique focal (Rasmussen) Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton Sclerose multiple Neuromyéélite optique (syndrome de Devic)
<b>Hématologique</b> Alloimmunisation chez la femme enceinte	<b>Autoimmune</b> Syndrome Catastrophique anti-phospholipide Cryoglobulinémie (secondary to HCV) Incompatibilité ABO Anémie hémolytique autoimmune
<b>Empoisonnement/overdose</b> Empoisonnement par des champignons	

### I.6.2- Contre-indications [13]

On retrouve certaines contre-indications, suivant la littérature, elles ne sont donc pas forcément absolues :

- Etats infectieux
- Saignements importants
- Utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC (selon certaines publications [1 ; 4])

### **I.6.3- Mécanismes d'action**

L'action principale est donc l'élimination de substances pathogènes mais la plasmaphérèse possède également d'autres modes d'action [5 ; 6 ; 22]:

- Effet hémorhéologique [7]
- Action sur l'immunité cellulaire : immunomodulation (amélioration de la capacité d'épuration des monocytes, stimulation lymphocytaire)
- Administration, grâce au soluté de substitution, de molécules faisant défaut.

### **I.6.4- Applications en toxicologie [23 ; 24]**

Comme vu plus haut, l'American Society for Apheresis classe certains empoisonnements ou overdoses en catégorie II, c'est-à-dire pouvant être traités par plasmaphérèse en 2<sup>e</sup> intention. Depuis les années 70, les publications médicales reportent bien que la plasmaphérèse puisse affecter les quantités systémiques d'une grande variété de molécules, elle est alors utilisée en traitement de dernier recours dans les intoxications sévères. La plupart de ces publications sont des rapports de cas, comportant au maximum une dizaine de patients, étudiant en particulier les effets de la plasmaphérèse lors de surdosage.

Alors que l'hémodialyse est la meilleure méthode pour les substances hydrosolubles et dialysables comme le méthanol, d'autres intoxications, comme par le phénobarbital, sont traitées préférentiellement par hémoperfusion. Il reste alors une troisième catégorie de substances, fortement fixées aux protéines plasmatiques et donc non éliminées par ces techniques. Dans ces cas, la plasmaphérèse semble une option intéressante [6 ; 23].

## I.7- Conséquences et Effets secondaires

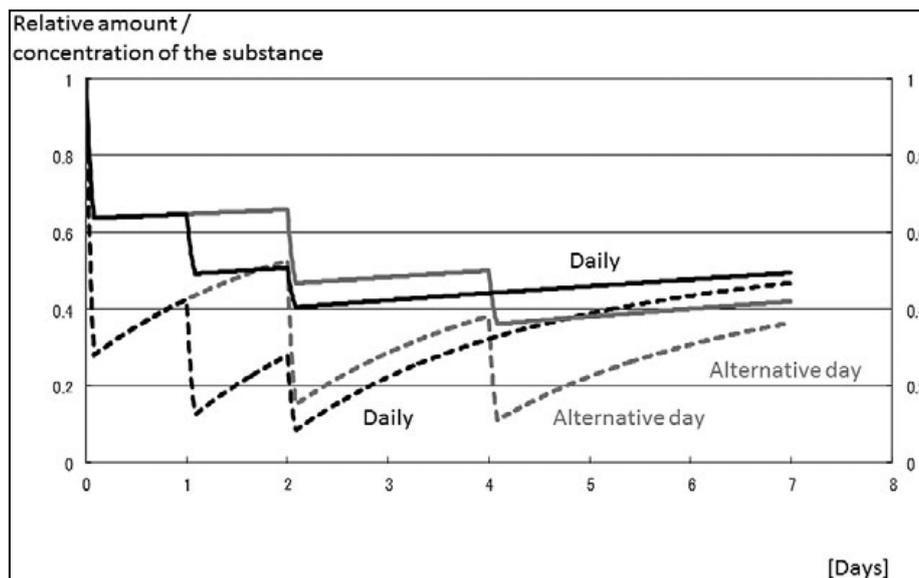
De nos jours la plasmaphérèse est une procédure relativement sûre avec un taux de complications inférieur à 5% [6].

Lors des plasmaphérèses non spécifiques, le plasma avec tous ses composés est éliminé d'où une diminution globale des molécules circulantes [4 ; 7 ; 11]:

- Les immunoglobulines et protéines de l'inflammation. Après une séance de plasmaphérèse, les taux d'immunoglobuline et du complément (C3, C4, CH50) diminuent à 30-50%. Si les échanges se font quotidiennement, ces taux sont inférieurs à 8 % des taux initiaux, après 10 jours.

Les IgM sont à 76% intravasculaires et ont une cinétique à un compartiment ce qui pourrait en faire une référence pour l'élimination lors de PP.

Les IgG ont un modèle cinétique bicompartimental avec un phénomène de rebond des concentrations plasmatiques après PP mais avec des séances trop rapprochées leur concentration totale peut rapidement diminuer [1].



**Figure 8.** Effets de la plasmaphérèse sur l'élimination des IgG [1]

Les lignes pleines représentent la quantité corporelle totale et les pointillés la concentration plasmatique. Les lignes noires correspondent à un traitement par plasmaphérèse quotidiennement alors que les lignes grises sont pour un traitement avec des séances un jour sur deux.

Des plasmaphèreses quotidiennes peuvent diminuer, à la fois, les concentrations plasmatiques et la quantité totale corporelle plus rapidement que des séances réalisées un jour sur deux. Concentration plasmatique et quantité totale corporelle en IgG peuvent être diminuées plus efficacement avec des séances un jour sur deux. Lorsque le cas d'un patient nécessite des séances assez rapprochées, une supplémentation par FFP ou immunoglobulines intraveineuses doit être envisagée [1].

Les EP induisent une stimulation lymphocytaire et monocytaire avec risque de phénomène de rebond. Ceci impose, dans les « indications immunologiques » de coupler les échanges plasmatiques avec un traitement immunosuppresseur [11].

- *Les facteurs de coagulation*, notamment la prothrombine et le fibrinogène. Au décours immédiat de la plasmaphérese, le taux de prothrombine est abaissé d'environ 30 %, et il ne retournera qu'à 66% de sa valeur normale en 72h. Ces facteurs retrouvent leur valeur normale 1 à 2 jour après les séances de plasmaphérese. L'élimination est d'autant plus importante que le nombre de séance est important et que l'intervalle entre celle-ci est faible ; on observe donc en pratique régulièrement des diminutions du fibrinogène lors de PP quotidiennes.

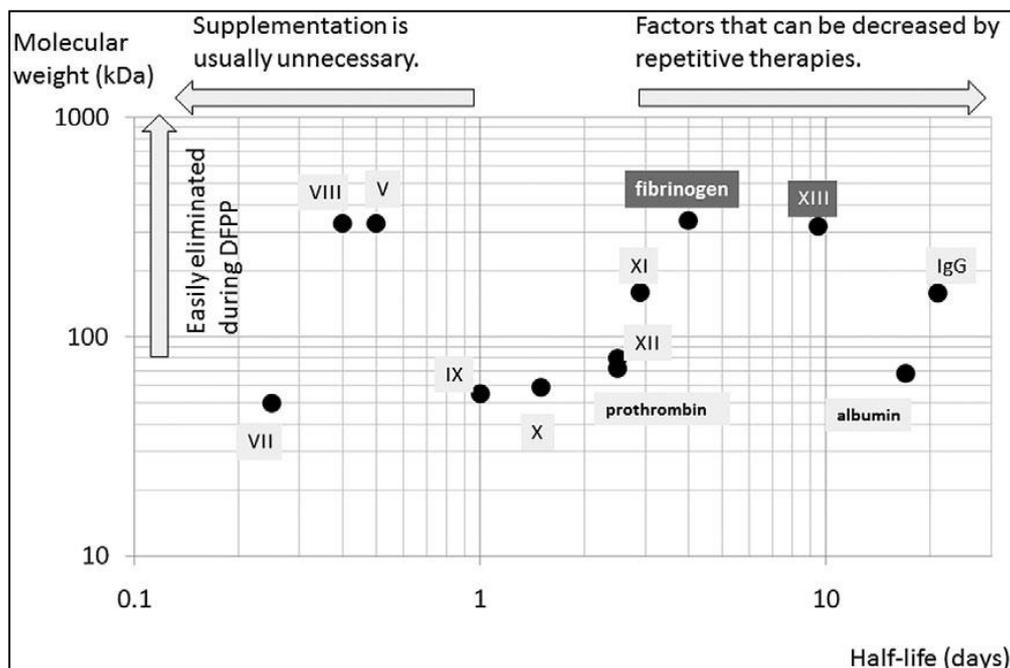


Figure 9. Demi-vie et poids moléculaires des facteurs de coagulation. [1]

Plusieurs facteurs de coagulation ont un poids supérieur ou égal à celui de l'albumine et sont éliminés par plasmaphérèse par double filtration. La demi-vie du fibrinogène et du facteur XIII sont longues si bien que des séances répétées et suffisamment rapprochées peuvent diminuer fortement les quantités de ces facteurs.

La plupart des facteurs de coagulations ont un poids supérieur à celui de l'albumine d'où leur élimination. Ces pertes nécessitent un monitoring de la coagulation pendant les séances. Lorsqu'un patient nécessite des séances assez rapprochées pour entraîner une perte importante de fibrinogène et de facteur XIII, une supplémentation peut être envisagée ainsi que l'utilisation de plasma frais congelé [1].

On retrouve également dans les molécules circulantes éliminées :

- les protéines plasmatiques et surtout l'albumine, d'où le besoin de substitution par de l'albumine également.
- Les pseudo-cholinestérases (diminution du métabolisme de certains médicaments, prolongation du temps de blocage neuromusculaire)

Ces pertes entraînent des risques principalement infectieux, hémorragiques et hypovolémiques.

L'élimination non voulue de ces molécules concerne principalement les techniques non spécifiques et n'est pas le seul effet secondaire attendu. Les complications liées à toutes les méthodes peuvent être classées de différentes façons [5 ; 11]. Le tableau suivant en est un exemple.

**Tableau IX.** Classification des complications des séances de plasmaphérèse

Type de complication	Manifestations cliniques	Conduite à tenir
Complications liées aux accès vasculaires (cathéter central utilisé pour les méthodes par filtration)	Pneumothorax, embolie gazeuse, hémorragie, thrombose ou fistule artério-veineuse.	Surveillance des fonctions vitales
Complications métaboliques	Dues au citrate: Hypocalcémie (paresthésie, crampes, troubles cardiaques). Alcalose si insuffisance rénale ou acidose si insuffisance hépatique	Palier par l'administration systématique de calcium.
	Variations de volémie et de pression oncotique avec hypotension par hypovolémie ou réaction vasovagale (CI des IEC qui potentialise le risque), hémodilution avec hypokaliémie, hypophosphatémie.	Nécessité d'un contrôle de l'équilibre acido-basique.
Complications liées à des troubles de la coagulation	Hémorragie par perte des facteurs de la coagulation et Thrombose par perte de l'antithrombine III si utilisation que d'albumine en soluté de substitution.	Mais normalisation normalement en 48h suivant la capacité de synthèse du foie. Besoin d'administration de plasma frais congelé si plasmaphérèse répétée.
	L'héparine utilisée pour l'anticoagulation dans le circuit peut entraîner des troubles de la coagulation.	Surveillance des paramètres de coagulation.
Complications infectieuses	Liées à la perte des immunoglobulines et du système du complément ou à la contamination des produits de substitution (PFC).	La plasmaphérèse est souvent associée à un traitement immunosuppresseur. Surveillance du patient.
Complications allergiques	Urticairre, fièvre, bronchospasme, hypotension, choc anaphylactique, notamment avec le PFC ou lié au filtre	Possibilité de prémédication par anti H2 et corticoïdes.

Ces risques sont minimisés par le biais d'administration appropriée d'un volume suffisant en soluté de substitution et du soluté adéquat mais aussi d'administration pré et post plasmaphérèse de calcium, d'antibiotiques ou même d'immunoglobulines, et le monitoring des différents constituants du sang et facteurs vitaux. Au final, les risques sont aujourd'hui très faibles et concernent principalement des variations de la calcémie et de la volémie.

Une dernière complication n'a pas été citée : la perte de médicaments [4 ; 24].

La plasmaphérèse notamment non spécifique, est utilisée dans des cas d'intoxications médicamenteuses. L'European Renal Association et l'European Dialysis and Transplant Association considère la plasmaphérèse efficace dans les intoxications par antidépresseurs tricycliques, vérapamil et diltiazem, carbamazépine, théophylline et métaux lourds [23]. La ceftriaxone, ceftazidime, tobramycine, cisplatine, vincristine, diltiazem, verapamil, propranolol, rituximab, IFN alfa sont considérés comme étant significativement éliminés par le département de néphrologie de Bruxelles [5]. L'American Society of Hematology s'accorde sur les mêmes principes actifs [6]. Il est alors recommandé pour ces molécules de les administrer après la plasmaphérèse ou d'administrer des doses supplémentaires.

Bien que certains médicaments soient identifiés comme étant significativement éliminés, les études pharmacocinétiques des médicaments lors d'échange plasmatique restent limitées et il ne semble pas avoir de réel consensus sur l'impact de cette technique d'épuration sur la disponibilité des médicaments pris en même temps à dose thérapeutique et leur pharmacocinétique [25].

## **PARTIE II)**

# **CONSEQUENCES DE LA PLASMAPHERESE THERAPEUTIQUE SUR L'ELIMINATION DES MEDICAMENTS**

La plasmaphérèse a été et est utilisée en toxicologie dans certains cas de surdosage de médicaments, ce qui montre bien que cette technique est capable d'entraîner l'extraction de médicaments contenus dans le sang [8 ; 9]. Cette perte est reportée comme complication dans certaines publications car entraînant la nécessité d'éventuelles doses supplémentaires. Mais, le nombre d'études contrôlées évaluant l'élimination des médicaments pendant les séances de plasmaphérèse est limité et bien souvent il ne s'agit que de rapports de cas [22 ; 25 ; 26]. La plupart des publications concernent des échanges plasmatiques car il y a utilisation de soluté de substitution. Il s'agit aussi de la méthode la plus à risque d'élimination et la plus utilisée. Les méthodes de plasmaphérèses thérapeutiques spécifiques ont un risque d'élimination beaucoup moins important mais elles entraînent aussi des perturbations sanguines pouvant modifier la cinétique des médicaments.

La littérature s'accorde à dire que les médicaments les plus susceptibles d'être éliminés par les séances de TPE sont ceux avec un volume de distribution faible (inf. à 0,2L/Kg) et un taux de fixation aux protéines plasmatiques important (sup à 80%) [23 ; 24].

Les médicaments sont donc divisés en trois groupes pour la suite de ce travail :

- Ceux ayant un Vd faible et un fort taux de fixation aux protéines plasmatiques (inf. à 0,2L/Kg et sup à 80%) susceptibles d'être significativement éliminés par la plasmaphérèse
- Ceux ayant un Vd important et un faible taux de fixation aux protéines plasmatiques (sup à 3,5L/Kg et inf. à 50%)
- Et les autres

Ce classement permet de voir s'il est possible d'estimer la perte de médicaments sur la seule utilisation de ces deux facteurs.

Au travers de l'étude des différentes publications concernant l'élimination de médicaments par plasmaphérèse thérapeutique et principalement par échanges plasmatiques TPE, ce travail permet de relever les principaux biais à l'estimation de l'élimination par plasmaphérèse (facteurs jouant sur l'élimination ou son estimation mais non pris en compte dans les études) et d'essayer d'émettre des recommandations pour chaque traitement. Un dernier paragraphe listera les biais retrouvés et leurs influences.

En annexe, un tableau regroupe toutes les publications étudiées et leurs résultats, et détaille les facteurs d'élimination les plus importants.

## II.1- Classement des médicaments en fonction de volume de distribution et leur taux de fixation aux protéines plasmatiques

Les études les moins intéressantes ou pertinentes sont regroupées en tableau.

### II.1.1- Médicaments à volume de distribution faible (inférieur à 0,2L/Kg) et fort taux de fixation aux protéines plasmatiques (supérieur à 80%)

Nous retrouvons ici, par ordre alphabétique :

*Tableau X. Médicaments ayant un fort taux de fixation aux protéines plasmatiques et un faible volume de distribution. [20]*

Principe actif	Fixation aux protéines plasmatiques en %	Volume de distribution (L/Kg)
Acide Acétylsalicylique	50-90	0.1-0.2
Céfazoline	80	0.13-0.22
Ceftriaxone	90	0.12-0.18
Cloxacilline	95	0.16
Diclofénac	99	0.12-0.17
Héparine	90	0.06-0.1
Ibuprofène	99	0.15-0.17
Indométacine	99	0.12
Naproxène	99	0.10
Probénécide	85-95	0.15
Streptokinase	?	0.02-0.08
Valproate de Sodium	90	0.19-0.23
Warfarine	97-99	0.11-0.15

#### a) Cardiologie

On retrouve ici essentiellement les héparines de bas poids moléculaire et l'aspirine [26 ; 27 ; 28].

- Aspirine

Une étude sur 6 patients en bonne santé trouve une élimination de 7 à 32% d'une dose d'aspirine de 975mg toutes les 6h. La quantité éliminée était directement mesurée dans le plasma retiré. Il a été noté une diminution de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, laissant penser que des doses supplémentaires pourraient être nécessaires.

Il n'est pas pertinent de conclure sur cette seule étude. De plus, elle comporte quelques biais :

- Courbe de la concentration en fonction du temps réalisée à partir d'échantillons peu nombreux ne permettant pas d'observer d'éventuels phénomènes de rebond
- Utilisation atypique de l'hydroéthylamidon (HEA) pour soluté de substitution pouvant entraîner une modification du volume de distribution de l'aspirine

Cependant, l'aspirine étant un bon candidat à l'élimination par échange plasmatique de par ses valeurs de Vd et fixation aux protéines plasmatiques, il semble pertinent de recommander son administration après les séances.

- Héparines de bas poids moléculaire

Les héparines de bas poids moléculaire voient leur activité diminuer pendant le TPE. Mais, le seul rapport de cas concernant la Daltéparine ne permet pas de conclure sur l'importance de l'élimination et n'indique pas si l'élimination concerne l'HBPM ou son complexe avec le facteur sanguin cible, l'antithrombine III. L'autre problème est que l'effet exact du TPE sur les facteurs de coagulation n'est pas connu et que l'élimination de ceux-ci peut également influencer l'activité de ces traitements.

Les études sur ces principes actifs non pas pu permettre de conclure. Malgré cela ces principes actifs restent de bons sujets à l'élimination par TPE. Il apparaît donc intéressant de mesurer leur activité plus régulièrement chez les patients recevant des séances de PP.

## **b) Anti-infectieux**

On ne retrouve ici qu'un seul antibiotique, la ceftriaxone. Mais, plusieurs études ont été réalisées avec des méthodologies rigoureuses.

- Ceftriaxone [29 ; 30 ; 31]

Deux études de phase II ont été publiées ; lors de ces études la ceftriaxone est administrée à des fins analytiques et non thérapeutiques (le traitement est pris pour l'étude et non pour le traitement d'une infection). Elles comparent l'élimination engendrée chez 2 groupes de patients par 1 séance de plasmaphérèse à 2 différents temps (3 et 15h ; 0 et 6h) de l'administration de l'antibiotique. Les deux études montrent une augmentation de l'élimination au fur et mesure que l'on réduit l'intervalle de temps entre l'administration de la ceftriaxone et le début de la PP. Ceci se voit dans chacune des deux études mais également en recroisant ces études. En effet, l'élimination est plus importante si le TPE se déroule immédiatement après l'administration que 3h après, de même si elle se déroule 6h après au

lieu de 15. Mais seule l'élimination engendrée chez les patients ayant reçus une séance de PP immédiatement après l'administration a été reportée comme étant significative. Dans chacune des deux études, les paramètres liés au protocole étaient similaires pour les deux groupes de patients.

L'une des deux études (0 et 6h), publiée par Fauvelle [29], étudie également l'effet de différentes doses pour un même intervalle de temps donné. Les calculs sont basés sur une courbe de la concentration en fonction du temps tracée à partir de 4 échantillon de sang à T0, T5, T1 et T12h après la fin de chaque administration de ceftriaxone ainsi qu'au début, au milieu et à la fin de la PP et également sur un échantillon du plasma retiré. Il n'y a pas de différence significative au niveau de l'élimination de 1 ou 3 g de cet antibiotique pour un TPE immédiatement après l'administration. Mais il y a une différence d'élimination entre une dose de 1 ou 3g si la PP se déroule 6h après. En effet, une dose de 3g entraîne une saturation des protéines plasmatiques et une augmentation du Vd, d'où une plus faible possibilité d'élimination par PP. L'échange plasmatique se déroulant 6h après l'administration, c'est à dire, après la phase de distribution ( $t_{1/2\alpha}=0,2$  à  $0,7h$ ), c'est pour cela que la fraction d'élimination d'une dose de 3g est plus faible.

L'autre étude (3-15h) de Bakken [30] base également ses conclusions sur le tracé des concentrations en fonction du temps à partir de 5 échantillons sanguins et de celui du plasma retiré. Dans cette étude, les deux systèmes de plasmaphérèse ont été utilisés, la centrifugation et la filtration, et ce, dans les deux groupes.

Un cas de patient ayant la maladie de Lyme a été étudié par Bakken également [31], mais les auteurs concluent par le fait qu'il n'est pas possible de baser ses conclusions que sur un seul cas et que dans d'autres circonstances l'élimination engendrée peut être différente.

### **Biais :**

- Utilisation de techniques différentes dans une même étude
- Etude sur une dose unique pour laquelle le Vd peut être légèrement différent qu'à l'état d'équilibre et utilisation de Vd basé sur la littérature
- Etude utilisant une cinétique à 1 compartiment (0 et 6h) et l'autre une cinétique à 2 compartiments
- Utilisation d'un Vd tiré de la littérature dans la première étude et du Vd spécifique du patient dans la deuxième

### **Conclusion :**

Les conclusions de ces études sont fiables car basées sur le calcul de la courbe d'élimination de la ceftriaxone et la quantité réellement retirée par TPE après l'administration unique d'une dose de cette molécule par voie IV. Ainsi, la dose administrée est égale à la quantité totale corporelle. L'élimination est significative si la plasmaphérèse débute dans les 3h après la

prise, car la phase de distribution n'est pas terminée. Il est donc préférable de mettre cette prise après la PP ou au moins 15h avant ( $=2 t_{1/2}$ ), que l'administration soit IM ou IV. La voie sous cutanée se développe pour ce principe actif, il faudra donc également considérer la biodisponibilité en plus de la demi-vie pour calculer l'intervalle de temps entre les deux traitements. Le seul problème de ces études de phase II est l'administration unique de l'antibiotique. En effet, le Vd peut varier entre l'administration d'une dose unique et plusieurs administrations permettant d'obtenir un état d'équilibre.

### c) Antalgiques, anti-inflammatoires

*Tableau XI. Elimination des antalgiques et anti-inflammatoires à Vd faible et fixation aux protéines plasmatiques importante*

Etudes	Biais	Conclusion des publications	Observations
Diclofénac [18 ; 26] Une étude, comprenant 4 patients	Il manque beaucoup d'information dans la littérature étudiée.	Diminution de 17% de la quantité corporelle totale après une séance d'échange plasmatique dont la procédure à commencer 1h après l'administration d'une dose unique de médicament. Le calcul de la clairance due au TPE a été calculé et représenterait 51% de la clairance totale lors de la procédure.	Il n'est pas possible de conclure sur la base d'une seule étude. Mais, au vue des valeurs de Vd et du taux de fixation, l'élimination peut être significative. Il apparaît donc qu'une administration après les séances semble plus pertinente.

### d) Autres

- Thyroxine [18]

Les trois études retrouvées dans la littérature sont contradictoires.

Un patient en surdosage a bénéficié de deux séances pendant lesquelles deux solutions de substitution ont été utilisées. Ce cas montre une élimination plus marquée avec l'utilisation de plasma frais congelé qu'avec de l'albumine, après dosage dans le plasma retiré. Ceci peut s'expliquer par la présence des globulines de fixation de la thyroxine (T4) dans le plasma frais congelé.

