

## CHAPITRE 14

# APHÉRÈSE THÉRAPEUTIQUE

Monika Oliver, M.D., FRCPC, et Christopher Patriquin, M.D., M.Sc., FRCPC

Publié

2023-03-08

## CONTEXTE

L'aphérèse, du grec « *aphairesis* » signifiant « emporter, enlever », est le processus qui consiste à prélever le sang total d'une personne et à le séparer en ses divers composants. Un composant particulier est alors extrait, après quoi le reste du sang est restitué au sujet. L'aphérèse thérapeutique est une stratégie de plus en plus répandue pour le traitement de patients présentant divers troubles médicaux. Le présent chapitre examine les indications, la raison d'être et les techniques de l'aphérèse thérapeutique ainsi que les soins à prodiguer aux patients ainsi traités.

## PROCÉDURES D'APHÉRÈSE THÉRAPEUTIQUE

Les procédures d'aphérèse thérapeutique englobent l'échange plasmatique thérapeutique (EPT), la cytaphérèse (y compris l'échange de globules rouges) et la photophérèse extracorporelle.

### ÉCHANGE PLASMATIQUE THÉRAPEUTIQUE

On a recours à l'EPT pour traiter des maladies causées par des substances nocives (généralement, des anticorps) qui s'accumulent dans le plasma d'un patient. Le traitement par EPT repose sur les hypothèses suivantes :

1. La maladie est causée par une substance pathogène circulante.
2. Il est possible de retirer efficacement la substance pathogène de la circulation sanguine.
3. La suppression de la substance pathogène ou la réduction de sa quantité permettra d'éliminer la maladie ou d'en réduire la manifestation.

L'EPT peut être utilisé comme traitement principal d'une maladie (p. ex. le purpura thrombocytopénique thrombotique ou PTT à médiation immunitaire) ou en complément d'autres traitements (p. ex. la glomérulonéphrite auto-immune).

L'efficacité de l'EPT dépend de nombreuses variables, notamment du volume de plasma extrait par rapport au volume de plasma total du patient, du volume de distribution de la substance, de l'affinité de liaison de la substance à extraire aux protéines plasmatiques ainsi que du nombre d'interventions et de leur fréquence. L'EPT est efficace pour extraire les composants principalement constitués de protéines intravasculaires et ceux qui atteignent rapidement un équilibre entre les compartiments intravasculaire et extravasculaire. Enfin, la vitesse de synthèse de la substance pathogène joue aussi un rôle important : les résultats thérapeutiques de l'EPT sont les meilleurs lorsque la synthèse se fait lentement .

L'American Society for Apheresis (ASFA) a publié des lignes directrices qui décrivent le rôle de l'aphérèse thérapeutique à l'aide de différentes catégories. Les troubles cliniques pour lesquels l'aphérèse thérapeutique est considérée comme un traitement standard acceptable en première intention ou utile en appoint à un traitement initial sont classés dans la catégorie I (tableau 1). La catégorie II regroupe les indications pour lesquelles l'aphérèse constitue une option acceptable en deuxième intention, seule ou en association avec d'autres traitements. Enfin, les indications pour lesquelles on n'a pu établir un rôle optimal de l'aphérèse ou pour lesquelles la procédure s'est révélée inefficace ou néfaste sont classées respectivement dans les catégories III et IV .

**Tableau 1:** Indications de catégorie I de l'aphérèse thérapeutique (lignes directrices 2019 de l'ASFA )

<p>Échange plasmatique thérapeutique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)</li> <li>• Microangiopathie thrombotique — causée par la présence d'anticorps anti-facteurs H du complément ou associée à la ticlopidine</li> <li>• Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë (PDIA) ou syndrome de Guillain-Barré</li> <li>• Polyradiculonévrite démyélinisante inflammatoire chronique (PDIC)</li> <li>• Syndrome catastrophique des anticorps antiphospholipides</li> <li>• Polyneuropathie démyélinisante paraprotéïnémique (IgG/IgA, IgM)</li> <li>• Myasthénie grave</li> <li>• Glomérulonéphrite auto-immune (syndrome de Goodpasture)</li> <li>• Glomérulonéphrite rapidement progressive associée à des anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA)</li> <li>• Glomérulosclérose segmentaire et focale récurrente dans un rein greffé</li> <li>• Syndrome d'hyperviscosité dans le cadre d'une hypergammaglobulinémie</li> <li>• Désensibilisation préalable à une greffe du foie « ABO incompatible » d'un donneur vivant</li> <li>• Désensibilisation préalable à une greffe de rein ABO ou ABO incompatible d'un donneur vivant ou rejet de greffe lié à la présence d'anticorps</li> <li>• Encéphalite à anticorps antirécepteurs NMDA</li> <li>• Insuffisance hépatique aiguë</li> <li>• Maladie de Wilson (fulminante)</li> <li>• Hypercholestérolémie familiale</li> </ul>
<p>Cytapheresis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Érythrocytaphérèse <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Anémie falciforme (accident vasculaire cérébral [AVC] aigu, traitement en prophylaxie de l'AVC)</li> <li>◦ Hémochromatose héréditaire</li> <li>◦ Maladie de Vaquez</li> </ul> </li> </ul>
<p>Photophérèse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphome cutané à cellules T</li> </ul>

## CYTAPHÉRÈSE

On a recours à la cytaphérèse pour réduire un composant sanguin cellulaire anormal ou pour prélever des cellules particulières. Cette procédure englobe l'échange de globules rouges ou érythrocytaphérèse (réduction des globules rouges), la leucophérèse (réduction des leucocytes ou globules blancs) et la thrombocytophèrese, également appelée « aphérèse plaquettaire » (réduction des plaquettes). La cytaphérèse permet également de

prélever un sous-ensemble particulier de cellules à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques (p. ex. prélèvement de cellules mononucléées [CMN] aux fins de la greffe de cellules souches ou prélèvement de lymphocytes aux fins de la thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique [thérapie CAR-T]).

Il convient de noter que l'on a également recours à la cytophérèse pour prélever et fabriquer des plaquettes d'aphérèse allogéniques, y compris des produits HLA et HPA spécifiques.

### **Échange de globules rouges**

L'échange de globules rouges, également appelé « érythrocytaphérèse », consiste à retirer les globules rouges pathologiques d'un patient et à les remplacer par ceux d'un donneur. Cette intervention peut se faire manuellement ou de manière automatisée à l'aide d'un séparateur de cellules. L'indication la plus courante est la prise en charge de complications liées à une anémie falciforme. Le tableau 1 dans la publication de Swerdlow présente une description de la procédure manuelle d'échange de globules rouges et donne des exemples de calcul. De façon générale, on extrait environ 1,5 volume de globules rouges par échange. Dans le cas de la procédure automatisée, le séparateur calcule le volume d'unités de culot globulaire requises en fonction de différents facteurs comme le sexe à la naissance, la taille et le poids du patient, les taux d'hématocrite initial et final souhaité, ainsi que l'équilibre liquidien et la fraction de cellules restantes visée, c'est-à-dire le pourcentage du volume de globules rouges toujours présent dans la circulation du patient après l'intervention. Le volume de globules rouges à échanger dépendra de la fraction de cellules restantes visée par le traitement, laquelle diffère selon la maladie à traiter. Les patients atteints d'anémie falciforme doivent idéalement recevoir des unités de culot globulaire sélectionnées sur la base de la compatibilité des antigènes RhD/C/E, Kell et autres en fonction des allo-anticorps qu'ils pourraient développer, en tenant compte de leurs analyses sérologiques et de génotypage érythrocytaire.

L'érythrocytaphérèse est notamment indiquée dans le traitement d'une anémie falciforme accompagnée d'un AVC aigu (catégorie I, voir tableau 1), du syndrome thoracique aigu (catégorie II), dans la prévention primaire ou secondaire de l'AVC (catégorie I, voir tableau 1) et dans le traitement de la babésiose grave (catégorie II).