**Biais :**

- Mesure de la concentration dans le plasma dans un cas d'ablation
- Différents substituts de remplacement
- Situation de surdosage ou non et intervalle entre les deux traitements différents

**Conclusion :**

Les études publiées à ce jour ne permettent pas de conclure. En effet, il n'est pas possible de comparer ces rapports car il existe trop de différence dans les protocoles : dosage des concentrations ou de la quantité dans le plasma retiré, durées et volumes éliminés, solutés de substitutions, situation d'équilibre thérapeutique/surdosage.

**e) Conclusion sur les données de la littérature concernant l'élimination des médicaments à faible Vd et taux de fixation aux protéines important par TPE**

Trop peu d'études ont été réalisées et elles ne nous donnent pas assez d'informations, comme la quantité retrouvée dans le plasma retiré notamment, pour pouvoir conclure sur une élimination importante des molécules ayant un faible Vd et un fort taux de fixation aux protéines plasmatiques. Sur quatre médicaments, seulement deux peuvent être classés comme significativement éliminés lors de TPE.

**II.1.2- Médicaments ayant un volume de distribution important (supérieur à 3,5 L/Kg) et un faible taux de fixation aux protéines plasmatiques (inf. à 50%)**

On ne retrouve ici que deux médicaments ayant été étudiés, la digoxine et la zidovudine.

- Digoxine [26 ; 32 ; 33]

Huit études de cas ont été étudiées ; 6 concluent à une élimination non significative et 2 au contraire. On retrouve dans les deux cas au moins une étude utilisant du Fab. Le Fab est un fragment d'anticorps spécifique de la digoxine, permettant de la fixer et de l'éliminer lors de surdosage ou d'intoxication.

Plusieurs études montrent une élimination non significative de la digoxine par TPE, mais une éventuelle élimination lorsqu'elle est fixée par du Fab. De plus, les études étant essentiellement basées sur la diminution des concentrations sanguines, elles sont plus ou moins faussées par les phénomènes de redistribution à partir des tissus. Il semble également que l'élimination puisse être plus importante si les séances débutent dans les deux heures après l'administration, c'est-à-dire pendant la phase de distribution [19].

Keller compare deux méthodes pour la détermination de la quantité perdue par TPE : une basée sur la clairance extracorporelle et l'autre basée sur la quantité réellement éliminée dans le plasma retiré. Il conclut que l'utilisation de la clairance extracorporelle conduit à une surestimation de l'élimination par PP [18].

#### **Biais :**

- Etudes de cas pédiatriques
- Utilisation de traitements concomitants
- Situation de surdosage
- Dosage dans le sang ou la diminution des concentrations post plasmaphérèse n'est pas le reflet de la quantité éliminée car des phénomènes de redistribution à partir des tissus ont lieu.

#### **Conclusion :**

Les cas trouvés ne permettent pas de conclure sur l'importance de l'élimination due à la PP. Mais, ce principe actif étant potentiellement éliminable par PP, il apparaît pertinent de l'administrer après les séances et de le doser. Keller montre dans une de ses publications que les méthodes de calcul permettant l'estimation de l'élimination imputable à la plasmaphérèse ne sont pas équivalentes et que certaines entraînent des surestimations, ici en comparant les concentrations sanguines avant et après séance. D'ailleurs, Keller utilise dans ses articles la dénomination « on » et « off » plasmaphérèse pour toutes les valeurs qu'il calcule et n'approprie pas les valeurs « on » à la plasmaphérèse en elle-même [18].

#### **a) Conclusion sur les données de la littérature concernant l'élimination des médicaments à fort Vd et taux de fixation faible par TPE**

En conclusion, pour ces molécules à fort Vd et faible taux de fixation il n'est pas possible de conclure sur une absence absolue d'élimination par plasmaphérèse.

## II.1.3- Autres

### a) Antalgiques, anti-inflammatoires

*Tableau XII. Elimination des antalgiques et anti inflammatoires par échange plasmatique*

Etudes	Biais	Conclusion des publications	Observations
Paracétamol [18 ; 26] Une étude de phase II	Très peu d'information dans la littérature	Elimination non significative de 4% de la quantité corporelle totale ainsi qu'une clairance de 15% de la Cl totale propre au TPE	S'agissant de la seule étude et au vu des caractéristiques du paracétamol, il est possible que son élimination lors de TPE soit non significative. Mais, il n'est pas pertinent de ce baser sur une seule étude.
Prednisone/ Prednisolone [18 ; 19 ; 26] Une étude de cas de 2 patients	Très peu d'information dans la littérature	Elimination non significative, inférieure à 1% de la dose totale journalière	Les auteurs concluent qu'un protocole différent avec un volume retiré plus important ou un intervalle de temps entre l'administration du médicament et le TPE plus faible pourrait retirer des quantités supplémentaires.

### b) Anti-infectieux

- Ceftazidime [19 ; 34 ; 35]

Une étude de phase II menée sur 11 patients divisés en 2 groupes selon leur degré d'altération rénale (Clairance rénale inférieure ou supérieure à 50mL/min), montre une élimination non significative par TPE, malgré le faible volume de distribution, et dont la différence entre les deux groupes est aussi non significative. Le but de cette étude était de savoir s'il y avait besoin de doses supplémentaires après échange plasmatique en fonction du degré d'altération rénale. La conclusion reste mitigée à cause de considérables et non prédictibles variations de Vd entre les patients. Mais, en étudiant l'importance de l'élimination par rapport à l'intervalle entre l'administration et le début de la séance par PP, l'auteur en conclut que celle-ci est d'autant plus importante que l'intervalle est faible. Il n'y a pas non plus de phénomène de redistribution.

**Biais :**

- Etude sur des patients ayant une fonction rénale altérée
- Dose unique

**Conclusion :**

Les conclusions de cette étude sont fiables car basées sur le calcul de la courbe d'élimination de la ceftazidime et la quantité réellement retiré par TPE après l'administration unique d'une dose de cette molécule en IV. Ainsi, la dose administrée est égale à la quantité totale corporelle. De plus, on connaît le matériel utilisé et tout le protocole est détaillé. La quantité éliminée dans les deux groupes est inférieure à 10% de la dose et donc non cliniquement significative, mais semble reliée au taux de filtration donc au volume de plasma retiré. Cependant, l'étude utilisant une dose unique, on ne peut pas réellement conclure sur les effets réels sur la cinétique de la ceftazidime, qui a de plus des variations de Vd. Les auteurs recommandent une administration au moins 3h avant la PP par voies IM et 2h en IV (soit 2  $t_{1/2}$ ). Cet intervalle entre ses deux voies est dû à différence de temps qu'il faut attendre pour d'obtenir le pic plasmatique par voie IM par rapport à la voie IV.

- Tobramycine [18 ; 26]

Trois études de cas concluent à une élimination significative de la tobramycine par TPE.

Une étude comprenant 2 patients permet une conclusion fiable car basée sur les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la tobramycine propres aux patients, calculés grâce à leur monitoring, et sur le dosage dans le plasma retiré.

Les auteurs du cas concernant un patient de 26 ans avec une TTP recommandent de mesurer la concentration en tobramycine dans les 2h après la PP pour voir s'il y a besoin d'une supplémentation. Mais ce cas comporte de nombreux biais :

- Dosage dans le sang et non dans le plasma retiré.
- Patient ayant une fonction rénale altérée

Le cas du patient de 63 ans est faussé par l'utilisation très proche d'hémodialyse et les phénomènes de redistribution qu'elle entraîne. Mais, Applegate conclut que, le taux de fixation de la tobramycine étant inversement proportionnel à la concentration en cations divalents, la plasmaphérèse, en éliminant ceux-ci, peut affecter la disposition de ce médicament.

Les rapports de cas montrent une diminution des concentrations après PP mais une fraction d'élimination faible. Cela suggère qu'après la phase de distribution, seule une petite fraction de la quantité corporelle totale est présente au niveau plasmatique.

Malgré le peu d'études et le fait qu'elles comportent de nombreux biais, il est recommandé d'administrer la tobramycine après la PP ou au moins 2 demi-vie ( $t_{1/2}$ ) avant ainsi que de doser régulièrement les concentrations plasmatiques pour maintenir des concentrations thérapeutiques.

- Vancomycine [1 ; 16 ; 36]

Cinq publications dont une étude de phase II sont contradictoires mais il manque de nombreuses informations pour pouvoir conclure. Cependant, les rapports de cas basant leur conclusion sur les dosages sanguins concluent à une élimination significative alors que ceux se basant sur la quantité retrouvée dans le plasma extrait concluent à une élimination non significative.

L'étude de phase II a été réalisée chez 12 patients recevant des doses thérapeutiques différentes, selon l'état de leur fonction rénale, pour le traitement d'infections. L'estimation de l'élimination est basée sur le tracé de la courbe des concentrations en fonction du temps grâce à 4 échantillons de sang prélevés à différents moments de l'échange plasmatique et un échantillon du plasma retiré mais également grâce aux échantillons pris pour le monitoring de routine, car ici il ne s'agit pas d'une étude sur une dose unique mais sur un état d'équilibre à des doses thérapeutiques. Les calculs ont été réalisés à partir des valeurs pharmacocinétiques spécifiques à chaque patient. Cette étude conclut donc à une élimination non significative mais note une redistribution de la molécule après le TPE.

**Biais :**

- utilisation de solutés de substitution différents pouvant entraîner des modifications différentes dans la cinétique des médicaments après plasmaphérese.

**Conclusion :**

Au final, seules les informations de l'étude de phase II sont utilisables et concluent à une élimination non significative. Cependant, on recommandera l'administration après PP et de surveiller les concentrations pour rester dans la zone thérapeutique.

**Tableau XIII. Elimination des anti-infectieux par échange plasmatique**

Etudes	Biais	Conclusion des publications	Observations
Aciclovir [18 ; 34 ; 26] 1 étude de phase II sur 3 patients	Peu de biais apparents dans la littérature. Il manque les informations concernant l'appareil utilisé et les méthodes de dosage.	L'élimination par le TPE est non significative. L'analyse est basée sur des échantillons pris pendant l'administration de l'aciclovir et avant et après chaque TPE mais également dans le plasma retiré. Les facteurs pharmacocinétiques calculés pendant la plasmaphérèse sont peu différents des valeurs moyennes sans PP et la diminution de la concentration plasmatique après plasmaphérèse correspondrait à l'élimination endogène normale.	Il n'est pas pertinent de conclure sur une seule étude mais nous reprendrons ses conclusions : administrer après ou au moins 3h avant la plasmaphérèse
Ampicilline [18 ; 26] 1 étude de phase II sur 15 nouveaux nés	Etude sur des nouveaux nés Dosage des concentrations sanguines avant et après	Elimination significative de l'ampicilline par TPE et recommandation de doses supplémentaires (chez les nouveau-nés recevant de l'ampicilline dans les 6 heures avant un TPE, une dose supplémentaire dans les quatre heures après la fin de la séance est nécessaire.)	Les résultats n'étant basés que sur la diminution des concentrations sanguines, cette étude ne permet pas de conclure sur l'élimination de l'ampicilline par TPE.
Amphotéricine B non liposomale [37] 1 patiente en surdosage	Utilisation d'hémodialyse en même temps Nombreux autres traitements Situation de surdosage	Les auteurs ne concluent pas sur l'importance de l'élimination due au TPE car il y a trop de biais. Ils concluent qu'un échange réalisé le plus vite possible lors d'une intoxication peut diminuer la morbidité et la mortalité causées par la toxicité de l'amphotéricine B.	Il n'est pas pertinent de conclure sur cette seule étude.
Céfépime [26] 1 étude de phase II sur 9 patients	Il manque beaucoup d'informations (appareil, méthodes de dosage, calculs)	Absence d'élimination de la céfépime par TPE.	Il n'est pas pertinent de conclure sur cette seule étude.

**Tableau XIII. Elimination des anti-infectieux par échange plasmatique (suite)**

Etudes	Biais	Conclusion des publications	Observations
Chloramphénicol [18 ; 26] 1 rapport de cas sur un nouveau-né en surdosage	Nouveau-né Situation de surdosage Mesure de la concentration sanguine avant et après pour le calcul de la $t_{1/2}$	Elimination significative.	Ce rapport de cas ne permet pas de conclure à lui seul sur l'importance de l'extraction par échange plasmatique de ce médicament « historique ».
Gentamicine [18 ; 26] 4 études de phase II sur de nouveaux nés	Utilisation d'échange de sang entier et non une PP Nouveaux-nés Dosage des concentrations sanguines avant et après Pas de dosage dans le plasma retiré	Elimination significative par PP Les auteurs préconisent un monitoring des concentrations après TPE plutôt que l'utilisation de dose supplémentaire directement pour limiter le risque d'accumulation.	Les résultats ne sont pas interprétables car les patients sont des nouveau-nés. Aucune étude n'a séparé la clairance endogène de celle spécifique au TPE. Ainsi, les facteurs qui en découlent comme la demi-vie ou la constante d'élimination dues à la PP sont surestimés. On recommandera l'administration après PP et le suivi des concentrations plasmatiques.
Quinine [18 ; 19] Un rapport de cas	Cas de surdosage	La diurèse forcée reste le meilleur moyen d'élimination. L'élimination par TPE reste faible mais il faut mettre ce résultat en relation avec l'intervalle de temps important entre l'administration de la quinine et le début de la séance (45h).	Il n'est pas pertinent de conclure sur ces données.
Teicoplanine [18 ; 26 ; 38] 1 étude de cas sur 12 patients	Lors de cette étude la plasmaphérèse débutait directement après l'administration de la teicoplanine, c'est-à-dire, pendant la phase de distribution, ce qui engendre une élimination plus prononcée.	Elimination significative Recommandation d'administration après TPE.	Les résultats sont basés sur la quantité de teicoplanine retrouvée dans le plasma retiré. L'étude possède une méthodologie intéressante, mais il n'est pas pertinent de conclure sur ses seuls résultats. Il serait intéressant de réaliser la même étude mais en modifiant l'intervalle entre les 2 traitements de façon à ce que la phase de distribution soit terminée.

### c) Cardiologie

- Amiodarone [39 ; 40 ; 41]

Deux cas de traitement de pathologies induites par l'amiodarone montrent une élimination non significative après plusieurs séances de PP. Cependant, ces séances sont efficaces sur les symptômes de la thyrotoxicose car la TPE élimine une partie des hormones thyroïdiennes (T4/T3) et sur ceux de l'alvéolite et de la poly-arthropathie par élimination des complexes immuns.

La 1<sup>e</sup> étude, sur un patient de 68 ans ayant une thyrotoxicose induite par l'amiodarone, ne permet pas de conclure sur l'importance de l'élimination car l'amiodarone n'a pas été dosée dans le plasma retiré et il manque beaucoup d'informations sur le déroulement de l'étude (appareil utilisé, volume retiré...). Les échantillons utilisés pour les dosages plasmatiques ont été prélevés juste avant et après les 2<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> séances. Les concentrations plasmatiques étaient plus basses avant la 2<sup>e</sup> séance qu'avant la 5<sup>e</sup>. Ceci s'explique par une redistribution avec relargage par les tissus mais qui se déroule très lentement et par l'intervalle de temps entre les séances 1 et 2 et 4 et 5 qui étaient respectivement de 1 et 8 jours. Ainsi, entre les deux premières séances le phénomène de redistribution très lent de l'amiodarone n'a pas permis de retrouver des concentrations importantes alors que entre les deux dernières, l'intervalle de temps beaucoup plus important a permis une redistribution importante d'où une concentration plus importante avant la 5<sup>e</sup> qu'avant la 2<sup>e</sup> séance. On retrouve d'ailleurs des concentrations supérieures aux valeurs initiales quelques jours après l'arrêt de la plasmaphérèse [39].

Dans la 2<sup>e</sup> étude, la quantité d'amiodarone a été dosée dans le plasma retiré et les auteurs concluent à une élimination non significative mais on ne sait pas quelle fraction de la quantité corporelle totale celle-ci représente. On y observe également un rebond des concentrations après les séances [40].

#### **Biais :**

- Administration orale : la dose administrée n'est pas entièrement absorbée et il y a de grandes variations d'absorption entre les patients (2 à 86%). On ne peut donc pas connaître la quantité corporelle totale [41].

#### **Conclusion :**

Les études concernant l'amiodarone ne permettent pas de conclure sur l'importance de l'élimination par plasmaphérèse. Mais, elles nous montrent que l'effet biologique observé sur les patients ne serait pas corrélé avec les dosages plasmatiques et que les séances de plasmaphérèse peuvent améliorer l'état d'un patient en surdosage sans éliminer la molécule en cause.

- Lépirudine [42]

Ce médicament n'est plus commercialisé mais une étude in-vitro apporte des indications intéressantes. Cette étude compare les taux d'élimination de la lépirudine à travers différents filtres de dialyse, d'hémofiltration et de plasmaphérèse. La plasmaphérèse a un taux d'élimination bien supérieur aux autres méthodes de filtration (max 42% pour l'HF et min 63% pour le TPE) mais cette étude montre également que les différents filtres utilisés pour la plasmaphérèse ne sont pas égaux quant au taux d'élimination engendré.

**Biais :**

- Etude in vitro ne pouvant pas rendre compte de tous les facteurs influençant le taux d'élimination par plasmaphérèse.

**Conclusion :**

Cette étude nous montre que la plasmaphérèse est plus efficace que les autres méthodes d'épuration du sang pour l'élimination d'hirudines mais elle nous montre surtout que les différents filtres utilisés en plasmaphérèse ont des taux d'élimination qui leurs sont propres.

*Tableau XIV. Elimination de médicaments de cardiologie par échange plasmatique*

Etudes	Biais	Conclusion des publications	Observations
Amlodipine [26] 1 étude	Dosage sanguin avant et après Situation de surdosage	Elimination significative par TPE	Il n'apparaît donc pas pertinent de conclure sur la base de cette seule étude.
Diltiazem [26] 1 rapport de cas	Manque d'informations	Elimination significative	Il n'est pas pertinent de conclure sur ce rapport.
Disopyramide [26 ; 43] 1 étude	Peu de biais mais étude sur une séance unique.	Elimination non significative mais conclusion qu'il ne s'agit que d'une conclusion qui doit être interprétée selon son contexte (PP unique, protocole utilisé...)	Etude intéressante et basée sur la quantité retrouvée dans le plasma retiré. Dosage de la forme libre et liée. Mais, il n'apparaît pas pertinent de conclure sur la base de cette seule étude.

**Tableau XIV.** *Elimination de médicaments de cardiologie par échange plasmatique (suite)*

Etudes	Biais	Conclusion des publications	Observations
Propranolol [18 ; 19 ; 26] 2 études	Calcul de la demi-vie d'élimination ( $t_{1/2\beta}$ ) avec et sans PP mais les valeurs sans PP ont été calculées entre les séances de PP Dosage des concentrations plasmatiques avant et après PP	Elimination significative	Ces études concluent elles-mêmes par un manque de données pour conclure réellement sur l'importance de l'élimination due au TPE
Théophylline [18 ; 19] 3 rapports de cas	Aucun rapport ne mentionne la quantité réelle dans le plasma retiré.	Les études sont mitigées et les différents résultats trouvés sont sans doute dus aux traitements concomitants (charbon activé)	En pratique, on préconisera le monitoring de ses concentrations lors de PP.
Tirofiban [44] 1 étude in vitro	Etude in vitro	Les auteurs concluent que ces méthodes sont efficaces pour l'élimination du tirofiban quelque soit le filtre.	Il n'est pas pertinent de conclure sur les résultats d'une seule étude. Mais, il apparaît judicieux de l'administrer après les séances.
Vérapamil [18 ; 26 ; 45] 3 rapports de cas	Dosage avant et après PP sur sérum ou plasma Situation de surdosage	Elimination par TPE significative	Il n'apparaît pas pertinent de conclure sur ces résultats. Mais, il apparaît judicieux de l'administrer après les séances.

#### **d) Immunologie**

- Basilixumab [18 ; 26 ; 46]

Il s'agit d'un anticorps monoclonal immunosuppresseur possédant un Vd faible d'environ le volume plasmatique.

Un rapport de cas, concernant des échanges plasmatiques chez un patient, montre une élimination significative par plasmaphérèse (65%) et recommande l'administration d'une dose supplémentaire après la plasmaphérèse ou l'administration après la séance. Mais, nous avons très peu d'informations sur les conditions de celle-ci.

Une deuxième étude concerne le monitoring des concentrations en Basiliximab lors de séances de plasmaphérèse par double filtration chez un patient transplanté rénal. Les auteurs concluent à une élimination significative et au besoin de dose supplémentaire si plus de 3 séances de PP sont prescrites [46].

#### **Biais :**

- Dosages sanguins avant et après la séance, pas de dosage du plasma retiré
- Etat du patient (dans le mois suivant une greffe) [46]
- Utilisation d'autres méthodes d'épuration sanguine (hémodialyse) [46]

#### **Conclusion :**

Les auteurs recommandent l'administration du basilixumab après TPE ou l'administration de doses supplémentaires pour deux études différentes dont une utilise une méthode de plasmaphérèse spécifique. Il est donc possible de penser qu'il est significativement éliminé. Il est pertinent de recommander son administration après les séances et le monitoring de ses concentrations sanguines lors de PP. Cet exemple est le seul à montrer une élimination significative avec une méthode spécifique.

- Ciclosporine [18 ; 19 ; 26]

Sur six études de cas, quatre concluent à une élimination non significative et deux à une élimination significative.

Une première conclut à une élimination non significative avec une fraction d'élimination de 10% après une plasmaphérèse débutée 2,5h après l'administration orale de la ciclosporine mais note une élimination significative lors d'échange sanguin total. Une deuxième trouve une fraction d'élimination Fe de 0,2 à 0,3% de la dose administrée lors de trois séances de

TPE réalisé 2h après l'administration. Une troisième note une clairance due à une séance de TPE de 1% avec un intervalle de 1h entre la perfusion de 4h de cyclosporine et le TPE. La quatrième ne concerne pas la plasmaphérèse mais un échange de sang total 10h après la dernière prise de cyclosporine et conclut également négativement.

Les deux études, concluant positivement sur l'élimination engendrée par le TPE, concernent des cas de surdosage et comprennent à la fois des séances de TPE et d'échanges sanguins totaux.

### **Biais :**

- Etude de cas de surdosages pouvant modifier la cinétique normale du médicament
- Dosage sanguin avant et après TPE
- Association de différentes méthodes d'aphérèse

### **Conclusion :**

Il n'y a pas de conclusion possible avec ces résultats. Mais, la cyclosporine étant principalement fixée au niveau des érythrocytes, ceci réduit la quantité pouvant être extraite par échange plasmatique. Ce principe actif étant régulièrement dosé en pratique, il peut être intéressant de recommander un suivi renforcé en cas de PP.

- Rituximab [18 ; 26 ; 47 ; 48]

Une étude de phase II montre une élimination significative de 65% en moyenne lors des séances de plasmaphérèse et recommande l'administration du rituximab après celle-ci. Mais, nous n'avons au final que peu d'informations sur celle-ci.

Une étude sur 30 patients atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique (TTP) ayant des séances d'échanges plasmatique et sur un groupe témoin sans TPE, montre une élimination significative. Mais, cette élimination n'altère pas les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament. Les auteurs concluent néanmoins à la nécessité du monitoring des concentrations et de l'efficacité du Rituximab pour les patients ayant des séances de TPE pour adapter au mieux les doses de médicament et le nombre de séances [47].

Une troisième étude compare les cinétiques de ce traitement chez des patients avec et sans TPE et dose le rituximab dans le plasma retiré. Les auteurs concluent que le rituximab est significativement éliminé et que sa pharmacocinétique est perturbée. Ils recommandent un intervalle de 72h si possible, le monitoring du rituximab et le besoin d'une dose supplémentaire s'il y a plus de 3 sessions de TPE après la première administration du rituximab [48].

Ces études montrent que malgré son élimination, l'efficacité du rituximab peut être maintenue grâce à l'immédiate et profonde déplétion en lymphocytes B dans le sang. Mais, les résultats dépendent du nombre de séances et de l'intervalle entre les traitements.

**Biais :**

- Dosage sanguin avant et après PP

**Conclusion :**

L'élimination du rituximab peut être importante, or c'est un traitement souvent associé à des séances de plasmaphérèse notamment en immunologie. Cependant, il semble que son élimination n'influe pas forcément sur son efficacité. Le rituximab ne possède pas de courbe de corrélation dose/effet mais possède de grandes variabilités pharmacocinétiques interindividuelles. On recommandera donc quand même son administration après les séances et si possible trois jours après, et son monitoring surtout si plus de 3 séances de TPE sont prescrites.

- Tacrolimus [16 ; 49]

Trois études montrent une élimination non significative mais notent une élimination lors d'échange sanguin total. En effet, le tacrolimus est principalement concentré au niveau des érythrocytes, donc moins accessible pour une éventuelle élimination par PP. Les concentrations sanguines changent peu notamment si l'hématocrite est conservé.

Il est possible de conclure ici que le tacrolimus n'est pas ou peu éliminé par PP même s'il existe des biais comme dans toutes les études (utilisation concomitante de l'hémodialyse, patients ayant des pathologies anémiques et recevant des transfusion...) car elles concluent toutes de la même façon : le tacrolimus étant principalement fixé sur l'hémoglobine si l'hématocrite reste constant les concentrations sanguines ne sont pas affectées par la PP. Il est donc intéressant de mesurer l'hématocrite avant et après les séances et de doser régulièrement le tacrolimus.

**Tableau XV. Elimination des médicaments utilisés en immunologie par TPE**

Etudes	Biais	Conclusion des publications	Observations
Azathioprine [18]	Aucune étude n'a été réalisée sur cet agent immunosuppresseur. Ayant un un taux de fixation aux protéines faible et un volume de distribution important, il ne semble pas être un bon candidat à l'extraction par plasmaphérèse mais, étant régulièrement utilisé dans les mêmes indications que la plasmaphérèse, on recommandera son administration après les séances si possible.		
Mycophénolate [26] 1 étude sur 2 patients		Elimination non significative de 0,5% de la dose totale quotidienne élimination est plus importante si l'intervalle entre la dernière dose et la plasmaphérèse est inférieure à 4h.	En pratique, il semble intéressant de faire des cinétiques de ce traitement pendant les séances et de les comparer à des cinétiques réalisées en dehors des séances pour pouvoir appréhender son élimination par PP.
Natalizumab [26 ; 50] Etude de phase II	Pas de dosage dans le plasma retiré	Elimination significative de 75% des concentrations et de la dose totale 10 à 14 jours après la dernière prise et suite à trois séances de plasmaphérèse Recommandation d'administration après les TPE.	Il est possible de conclure à une élimination significative du natalizumab par plasmaphérèse, ce qui est en accord avec l'élimination importante des anticorps endogènes lors des séances de plasmaphérèse.

### e) Neuro-psychiatrie

- Carbamazépine [51 ; 52 ; 53]

Cinq rapports de cas ne permettent pas de conclure car ils ont des résultats contradictoires. La concentration dans le plasma retiré n'a jamais été dosée et on ne connaît pas tous les détails des protocoles utilisés (machines, durée des séances,...). Les valeurs choisies pour le taux de fixation aux protéines plasmatiques et pour le Vd varient d'un cas à l'autre et de plus il y a des cas d'intoxications pour lesquels on ne connaît pas la pharmacocinétique de cette molécule. Les conclusions sont au final basées sur la diminution des concentrations plasmatiques alors que les auteurs ont bien noté un phénomène de redistribution après la séance d'échange plasmatique. Il y a donc trop de biais pour conclure sur la quantité retirée mais avant tout pour conclure sur une élimination aussi minime soit elle.

**Biais :**

- Dosage des concentrations sanguines
- Les taux de fixation aux protéines plasmatiques et les Vd diffèrent d'une étude à l'autre
- Calcul de la quantité corporelle éliminée sans passer par le dosage dans le plasma retiré
- Situation de surdosage

**Conclusion :**

Il n'est pas possible de conclure sur l'importance de l'élimination engendrée par les séances d'échanges plasmatiques. D'ailleurs, Kale et son équipe notent bien une nette différence entre l'augmentation de la clairance de la carbamazépine lors des séances et, au final, le faible pourcentage de la quantité corporelle totale éliminée. Il est pertinent de recommander un suivi des dosages plasmatiques lors de séances de PP.

- Phénytoïne [19 ; 26 ; 54]

Sur neuf études de cas, seulement deux concluent à une élimination significative. Se sont celles qui ont utilisé les dosages des concentrations plasmatiques avant et après plasmaphérèse.

La plupart de ces rapports de cas, ont dosé les fractions libres et fixées de la phénytoïne avant et après plasmaphérèse. En effet, c'est la fraction libre de la molécule qui va conditionner son activité et son élimination. Il ne semble pas que le pourcentage des deux fractions soit modifié par les échanges plasmatiques mais ce résultat est à relier au soluté de substitution utilisé et à toutes pathologies pouvant modifier la concentration en protéines de fixation. Il semble donc important de doser ces deux fractions pour estimer l'élimination.

Liu sépare, lors de ses calculs de clairance, la clairance endogène de celle propre à la plasmaphérèse.

**Biais :**

- Patient avec fonction rénale altérée
- Situation de surdosage
- Dosage des concentrations sanguines, aucune étude n'a mesuré la quantité retrouvée dans le plasma éliminé

**Conclusion :**

Selon la littérature, la phénytoïne ne semble pas être éliminée de façon significative par échange plasmatique. Cependant, il existe trop de différences, notamment de protocoles et de méthodes de calcul, entre ces études pour les comparer et leurs résultats ne sont pas basés sur le dosage dans le plasma retiré et donc ne permettent pas de conclure. Il apparaît donc pertinent de réaliser le monitoring de ses concentrations lors de PP.

- Phénobarbital [18 ; 26]

Une étude de cas conclue à une élimination non significative malgré un taux d'élimination de la dose quotidienne de 38%. Cependant, ces taux d'élimination sont à relier avec l'intervalle de temps entre administration du phénobarbital et la PP. En effet, un taux d'élimination faible correspond souvent à un intervalle de temps plus important, ce qui montre bien que ce paramètre influence beaucoup l'importance de l'élimination.

**Biais :**

- Taux d'élimination pour lequel la perte devient significative

**Conclusion :**

Trop peu de données sont disponibles pour conclure. Mais, Rami [18] conclut qu'il semble que la perte de tous les antiépileptiques soit minime lors d'échanges plasmatiques en raison de leur distribution tissulaire importante.

**Tableau XVI.** *Elimination des médicaments utilisés en neuropsychiatrie par PP*

Etudes	Biais	Conclusion des publications	Remarques
Acide valproïque [18 ; 19 ; 26] 1 étude	Il manque de nombreuses informations dans la littérature étudiée.	Elimination non significative et pas de besoin de dose supplémentaire si la concentration thérapeutique est atteinte avant de commencer le TPE. La proportion des formes fixées et libres s'est rétablie rapidement.	Il n'est pas pertinent de conclure sur cette seule étude.
Amitriptyline [55 ; 56] 2 études de cas sur des patients intoxiqués	Conclusion seulement sur l'amélioration clinique des patients Autres traitements, comme le lavage gastrique.	Elimination significative	Ces études ne nous donnent pas les conditions exactes des plasmaphèreses (volume de plasma retiré, durée des séances...). Il n'apparaît donc pas pertinent de conclure sur cette base.
Maprotiline [57] 1 rapport de cas	Conclusion sur l'amélioration clinique d'une patiente en surdosage	Elimination significative	Il manque trop d'information pour qu'il soit pertinent de conclure
Mémantine [58] 1 rapport de cas	Situation de surdosage Conclusion sur l'amélioration clinique de la patiente Utilisation d'autres traitements d'épuration	Elimination significative	Il n'est pas pertinent de conclure sur ces données.
Oxcarbazépine [18 ; 26] 1 rapport de cas	Plusieurs approximations (Vd, pourcentage d'absorption de 100%)	Elimination non significative	Il n'est pas possible de conclure. En pratique, ce traitement pouvant avoir un suivi plasmatique, on préconisera son dosage lors de PP.

## f) Oncologie

- Cisplatine [59]

Il s'agit d'un traitement de chimiothérapie ayant une fixation aux protéines plasmatiques importante et une cinétique triphasique. Quatre études de cas trouvent une élimination significative du cisplatine par plasmaphérèse mais il y a besoin de plusieurs séances en cas de situation de surdosage car des phénomènes de redistribution à partir des compartiments périphériques entraînent des rebonds de concentration à la suite des PP.

### **Biais :**

- Dosage dans le sang avant et après
- Situation de surdosage

### **Conclusion :**

Toutes les études réalisées montrent une élimination significative mais ne permettent pas de conclure sur la quantité réellement éliminée. Cependant, ces études étant en accord, nous pouvons en conclure que la plasmaphérèse est un traitement efficace et non négligeable face à la toxicité d'un surdosage de cisplatine. Une étude indique même que la purification du sang doit se faire dans les 12 jours maximum pour pouvoir espérer une guérison sans séquelle.

**Tableau XVII. Elimination des traitements utilisés en oncologie par PP**

Etudes	Biais	Conclusion des publications	Remarques
Cyclophosphamide [18]	Aucune étude n'a été réalisée sur ce principe actif. Ayant un un taux de fixation aux protéines faible et un volume de distribution important, il ne semble pas être un bon candidat à l'extraction par plasmaphérèse mais, étant régulièrement utilisé dans les mêmes indications que la plasmaphérèse, on recommandera son administration après les séances si possible.		
Methotrexate [26 ; 60] 1 rapport de cas	Dosage sanguin avant et après TPE Situation de surdosage	Elimination significative Les auteurs ne concluent pas sur le taux dû à la plasmaphérèse, il n'y a pas de calcul de demi-vie ni de clairance avec ou sans plasmaphérèse.	Il apparaît pertinent de conseiller son dosage sanguin lors de PP pour vérifier que sa valeur reste bien dans l'intervalle des concentrations thérapeutiques. Pour les situations de surdosage il existe également un antidote.
Vincristine [18 ; 19 ; 26] 3 rapports de cas	Dosage sanguin avant et après mais pas de dosage dans le plasma retiré Etude sur des enfants Situation de surdosage	Elimination significative lors de situation de surdosage. Mais, cette élimination est très différente d'un patient à l'autre et ne permet donc pas de conclure sur son importance.	Cette molécule suit un model de distribution à 3 compartiments rendant son étude encore plus complexe en sachant que la 3 <sup>e</sup> phase se déroule environ 85h après l'administration. Il faudrait donc des études avec des échantillons pris sur une longue période.

**g) Autres**

- Dextran 40 [61]

Les dextrans sont des solutions de polymères de glucose ayant un pouvoir osmotique, utilisé comme un substitut de plasma. Ils possèdent une cinétique mono-compartimentale et un faible volume de distribution. Un rapport de cas montre une élimination importante du dextran 40 après une seule plasmaphérèse mais ce rapport indique que la plasmaphérèse a été choisie car d'autres rapports indiquaient déjà son efficacité en une séance.

## **h) Conclusion des données de la littérature concernant l'élimination des médicaments non compris dans les deux premières catégories par TPE**

En conclusion de cette troisième catégorie de médicaments, nous pouvons remarquer que le Vd et le taux de fixations aux protéines plasmatiques ne sont pas les seuls facteurs influençant l'élimination par plasmaphérèse. Beaucoup de facteurs sont à prendre en compte au final et ils peuvent être tout aussi importants.

### **II.1.4- Discussion**

L'échange plasmatique semble efficace pour augmenter la clairance et améliorer la symptomatologie lors d'intoxication sévère avec : les barbituriques, la théophylline, la vincristine, le cisplatine, les complexes digoxine/anticorps anti-digoxine, et la phénytoïne mais elle élimine également le paracétamol, les antidépresseurs tricycliques [19].

Ces molécules sont pour la plupart hautement fixées aux protéines plasmatiques, avec un volume de distribution faible et une demi-vie longue [19].

Les rapports de cas concernant des doses thérapeutiques montrent que des doses supplémentaires ne semblent pas nécessaires pour la prednisone, la ciclosporine, la digoxine, l'acide valproïque et le phénobarbital mais qu'elles le sont pour les salicylés et la tobramycine. Ces derniers médicaments ont des propriétés proches de ceux évoqués lors d'intoxications [19].

L'American Society of Hematology considère les molécules suivantes comme significativement éliminées [6] :

- Basiliximab
- Ceftriaxone
- Ceftazidime
- Chloramphénicol
- Cisplatine
- Diltiazem
- IFN- $\alpha$
- IVIG
- Palivizumab
- Propranolol
- Rituximab
- Tobramycine
- Vérapamil
- Vincristine

Mais l'étude de l'élimination des médicaments simplement en fonction du Vd et du taux de fixation aux protéines n'est pas concluante et nous montrent bien que d'autres facteurs rentrent en jeu et peuvent influencer l'élimination de façon plus importante que ces deux premiers paramètres.

Les médicaments pour lesquels la littérature a permis une conclusion sur le taux d'élimination imputable à la plasmaphérèse sont :

- Ceftriaxone
- Ceftazidime
- Basiliximab
- Rituximab

On ne peut donc pas estimer l'importance de l'élimination par plasmaphérèse thérapeutique sur la seule utilisation du Vd et du taux de fixation aux protéines plasmatiques et les publications actuelles ne sont, pour une grande majorité, pas assez fiables pour permettre de conclure sur l'importance de l'élimination.

Dans les rapports de cas, de nombreux biais limitent la validité des résultats, notamment le manque d'informations, l'utilisation d'autres moyens d'épuration sanguine (hémodialyse, échange de globules rouges...), l'impossibilité de connaître la quantité corporelle totale ou la fraction éliminée. Les auteurs basent souvent leur conclusion sur la diminution des concentrations ce qui peut entraîner une surestimation de l'élimination spécifique à la PP.

## II.2- Etudes de tous les facteurs influençant le taux d'élimination des médicaments directement imputable à la plasmaphérèse

Les facteurs influençant l'élimination des médicaments générée par la plasmaphérèse sont en grande partie les mêmes que ceux du paragraphe «Paramètres d'élimination de substances par plasmaphérèse », ils seront donc classer de la même façon [1 ; 26 ; 62]:

- Les facteurs liés à la technique de plasmaphérèse choisie (centrifugation, filtration, sélective ou non)
- Les facteurs liés au protocole mis en place
- Les facteurs liés aux médicaments administrés
- Autres

Les facteurs vus plus haut dans le paragraphe « Paramètres d'éliminations des substances par plasmaphérèse » ne seront pas cités mais, ils sont toujours à prendre en compte.

### II.2.1- Paramètres liés à la technique

Les paramètres d'élimination des médicaments liés à la technique sont similaires aux principes vus dans le paragraphe «Paramètres d'éliminations des substances par plasmaphérèse ». Les médicaments présents au niveau intravasculaire et non fixés sur les cellules sanguines peuvent être éliminés [34]. Mais, quelques points sont importants à noter.

La centrifugation va entièrement éliminer le plasma. Ainsi, les fractions libres et fixées aux protéines vont être éliminées, il en est normalement de même pour la filtration non sélective. Cependant, les techniques utilisant des filtres peuvent entraîner une élimination par adsorption sur le filtre ; aucun dosage n'a encore été réalisé sur ceux-ci. Un rapport de cas étudiant l'impact de la plasmaphérèse sur la cinétique d'un antifongique laisse penser qu'il peut exister un phénomène d'adsorption sur les filtres [63].

Ainsi, lors de plasmaphérèses utilisant des systèmes de filtre ou colonne, le plasma peut être rendu mais, toutes les protéines ne le seront pas, une partie sera retenue par les filtres ou colonnes et les médicaments qui y sont fixés aussi. Les filtres peuvent également directement adsorber les médicaments. Ceci pourra modifier le rapport entre molécules libres et fixées et donc aussi la cinétique. Une étude in-vitro testant différents filtres d'hémofiltration et de plasmaphérèse [64] a montré des différences du taux d'élimination pour une même molécule en fonction du filtre de PP utilisé. Il est donc important de connaître l'appareil utilisé et le type de filtre ou de colonne.

Les techniques non sélectives vont théoriquement éliminer une quantité plus importante de substances que les techniques sélectives car elles entraînent l'élimination d'un volume de

plasma important. Mais, les techniques dites sélectives le sont souvent moins que prévues. Une autre étude testant l'adsorption des protéines plasmatiques à travers différents filtres de LDL-aphérèse, et notamment à travers une colonne d'adsorption, montre en fait une non-spécificité des protéines retenues même pour les systèmes dits spécifiques comme les colonnes d'adsorption [65]. Les techniques utilisant des filtres ou colonnes peuvent donc entraîner une élimination de médicaments soit directement soit par l'adsorption de leurs protéines de fixation.

La plasmaphérèse conduit à l'élimination de molécules présentes dans le plasma. Cependant, ces molécules pouvaient jouer un rôle dans l'activité ou le métabolisme de médicaments. Ainsi, en éliminant l'antithrombine III, la PP diminue l'efficacité de l'héparine et en éliminant la pseudocholinestérase elle va influencer le métabolisme d'autres médicaments. L'élimination de tout ou partie du plasma et de ses constituants peut entraîner une diminution des protéines de fixation des médicaments influençant ainsi le taux de fixation en augmentant la fraction libre. Ceci va pouvoir entraîner à son tour une modification de la pharmacocinétique (augmentation du métabolisme et de la clairance endogène de la molécule ou de son activité).

La méthode de plasmaphérèse choisie (spécifique ou non) va donc influencer le taux d'élimination des médicaments soit directement, soit indirectement en pouvant modifier sa cinétique.

### **II.2.2- Paramètres liés au protocole**

On retrouve ici [1 ; 18 ; 26] :

- le temps entre l'administration des médicaments et le début de la plasmaphérèse,
- le volume de plasma retiré,
- la durée et la fréquence des séances,
- le soluté de substitution,
- l'anticoagulation choisie...

L'intervalle de temps entre l'administration des traitements et le début de la PP ressort comme étant le paramètre le plus important dans l'élimination des médicaments due à cette technique d'épuration. Plus l'intervalle est faible et plus l'élimination est importante (ceftriaxone, ceftazidime, phénobarbital, mycophénolate). Cependant, ce paramètre est à mettre en relation avec un facteur moléculaire : la  $t_{1/2\alpha}$ , la demi-vie de distribution. En effet, ce facteur permet de savoir en combien de temps une molécule est entièrement distribuée au

niveau extra vasculaire et donc moins disponible au niveau plasmatique pour une éventuelle extraction par PP. La plupart des auteurs s'accordent à dire que la phase de distribution doit être finie avant de débiter la PP, c'est-à-dire qu'il faut un intervalle de temps entre administration du médicament et le début de la PP de 5 fois la  $t_{1/2\alpha}$  environ. Ainsi, quelque soit le Vd d'une molécule, si la plasmaphérèse débute immédiatement après une administration IV, alors une grande quantité se trouve au niveau plasmatique [1 ; 26]. Il faut aussi prendre en compte le Tmax pour les voies orales et IM. Ainsi pour les médicaments lentement résorbés par voie orale, une plasmaphérèse directement après l'administration a moins de conséquences que pour des médicaments à résorption rapide.

La fréquence des séances va influencer le taux d'élimination aussi. Mais, elle est à mettre en relation avec la demi-vie d'élimination du médicament ainsi qu'à son affinité tissulaire et sa vitesse de diffusion à partir des différents compartiments.

La durée des séances peut également jouer un rôle pour les molécules ayant des vitesses de diffusion importantes à partir des différents compartiments vers le sang. En effet, pour de telles molécules la quantité éliminée pourrait être plus importante que la quantité contenue au départ dans le plasma, si la redistribution commence pendant la séance [16].

Le volume de plasma retiré est évidemment un facteur très important. En effet, plus celui-ci est important plus l'élimination de molécules s'y trouvant, donc de médicaments, est importante mais il existe une limite comme nous l'avons vu plus haut. Les techniques de plasmaphérèses thérapeutiques spécifiques, en permettant le retour du plasma vers le patient, ont donc moins de risques d'éliminer les médicaments ou du moins en quantité beaucoup moins importante.

L'influence du choix du soluté de substitution est difficile à établir. L'absence d'albumine dans le soluté peut modifier la fraction fixée aux protéines plasmatiques et donc l'effet et/ou l'élimination du médicament après la PP (phénytoïne) [26]. Il est donc important de mesurer non pas la concentration totale dans le plasma mais bien de doser les fractions libres et liées aux protéines pour connaître l'influence du soluté choisi [19].

L'anticoagulation peut influencer l'élimination de différentes façons. Des volumes pouvant être assez importants sont nécessaires pour le circuit. Une partie est retrouvée dans le plasma retiré lors d'échanges plasmatiques. Mais, une partie va vers le patient, notamment dans les techniques spécifiques, ce qui entraîne une dilution sanguine. Cette dilution peut expliquer une partie de la diminution de la concentration en albumine ou autres molécules après les

séances. Cependant, elle n'est jamais prise en compte dans les rapports de cas. Le citrate, pouvant entraîner des désordres électrolytiques, il est possible de penser qu'il puisse entraîner des modifications pharmacocinétiques [17].

Pour les techniques par filtration, la *vitesse du flux sanguin* arrivant va influencer le pouvoir de filtration des molécules. Un flux important entraîne un coefficient de tamisage plus important [66]. La vitesse du flux est fonction de l'appareil utilisé, mais est également un compromis entre l'efficacité de la séparation notamment par filtration et des effets secondaires comme l'hémolyse.

### II.2.3- Paramètres liés au médicament lui-même [1 ; 25]

Ces facteurs sont le Vd et le taux de fixation comme vu précédemment mais aussi :

- la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) et notamment la demi-vie de distribution ( $t_{1/2\alpha}$ ),
- l'équilibre entre les différents compartiments,
- la clairance endogène,
- la relation entre la concentration sanguine (quantité retirée) et l'effet biologique...

Le volume de distribution, calculé comme suivant :

$$Vd (L/Kg) = \text{Qté totale dans le corps (g/Kg)} / \text{concentration dans le plasma (g/L)},$$

exprime l'importance ou non de la distribution d'une molécule au niveau des tissus. Le volume de plasma étant d'environ de 0,05L/Kg soit en moyenne 3,5l pour un homme de 70 Kg, un volume de distribution supérieur indique que la molécule ne reste pas seulement au niveau plasmatique et que sa quantité totale ne sera pas disponible pour l'élimination par PP [1]. L'American journal of kidney diseases estime qu'il faut une plasmaphérèse dont le volume de substitution est égal à 0,7 fois le Vd d'une molécule pour que la concentration de celle-ci diminue de moitié par rapport sa valeur initiale [20].

Dans la plupart des études, les calculs pour déterminer l'importance de l'élimination par PP utilisent les valeurs de bases de la population du Vd et non le Vd spécifique du patient. Ce facteur arrivant en début de calcul, son estimation entraîne une erreur qui se répercute sur le résultat final comme le montre les équations [18 ; 34] :

$$\text{Qté corpo tot} = Vd(L) \times \text{conc sanguine avant PP (mg/L)}$$

$$\text{Fe\%} = \text{qté dans le plasma retiré} / \text{qté corpo tot}$$

$$\text{Qté dans le plasma retiré} = \text{conc dans le plasma retiré} \times \text{vol de plasma retiré}$$

De plus, le Vd spécifique d'un patient pour une molécule peut également varier s'il s'agit d'une dose unique ou d'un état d'équilibre/stable. Il varie aussi en cas de surdosage, ou de certaines pathologies entraînant des changements dans les protéines de fixations des médicaments et donc dans la distribution de ceux-ci. Dans tous ces cas, l'utilisation du Vd moyen de la population ne peut pas être retenue pour estimer l'élimination générée par la PP et on préconisera le calcul du Vd spécifique à chaque patient [18].

Un Vd élevé indique une distribution au niveau des compartiments extravasculaires entraînant des phénomènes de redistribution pouvant être très longs avant de retrouver un équilibre entre les différents compartiments comme pour le cisplatine. S'il on veut éliminer cette substance, il faudra donc attendre l'équilibre après chaque séance pour être le plus efficace possible, mais on ne connaît la durée de la redistribution pour tous les médicaments [26].

La fixation aux protéines plasmatiques a été étudiée plus haut mais il est important de noter que celle-ci est certes importante à connaître pour estimer l'élimination d'un médicament mais aussi pour envisager des perturbations cinétiques post plasmaphérèse (nette diminution de certaines protéines de fixation quand substitution par de l'albumine). Pour la technique par échange plasmatique, ce taux de fixation est obligatoirement modifié après les séances entraînant une modification de la pharmacocinétique du médicament. Le taux de fixation peut également varier en fonction de pathologie ou de situation de surdosage. Or, bien souvent il est pris en compte la valeur moyenne de la population tirée de la littérature. Tout comme pour la valeur du Vd, il faudrait calculer le taux de fixation spécifique de chaque patient.

La demi-vie du médicament est le troisième facteur moléculaire important.

La demi-vie de distribution va conditionner la quantité présente dans le compartiment plasmatique au moment des séances. C'est pourquoi, il est recommandé d'attendre la fin de cette phase avant de débiter les séances, soit un intervalle d'environ  $5 t_{1/2\alpha}$  entre l'administration IV du médicament et la séance de plasmaphérèse. Pour la voie orale, il faut prendre en compte en plus la biodisponibilité et le coefficient d'absorption.

La demi-vie d'élimination est, quant à elle, à prendre en compte lors des calculs d'estimation de l'élimination engendrée par la plasmaphérèse car elle reflète la clairance endogène. Bien sûr, la demi-vie utilisée doit être celle du patient et non celle de la littérature.

Pour certaines molécules comme les  $\beta$  bloquants, les concentrations sanguines ne sont pas en corrélation avec les effets cliniques observés. On peut ainsi penser que le TPE en modifiant les concentrations sanguines, peut ne pas modifier l'effet biologique d'une molécule (rituximab ; natalizumab) ou au contraire qu'une séance de PP n'éliminant pas un médicament peut en diminuer les effets secondaires (amiodarone). On ne peut donc pas conclure sur

l'élimination engendrée par la plasmaphérèse en se fixant sur l'évolution des symptômes [16 ; 26].

La clairance endogène du médicament est à prendre en compte lors du calcul de la clairance par PP notamment pour ceux qui ont une demi-vie courte. Ainsi, il faut également tenir compte de l'état des fonctions d'élimination des patients. Chez un patient ayant une fonction rénale altérée, un médicament principalement éliminé par cette voie est présent en plus grande quantité au niveau du compartiment intracellulaire et donc potentiellement éliminable en plus grande quantité par PP [26]. Il en est de même avec la fonction hépatique qui permet l'élimination mais également le métabolisme (ana ou catabolisme) de nombreux médicaments. Il faut alors connaître les métabolites actifs et non actifs des médicaments ainsi que leurs paramètres pharmacocinétiques et étudier également leur extraction par PP [18].

Trois facteurs ne sont jamais pris en compte :

- le coefficient d'absorption ou biodisponibilité orale,
- l'affinité tissulaire
- le coefficient de diffusion entre les différents compartiments.

Le premier va influencer l'élimination en fonction de l'intervalle entre l'administration orale et le début de la séance. Ainsi, pour les traitements à absorption lente la réalisation d'une séance juste après l'administration entraîne une élimination moindre que si elle est réalisée à la fin de l'absorption lors du pic plasmatique. Ceci signifie également une différence de cinétique entre la voie orale et IV. Lors de l'administration par voie orale, la cinétique de la molécule va suivre trois phases qui vont pouvoir se superposer : absorption, distribution, métabolisation/élimination, alors qu'en IV il n'y a pas d'absorption. La voie d'administration des traitements joue donc également. Ainsi, lors des études utilisant une dose unique, cette dose est considérée comme étant la dose totale corporelle. Ceci est vrai lors d'injection IV mais ce n'est pas le cas par voie orale car tout le médicament n'est pas forcément absorbé, il faut connaître le *coefficient d'absorption* mais il n'est jamais cité dans le calcul de la quantité éliminée lors d'administration orale.

Les deux autres vont conditionner l'importance du rebond et du retour à l'équilibre entre les différents compartiments ainsi que sa vitesse. Si une molécule a une haute affinité tissulaire, elle se redistribue plus lentement au niveau plasmatique qu'une molécule avec une affinité moindre à Vd égaux. Ce facteur conditionne pourtant la fréquence des séances [1].

Dernièrement, plusieurs études ont été réalisées avec des patients en *surdosage*. Or certaines molécules ont une pharmacocinétique différente dans de telles situations (digoxine, T4).

## II.2.4- Autres

Enfin, il reste encore quelques facteurs qui n'ont pas été étudiés. Il s'agit des méthodes de calcul des différents paramètres, des interactions entre les différentes techniques, les situations de surdosages, des interactions des différents traitements entre eux et leurs influences sur leurs facteurs pharmacocinétiques.

### a) Méthodes de calcul : pharmacocinétiques [18 ; 26 ; 34]

L'estimation de la quantité de médicaments éliminée par plasmaphérèse peut passer par le calcul de différents paramètres [34]. On retrouve :

- La quantité de médicament éliminée  $Q_{pe}$ ,
- La fraction éliminée  $f_e$
- La clairance du médicament due à la plasmaphérèse  $CL_{pe}$
- La demi-vie d'élimination de la molécule pendant la PP
- La diminution des concentrations sanguines après PP,

L'utilisation de ces facteurs peut influencer l'estimation de l'élimination par plasmaphérèse thérapeutique.

Le calcul du dernier paramètre est la moins bonne méthode d'estimation car il peut être modifié de nombreuses façons. La *diminution des concentrations* peut ne pas être le reflet de la quantité réellement extraite par PP car il existe des phénomènes de rebond ou redistribution (disopyramide, gentamycine, tobramycine, vancomycine, phénytoïne, carbamazépine, cisplatine) et on ne sait pas en combien de temps ces phénomènes sont terminés. De plus, la diminution des concentrations reflète la clairance endogène en plus de celle de la plasmaphérèse. Ainsi dans certaines études, comme pour la digoxine [18], une forte diminution de la concentration plasmatique était observée après PP mais il n'y avait pas de médicament retrouvé dans le plasma retiré [26]. Il peut être également faussé si le volume de substitution n'est pas exactement le même que celui du plasma retiré et à cause d'une éventuelle dilution due à l'anticoagulation [16 ; 17]. Malgré cela, beaucoup d'études basent leurs estimations seulement sur les concentrations sanguines.

La quantité Q<sub>pe</sub> et la fraction F<sub>e</sub> de médicaments éliminée sont les facteurs peu souvent utilisés pour estimer la quantité éliminée. Ils sont calculés comme suit [2 ; 34]:

$$Q_{pe} = C_{pe} \times V_{pe}$$

(avec C<sub>pe</sub> la concentration en médicament dans le plasma retiré, V<sub>pe</sub> le volume de plasma retiré)

$$F_e = Q_{pe}/TBS$$

(avec TBS (total body store) la quantité corporelle totale, quand une seule dose est administrée en IV alors TBS=dose administrée mais ce n'est pas le cas pour les autres voies d'administration)

$$TBS = C_p \times V_d$$

(avec C<sub>p</sub> concentration systémique dans plasma ou sérum avant PP, V<sub>d</sub> le volume de distribution)

Cette méthode impose de doser la concentration en médicament dans le plasma retiré ce qui n'est pas souvent réalisé dans les documents étudiés. Mais, elle permet de connaître la quantité réellement éliminée. La quantité corporelle totale n'est connue que dans le cas d'administration IV unique, cette méthode n'est donc pas utilisable pour les voies orales ou IM et lors d'état d'équilibre.

Le calcul de la clairance du médicament due à la plasmaphérèse et de sa demi-vie lors de celle-ci est l'approche la moins standardisée dans les études trouvées. La clairance spécifique de la PP est calculée de nombreuses façons différentes et en utilisant des facteurs différents : débit de la PP, constante d'élimination (K<sub>e</sub>) durant la PP, l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (AUC) réalisé lors de la PP, la différence entre la concentration plasmatique avant et après PP. Il semblerait que la formule « quantité dans le plasma retirée/AUC » soit une bonne approximation [18]. La formule est calculée comme suit [34]:

$$Cl_{pe} = Q_{pe}/AUC_{pe}$$

(avec AUC<sub>pe</sub> l'aire sous courbe de la courbe de la concentration systémique de la molécule en fonction du temps de la plasmaphérèse)

$$t_{1/2pe} = 0,693/k_{elpe}$$

(avec k<sub>elpe</sub> la constante d'élimination pendant la PP)

$$k_{elpe} = (\ln C_1 - \ln C_2) / T_{pe}$$

(avec  $T_{pe} = C_2 - C_1$ , la durée de la PP et  $C_1$  et  $C_2$  respectivement les concentrations au début et à la fin de la plasmaphérèse)

Le calcul de ces deux derniers paramètres est vraiment laborieux car il faut pouvoir obtenir de nombreux échantillons de sang pour permettre de tracer la courbe de la concentration systémique en fonction du temps et ainsi l'aire sous courbe pendant la procédure mais également avant et après pour ne pas être faussé par les phénomènes de diffusion/redistribution. Le changement de ces paramètres pendant les séances de PP nous donne des informations intéressantes mais trop souvent calculées dans les études et qui ne nous permettent pas au final de répondre directement à la question du taux d'élimination par PP du besoin d'éventuelles doses supplémentaires.

Ces calculs nous donnent la clairance, la demi-vie et la constante d'élimination pendant la plasmaphérèse mais ce ne sont pas les valeurs propres à celle-ci ; il faut encore les mettre en relation avec la valeur de la clairance endogène sans la plasmaphérèse. En effet,  $Cl_{pe}$  représente à la fois la clairance endogène et celle spécifique de PP, les autres paramètres cinétiques qui en découlent ne sont donc pas ceux de la plasmaphérèse en elle-même. La différence entre les deux clairances n'a été calculée que dans les publications concernant la prednisolone (Kintzel), la digoxine (Keller), la tobramycine ((Kale-Pradhan), la phénitoïne (Nasca), la carbamazépine (Kale), le diclofénac (Fauvelle) et le paracétamol (Fauvelle) [18 ; 34].

Keller, dans une de ses publications, compare différentes méthodes d'estimation de la clairance et il en conclut que les méthodes ne passant pas la quantité retrouvée dans le plasma retiré conduisent à une surestimation de l'élimination [26].

Ces méthodes de calcul ne sont cependant utilisables que lors d'échange plasmatique car ils sont basés sur la quantité retrouvée dans le plasma retiré. Pour les méthodes spécifiques, il faudra passer par le calcul et la comparaison des différents paramètres pharmacocinétiques avec et sans PP.

L'augmentation de la clairance lors de séances de plasmaphérèse n'est pas le reflet de la quantité réellement éliminée à la fin de celle-ci. Ainsi, une clairance plasmatique augmentée pour une molécule ayant un  $V_d$  important entraîne l'élimination d'une moindre quantité. De plus, tous ces calculs ne sont valables que dans le cas d'une administration IV car, pour toutes les autres voies, il faudra attendre le pic plasmatique pour comparer l'élimination endogène à celle de la PP. Ainsi, lors d'administration orale, il faut prendre en compte le temps et le coefficient d'absorption ou le temps de diffusion par voie IM. Lors de la phase d'élimination, la phase de distribution peut ne pas être entièrement terminée voire la phase de résorption faussant le calcul de la demi-vie d'élimination pendant la PP [16 ; 18].

Enfin, le temps auquel a été pris chaque échantillon de sang affecte également l'estimation de la clairance spécifique à la plasmaphérèse. Si ces échantillons sont pris au milieu de la PP et que la phase de distribution du médicament n'est pas terminée à ce moment-là ou s'ils sont pris après et qu'il se déroule des redistributions, les dosages conduiront alors à une surestimation de la clairance [18 ; 19].

Les méthodes de dosages sont importantes à connaître car les valeurs peuvent également varier d'une technique à l'autre empêchant la comparaison des résultats. Les méthodes d'estimation peuvent aussi passer par des modèles cinétiques préétablis. Or, pour une même molécule, nous avons vu que différents modèles étaient utilisés, ce qui entraîne encore une différence dans les résultats et l'impossibilité de les comparer.

Enfin, les calculs sont souvent basés sur les valeurs moyennes de la population (Vd et taux de fixation aux protéines plasmatiques) au lieu des valeurs spécifiques au patient. Or, on retrouve déjà des différences dans les valeurs de base de la littérature pour une même molécule entraînant des erreurs supplémentaires. Le calcul de l'estimation de la quantité de médicament éliminée par plasmaphérèse peut passer par différents paramètres qui n'ont pas la même crédibilité. La grande variation de tous ces paramètres pourrait expliquer les différences de résultats observées pour une même molécule comme la phénytoïne et la vancomycine [18]. Le nombre important de biais et d'estimations douteuses conduisent à l'impossibilité d'utiliser et de conclure sur les résultats de nombreuses publications.

#### **b) Influence des autres techniques d'épuration [26]**

On observe que les séances d'échange plasmatique sont souvent accompagnées d'autres méthodes d'épuration telles que :

- Hémodialyse (cisplatine, metformine) : perturbation de certains composants sanguins pouvant influencer la biodisponibilité
- Charbon activé (ciclosporine digoxine)
- Lavage gastrique (ciclosporine, vérapamil)
- Diurèse forcée (dapsons)
- Alcalinisation

L'influence de la combinaison de différentes méthodes d'épuration est très mal connue. Mais, en entraînant des changements dans la composition sanguine, on peut penser que ces techniques peuvent modifier la cinétique des médicaments et conduire à des modifications dans l'élimination par PP.

### **c) Etat du patient**

Les pathologies pour lesquelles la plasmaphérèse est utilisée entraînent des perturbations dans la cinétique des médicaments. Or, les paramètres cinétiques dont nous disposons sont des moyennes chez des hommes le plus souvent, adultes et relativement en bonne santé. Par exemple, une altération de la fonction rénale va pouvoir entraîner un changement de la clairance corporelle mais également du volume de distribution ou de la fixation aux protéines plasmatiques, un changement de métabolisme selon le type de lésion.

La plupart des publications concerne des cas de surdosage. Or, les valeurs des paramètres cinétiques de certains médicaments sont différentes dans de telles situations et nous ne connaissons pas ces valeurs. Lors des cas d'intoxication, la plasmaphérèse permet d'éliminer l'agent de l'intoxication mais également les substances produites lors des phénomènes d'hémolyse ou immunologiques (purpura thrombocytopénique, polyarthropathie induite par certains médicaments), ce qui pourrait expliquer en partie le rétablissement des patients [19].

### **d) Interactions médicamenteuses**

Certaines sont connues, ainsi lors de dosages du MMF, un traitement par tacrolimus doit être signalé. Mais, pour la plupart nous ne savons pas exactement les modifications pharmacocinétiques engendrées et encore moins chez un patient ayant des fonctions rénales ou hépatiques altérées ou lors de situation de surdosage. Or, bien souvent les patients traités par PP ont de nombreux traitements médicamenteux.

## II.2.5- Discussion

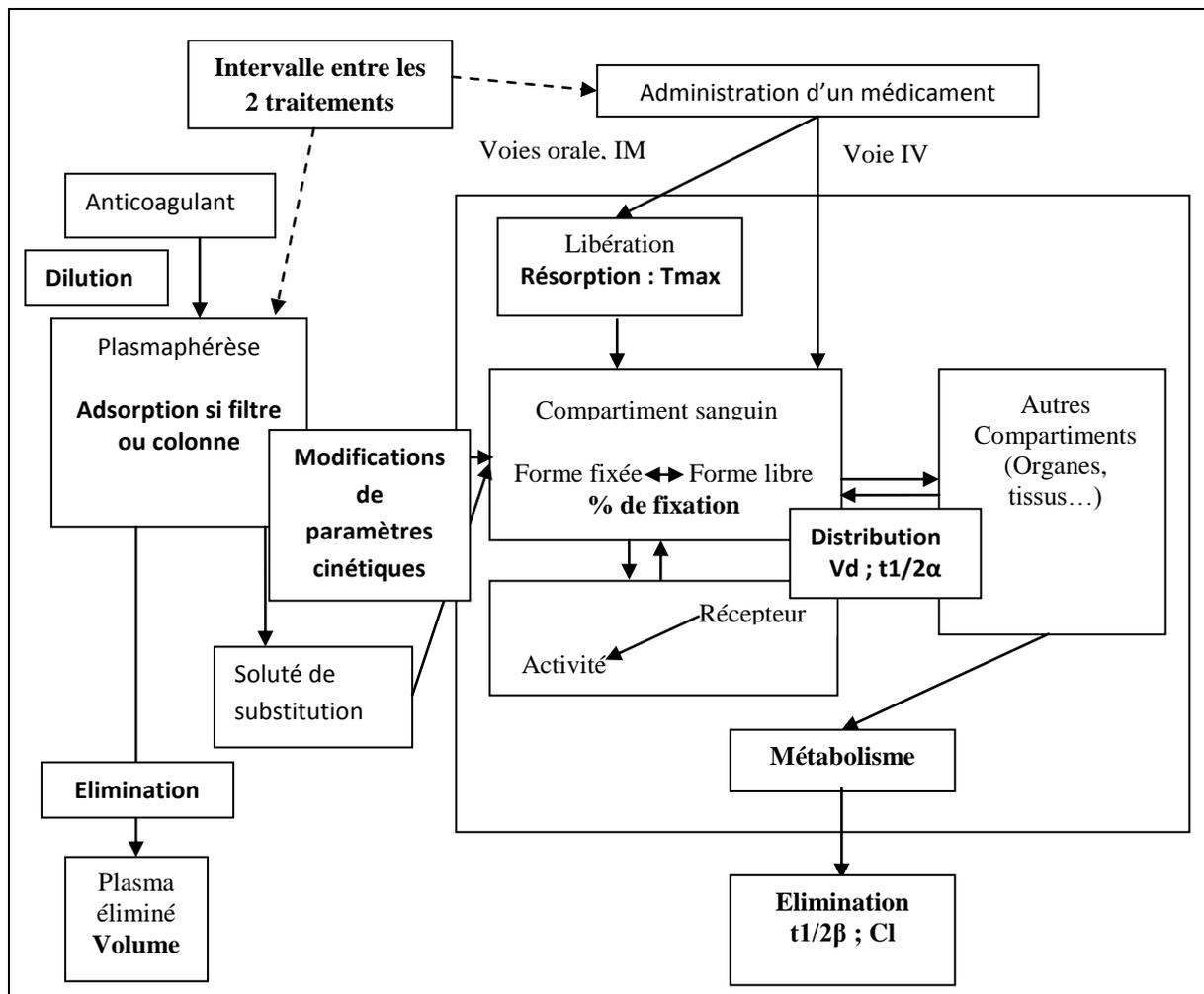
La littérature actuelle sur l'effet des plasmaphèreses thérapeutiques et notamment des échanges plasmatiques sur l'élimination des médicaments lors d'intoxication et à dose thérapeutique reste limitée [19].

Les publications sont pour la plupart hétérogènes tant au niveau des protocoles utilisés qu'au niveau des résultats trouvés. Le manque d'uniformité des protocoles et dosages, l'utilisation de différentes méthodes d'estimation de la quantité éliminée par plasmaphérèse et de valeurs approximatives (valeurs moyennes des populations) ne permettent pas d'utiliser leurs résultats [18].

L'estimation des différents paramètres pharmacocinétiques des médicaments lors de plasmaphérèse entraîne des études cinétiques complexes et difficiles à mettre en place, expliquant en partie le faible nombre d'études contrôlées. Il faudrait de plus, connaître les concentrations plasmatiques avant plasmaphérèse pour connaître les valeurs de bases des patients et faire également des dosages plusieurs heures après les séances pour détecter un rééquilibrage des concentrations entre les différents compartiments [19]. Ce dernier point nous montre bien que l'on ne peut pas comparer les études sur dose unique et celles réalisées à l'état d'équilibre.

A l'heure actuelle, les paramètres les plus fiables pour permettre une estimation de l'importance de l'élimination d'un médicament par PP restent donc :

- la fixation aux protéines plasmatiques supérieure à 80%, le volume de distribution inférieur à 0,2L/Kg,
- l'intervalle de temps entre l'administration et la PP en relation avec la demi-vie du médicament, c'est-à-dire d'au moins 3 demi-vies,
- le volume de plasma retiré et la fréquence des séances,
- de baser ses conclusions sur la quantité réellement retrouvée dans le plasma retiré pour les TPE
- d'utiliser les valeurs pharmacocinétiques du patient en question et non les valeurs de base de la population
- de différencier la clairance spécifique de la plasmaphérèse de la clairance endogène



*Figure 10. Représentation schématique d'une partie des facteurs d'élimination par plasmaphérèse*

## **PARTIE III)**

# **INTERVIEW DES SEVICES DU CHU DE NANTES ET CAS CLINIQUES**

### **III.1- Interview des services hospitaliers de Nantes**

La plasmaphérèse thérapeutique ou l'échange plasmatique, étant prescrits pour des indications très variées, ils sont utilisés dans plusieurs services du CHU de Nantes. Cependant, seule une unité possède des appareils sur Nantes, l'Unité de Pédiatrie. Ce sont en fait les médecins et infirmières de l'EFS (Etablissement Français du Sang) qui se déplacent dans tous les services avec leurs appareils.

Trois médecins de l'EFS ont apporté leur contribution à ce travail :

- Dr Laurent qui s'occupe de la partie don,
- Dr Dupuis et Dr Stocco qui s'occupent des échanges plasmatiques thérapeutiques

et deux de l'Unité de Pédiatrie :

- Dr Roussey, référent médicale du « Centre de compétence - maladies rénales rares de l'enfant »
- Dr Barrière, médecin en Réanimation Pédiatrique

Dr Guillaume Deslandes, pharmacien praticien hospitalier du laboratoire de pharmacologie clinique a également contribué à cette thèse en réalisant les dosages plasmatiques et dans les effluents.

#### **III.1.1- L'Etablissement Français du sang [67 ; 68 ; 69] de Nantes : Dr Laurent, Dr Dupuis et Dr Stocco**

Depuis le 1er janvier 2000, l'Etablissement français du sang, établissement public d'Etat placé sous la tutelle du ministre chargé de la Santé, a pour mission de gérer le service public transfusionnel en veillant à la satisfaction des besoins en matière de produits sanguins labiles et à l'adaptation de l'activité transfusionnelle aux évolutions médicales, scientifiques et technologiques dans le respect des principes éthiques.

Plus important laboratoire d'analyses biologiques et médicales de France, l'EFS est aussi le premier « fournisseur » de produits de thérapie cellulaire et tissulaire aux établissements de soins.

Fort de son savoir-faire, le réseau de soins de l'EFS accueille depuis de nombreuses années des patients pour réaliser différents actes de médecine. Ces structures pratiquent une quinzaine d'actes (échanges cellulaires et plasmatiques, saignées, prélèvement de cellules souches, etc.). L'activité diffère cependant d'un site à l'autre en termes de quantité et de types d'actes réalisés.

L'EFS possède le monopole de la collecte des dons de sang mais aussi de plasma, de plaquettes ou de globules rouges voire de cellules souches. Il s'occupe du prélèvement, de la préparation, de la qualification et de la distribution des dons. Le don de sang total est la forme la plus courante. Il permet de prélever, en même temps, tous les composants du sang qui seront ensuite séparés. Le don de plasma, de plaquettes, de globules rouges et des cellules souches se fait par aphérèse. Ce système permet alors de ne prélever qu'un seul constituant sanguin et de restituer les autres aux donneurs. Lorsque c'est le plasma qui est collecté, il peut être ensuite utilisé de deux façons, soit par transfusion, soit sous forme de médicaments après fractionnement par le Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies. Il est également possible d'extraire deux composants sanguins en même temps, c'est l'aphérèse combinée. Le don de plasma obéit aux mêmes obligations et mêmes lois que la transfusion sanguine et possède des Bonnes Pratiques et possède les mêmes contre-indications que le don de sang (état de santé du donneur, infections, d'ordres sexuels).

L'EFS se charge également de réaliser des échanges plasmatiques thérapeutiques. Mais, les machines et les protocoles utilisés pour les PP thérapeutiques sont différents de ceux qu'ils utilisent pour les dons.

#### **a) Le don de plasma à Nantes [67]**

Le don de plasma se fait par plasmaphérèse par centrifugation ou filtration. Mais une déleucocytation doit être réalisée par centrifugation ou filtration pendant ou après le prélèvement.

L'EFS de Nantes est doté de deux appareils de plasmaphérèse pour don. Une machine Autopheresis C Fenwal assure la séparation par filtration discontinu et un appareil PCS2 Haemonetics prélève les dons de plasma par centrifugation. Le prélèvement dure environ 50 minutes en fonction du volume programmé, et de l'hématocrite du donneur. Pendant cette période, environ 2,4 à 2,8 litres de sang vont être traités par l'appareil et le volume de plasma extrait représentera moins de 16% du volume sanguin du donneur. L'appareil choisi travaille en mode discontinu ce qui permet un accès par une seule voie veineuse. Le don se déroule donc en plusieurs cycles retirant en moyenne 250mL. Le volume total d'un don est en moyenne de 800 ml de plasma. Ce volume étant faible il n'a pas besoin d'être remplacé. Il existe un abaque national permettant de connaître le volume de la poche de don à prévoir selon le poids et la taille du donneur (volume de la poche = volume prélevé + anticoagulant).

L'EFS possède également deux machines capables également d'aphérese combinée (plasma et plaquettes avec ou sans globules rouges) : une Trima Caridian et une MCS+ Haemonetics utilisant toutes deux le principe de centrifugation discontinue ce qui permet l'accès par une seule voie veineuse, un meilleur rendement et un temps d'extraction plus court. Les protocoles d'aphérese plaquettaire sont légèrement différents de ceux de la plasmaphérese (volume extrait égal à 13% du volume sanguin du donneur soit environ 600mL, procédure un peu plus longue 70 minutes).

Les effets secondaires sont très rares, on retrouve des hématomes, quelques malaises vagues et de rares hypocalcémies induites par l'anticoagulation du circuit par citrate.

Le don est contre indiqué en cas d'hypertension artérielle ou de prise de traitement. Il n'y a donc pas de précaution à prendre en ce qui concerne l'administration des médicaments.



*Figure 11. Autopheresis C Fenwal et PCS2 Haemonetics [67]*

## **b) Les plasmaphéreses thérapeutiques et l'échange plasmatique à l'EFS de Nantes**

L'EFS de Nantes est doté des trois appareils d'aphérese. Une Terumo Optia permet les échanges plasmatiques par centrifugation. Une machine à LDL apherese sur sang total avec une colonne et une machine de photopherese sont également utilisées. La photopherese, en passant par une phase d'extraction du plasma, comme pour les échanges, mais qui est ensuite traité et réinjecté au patient, est une méthode de plasmaphérese thérapeutique. En 2013, L'EFS de Nantes a réalisé 650 échanges plasmatiques.

Les traitements par échanges plasmatiques se font essentiellement par centrifugation. Le choix de la machine s'est tourné vers l'Optia de Terumo car elle permet à elle toute seule de réaliser toutes les méthodes d'aphérèse (cytaphérèse, extraction de cellules souches...) à part la LDL aphaérèse qui se fait sur sang total. Elle fonctionne sur un mode continu nécessitant un accès par deux voies veineuses qui seront périphériques ou centrales en fonction de plusieurs facteurs comme de l'état du patient et de ses veines ou de la présence ou non de cathéter déjà en place.

Les indications et protocoles utilisés sont basés sur la publication dans le *Journal of Clinical apheresis* des « Guidelines on the use of therapeutic plasma exchange of the American Society for Apheresis », dont la dernière version est sortie en 2013. Les effets secondaires et complications sont peu nombreux : l'hypocalcémie induite par l'utilisation de citrate et l'hypotension principalement. L'injection intraveineuse de calcium durant les séances est systématique pour prévenir l'hypocalcémie.

Le volume de sang traité varie entre 7 et 8 litres. Le volume de plasma retiré est de 1 à 1,5 fois la masse plasmatique soit 50mL/Kg (entre 3 et 4 litres). Il est remplacé par un volume équivalent d'albumine à 4 ou 5%. Le plasma frais congelé n'est utilisé que dans les cas de troubles de la coagulation ou lors d'échanges fréquents et rapprochés entraînant une diminution importante du fibrinogène notamment.

En 20 ans, les médecins de l'EFS de Nantes n'ont jamais utilisé de plasmaphérèse thérapeutique ou d'échange plasmatiques pour des indications toxicologiques. Il n'y a pas de précaution particulière pour la prise des médicaments chez les patients traités et il n'y a pas non plus de dosage systématique pour vérifier les concentrations. Seule une recommandation a été publiée il y a quelques années demandant l'administration du rituximab trois heures avant l'échange plasmatique puis seulement deux heures avant. Aujourd'hui, cette recommandation a disparu.

### **III.1.2- Hôpital de jour du service de pédiatrie : Dr Roussey [70]**

Le service d'hospitalisation de jour de l'unité de pédiatrie est dotée de ses propres machines d'aphérèses thérapeutiques, une pour la LDL aphaérèse et une de plasmaphérèse par immunoabsorption.

L'immunoabsorption se déroule sur une ADA-sorb de Fresenius qui permet une séparation du plasma par filtration puis son traitement dans une colonne Immunosorba. Les volumes traités représentent 2,5 à 3,5 fois le volume plasmatique du patient et les séances durent 3 à 4 heures.



*Figure 12. Système d'immunoabsorption du service d'hospitalisation de jour de l'Unité de pédiatrie*

Les indications sont essentiellement des syndromes néphrotiques après greffe, des indications neurologiques et des rejets de greffe. Les complications sont très limitées et concernent surtout des hypocalcémies.

Après discussion avec le Dr Roussey, il ressort que cette méthode soit moins spécifique que prévu. En effet, les colonnes utilisées doivent retenir les IgG mais, elles retiennent aussi certains IgA ou M. De plus, le service dose l'albumine avant et après chaque séance d'immunoabsorption et on note une diminution de 5 g/L en moyenne de la concentration sanguine en albumine. Cette diminution s'explique en partie par une dilution due à :

- l'administration de solution de calcium en intraveineuse
- une partie de l'anticoagulant utilisé pour le circuit extracorporel qui passe dans le sang du patient.

Mais cette dilution ne peut entraîner une telle diminution. On peut donc émettre l'hypothèse qu'une partie de l'albumine peut être retenue dans la colonne.

### III.1.3- Service de réanimation pédiatrique : Dr Barrière

Le service de réanimation pédiatrique est doté d'une machine de dialyse Prismaflex sur laquelle s'adapte les filtres de plasmaphérèse TPE 1000 et TPE 2000. Il ne possède ainsi qu'une machine pour deux techniques d'épuration sanguine différentes.



**Figure 13.** *Système d'épuration sanguine par filtration (hémodialyse ou plasmafiltration) Prismaflex de Gambro et filtre de plasmafiltration TPE 2000*

L'accès veineux se fait par les mêmes voies que pour la dialyse.

Le soluté de substitution est principalement de l'albumine. Le PFC n'est utilisé que quand il existe un risque thromboembolique important comme lors de syndromes hémolytiques et urémiques typiques et atypiques. L'anti-coagulation du circuit se fait par de l'héparine. Les séances durent entre 3 et 5 heures suivant le volume à extraire. En moyenne, les prescriptions sont de 5 séances en 5 jours.

Le TPE est souvent prescrit en traitement de dernier recours. Le service s'occupe des PP chez les enfants de tous les services de Nantes, ce que ne fait pas l'EFS. Les indications sont :

- Néphrologiques (syndromes hémolytiques urémiques, purpura thrombotique thrombocytopénique)
- Neurologiques (syndrome de Guillain-Barré, encéphalopathie aiguë disséminée)
- Auto-immunes (syndrome de Goodpasture, rejet humoral)
- Autres au cas par cas

Les complications sont principalement liées à la perte d'un volume important entraînant la nécessité de transfusion sanguine. Il existe également des pertes d'immunoglobulines pouvant entraîner le besoin d'une prescription d'immunoglobulines intraveineuses à la fin des séances. Une supplémentation en fibrinogène peut également être nécessaire.

Il n'y a pas de recommandation d'administration ou posologique pour les médicaments. Mais, des dosages réguliers sont effectués pour les médicaments comme les antiépileptiques. La notice d'utilisation des filtres TPE 1000 et 2000 alerte que : « Du fait d'un transfert des drogues ou médicaments à travers la membrane du filtre, le traitement des patients par plasmafiltraion implique une adaptation de la posologie des traitements médicamenteux associés. »

## **III.2- Cas cliniques**

### **III.2.1- Histoire de la patiente de l'UTT**

#### **a) Histoire de la patiente**

Mademoiselle D, est une jeune fille, née en janvier 1992. Suite à une cardiomyopathie restrictive, elle a été greffée du cœur en novembre 2008. En août 2010, l'apparition d'anticorps anti greffon DQ2, DR7 et 53 est observée. Melle D, a été hospitalisée en octobre 2010 pour un premier épisode de rejet humoral. Elle a alors été traitée par bolus de corticoïdes puis une trithérapie comprenant : 9 échanges plasmatiques, perfusions intraveineuses d'immunoglobulines et une cure de Rituximab réalisée fin novembre. L'évolution clinique de la patiente lors de l'hospitalisation est rapidement favorable mais sera compliquée par une septicémie à staphylocoque sur le cathéter de plasmaphérèse.

En décembre 2011, elle est de nouveau hospitalisée à l'Unité de Transplantation Thoracique du CHU de Nantes, pour une récurrence de rejet humoral. Une cure de méthylprednisolone IV en bolus pendant trois jours puis 13 séances d'échanges plasmatiques quotidiennes (du 12 au 24 décembre) ont alors permis une régression des titres en anticorps. Mais, le taux était encore très significatif dans le sang circulant, obligeant à effectuer aussi un deuxième traitement par rituximab trois jours après la fin des séances de PP (à partir du 27 décembre). A noter que la patiente a nécessité la pose de deux cathéters fémoraux pour les échanges de PP et un traitement par héparines en raison d'une thrombose sur le premier cathéter mais sans syndrome infectieux.

En mars 2012, l'état de la patiente est correct mais, il reste un haut niveau d'immunisation anti-HLA obligeant le traitement par une trithérapie immunosuppressives à doses importantes. En octobre 2013, elle avait déjà repris les études et une activité professionnelle. En janvier 2013, malgré une activité humorale chronique, son état général reste satisfaisant.

#### **b) Traitements de Mademoiselle D**

Lors de cette hospitalisation du 09/12/11 au 24/12/11, Melle D pèse 46 kg pour 1,57m. À son entrée, son traitement immunosuppresseur a été modifié avec arrêt de l'évérolimus et augmentation des dosages en tacrolimus et mycophénolate mofétil. A la fin de son séjour à l'UTT, elle était alors traitée par :

- Prednisolone 15mg par jour
- Mycophénolate mofétil 1000 mg matin et soir
- Tacrolimus 3mg le matin et 3,5 mg le soir
- Association pravastatine 40 mg et aspirine 81 mg par jour
- Furosémide 80 mg par jour
- Digoxine 125 µg par jour
- Ivabradine 5 mg par jour

Lors de son séjour, la patiente a nécessité un traitement par héparine du 15 au 24/12/11 pour traiter une thrombose sur cathéter.

Les séances de TPE ont débuté le 12 décembre et se sont finies le 24. Elles étaient réalisées par une infirmière de l'EFS avec une machine Cobe Spectra®. Elles se déroulaient le matin vers 10 heures et duraient entre 2 et 3 heures. Le volume de plasma retiré était approximativement de 2L. Le soluté de substitution était de l'albumine.

*Tableau XVIII. Paramètres des séances de TPE*

Date Déc. 2011	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Vol traité (ml)	5260	5260	5460	1222	5260	4670	NR	5130	NR	5150	4600	4390	4400
Vol éliminé (ml)	2109	2109	NR	NR	2160	1925	NR	2115	NR	2115	2140	2149	2149
Durée des séances (min)	86	86	93	54	94	90	NR	95	NR	87	78	74	75

NR : Non Renseigné (les informations n'étaient pas indiquées dans le dossier de la patiente)

Melle D prenait ces médicaments vers huit heures le matin, soit 2 heures avant la PP. L'hypothèse qu'une partie des médicaments présents dans le plasma puisse être éliminée avec les 2 à 3 litres de plasma retirés est alors envisageable.

Voici les résultats des dosages réalisés lors de l'hospitalisation de cette patiente.

### c) Dosages

Tous les dosages étaient réalisés le matin avant les séances et il n'y a pas eu de dosage après. Il n'a donc pas été possible d'analyser les dosages pour observer si la PP a entraîné une diminution des concentrations en médicaments chez cette patiente.

*Tableau XIX. Résultats des dosages réalisés lors du traitement par échange plasmatique*

Date décembre 2011	09	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
PP n°		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Heure de prélèvement	11h	6h											
Hb (g/Dl)	13,7	13,4	NR	14,7	NR	13,0	NR	12,9	12,6	NR	NR	11,3	10,6
Ht (%)	42	40,6	NR	44,6	NR	39,6	NR	39,4	37,4	NR	NR	34,0	31,7
Leucocytes (Giga/L)	9,76	10,12	NR	11,63	NR	12,34	NR	10,55	10,44	NR	NR	12,45	9,89
Protéines totales (g/L)	83	NR	76	60	NR	NR	NR	NR	52	NR	NR	NR	50
Albumine (g/L)	42,7	NR	NR	37,8	NR	NR	NR	NR	37,5	NR	NR	NR	36,5
γ-globulines (g/L)	15,8	NR	NR	7,3	NR	NR	NR	NR	3,2	NR	NR	NR	5,7
Plaquettes (giga/L)	313	289	NR	224	NR	235	NR	262	262	NR	NR	319	312
Taux de prothombine (%)	95	89	82	92	NR	NR	84	NR	79	72	NR	NR	NR
Fibrinogène (g/l)	4,6	3,0	1,7	2,8	4,3	4,3	2,9	1,8	1,5	1,4	1,4	1,5	1,4

NR : Non renseigné (les dosages non pas été réalisés)

Les cases bleues indiquent les jours où il y a eu une administration d'immunoglobulines intraveineuses et les cases roses, les jours de traitement par héparine.

**Tableau XX. Dosages des médicaments lors du traitement par TPE**

Dates Dosage	12/12/11 à 6h	14/12/11 à 6h30	16/12/11 à 6h	17/12/11 à 6h	19/12/11 à 6h	23/12/11 à 6h
Tacrolimus ng/mL	16,7	19,3 (concentration résiduelle)	26,5	15,3	12,7 (concentration résiduelle)	17,4

Les données disponibles lors de ces séances d'échanges plasmatiques ne sont pas assez pertinentes pour conclure sur une élimination ou non du tacrolimus par TPE.

#### **d) Témoignage de la patiente**

Il a été demandé à Melle D, comment cette technique d'épuration lui avait été présentée, comment elle avait vécu ses séances d'échange plasmatique et quels souvenirs il lui en restait.

La patiente a malheureusement « mal vécu » ses traitements par plasmaphérèse car c'est un traitement « lourd » et qui a eu, chez elle, des complications infectieuses la première fois et mécaniques (cathéter bouché) la deuxième fois, entraînant des traitements supplémentaires. Lors de la deuxième hospitalisation, elle a dû rester « clouée au lit » une bonne partie du temps à cause de saignements au niveau des cathéters. Elle en a gardé une cicatrice qui la gêne dans sa vie quotidienne.

Elle trouve la machine impressionnante. Mais, la plasmaphérèse lui a « bien été expliquée » et elle s'est sentie bien accompagnée par les infirmières de l'EFS. Elle sait que la PP est « un peu comme la dialyse mais pour enlever les anticorps » et que c'est « efficace » et nécessaire pour ses épisodes de rejet. Elle espère néanmoins ne plus en avoir.

#### **e) Discussion**

Les résultats des différents dosages des composants plasmatiques, du tacrolimus et des paramètres des séances ne permettent pas ici de trouver une corrélation entre eux. Le dosage du tacrolimus ne s'est pas toujours fait au même moment empêchant la comparaison des résultats.

A la fin des séances, la patiente est en hypo-protidémie et l'électrophorèse de ses protéines est perturbée. Il en est sans doute de même en ce qui concerne le taux de fixation aux protéines plasmatiques et la répartition entre formes libres et liées des médicaments. Seul le tacrolimus a été dosé. Mais, la patiente avait également d'autres traitements dont l'efficacité

est nécessaire pour son pronostic vital. Il aurait été intéressant de doser la digoxine, de réaliser des cinétiques du mycophénolate mofétil avec et sans PP et de les doser dans le plasma retiré.

### **III.2.2- Histoire de la patiente du service d'Hospitalisation de jour en Pédiatrie**

Le docteur Roussey est médecin dans le service d'hospitalisation de jour de l'unité de Pédiatrie du CHU de Nantes. Elle s'occupe d'une jeune patiente, Melle J, traitée régulièrement par des séances d'immunoabsorption. Elle a alors proposé de profiter de la réalisation d'une cinétique du mycophénolate mofétil (MMP, Cellecept®) lors de la prochaine séance d'immunoabsorption, pour prescrire d'autres dosages. En collaboration avec Dr Deslandes du Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie du CHU de Nantes, les traitements suivants ont été dosés dans les échantillons prélevés pour l'AUC du MMP et dans les effluents de rinçage des colonnes : le tacrolimus et le valproate de sodium.

#### **a) Histoire de la patiente**

Melle J est une jeune fille née en avril 1998 ayant subi une 2<sup>e</sup> greffe rénale le 25 mars 2013 après l'échec d'une première en 2007 suite à une hyalinose segmentaire et focale, cause d'un syndrome néphrotique. Avant le 9 avril 2013, elle a déjà été traitée par 3 séances d'immunoabsorption suite à une biopsie retrouvant des lésions de rejet. En tout, elle a reçu 42 séances en 2013.

#### **b) Dosages**

Les séances se déroulent le matin. Il est alors demandé au patient de ne pas prendre ses médicaments du matin pour pouvoir faire des dosages des concentrations résiduelles pour l'adaptation posologique notamment du MMF. Les patients peuvent prendre leurs traitements après les prélèvements. La séance débutera alors juste après la prise.

**Tableau XXI.** Tableau récapitulatif des résultats de certains dosages réalisés chez Melle J en 2013

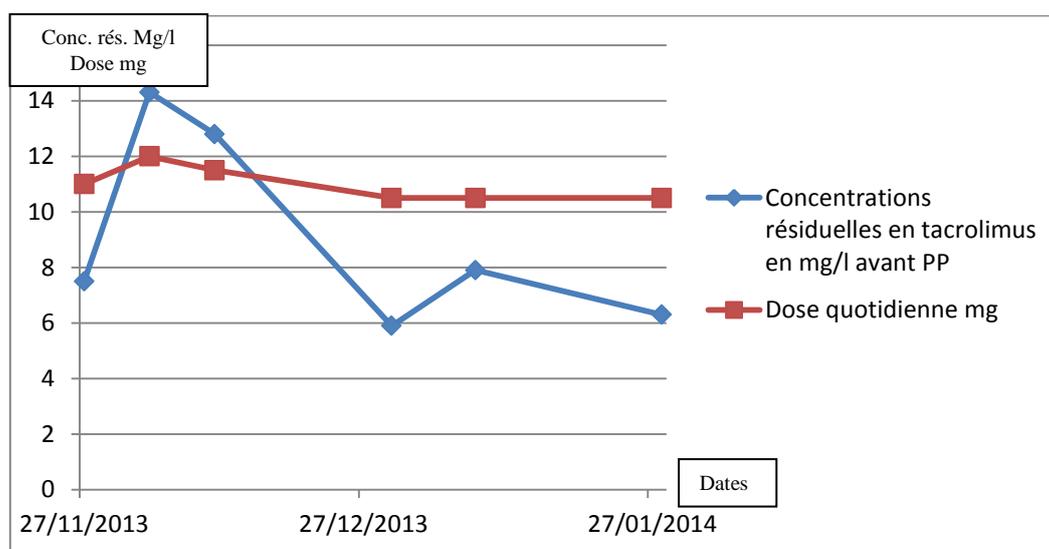
Séances	Dates	Albuminémie g/l	Protidémie g/l	% de réduction des IgG	% de réduction des IgA	% de réduction des IgM	Vol de plasma traité ml
1	04/04/2013	27,50		0,73	0,25	0,53	4024,00
2	05/04/2013	25,00	51,00	0,78			4426,00
3	08/04/2013	29,00	57,00				5240,00
4	10/04/2013	28,00	56,00				5439,00
pas dIAD	15/04/2013		56,00				
pas dIAD	19/04/2013		56,00				
pas dIAD	26/04/2013	29,00	56,00				
pas dIAD	28/04/2013	28,00	58,00				
pas dIAD	29/04/2013	28,00	58,00				
5	30/04/2013	27,00	56,00	0,86	0,35	0,58	5430,00
6	02/05/2013	23,70		0,85	0,42	0,48	
7	06/05/2013			0,88	0,44	0,52	5499,00
8	10/05/2013	28,10		0,90	0,45	0,58	5419,00
9	13/05/2013	25,30		0,90	0,43	0,53	5409,00
10	22/05/2013		62,00	0,89	0,49	0,61	5660,00
11	29/05/2013	29,90	60,00	0,88	0,38	1,00	5467,00
12	05/06/2012	26,10	58,00	0,88	0,36	0,59	
13	12/06/2013	25,00	57,00	0,87	0,34	0,52	
14	18/06/2013	27,00	56,00	0,61	0,19	0,35	
15	25/06/2013	26,50	58,00	0,86	0,36	0,54	
16	02/07/2013			0,88			
pas dIAD	11/07/2013	33,80					
pas dIAD	15/07/2013	31,00					
pas dIAD	18/07/2013						
17	22/07/2013	29,20		0,87	0,33	1,00	
pas dIAD	25/07/2013	30,20					
18	29/07/2013	31,00	56,00	0,86			
pas dIAD	31/07/2013		54,00				
19	06/08/2013	34,00		0,88	0,33	1,00	
20	13/08/2013	32,00		0,88	0,39	0,53	
21	19/08/2013	32,00		0,88			
22	26/08/2013	31,20		0,87	0,37		
23	02/09/13	29,00		0,87	0,36	0,47	
24	11/09/13	31,00		0,84	0,32	0,35	
25	18/09/13	31,00	53,00	0,85	0,33	0,41	
26	25/09/13	33,00		0,82	0,22	0,41	
28	09/10/13	34,00		0,87	0,44	0,63	
29	23/10/13	33,00	54,00	0,84	0,35	0,56	
30	04/11/13	29,00	52,00	0,82	0,34	0,55	
31	13/11/13		55,00	0,85	0,44	0,60	
32	20/11/13	31,00	54,00	0,81	0,21	0,47	
33	27/11/2013	30,00	51,00	0,80	0,34	0,47	
34	04/12/13	34,00	56,00	0,80	0,39	0,47	
35	11/12/13	33,00	56,00	0,76	0,36	0,38	
36	18/12/13	32,00	57,00	0,73	0,38	0,41	
37	30/12/13	31,00		0,84	0,35	0,58	
38	08/01/14	30,00		0,84			
39	17/01/14	30,00		0,85			
40	28/01/14	32,00		0,84	0,41	0,63	
41	06/02/14	36,00	57,00	0,84	0,28	0,56	

Les lignes jaunes représentent les changements de colonne.

**Tableau XXII. Dosages en tacrolimus de Melle J**

Dates	27/11/13	04/12/13	11/12/13	30/12/13	08/01/14	28/01/14
Concentrations résiduelles en tacrolimus (ng/ml)	7,5	14,3	12,8	5,9	7,9	6,3

Toutes ces dates correspondent à des séances de PP. Les dosages ont été réalisés juste avant la prise du matin.



**Figure 14.** Concentrations résiduelles et doses quotidiennes en tacrolimus sur une période de 2 mois pendant lesquels la patiente a bénéficiée de 6 PP.

Aucun dosage n'a été réalisé après les séances, ni un jour sans PP. Il n'est donc pas possible d'exploiter ses informations.

Le 6 février 2014, lors de la réalisation de la cinétique du mycophénolate mofétil au cours d'une hospitalisation pour une séance de PP, il a également été dosé, dans les échantillons prélevés, d'autres médicaments de la patiente :

- Tacrolimus
- Acide valproïque

Des dosages ont également été réalisés sur les effluents de rinçage de la colonne lors des différents cycles d'une séance (méthode par filtration discontinue). Ces dosages ont été réalisés par le laboratoire de pharmacologie et toxicologie du CHU de Nantes selon des méthodes validées.

**Tableau XXIII.** Dosages des médicaments de Melle T lors de sa séance d'immunoabsorption du 6 février 2014

Heure de prélèvement	Délai (en min) entre administration et prélèvement	tacrolimus en ng/mL	acide valproïque mg/L	acide mycophénolique (mg/L)
10h15 = bilan sanguin initial		6,5	<2.8	2,81
Début de séance et prise des traitements : 10H40				
Dosages sanguins				
11h00	20	41,7	12	12,5
11H40	60	31,9	14	6,09
13H40	180	19,3	17	3,43
14H30 Fin de séance	230	15,3	16,2	1,69
Dosages dans les effluents				
11h10		0,214	4,9	5,95
11h50		0,476	5,1	2,17
13h35		0,16	4,7	1,08
14h30		0,158	4,1	0,906

Les dosages réalisés dans les effluents suivent approximativement les concentrations retrouvées dans le sang. L'effluent est en fait une dilution du volume mort de plasma contenu dans la colonne d'immunoabsorption. On ne peut donc pas en déduire si la colonne retient certains principes actifs ou non. Il serait intéressant de connaître le volume mort de la colonne et combien de fois par séance elle est rincée pour connaître le volume de plasma éliminé.

Aucun dosage similaire n'a été réalisé en dehors de séances de PP.

## **DISCUSSION**

Après l'étude de la littérature et la vision plus concrète qu'apportent les entretiens et cas cliniques, il est alors possible d'envisager des recommandations pratiques et d'imaginer un protocole comportant un minimum de biais.

## 1- En pratique

En pratique, il apparaît possible de mettre en place des recommandations générales, d'administration ou de suivie des médicaments, chez les patients traités par plasmaphérèse. Au vu de la littérature, ces recommandations sont à prendre en compte quelque soit les valeurs de Vd et de fixation aux protéines plasmatiques :

- Administrer les mêmes doses que d'habitude mais faire des dosages des concentrations sanguines des médicaments faisant l'objet d'un suivi plasmatique
- Pour les médicaments dont l'activité est mesurable, réaliser ces mesures plus régulièrement (INR par exemple)
- Pour les principes actifs sans suivi plasmatique, les administrer après PP dès que possible ou laisser un intervalle suffisant entre les médicaments et la séance de PP permettant sa distribution dans l'organisme (3 à 4  $t_{1/2\alpha}$ )

Une attention particulière doit être portée sur les médicaments à marge thérapeutique étroite, notamment :

- Lithium
- AVK
- Bêtabloquants de l'IC (Bisoprolol, Carvedilol, Métoprolol, Nébivolol)
- Colchicine
- Antiépileptiques
- Théophylline
- Digitaliques
- Immunosuppresseurs
- Hormones Thyroïdiennes

Une attention particulière doit également être portée dans les situations où le médicament revêt un caractère vital comme lors de transplantations par exemple.

## 2- Protocole

Un protocole ne comportant aucun biais n'est pas réalisable. Il est donc important de standardiser les protocoles d'études pour en minimiser les biais et pouvoir les comparer. Il est possible de donner les grandes lignes de telles études.

### 1- Objectif :

Ce protocole décrit les modalités et paramètres à étudier pour estimer le taux d'élimination de médicaments imputables aux méthodes de plasmaphèreses thérapeutiques en minimisant les biais possibles.

### 2- Domaines d'applications

Deux protocoles différents peuvent être envisagés pour estimer le taux d'élimination des médicaments par les méthodes de plasmaphérese thérapeutique :

- Une cinétique comparée avec et sans PP, avec dosages plasmatiques
- Un dosage dans le plasma retiré (seulement pour les échanges plasmatiques)

Pour les échanges plasmatiques, il est préconisé d'utiliser le dosage dans le plasma retiré. Ce protocole comporte, en effet, moins de biais.

### 3- Critères d'inclusion des patients

Dans les deux cas, des études sur des volontaires sains sont très difficilement envisageables.

Il apparaît utile de prioriser ce type d'études :

- Dans des situations de concentrations thérapeutiques et non de surdosage
- Dans les situations cliniques où le médicament revêt un caractère vital
- Dans les pathologies pour lesquelles les PP sont un traitement reconnu (catégorie I du guide de l'ASFA)

#### 4- Principes actifs étudiés

Il apparaît également intéressant de prioriser ce type d'étude :

- Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite par exemple les immunosuppresseurs ou antiépileptiques
- Les traitements régulièrement prescrits dans les pathologies traitées par PP (immunoglobulines intraveineuses, anticorps monoclonaux)

Les principes actifs étudiés seraient administrés à dose thérapeutiques.

Les patients traités par plasmaphérèse sont souvent également polymédiqués. Il serait intéressant que les posologies des différents traitements ne soient pas modifiées pendant l'étude, pour limiter les modifications d'interactions médicamenteuses.

Les protocoles concerneraient si possible des doses uniques. Sinon (situation d'équilibre), il faudrait calculer la quantité corporelle totale.

Lors de traitement médicamenteux par voie orale et intramusculaire, il faudrait connaître le coefficient d'absorption et la biodisponibilité exacte du médicament chez le patient.

#### 5- Matériel et méthodes

Les appareils utilisés, ainsi que les méthodes de dosages ou modèles cinétiques devront être standardisés et décrits.

Les études ne pourraient comprendre que les TPE utilisant de l'albumine comme soluté de substitution car c'est le soluté le plus couramment utilisé.

#### 6- Description

Les deux protocoles sont décrits ici.

- Pour les TPE : dosage dans le plasma retiré

Plusieurs séances seraient à prévoir pour permettre d'estimer l'importance de l'élimination en fonction de l'intervalle de temps entre les deux traitements :

- Intervalle = 0 min
- Intervalle = 1  $t_{1/2\alpha}$
- Intervalle = 2  $t_{1/2\alpha}$
- Jusqu'à ce que l'intervalle = 5  $t_{1/2\alpha}$

Le médicament étudié serait administré au temps T0. Le TPE débiterait ensuite à T1 suivant ces différents intervalles.

Si l'administration se fait par voie IV alors :

- $T1 = T0$
- $T1 = 1 t_{1/2} \alpha \dots$

Si l'administration est orale ou IM :

- $T1 = T0$
- $T1 = T_{max}$
- $T1 = T_{max} + t_{1/2} \alpha$
- $T1 = T_{max} + 1 t_{1/2} \alpha \dots$

Le plasma éliminé serait recueilli. Le médicament étudié y serait alors dosé et :

$$Q_{pe} = C_{pe} \times V_{pe}$$

(avec  $Q_{pe}$  la quantité de médicament dans le plasma retiré,  $C_{pe}$  la concentration en médicament dans le plasma retiré,  $V_{pe}$  le volume de plasma retiré). Il faudrait prendre en compte ici que le volume recueilli dans la poche de plasma ne correspond pas seulement à celui du plasma extrait mais aussi à une partie du volume du soluté de substitution et de l'anticoagulant.

$$f_e = Q_{pe} / TBS$$

(avec  $f_e$  la fraction du médicament éliminé, TBS (total body store) la quantité corporelle totale)

Si l'administration est intraveineuse, TBS (total body store) la quantité corporelle totale est égale à la dose administrée:

$$f_e = Q_{pe} / \text{dose administrée}$$

Si l'administration est orale ou IM, il faudrait calculer la quantité corporelle totale en fonction de la biodisponibilité du médicament.

- Cinétiques comparées : Pour les PP spécifiques

N'ayant pas de plasma retiré, et ne pouvant pas mesurer l'éventuelle quantité de principe actif retenue par un filtre ou une colonne, l'estimation de l'élimination devra se faire par la comparaison des différents paramètres pharmacocinétiques avec et sans PP.

Une cinétique du traitement devrait être réalisée sans PP pour permettre de calculer, en plus de la demi-vie et du volume de distribution, la clairance corporelle totale mais aussi les clairances, rénale et hépatique, spécifiques du patient. Il faudrait également connaître le pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques.

Lors des séances de PP, qui seraient réalisées avec les mêmes intervalles que pour les TPE, il faudrait prélever plusieurs échantillons de sang, de l'administration à l'équivalent de 7 demi-vies, pour réaliser l'aire sous courbe et appréhender certains phénomènes de redistribution.

Ensuite, à partir de l'aire sous courbe lors d'une PP, il faudrait recalculer les valeurs des paramètres pharmacocinétiques et les comparer à ceux réalisés sans PP. Ainsi, la clairance spécifique de la PP est égale à la clairance lors des séances moins la clairance corporelle totale.

## 7- Exploitation

Il faudrait lors de l'exploitation prendre en considération :

- Les éventuelles dilutions des concentrations plasmatiques et du plasma retiré par le volume d'anticoagulant utilisé et le soluté de substitution
- Les volumes morts des appareils
- Le pourcentage de forme libre et fixée avant et après plasmaphérèse

## 8- Conclusion

Des protocoles standardisés permettraient d'avoir une idée plus précise de la quantité éliminée par PP et de pouvoir comparer les différentes études. Mais, ils posent de nombreuses questions éthiques. Il faudrait également les réaliser pour tous les différents appareils, filtres et colonnes. Ce sont donc des études cinétiques très complexes et longues. Les échanges plasmatiques représentent la technique de plasmaphérèse la plus utilisée et la plus à risque d'élimination ou de perturbations cinétiques des médicaments. Il semble donc intéressant de prioriser des études sur cette technique pour les principes actifs les plus critiques.

## **CONCLUSION**

La plasmaphérèse et principalement l'échange plasmatique sont, aujourd'hui, des traitements complémentaires à la palette de traitements existants. Ils sont indiqués en première intention dans certaines indications. Depuis vingt ans, cette technique s'est développée et les complications sont mieux appréhendées. Cependant, une de ses complications restent encore sans réel consensus : l'élimination des médicaments. Après l'étude des publications à ce sujet, de nombreux facteurs peuvent influencer l'extraction des médicaments :

- Vd,
- fixation aux protéines,
- intervalle entre l'administration et le début de la procédure,...

Les molécules avec un faible Vd (inférieur à 0,2L/Kg) et un fort taux de fixation aux protéines plasmatiques (supérieur à 80%) semblent être plus aptes à être éliminées mais la littérature n'a pu le prouver avec exactitude. Les publications sont la pluparts des rapports de cas et il y a encore trop peu d'études standardisées pour pouvoir en déduire les conséquences exactes de la plasmaphérèse sur ces médicaments.

Différentes techniques peuvent être utilisées et certaines sont plus spécifiques que d'autres ainsi l'échange plasmatique en retirant des quantités importantes de plasma est la technique pouvant entraîner le plus de pertes médicamenteuses. Mais, les autres techniques dites spécifiques et permettant le retour du plasma purifié vers le patient entraînent sans doute une élimination pouvant être également significative mais qui n'est pas encore suffisamment quantifiée.

A l'heure actuelle, les paramètres les plus fiables pour permettre une estimation de l'importance de l'élimination d'un médicament par PP restent donc [69]:

- la fixation aux protéines plasmatiques, le volume de distribution,
- l'intervalle de temps entre l'administration et la PP en relation avec la demi-vie du médicament,
- le volume de plasma retiré et la fréquence des séances,
- le fait de baser ses conclusions sur la quantité réellement retrouvée dans le plasma retiré.
- Utiliser les valeurs pharmacocinétiques du patient en question et non les valeurs de base de la population lors d'études cinétiques.

Sans réelle conclusion sur l'importance des effets des plasmaphèreses et échanges plasmatiques sur l'élimination de la majorité des médicaments, il apparaît pertinent de préconiser l'administration des traitements après plasmaphérèse dès que cela est possible ou avec un intervalle de 3 à 4 demi-vie de distribution si l'administration se fait avant. Il est sûr que la plasmaphérèse, notamment par échange plasmatique, est capable d'entraîner l'élimination de certains médicaments. Le monitoring des concentrations des médicaments

chez les patients recevant des séances de plasmaphérese est donc utile et il semble intéressant de doser les médicaments avant et après chaque séance, ainsi que dans le plasma récupéré pour les séances de TPE, pour chaque patient traité par des séances régulières, pour avoir une estimation de l'élimination, notamment pour ceux à marge thérapeutique étroite, et adapter les moments de prises et posologies à chaque situation.

Des études standardisées et priorisées sur les traitements à marge thérapeutique étroite, les médicaments dont l'efficacité est vitale pour le patient comme les médicaments antirejet et ceux régulièrement prescrits dans les mêmes indications que la PP pourraient ainsi permettre de garantir l'efficacité et la sécurité de ces médicaments pour des patients ayant des pathologies lourdes et chez qui cette méthode d'épuration est encore un traitement supplémentaire contraignant et pouvant-être mal vécu.

# ANNEXES

**Annexe 1 :** Tableau récapitulatif des publications concernant l'étude de l'élimination des médicaments par plasmaphérese et de leur conclusion

**Annexe 2 :** Interview des services du CHU de Nantes utilisant la plasmaphérese

**Annexe 1 : Tableau récapitulatif des publications concernant l'étude de l'élimination des médicaments par plasmaphérese et de leur conclusion**

**TABLEAU RECAPITULATIF DES PUBLICATIONS CONCERNANTS  
L'ETUDE DE L'ELIMINATION DES MEDICAMENTS PAR  
PLASMAPHERESE ET DE LEUR CONCLUSION**

**Sommaire**

<b>Antalgiques, anti-inflammatoire .....</b>	<b>115</b>
<b>Anti-infectieux .....</b>	<b>116</b>
<b>Cardio-vasculaire .....</b>	<b>124</b>
<b>Immunologie .....</b>	<b>130</b>
<b>Neurologie-Psychiatrie .....</b>	<b>134</b>
<b>Oncologie .....</b>	<b>139</b>
<b>Autres traitements .....</b>	<b>141</b>

Les études en rose sont celles ayant dosé le médicament étudié dans le plasma retiré.

Les informations en bleu correspondent aux paramètres liés aux principes actifs. Les informations en face des noms de médicaments correspondent aux valeurs normales de la littérature. Celles en face des différents cas cliniques et études correspondent à celles utilisé dans les publications comme valeurs chez les patients en absence de PP. Les informations en vert correspondent aux paramètres liés à la procédure mise en place.

Abréviations :

Adm : administrer/administration  
Cl : clairance corporelle totale  
Conc : concentration  
Conc plasm : concentration plasmatique  
Dim : diminution  
Elim S : élimination significative  
Elim NS : élimination non significative  
Fab : fragments d'anticorps anti-digitalique  
Fe : fraction d'élimination  
FFP : plasma frais congelé  
Fréq : fréquence  
Fpp : pourcentage de fixation aux protéines plasmatique  
GB : globules rouges  
HEA : hydroéthylamidon  
Imp : important

Intervalle : Temps entre l'administration des médicaments et la PP  
NN : nouveau-né  
NR : non renseigné  
Qté : quantité  
Qté corpo tot : quantité corporelle totale  
T<sub>1/2</sub> : demi-vie  
Tmax : temps pour lequel les concentrations  
TTP : purpura thrombotique thrombocytopénique  
Sub. : Substance  
Vol : volume

Principes actifs	T <sub>1/2</sub> Tmax	Fpp (%) Vd	Cl	Durée et fréq.	Vol. de plasma déplacé	Interval- le	Qté de sub élim. Fe(%)	Solutés de substitu- tion	Recommandations
<b>Antalgiques, anti-inflammatoire</b>									
<b><u>Paracétamol</u></b> Acetaminophen	T1/2β=2h Tmax=30 à 60min	3% 1L/Kg	NR						
Etude de phase II sur 5 patients recevant une dose unique [18] Fauvelle	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	NR	NR	NR	4% de la qté corporelle tot	Albumine	Elim NS
<b>Anti-inflammatoires</b>									
<b><u>Diclofénac</u></b>	T1/2β=1 à 2h Tmax=2h par VO et 20min en IM	99% 0,1L/Kg	263ml/min						
Etude de phase II sur 4 patients recevant une dose unique [18] Fauvelle	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	NR	NR	NR	17% de la quantité corporelle tot	Albumine	Elim S

Principes actifs	T <sub>1/2</sub> Tmax	Fpp (%) Vd	Cl	Durée et fréq.	Vol. de plasma déplacé	Interval- le	Qté de sub élim. Fe(%)	Solutés de substitu- tion	Recommandations
<b>Anti-infectieux</b>									
Antibiotiques									
Pénicillines									
<b><u>Ampicilline</u></b>	NR	17 à 20% 0,23 à 0,39L/Kg	NR						
15 NN [18 ; 26] Prince	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1PP	115 à 140 mL	2 à 10h	Dim des conc de 35%	<b>NR</b>	Elim S Besoin de doses supplémentaires

Principes actifs	T <sub>1/2</sub> Tmax	Fpp (%) Vd	Cl	Durée et fréq.	Vol. de plasma déplacé	Interval- le	Qté de sub élim. Fe(%)	Solutés de substitu- tion	Recommandations
<b>Anti-infectieux (suite)</b>									
<b>Antibiotiques (suite)</b>									
<b>Céphalosporines</b>									
<b>Céfépime</b>	NR	16 à 19% 0,2 à 0,3L/Kg	120ml/min						
Etude de phase II sur 9 patients recevant une dose de 2g [26] Ibrahim	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1PP	3,5L	1,5h	3,7% de la dose est extrait	NR	Elim NS
<b>Ceftazidime</b>	1.6 ± 0.1h α=0,26 à 0,51h tmax=1h	10–21% 0.23 ± 0.02 L/kg	1.05 [creatinine clearance (CrCL)] + 0.12 mL/min/kg						
Etude de phase II sur 11 patients ayant défaillances rénales et dose unique de 2g [21 ; 18 ; 26 ; 35] Bozkurt  Cl inf à 50ml/min Cl sup à 50 Dose unique de 2g en IV	t <sub>1/2</sub> =11,9h t <sub>1/2</sub> =2h	27,1L 18,5L	30ml/min 116ml/min	1 PP de 60–110 min par filtration	2,050–2,150 L	0,15h à 2h	Fe= 6,9% Fe= 4,9%	Plasma frais congelé et albumine humaine à 5%	Elim NS Administrer au moins 2h avant la PP si adm IV et 3h avant si adm IM

<b>Ceftriaxone</b>	$t_{1/2}=7.3 \pm 1.6h$ $\alpha= 0,23$ à $0,7h$ $t_{max}=1$ à $2h$ si IM	85-95% $0.16 \pm 0.03$ L/kg Vd dose dépendant	$0.24 \pm 0.06$ mL/min/ Kg						
Etude sur 11 patients recevant 1 Administration unique (par jour) de 2g en IV de 30 min et TPE par centrifugation ou filtration [18 ; 34 ; 26 ; 30] Bakken	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	3PP de 1 à 2.5 h  136 ± 41 min	60 mL/kg (3.0–4.3 L)  3,042 ± 0,746 L	3h (PP à flux continu)  15h (PP à flux intermittent)	253mg 12.6%  114mg 5.7% de la dose	Solution d'Albumine humaine à 5%	Elim NS Administrer après PP ou au moins 15h avant
Etude de phase II sur 12 patients avec périartérite noueuse et 1 dose unique de 1 ou 3g en IV et TPE par centrifugation à flux continu [18 ; 26 ; 29 ; 34] Fauvelle	Valeurs de base de la littérature	95% 0,1 à 0,2L/kg	NR	1PP de 1 à 2,5h par	3 à 4,3L 60mL/Kg	0h (groupe 1)  6h (groupe 2)	Fe= 23 à 25%  Fe= 16% de 1g et 11% de 3g	Gélatine fluide 500mL et albumine à 4%	Elim S pour le 1 <sup>e</sup> groupe Administrer après PP
Etude sur 1 patient de 25 ans ayant la maladie de Lyme traité par 2g/j en IV et PP au bout du 6 <sup>e</sup> j de traitement par ATB [19 ; 31] Bakken	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	3 PP de 150 min sur 3j par filtration	3L	12H	Fe= 3 à 10%	Albumine humaine	Elim S mais surestimée Pas besoin de dose supplémentaire

Principes actifs	T <sub>1/2</sub> T <sub>max</sub>	Fpp (%) Vd	CI	Durée et fréq.	Vol. de plasma déplacé	Interval- le	Qté de sub élim. Fe(%)	Solutés de substitu- tion	Recommandations
<b>Anti-infectieux (suite)</b>									
<b>Antibiotiques (suite)</b>									
<b>Glycopeptides</b>									
<b><u>Teicoplanin</u></b>	T <sub>1/2</sub> β=70 à 100h	90 à 95% 0,6 à 1,2 L/Kg	NR						
12 patient traités par PP par centrifugation [18 : 26; 38] Alet	T <sub>1/2</sub> β= 100 à 150h	98% 0,8 à 1,8L/Kg	NR	1PP	60mL/K g 2,7 à 5,4L	0h	20% de la dose	Albumine humaine et gélatine	Elim S Administrer après la PP ou supplémenter
<b><u>Vancomycine</u></b>	t <sub>1/2</sub> =5.6±1 .8 h α=0,4 à 0,9h β=3à 12h	30-55% 0,3 à 0,4 L/kg	0.79 (CrCL) + 0.22 mL/min/kg						
1 patient [18; 26] Sirvent	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	2PP	3,1L	NR	48%	NR	Elim S
2 études de cas de 1 patient [18 ; 26 ; 34 ; 36] Osman et Foral	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	5PP et NR	NR	NR	Dim des conc de 27% et ?	NR	Elim S
Femme de 26 ans enceinte avec TTP [18 ; 26 ; 34] Brophy	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1PP de 2h par centrif ugatio n	3,5L	24h	Dim de 8% des conc	FFP	Elim NS

Etude de phase II avec 12 patients [18 ; 26 ; 34] McClellan	Valeurs de base de la littérature	49.2 ± 16.3 L	1.9 ± 1.2 L/h	1PP de 1 à 3h par centrifugation à flux continu	1 vol de plasma soit 2,7 à 5,7L	2,75 à 134,25h	Fe=6,3% de la qté corpo tot	Soluté isovolémique avec 5% d'albu dans NaCl 0,09% ou plasma frais congelé	Elim NS
<b>Aminosides</b>									
<b><u>Gentamycine</u></b>	T <sub>1/2</sub> =4,5 à 11,5h	30% 0,2 à 0,35L/Kg	NR						
Etude de phase II sur 7 NN et 1 dose unique et échange de sang total [18 ; 26] Bertino et Kliegman	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1 échange de sang total	1 fois le vol du sang	9,5h	5% de la dose	sang	Elim S
Etude de phase II sur 12 NN [18 ; 26] Fuquay	NR	NR	NR	1PP	2 fois le vol du plasma		26% des conc du serum	NR	Elim S
Etude de phase II sur 7 NN avec échange total du sang [18 ; 26] Bertino et Kliegman	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1 échange de sang	108mg/Kg	3 et 12h	Dim de 62% des conc	sang	Elim S
Etude de phase II sur 15 NN [18 ; 26] Prince	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1PP	115 à 140mL	2 et 10h	Dim de 33% de la qté	NR	Elim S

Principes actifs	T <sub>1/2</sub> Tmax	Fpp (%) Vd	Cl	Durée et fréq.	Vol. de plasma déplacé	Interval- le	Qté de sub élim. Fe(%)	Solutés de substitu- tion	Recommandations
<b><u>Tobramycine</u></b>	T <sub>1/2</sub> =2.2 ± 0.1 h α=0,1 à 0,3h tmax=30 min en IM	10% 0,25 à 0,33 L/kg	0.98 (CrCL) + 0.32 mL/min/kg						
1 patient de 26 ans avec IR et TTP [18 ; 19 ; 26 ; 34] Kale-Pradhan	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	Dosage à la 9 <sup>e</sup> PP de 2 à 3h par filtration	5,8L	NR	10,9%	NR	IV or IM Administrer après PP ou au moins 2 demi-vie plus tôt. Ajuster la dose pour maintenir la concentration cible.
1 patient de 63 ans avec IR [19 ; 26 ; 34] Applegate	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	2PP	2L	18h	Fe=10,8%	Plasma frais congelé	Elim S Besoin de doses supplémentaires
Etude sur 2 patients [19 ; 26 ; 34] Ouелlette 60mg 75mg 75mg	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1 et 2 PP de 1,5h par centrifugation	1,6 et 2,1L	0,66 ; 1,83 et 5,5h	Fe=4,3 et Fe=5,9 Fe=6,1%	NR	Elim S

Anti-infectieux (suite)									
Antiviraux									
<b><u>Aciclovir</u></b>	T <sub>1/2</sub> =2.4±0.7 h α=0,11 à 0,26h	15% 0.69±0.19 L/kg	3.37(CrCL) + 0.41 mL/min/kg						
Etude de phase II avec 3 patients avec IV de 600mg/8h [18 ; 26 ; 34] Chavanet	T <sub>1/2</sub> =3,06h	NR 1,8L/Kg	404 mL/min	30PP de 3h	60 mL/kg	1-3h	2.5% de la qté tot corpo	Albumine et HEA	Elim NS Administrer en IV au moins 3h avant PP
<b><u>Zidovudine</u></b>	T <sub>1/2</sub> = 1,1h	25% 3L/Kg	27,1 mL/min/Kg						
1 patient [26] Fauvelle	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	3PP	2,5 à 3,1L	4h	1% de la qté corpo tot	NR	Elim NS
Antifongiques									
<b><u>Amphotéricine B non liposomale</u></b>	NR	Sup à 90% 4L /Kg	NR						
1 patiente de 60 ans avec intox [37] Sam Wang	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	5 PP sur 5j	NR	36h	NR	NR	Pas de conclusion
<b><u>Micafungine</u></b>	NR	99% Faible Vd	NR						
1 patiente de 52 ans avec 50mg par j en IV avec filtration à J3 et J5 du début du traitement [63]Konishi	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	2 PP de 8h par filtration	3,2L	2,5h	40%	Plasma frais congelé	Elim S Besoin d'augmenter les doses

Principes actifs	T <sub>1/2</sub> Tmax	Fpp (%) Vd	Cl	Durée et fréq.	Vol. de plasma déplacé	Interval- le	Qté de sub élim. Fe(%)	Solutés de substitu- tion	Recommandations
<b>Anti-infectieux (suite)</b>									
<b>Autres</b>									
<b><u>Chloramphénicol</u></b>	NR	40% 0,6 à 1L/Kg	NR						
1 NN en surdosage [18 ; 26] Kessler	80h	Valeurs de base de la littérature	NR	8 à 10 PP	2 vol plasm = 5,4L	29h	Dim du niveau sanguin et de la t1/2	NR	Elim S
<b><u>Dapsone</u></b>	10 à 50h	70 à 80% 1,5L/Kg	NR						
1 patient [26] Berlin	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	5PP	3L	3j	2% de la dose	NR	Elim NS
<b><u>Quinine</u></b>	T1/2=10 à 18h Tmax= 2 à 3h par VO	70%	NR						
1 patient de 19 ans ac 1 dose de 9g [18 ; 19] Sabto	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1 PP de 3H	2L	45h	NR	NR	La diurèse forcée est plus efficace pr l'élim

Principes actifs	T <sub>1/2</sub> Tmax	Fpp (%) Vd	Cl	Durée et fréq.	Vol. de plasma déplacé	Interval- le	Qté de sub élim. Fe(%)	Solutés de substitu- tion	Recommandations
<b>Cardio-vasculaire</b>									
<b>Anti arythmiques</b>									
<b><u>Amiodarone</u></b>	20 à 100 j	Sup à 98% 5000L : Forte affinité tissulaire	NR						
1 femme de 57ans avec alveolite et polyarthropathie induite par l'amiodarone [18 ; 26 ; 40] Russell	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	5 PP en 1 mois par centrif ugatio n	2 à 2,8 L	NR	Dim des concentrati ons	Solution de protéine plasmatiq ue	Elim NS
Patient de 68 ans ac thyrotoxicose induite par l'amiodarone [26 ; 39] Uzzan	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	5PP 18,19, 20,23 et 31 j après la dernière dose	4,51	NR	1mg dans le plasma retiré	NR	Elim NS

<b>Digoxine</b>	T1/2= 36h	20 à 30% 5 à 8L/Kg	NR						
2 NN traités par échange sanguin [18 ; 26 ; 32] Coltart	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	3 à 4 échang es sangui ns	220 à 440 mL	1,5h	NR	NR	Elim NS Pas de changement de conc ou de la qté corpo tot
Femme de 78 ans ac myelome et intox ayant reçue 1 dose de Fab [18 ; 19 ; 26]Rabetoy	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	5 PP dont 2 st ut pr calcul	3 à 4,7L	24 à 40h	75% e la dose initiale en digoxin	NR	Elim S Phénomène de redistribution
4 NN [18 ; 26] Rosegger	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	NR	NR	2,5 à 25h	0,48 à 3,4% de la qté corpo tot	NR	Elim NS
Etude cinétique de 4 patients [18 ; 26] Keller	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	5 à 11 PP	4L	0 à 2h	0,1 à 1,85% de la qté corpo tot	Albumine	Elim NS
Etude cinétique de 5 patients [18 ; 26] Keller	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	2 à 10 PP	4L	0 à 2h	1,2% de la qté corpo tot	Albumine	Elim NS
1 patient en surdosage avec 2 doses de Fab [26] Zdunek	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	2 PP	4 à 5L	26 de la 1 <sup>e</sup> dose de Fab et 2,5 de la 2 <sup>e</sup>	1% de la dose ingéré	NR	Elim NS
1 patient (26) Unal	valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1PP	10L	23h	Dim de la conc sang	NR	Elim S
1 patient de 79 ans avec intox par dose unique de 30mg [33] Santos-Araujo	valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	NR	2,2L	2j	NR	NR	Elim S si la PP suit l'adm de Fab

<b><u>Disopyramide</u></b> fixation sur l' $\alpha$ glycoprotéine acide	6 à 10h	50 à 75% selon conc plasmatique, 0.7 à 3,2 L/kg	NR						
1 patient de 16 ans de 100 mg/6h [26 ; 43] Martin	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1 PP de 4h	3,6L	2.5h	2,7% de la dose	NR	Elim NS Phénomène de rebond et corrélation avec la perte d'acide $\alpha$ 1 glycoprotéine
<b><u>Propafénone</u></b>	NR	95% 1,1L/Kg	NR						
1 patient avec coingestion de warfarine et de digoxine [26] Unal	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1PP	10L	23H	NR	NR	Pas de conclusion
<b><u>Théophylline</u></b>	NR	50 à 65% 0,5L/Kg	NR						
1 patiente de 14 ans avec surdosage [18 ; 19] Laussen	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Elim S
3 prématurés [18] Assael	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	NR	NR	NR	21 à 23%	NR	Elim NS

Principes actifs	T <sub>1/2</sub> Tmax	Fpp (%) Vd	Cl	Durée et fréq.	Vol. de plasma déplacé	Interval- le	Qté de sub élim. Fe(%)	Solutés de substitu- tion	Recommandations
<b>Cardio-vasculaire (suite)</b>									
<b>β Bloquants</b>									
<b><u>Propranolol</u></b>	T1/2β=3h Tmax=1à 2h	90% (α1 Glycoprotéin e acide) 4L/Kg	900 1200ml/mi n/1,73m <sup>2</sup>						
1 patient avec 20mg toutes les 6h [18 ; 26] Talbert	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	3PP	NR	3 à 17h	Dim du t1/2β	NR	Elim S
1 patient [26] Kolcz	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	2PP	3 et 5L	36h	Dim des conc plasm	NR	Elim S
<b>Inhibiteurs calciques</b>									
<b><u>Diltiazem</u></b>	T1/2=8h Tmax=4 à 8h	77 à 93% 11L/Kg	NR						
1 patient en surdosage avec 7200 mg [18 ; 26] Gutschidt	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	2PP séparé es de 11h	4L	5,15h	Dim des conc du serum	Albumine	Elim S

<b><u>Amlodipine</u></b>	T1/2=35à 50h Tmax=6à 12h	98%  21L/Kg	NR						
1 patient en surdosage [26] Ezidiegwu	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	2 PP	0,5 à 1 vol plasm	36h	Dim des conc sang	Albumine puis HEA	Elim S
<b><u>Vérapamil</u></b>	T1/2=8h	98%  3 à 5L/Kg	NR						
1 patient avec 40 fois 120mg [18 ; 26] Siebenlist	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1PP	3L	NR	Dim des conc du serum	Albumine	Elim S
2 patients en surdosage avec 2400 et 9600 mg [18 ; 26 ; 45] Kuhlmann	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1PP de 3h par filtrati on	3L 4L	17h	Dim des conc du serum de 40%	Albumine humaine	Elim S
1 patient [26] Kolez	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	2PP	3 et 5L	36h	Dim des conc plasm	Albumine	Elim S

Principes actifs	T <sub>1/2</sub> Tmax	Fpp (%) Vd	Cl	Durée et fréq.	Vol. de plasma déplacé	Interval- le	Qté de sub élim. Fe(%)	Solutés de substitu- tion	Recommandations
<b>Cardio-vasculaire (suite)</b>									
<b>Anti agrégants</b>									
<b><u>Aspirine</u></b>	T1/2=3 à9h	80 à 90% 0.1 à 0.2L/Kg	NR						
6 patients en bonne santé avec 975 mg toutes les 6h [18; 19 ; 26] White	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1PP	1,5l	1 à 5h	7 à 32%	NR	Besoin de dose supplémentaire Pas de conclusion car cinétique non linéaire
<b><u>Daltéparine</u></b>	T1/2=3à4 h	NR 40 à 60 mL/Kg	NR						
1 patiente [18] Sabloff	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	2PP	NR	13 et 4,5h	NR	Albumine	Elim S
<b><u>Lépirudine</u></b>	1 à 1,5h	NR 12,2 à 32,2L	NR						
Etude in vitro [42] Michelle	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	PP par filtrati on	NR	NR	65%	FFP et cristalloïd es	Elim S
<b><u>Tirofiban</u></b>	NR	65% 30L/Kg	250ml/min						
1 étude in-vitro [44] Koster	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	Filtrati on	NR	NR	NR	NR	Elim S

Principes actifs	T <sub>1/2</sub> T <sub>max</sub>	Fpp (%) Vd	CI	Durée et fréq.	Vol. de plasma déplacé	Interval- le	Qté de sub élim. Fe(%)	Solutés de substitu- tion	Recommandations
<b>Immunologie</b>									
<b>Corticoides</b>									
<b><u>Prednisolone</u></b>	T <sub>1/2</sub> = 2 à4h T <sub>max</sub> =4h	90–95% 0.6–0.7 L/kg	NR						
2 patients avec 50 à 60mg/j [18 ; 19 ; 26] Stigelman	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1 séance	2 à 2,3l	NR	Inf. à 1% de la dose totale journalière	Albumine et plasma frais congelé	Elim NS
<b>Immunosuppresseurs</b>									
<b><u>Azathioprine</u></b> [18] Samtleben	NR	30% 0.6 L/Kg	NR	NR	NR	NR	faible	NR	Administrer après la plasmaphérèse
<b><u>Ciclosporine</u></b>	T <sub>1/2α</sub> =1,2h T <sub>1/2β</sub> =6à 20h	90–98% (HDL) 13 L/kg	NR						
1 patient avec hypercholestérolémie familial, 1 dose unique de 150 ou 250mg [18 ; 26] Balogun	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	3 séance s sur 3j	3,5L	NR	1mg 0,2 à 0,3% de la dose totale	Albumine	Elim NS
Femme de 60 ans avec 1 dose unique de 160mg/j [18 ; 26] Varl	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1 séance	3L	NR	10%	NR	Elim NS Utilisation de différents filtres pour la PP
1 patient [19 ; 26] Chan	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1 séance	4L	NR	CI TPE= 1% de la dose	Albumine	Elim NS

<b><u>Mycophénolate</u></b>	NR	Sup à 98% 54L	NR						
Etude de 2 patients [26] Maldonado	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	3 séances	3L	4 à 6h	0,5% de la dose orale journalière et 2,5% des stocks corporels totaux	NR	Elim NS mais plus importante si intervalle inf à 4h
<b><u>Tacrolimus</u></b>	11 à 43h	Forte 75 à 99% au GB 0,85 à 65 L/Kg	2,25 à 6,7L/h						
3 patients greffés avec 0,03mg/Kg/j [18; 49] Hale	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	5 PP sur 12j 4 PP en 17j 8 PP en 8j	2 vol plasmatiques	NR	NR	Plasma frais congelé	Elim NS si hématocrite conservé
2 patients [26] Przepiorka	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	2 séances	1,5 et 2L	NR	NR	Colloïdes et cristalloïdes	Elim NS
1 patient [26] Hale	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	2 à 4	2L	NR	NR	NR	Elim NS

Principes actifs	T <sub>1/2</sub> Tmax	Fpp (%) Vd	Cl	Durée et fréq.	Vol. de plasma déplacé	Interval- le	Qté de sub élim. Fe(%)	Solutés de substitu- tion	Recommandations
<b>Immunologie (suite)</b>									
Anticorps monoclonaux									
<b><u>Basiliximab</u></b>	T1/2=7 à 10j	NR Faible (vol du plasma) 4,8 à 12L	41ml/h						
1 patient avec 1 dose de 20mg [18 ; 26] Okechukwu	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	TPE	NR	Sup à 4h	65% de la qté circulante	NR	Elim S Nécessité d'une dose supplémentaire après la plasmaphérèse pour maintenir une concentration efficace
1 patient de 34 ans [46] Nojima	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	8 DFPP sur 15j	1L	NR	Dim des conc	NR	Elim S Nécessité de doses supplémentaires
<b><u>Natalizumab</u></b>	NR	NR 5,7L	NR						
Etude de phase II avec 12 patients [26 ; 50] Khatri	Valeurs de base de la littérature	84mL/Kg	NR	3 PP en 5 ou 8j	1,5 vol plasma que 5,65L	10 à 14 jours	75% de la dose après 3 séances	NR	Elim S Administrer après TPE

<b><u>Rituximab</u></b>	$T_{1/2\alpha}=1$ à $3j$ $\beta=20j$	3,1L	NR						
2 patients avec TTP [18 ; 26] Darabi	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	NR	1 à 1,5 vol de plasma	24 et 36h	NR	Plasma frais congelé	Administrer après la plasmaphérèse
Etude de phase II incluant 16 patients avec TTP [26] McDonald	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	5 à 21 séances	1 à 1,5 volume plasmatique		Dim des conc sang de 65% en moyenne	NR	Elim S Administrer après le TPE
30 patients avec TTP [47] McDonald	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	Moy de 10 TPE quotidiens	1 à 1,5 volumes plasmatiques	Sup à 24h	65%	NR	Elim S
20 patients dont 10 avec TPE [48] Puisset	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	NR	NR	24 à 72h	49%	NR	Elim S

Principes actifs	T <sub>1/2</sub> T <sub>max</sub>	Fpp (%) Vd	Cl	Durée et fréq.	Vol. de plasma déplacé	Interval- le	Qté de sub élim. Fe(%)	Solutés de substitu- tion	Recommandations
<b>Neurologie-Psychiatrie</b>									
<b>Antidépresseurs</b>									
<b>Imipraminiques</b>									
<b><u>Amitriptyline</u></b>	t <sub>1/2β</sub> = 22 à 40h	90% 7 à 22L/Kg	0,75L/min						
2 patientes avec intoxication [56] Tulin	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	NR	1 à 2 PP par centrifuga- tion	NR	NR	Plasma frais congelé	Elim S
1 patient de 24 ans avec intox [55] Erdem	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	NR	3PP par centrifuga- tion	NR	NR	Plasma frais congelé	Elim S
<b><u>Maprotiline</u></b>	T <sub>1/2β</sub> =45 h	90% 25L/Kg	NR						
1 patient en surdosage avec 120 comprimés [57] Asparuchova	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1 PP de 1h	1250 mL	10h	NR	Dextran et solution saline	Elim S

Principes actifs	T <sub>1/2</sub> Tmax	Fpp (%) Vd	Cl	Durée et fréq.	Vol. de plasma déplacé	Interval- le	Qté de sub élim. Fe(%)	Solutés de substitu- tion	Recommandations
<b>Neurologie-Psychiatrie (suite)</b>									
<b>Antiépileptiques</b>									
<b><u>Acide valproïque</u></b>	8 à 20h	85 à 95% 0,3 à 0,7L/Kg	NR						
1 Femme de 28 ans avec myasthénie gravis [18 ; 26] Lai	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1PP/j pdt 2j	1,4 à 4,9L	NR	7,3%	Albumin	Elim NS
<b><u>Carbamazépine</u></b>	T1/2 = 16à24h Tmax=2à 12h	70 à 80% 0,8 à 1,4 à 1,9L/Kg	NR						
1 patient [18 ; 26] Kale	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	3PP	3,6 à 5L	32h	6% de qté corpo tot	NR	Elim NS Rebond grâce GR
Patiente de 15 ans avec intox par 1 dose unique de 4600mg [18 ; 26] Duzova	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1PP	50mL/K g	26h	Dim des conc	NR	Elim S
1 patient avec 20G [18 ; 26] Gambi	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	3PP	3,5L	2j	Dim des conc	Albumine	Elim S

1 patiente de 35 ans avec 600 mg/j [52]	NR	75% 1,4L/Kg	NR	5 PP sur 10j	10L au total	Après les PP	NR	Albumine à 5%	Elim NS voir même augmentation
1 patient de 28 ans avec intox [51] Shankar	10 à 20h	70 à 80% 1 à 2L/Kg	NR	2 PP sur 2j	NR	NR	Dim des conc. plasmatiques	NR	Elim S
<b><u>Oxcarbazépine</u></b>	T1/2=1à2h Tmax=4,5h	40% 0,75L/Kg	NR						
1 Fille de 13 ans avec 2250mg/j [18 ; 26] Christensen	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	6PP	3L soit 1 vol plasmatique	NR	4% de la dose et 6% de qté corpo tot	NR	Elim NS
<b><u>Phenobarbital</u></b>	T1/2=40à140h Tmax=8h	75 à 95% 0,6 à 0,8L/Kg	NR						
Femme de 28 ans avec myasthénie gravis [26] Lai	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1PP/j sur 2j	2L	18, 49, 73h	38% de la dose quotidienne	Albumin	Elim NS Pas besoin de dose supplémentaire
1 patient de 26 mois avec IH [18 ; 26] Sagraves	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	8,2mL/kg/h	1 échange de sang entier	1,4 à 4,9L	1h	3% de la dose quotidienne	NR	Elim NS

<b>Phénytoïne</b>	T1/2= 10 à 48h	90% 0,55L/Kg	NR						Vd augmente quand la conc en albumine diminue
Femme de 39 ans avec TTP traitée par PP par centrifugation [18 ; 19 ; 26 ; 56] Liu	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	4 PP de 4 à 5h	5,5 et 6L (2 vol plasm)	NR	10% de la quantité corporelle total	Plasma frais congelé	Elim S Besoin de dose supplémentaire
2 patients avec 1 dose unique de 400mg [19 ; 19 ; 26] Nasca	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1PP	1 vol plasmatique	NR	5% de qté corpo tot	Albumine	Elim NS
1 patient en overdose [18 ; 26] Larsen	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1PP	3L	4j	5% de qté corpo tot	Albumine	Elim NS
5 patients [18 ; 26] Silberstein	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1PP	4,5 à 7,4L	12 et 2h	3,5 à 4,7% de qté corpo tot	Albumine et plasma frais congelé	Elim NS
1 patient avec lupus néphrétique et IR [18 ; 19] Brown-Molnar	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	1 TPE	1 volume plasmatique	NR	2,8% de la qté corpo tot	Albumine	NR
Femme de 17 ans avec TTP [18 ; 19] Tobias	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	3 TPE	1 volume plasmatique	NR	3 à 5% de la qté corpo tot	Plasma frais congelé	Fe=3 à 5% dont 10% de la fraction libre quelque soit le nombre de PP
Homme de 50 ans avec TTP [18] Olsen	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	12 TPE	7,7L	NR	8.9% de la qté corpo tot	Plasma frais congelé	NR
1 patient avec 100 mg 3 fois par j [18] Sketris	valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	4 TPE	2,6L	NR	Dim des conc	Plasma frais congelé	NR

Principes actifs	T <sub>1/2</sub> Tmax	Fpp (%) Vd	Cl	Durée et fréq.	Vol. de plasma déplacé	Interval- le	Qté de sub élim. Fe(%)	Solutés de substitu- tion	Recommandations
<b>Neurologie-Psychiatrie (suite)</b>									
<b>Autres</b>									
<b><u>Mémantine</u></b>	T1/2= 60 à 100h Tmax= 3 à 8h	45% 10L/Kg	NR						
1 patiente de 35 ans avec intox par 2000mg [58] Cekmen	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	6 PP par centrif ugatio n	NR	NR	Dim des concentrati ons plasmatic ues	Plasma frais congelé	Elim S

Principes actifs	T <sub>1/2</sub> Tmax	Fpp (%) Vd	Cl	Durée et fréq.	Vol. de plasma déplacé	Interval- le	Qté de sub élim. Fe(%)	Solutés de substitu- tion	Recommandations
<b>Oncologie</b>									
<b><u>Cisplatine</u></b>	Cinétique triphasi- que	Imp sup à 90% 11 à 12L/m2	NR						
1 patiente avec cancer des ovaires, 1 dose de 280mg/m2 surdosage [18 ; 19 ; 26] Chu	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	3 séance s (4 au total)	Environ 3,5L	A 13, 15 et 22 jours de la dernière dose	Dim des conc	NR	Elim significative Nécessité de plusieurs sessions lors de surdosage à cause de la redistribution
1 patient [26] Jung	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	3 séance s (10 au total)	Environ 3,5L	6, 8, 9 et 11 j	NR	NR	Elim S
1 patient [26] Choi	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	9		5 à 19j	NR	NR	Elim S
1 patiente de 48 ans en surdosage [26 ; 59] Hofmann	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	2 PP par filtrati on sur 2j	3L	5 et 6j	NR	Plasma et albumine humaines	Elim S

<b><u>Cyclophosphamide</u></b> [18] Samtleben	Valeurs de base de la littérature	23% 0.8 L/Kg	NR	NR	NR	NR	faible	NR	Administrer après la plasmaphérèse
<b><u>Methotrexate</u></b>	T1/2β=3h Tmax=1à 2h	50 à 60% 0,4 à 0,8L/Kg	NR						
1 patiente de 13 ans [26 ; 60] Cecyn	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	6 PP sur 6j par filtration	50 à 55 mL/Kg	Env 40h	Dim des concentrations plasmatiques	Solution d'albumine humaine à 5% et plasma frais congelé	Elim S
<b><u>Vincristine</u></b>	Cinétique triphasique	50 à 80% 215L/1,73m2	NR						
Patient de 18 ans avec ostéosarcome, overdose [18 ; 19] Pierga	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	NR	NR	NR	Dim des concentrations	NR	Elim S
3 enfants en overdose avec 7,5mg/m2 [18 ; 26] Kosmidis	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	NR	2 volumes plasmatiques	6h	Dim des conc plasm de 8 à 72%	NR	NR

Principes actifs	T <sub>1/2</sub> Tmax	Fpp (%) Vd	Cl	Durée et fréq.	Vol. de plasma déplacé	Interval- le	Qté de sub élim. Fe(%)	Solutés de substitu- tion	Recommandations
<b>Autres traitements</b>									
<b><u>Dextran 40</u></b>	NR	NR Vd faible	NR						
1 patient de 54 ans [61] Bhatt	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	3 PP	1 vol plasmati que	1, 3 et 5j	NR	Albumine en solution saline	Elim S
<b><u>Thyroxine T4</u></b>	T1/2=6à 7j	99% 0,1à 0,2L/Kg	NR						
1 patient avec 1 dose de 6mg [18] Henderson	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	2 PP séparé es de 10h	NR	NR	7% de la dose mesuré dans le plasma retiré	Albumine puis plasma frais congelé	Elim plus imp à la 2 <sup>e</sup> session car ut de plasma frais congelé possédant des protéines de fixation de la T4
Femme de 21 ans avec dose de 5 à 10mg [18] Mai	Valeurs de base de la littérature	Valeurs de base de la littérature	NR	NR	NR	2h	6 à 12%	NR	NR
4 patients avec thyrotoxicose [18] Binimelis	Valeurs spécifique s des patients	Valeurs de base de la littérature	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Elim S

**Annexe 2 : Interview des services du CHU de Nantes utilisant la plasmaphérèse**

## Conséquences de la plasmaphérèse sur l'élimination des médicaments

### Interview des services du CHU de Nantes utilisant ce procédé

Service :

Personne rencontrée :

- Informations concernant les indications :

Indications :

Complications (types, fréquence):

Prévention des complications :

Documentation utilisée :

- Informations concernant le matériel utilisé :

Appareil utilisé :

Procédé (centrifugation, filtration...)

Pourquoi ?

- Informations concernant les procédures mises en place :

Fréquence :

Durée :

Volume plasmatique extrait :

Soluté de substitution :

Anticoagulant :

Documentation :

- Informations concernant les médicaments :

Changement moment de prise ?

Dosage des concentrations ?

# BIBLIOGRAPHIE

1. Norio Hanafusa, **Theoretical Basis of Pathogenic Substance Removal During Plasmapheresis**, Department of Hemodialysis and Apheresis, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan, *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 15(5):421–430 doi: 10.1111/j.1744-9987.2011.00930.© 2011 The Author, Therapeutic Apheresis and Dialysis © 2011 International Society for Apheresis
2. Rasheed Abiodun Balogun, **Extracorporeal Blood Purification; From Apheresis to Hemodialysis**, ASFA Annual Meeting, May 23, 2013, Associate Professor of Medicine, Assistant Dean for Student Affairs, Division of Nephrology, University of Virginia, Charlottesville, VA
3. Pierre F. Leblond , **L'aphérèse thérapeutique : indications et complications**, Center d'hématologie du CHA, 3 avril 2008, Université de Laval
4. Sloan C. Youngblood, Yi Deng, Alice Chen, Charles D. Collard, **Perioperative Therapeutic Plasmapheresis**, Copyright © 2013, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins. *Anesthesiology* 2013; 118:722-8
5. J. Sennesael, **THERAPEUTIC APHERESIS**, Department of Nephrology, UZ Brussel, 23-03-2013
6. Jeffrey L. Winters, **Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines**, American society of Hematology, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Division of Transfusion Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN
7. B Guidet, JM Korach, P Berger et le Groupe Coopératif Français, **Échanges plasmatiques en réanimation**, Conférences d'actualisation 1996, p. 533-42. Elsevier, Paris, et SFAR
8. John Verrier Jones and Bruce C. McLeod, **Centrifugal separation of plasma: techniques and applications**
9. Önder ARSLAN, Mutlu ARAT, Savaş GÖKTÜRK et al., **Therapeutic Plasma Exchange and the Clinical Applications**, Department of Hematology, and Apheresis Unit, University of Ankara Medical School, Ankara, TURKEY, *Turk J Haematol* 2003;20(1): 7-17
10. Bernard Canaud , **Aphérèse thérapeutique : place et perspectives en médecine interne**, Néphrologie dialyse et soins intensifs, Hôpital Lapeyronie, Montpellier
11. Menno T Pruijm, Anne Cherpillod, Bruno Vogt et al., **La plasmaphérèse : technique, complications et indications**, *Rev Med Suisse* 2008;4:581-588
12. James W. Smith, Ph.D.Paul S. Malchesky, D.Eng.Yukihiko Nose, **Membrane plasmapheresis and the developing technology of plasma therapy**, *Cleveland Clinic Quarterly*, Vol. 51, No. 1, Department of Artificial Organs, The Cleveland Clinic Foundation. Submitted for publication Aug 1983; revision accepted Oct 1983
13. Bernard Gauche, **Echanges plasmatiques en réanimation**, Réanimation CH Libourne, DIU « CEC en chirurgie cardiaque et en suppléance d'organes », Bordeaux, 10 mai 2012
14. D. Tagan , **La plasmaphérèse**, [www.hopital-riviera.ch/.../Plasmapherese/Plasmapherese\\_theo.htm](http://www.hopital-riviera.ch/.../Plasmapherese/Plasmapherese_theo.htm) , août 2000, D'après un texte d'A. Broccard 1994
15. Bruce C. McLeod , **Plasma and plasma derivatives in therapeutic plasmapheresis**, Plasma Transfusion From Medicine and Pathology, Rush Medical College, and Blood Center, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03623. **TRANSFUSION** 2012; 52:38S-44S.

16. Roberto Reverberi, Lorenzo Reverberi, Servizio di, **Removal kinetics of therapeutic apheresis**, Immunoematologia e Trasfusionale, Arcispedale S. Anna, Azienda Ospedaliera -Universitaria di Ferrara, Italy, *Blood Transfus* 2007; 5: 164-174 DOI 10.2450/2007.0032-07
17. Silke Rummeler Dagmar Barz, **Plasma Exchange and Immunoabsorption of Patients with Thoracic Organ Transplantation**, Institute of Transfusion Medicine, University Hospital Jena *Transfus Med Hemother* 2012;39:234–240, DOI: 10.1159/000341676
18. Rami Ibrahim B, Chin Liu, Simon M. Cronin et al., **Drug Removal by Plasmapheresis: An Evidence-Based Review**, *Posté: 12/28/2007; pharmacothérapie. 2007; 27 (11):1529-1549.* © 2007 Publications Pharmacothérapie
19. Pramodini B. Kale-Pradhan, and Michael H. Woo, **A Review of the Effects of Plasmapheresis on Drug Clearance**, *Pharmacotherapy* 1997; 17(4):684-695)
20. Andre A. Kaplan, **Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2008**, *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 52, No 6 (December), 2008: pp 1180-1196
21. Joseph Schwartz,<sup>1</sup> Jeffrey L. Winters,<sup>2</sup> Anand Padmanabhan et al., **Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue**, *Journal of Clinical Apheresis* 28:145–284 (2013)
22. Nagina Agarwal, BB Gupta, AK Singhal, **Therapeutic Apheresis – A Clinical Spectrum**, REVIEW ARTICLE *JACM* 2007; 8(3): 232-9, Medical Specialist, Consultant and Professor, Department of Medicine, Chief Medical Officer, Hospital, New Delhi - 110 001
23. Vesselin D. Nenov, Petko Marinov, Julia Sabeva et al., **Current applications of plasmapheresis in clinical toxicology**, Renal Division, Medical University of Varna and Clinic of Toxicology, Military Hospital of Varna, Bulgaria, *Nephrol Dial Transplant* (2003) 18 [Suppl 5]: v56–v58 DOI: 10.1093/ndt/gfg1049
24. Satish Mendonca, Sanjay Gupta, Ankur Gupta, **Extracorporeal management of poisonings**, *Saudi journal of kidney disease and transplantation*, 2012; 23(1):1-7 © 2012 Saudi center for Organs Transplantation
25. Rami B. Ibrahim, and Rasheed Abiodun Balogun, **Medications and Therapeutic Apheresis Procedures: Are We Doing Our Best?** *Journal of Clinical Apheresis* 28:73–77 (2013)
26. Rami B. Ibrahim and Rasheed A. Balogun, **Medications in Patients Treated With Therapeutic Plasma Exchange: Prescription Dosage, Timing, and Drug Overdose**, *Seminars in Dialysis—2012* DOI: 10.1111/j.1525-139X.2011.01030. 2012 Wiley Periodicals, Inc.
27. Robert Kramera, Payson Oberg-Higginsb, Louis Russoa et al., **Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis syndrome managed with plasmapheresis**, Received 2 September 2008; received in revised form 12 December 2008; accepted 15 December 2008, *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 8 (2009) 439–441
28. George J. Despotis, MD, Michael S. Avidan, **Plasma Exchange for Heparin-Induced Thrombocytopenia: Is There Enough Evidence?** *International Anesthesia, Research Society*, DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181c427d5, Vol. 110, No. 1, January 2010
29. Francis Fauvelle, Olivier Lortholary, Michel Tod et al., **Pharmacokinetics of Ceftriaxone during Plasma Exchange in Polyarteritis Nodosa Patients**, Received, 23 July 1993/ Returned for modification 20 January 1994/ Accepted 26 April 1994, *ANTIMICROBLAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, July 1994, p. 1519-1522 Vol. 38, No. 7, 0066-4804/94/\$04.00+0, Copyright © 1994, American Society for Microbiology

30. Johan S. Bakken, Stephen J. Cavalieri, David Gangeness, **Influence of Therapeutic Plasmapheresis on Elimination of Ceftriaxone**, *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, May 1993, Vol. 37, No. 5, p. 1171-1173, 0066-4804/93/051171-03\$02.00/0, American Society for Microbiology
31. johan S. Bakken, Stephen J. Cavalieri, David Gangeness, **Influence of Plasma Exchange Pheresis on Plasma Elimination of Ceftriaxone**, Received 17 October 1989/Accepted 7 March 1990, *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, June 1990, p. 1276-1277 Vol. 34, No. 6, 0066-4804/90/061276-02\$02.00/0, American Society for Microbiology Vol. 34, No.
32. D J Coltart, D Watson and M R Howard, **Effect of Exchange Transfusions on Plasma Digoxin Levels**, *Archives of Disease in Childhood*, 1972, 47, 814. Short Reports, doi: 10.1136/adc.47.255.814, *Arch Dis Child* 1972 47: 814-815
33. Carla Santos-Araujo, Martins Campos, Cristina Gavina et al., **Combined use of plasmapheresis and antidigoxin antibodies in a patient with severe digoxin intoxication and acute renal failure**, Nephrology Department and Cardiology Department, Faculty of Medicine, Hospital S. Joao, Porto, Portuga Nephrol Dial Transplant (2007) 22: 257–258, doi:10.1093/ndt/gfl482, Advance Access publication 8 September 2006
34. Polly E. Kintzel, Ted Eastlund et Karim Anton Calis, **Extracorporeal Removal of Antimicrobials during Plasmapheresis**, *Journal of Clinical Apheresis* 18:194-205 (2003), DOI: 10.1002/jca.10074
35. F. Bozkurt, P. Schollmeyer, and E. Keller, **Kinetics of Ceftazidime During Plasmapheresis**, Medical Department IV, University of Freiburg, Freiburg i. Br., Federal Republic of Germany, SHORT COMMUNICATION. *Pharmacology & Toxicology* 1997.81, 245-246. *Eur J Clin Pharmacol* (1987) 33:197-201 *European Journal of Clinical Pharmacology* © Springer-Verlag 1987
36. Buari A. Oman and Susie Q. Lew, **Vancomycin Removal by Plasmapheresis**, Division of Renal Diseases and Hypertension, Department of Medicine, The George Washington University Medical Center, Washington, DC, U.S.A. (Received March 6, 1997; Accepted July 2, 1997) Printed in Denmark . A/I rights reserved Copyright 8 ISSN 0901-9928 Short Communication, *Pharmacology & Toxicology* 1997.81,245-246.
37. George Sam Wang, Shireen Banerji, T Keith Roussil et al., **Survival After Amphotericin B Overdose Treated with Plasmapheresis**, *The Annals of Pharmacotherapy* n 2013 February, Volume 47
38. Patrice Alet, Olivier Lortzolyar', Francis Fauvelle et al., **Pharmacokinetics of teicoplanin during plasma exchange**, *Clin microbiol Infect* 1999; 5: 213-218, 'Department de Pharmacologie-Toxicologie, 'Department de Medecine Interne, Hôpital Avicenne, Bobigny, 3Service Pharmacie, Hôpital de Montfermeil, Montfermeil, France
39. B. Uzzan, E. Pussard, A. Leon et al., **The effects of plasmapheresis on thyroid hormone and plasma drug concentrations in amiodarone-induced thyrotoxicosis**, *Br. J. clin. Pharmac.* (1991), 31, ADONIS 0306525191000737
40. D C Russell, L Paton, A C Douglas, **Amiodarone associated alveolitis and polyarthropathy, Treatment by plasma exchange**, From the Department of Medicine and Blood Transfusion Service, Royal Infannay, Edinburgh Case reports *Br Heart y* 1983; 50: 491-4
41. Chinnadorai Rajeswaran, Rhidian John Shelton, Stephen George Gilbey, **Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis**, Department of Diabetes and Endocrinology, St. James's University Hospital, Leeds, U.K. *SWISS MED WKLY* 2 0 0 3 ; 1 3 3 : 5 7 9 – 5 8 5 · www. smw. c h
42. Michelle L. Willey, B.S., Simon de Denus, M.S., and Sarah A. Spinler, **Removal of Lepirudin, a Recombinant Hirudin, by Hemodialysis, Hemofiltration, or Plasmapheresis**, *Pharmacotherapy* 2002;22(4):492–499

43. Sherri Garcia Martin, Gregory L. Kearns Michael Brod, Gloria Austin, Bradley C. Vaughan, **Impact of plasmapheresis on disopyramide elimination**, *Pediatric Nephrology* (1999) 13:323–325 © Springer-Verlag 1999 ORIGINAL ARTICLE Received: 17 December 1997 / Revised: 7 August 1998 / Accepted: 12 August 1998
44. Andreas Koster, Derek Chew, Frank Merkle et al., **Extracorporeal Elimination of Large Concentrations of Tirofiban by Zero-Balanced Ultrafiltration During**, *Cardiopulmonary Bypass: An In Vitro Investigation*, *Anesth Analg* 2004;99:989–92, the International Anesthesia Research Society, 0003-2999/04
45. U. Kuhlmann, H. Schoenemann, T. Muller, **Plasmapheresis in life-threatening verapamil intoxication**, *Clinic of Internal Medicine Department of Nephrology, Philipps - University Marburg, Marburg, Germany, ART. CELLS, BLOOD SUBS., AND IMMOB. BIOTECH.*, 28(5), 429-440 (2000)
46. M. Nojima, T. Yoshimoto, A. Nakao, **Sequential Blood Level Monitoring of Basiliximab During Multisession Plasmapheresis in a Kidney Transplant Recipient**, *Transplantation Proceedings*, 37, 875–878 (2005), doi:10.1016/j.transproceed.2005.01.050
47. V. McDonald, K. Manns, I. J. Mackie et al., **Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura**, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8: 1201–1208, DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03818.x
48. Florent Puisset, Mélanie White-Koning, Nassim Kamar et al., **Population pharmacokinetics of rituximab with or without plasmapheresis in kidney patients with antibody-mediated disease**, *British Journal of Clinical Pharmacology* © 2013 The British Pharmacological Society
49. GA Hale, DE Reece, RK Munn et al., **Blood tacrolimus concentrations in bone marrow transplant patients undergoing plasmapheresis**, *Division of Blood and Marrow Transplantation, Markey Cancer Center, University of Kentucky, Lexington, KY, USA, Departments of Pharmacology, Endocrinology* *Br. J. Clin. Pharmacol*, 1991, *Bone Marrow Transplantation* (2000) **25**, 449 □ 451.
50. B O. Khatri, S Man, G Giovannoni et al., **Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function**, *Neurology*. 2009 February 3; 72(5): 402–409. doi: 10.1212/01.wnl.0000341766.59028.9d, PMID: PMC2677532
51. R Shankar, Dileep, J Chacko, HS Ballal, **Acute carbamazepine intoxication– is plasma exchange useful ?**, *Departments of Nephrology and Intensive Care Medicine, Manipal Hospital, Bangalore Indian J Nephrol* 2005;15: 248-249
52. Zaeem A. Siddiqi, Andrew Holt, and Syed N. Ahmed, **Effect of Plasma Exchange on Carbamazepine Levels in a Patient with Myasthenia Gravis and Epilepsy**, *Epilepsia*, 46(11):1841–1842, 2005 Blackwell Publishing, Inc. 2005 International League Against Epilepsy
53. Ramón Peces Serrano, S. Azorín, C. Peces et al., **Extended hemoperfusion in the treatment of acute carbamazepine intoxication**, *Mar. 2010, Nefrologia* 2010; 30(1):127-130 | Doi. 10.3265/Nefrologia.pre2010.Jan.10217
54. Edison Liu, and Martin Rubenstein, **Phenytoin removal by plasmapheresis in thrombotic thrombocytopenic purpura**, *Stanford, Calif., Divisions of Oncology and Hematology, Stanford University Medical Center, 0009-9236/821060762+04\$00.4010 © 1982 The C. V. Mosby Co.*
55. Deniz ERDEM, Belgin AKAN, M. Demet ALBAYRAK, **Plasmapheresis Application in High-Dose Amitriptyline Intoxication**, *Department of Anesthesia and Reanimation, Ankara Numune Teaching and Research Hospital, Ankara, Turkey, Eur J Surg Sci* 2010;1(2):58-62
56. Tülin Çataklı, İnci Arıkan, Bülent Alioğlu, **Severe amitriptyline intoxication and plasmapheresis**, *The Ministry of Health Ankara Education and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Ankara, Turkey DO I: 10.4274/tpa.236*

57. M. Asparuchova, V. Nenov, S. Katelieva, **Severe intoxication with Maprotylin—dramatic improvement after plasmapheresis**, *Nephrol Dial Transplant* (1996) 11:741-747, Nephrology Dialysis Transplantation, of the first BANTAO Association Meeting, Varna, Bulgaria, 22-24 September 1995
58. N Cekmen, P Bedel, O Erdemli, **A memantin HCL intoxication responsive to plasmapheresis therapy**, *Bratisl Lek Listy* 2011;112(9) p.527-529, [bmj.sk](http://bmj.sk)
59. Guenter Hofmann, Thomas Bauernhofer, Peter Krippel, **Plasmapheresis reverses all side-effects of a cisplatin overdose – a case report and treatment recommendation**, Published: 04 January 2006, *BMC Cancer* 2006, 6:1 doi:10.1186/1471-2407-6-1
60. Karin Zattar Cecyn, Juno Lee, Tsutomu Oguro, **Use of Plasma Exchange in Methotrexate Removal in a Patient With Osteosarcoma and Acute Renal Insufficiency**, Hematology and Transfusion Medicine Service, Universidade Federal de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil, Pediatric Oncology Institute, IOP-GRAAC, Sao Paulo, SP, Brazil, *American Journal of Hematology* 72:209–211 (2003)
61. Aash P. Bhatt, Vishala T. Neppalli, Elizabeth A. Kelley et al., **Dextran Removal by Plasmapheresis in a Kidney-Pancreas**, Transplant Recipient With Dextran 40–Induced, Osmotic Nephrosis, *Am J Kidney Dis.* 57(4):621-623. Published by Elsevier Inc. on behalf of the National Kidney Foundation, Inc.
62. Yanyun Wu, **Medications removal by Apheresis**, Yale-New Haven Hospital. April 2013
63. Hiroki Konishi, Keizo Fukushima, Takao Saotome et al., **Impact of Plasma Exchange on Pharmacokinetic Disposition of Micafungin**, *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 14(3):358–363, doi: 10.1111/j.1744-9987.2009.00797, © 2010 The Authors, Journal compilation © 2010 International Society for Apheresis
64. Hassan Dihazi<sup>1</sup>, Michael J. Koziolk, Tanja Sollner et al., **Protein adsorption during LDL-apheresis: proteomic analysis**, *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 2925–2935, doi: 10.1093/ndt/gfn127, Advance Access publication 8 April 2008
65. Polly E. Kintzel, **Medication Usage In Therapeutic Apheresis (Adults)**, Clinical Specialist for Adult, Oncology, Spectrum Health Hospitals, Mail Code 001, 100 Michigan St, NE, Grand Rapids, MI 49503
66. Dr Gisèle LAURENT, **Prélèvements d'aphérèse, Aphérèses simples et combinées plasma et plaquettes** CTT Inter-Région Ouest, EFS Pays de la Loire
67. <http://www.oncorea.com/SyllUrgences/Echanges%20plasmatiques.htm>
68. <http://www.dondusang.net>
69. Mr Lidove Pierre et Mme Chapon Danièle, **Protocole Immunoabsorption**, CHU de Nantes octobre 2011, Unité de Pédiatrie
70. Y. Nosé, Chairman, **Plasmapheresis and cytapheresis**, Vol. XXVIII *Trans Am Soc Artif Ainter Organs* 1982
71. Aetna, **Plasmapheresis/Plasma Exchange/Therapeutic**, Apheresis Clinical Policy Bulletin: Number: 0285
72. E Angela, E Robinson, **Potential for plasma exchange in children**, *Archives of Disease in Childhood*, 1982, 57, 301-308, Current topics, National Blood Transfusion Service, Regional Transfusion Centre, Leeds
73. Dolly Joseph, S. Abbas, P. Joshi, P. Bajpai et al., **Use of therapeutic plasmapheresis in ethylene dibromide intoxication**, *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences/ Volume 2/ Issue 6/ February 11, 2013 Page-592*

74. <http://www.chu-nantes.fr>
75. <http://www.hematologie.net/>
76. <http://www.ints.fr/sfts.htm>
77. <http://www.sfih.eu>
78. <http://www.art-hemobiologie.org/>
79. <http://www.dondusang.net/>
80. <http://www.med.univ-tours.fr/sfgm>
81. <http://www.ebmt.org/>
82. <http://www.apheresis.org/>
83. <http://www.hematology.org/>
84. <http://www.worldapheresis.org/>
85. [www.shiga-med.ac.jp/~hqsurge1/ISFA.html](http://www.shiga-med.ac.jp/~hqsurge1/ISFA.html)
86. <http://www.isao-society.org/>

---

Nom - Prénoms : Plessis Annaig

Titre de la thèse : « Conséquences des plasmaphèreses thérapeutiques et échanges plasmatiques sur l'élimination des médicaments »

---

Résumé de la thèse :

La plasmaphérèse thérapeutique ou l'échange plasmatique sont des procédures de purification du sang, utilisant un circuit extracorporel. Elles sont indiquées dans de nombreuses maladies notamment neurologiques, rénales, hématologiques, dermatologiques et immunologiques. Elles permettent l'élimination de substances pathogènes par épuration de tout ou partie du plasma. Ainsi, les échanges plasmatiques peuvent conduire à l'extraction de médicaments. Il apparaît que les techniques de plasmaphèreses thérapeutiques dites spécifiques ont un impact significatif sur d'autres substances que celles initialement ciblées.

Ce travail a pour objectif d'établir un bilan de la littérature sur le sujet, de classer les médicaments en fonction de leur risque d'élimination afin d'envisager des recommandations pratiques et de lister les différents facteurs influençant le taux d'élimination imputable à ces méthodes.

Les publications sont pour la plupart hétérogènes tant au niveau des protocoles utilisés qu'au niveau des résultats. Le manque d'uniformité des protocoles et dosages, l'utilisation de différentes méthodes d'estimation de la quantité éliminée par plasmaphérèse ne permettent pas d'émettre des recommandations de pratiques formelles fondées sur leurs résultats. La standardisation des protocoles et la priorisation de ceux-ci en fonction des techniques et protocoles les plus utilisés mais aussi sur les médicaments les plus à risque doivent orienter les futures études. Dans l'intervalle, la conduite à tenir sera pragmatique : dosages plasmatiques lorsque cela est possible, administration des médicaments après la plasmaphérèse.

---

Mots clés :

Plasmaphérèse ; échange plasmatique ; élimination ; médicaments ; purification

---

#### JURY

Président : Dr Edith Bigot-Corbel, Maître de conférence universitaire de biochimie

Membres du jury : Dr Michèle Treilhaud, Praticien hospitalier anesthésiste réanimateur à l'Unité de transplantation thoracique – CHU de Nantes  
Dr Marc Pahud, Pharmacien titulaire à Nantes

Directeur de thèse : Dr David Feldman, Pharmacien praticien hospitalier –CHU de Nantes

---