### **Leucophérèse**

La leucophérèse peut être indiquée chez certains patients en présence d'une hyperleucocytose associée à une leucostase symptomatique (catégorie II). La leucostase survient à la suite d'une accumulation de leucocytes obstruant la circulation microvasculaire et peut entraîner des lésions endothéliales et une hémorragie ou une thrombose dans des organes cibles, le plus souvent le cerveau et les poumons. Les signes et les symptômes d'une leucostase peuvent survenir chez les patients qui souffrent d'une leucémie aiguë et dont la numération de leucocytes circulants dépasse  $50 \times 10^9 / l$  ou plus fréquemment  $100 \times 10^9 / l$ . Le traitement par leucophérèse réduit rapidement le nombre de leucocytes et peut faire reculer les symptômes de la leucostase, en particulier si on reporte la chimiothérapie cytoréductrice. En général, 1,5 à 2,0 volumes de sang sont traités et l'utilisation d'un liquide de substitution peut être requise pour maintenir la stabilité hémodynamique. L'instauration rapide d'une chimiothérapie est essentielle pour prévenir la réapparition de l'hyperleucocytose. Les lignes directrices de l'American Society for Apheresis (ASFA) ne recommandent pas la leucophérèse prophylactique, sachant qu'elle n'a démontré aucun avantage.

### **Thrombocytophérèse**

La thrombocytaphérèse (ou thrombaphérèse / aphérèse plaquettaire) peut être indiquée comme traitement de deuxième intention (catégorie II) chez les patients atteints de thrombocytose causée par un néoplasme myéloprolifératif s'accompagnant de complications aiguës graves comme une thrombose ou une hémorragie. La thrombaphérèse permet d'abaisser rapidement le nombre de plaquettes et d'atténuer les symptômes du patient en attendant que le traitement cytoréducteur administré fasse effet. L'intervention peut être répétée aussi souvent que nécessaire. Elle permet en général de traiter 1,5 à 2,0 volumes de sang; la réalisation d'un hémogramme en cours de traitement peut s'avérer utile pour confirmer que l'on a atteint la réduction plaquettaire souhaitée (généralement moins de  $400 \times 10^9 / l$ ).

## PHOTOPHÉRÈSE EXTRACORPORELLE

Enfin, la photophérèse extracorporelle est une intervention immunomodulatrice. Pendant la photophérèse, les cellules mononucléées (CMN) du sang périphérique sont prélevées et exposées à l'extérieur du corps au 8-méthoxypsoralène puis à une photo-activation aux UVA avant d'être réinjectées au patient. Dans la plupart des cas, l'intervention a lieu dans un seul dispositif en circuit fermé. L'effet apparaît progressivement, après un délai médian de quelques semaines à plusieurs mois. On a le plus souvent recours à la photophérèse extracorporelle (PEC) pour traiter le lymphome cutané T, le syndrome de Sézary et la maladie du greffon contre l'hôte aiguë et chronique récalcitrante après une greffe de cellules souches allogéniques.

## CENTRIFUGATION OU FILTRATION SUR MEMBRANE

Les deux principales techniques employées pour séparer les composants du sang pendant l'aphérèse sont la centrifugation et la filtration sur membrane.

### CENTRIFUGATION

La centrifugation peut être utilisée pour extraire des composants cellulaires du sang et est très efficace, car elle permet d'extraire près de 80 % du plasma. Comme elle exige un débit sanguin moindre, l'intervention peut être réalisée autant par accès veineux périphérique que central, ce qui constitue l'un des avantages de cette technique d'aphérèse. Le citrate (p. ex. ACD-A) est l'anticoagulant généralement utilisé. La centrifugation peut se faire à flux intermittent ou continu.

- Lorsqu'on a recours à la **centrifugation à flux intermittent**, de faibles volumes de sang sont traités de façon cyclique (un cycle consiste à prélever le sang, à le traiter et à le réinjecter au sujet). L'avantage de l'appareil de centrifugation à flux intermittent tient notamment au fait qu'il requiert une seule voie d'accès veineux. La procédure est cependant plus longue et donne lieu à des fluctuations du volume sanguin extracorporel et de l'hémodynamique plus importantes que dans le cas des appareils de centrifugation à flux continu.
- La **centrifugation à flux continu** consiste quant à elle à extraire des composants sanguins, à les traiter et à les réinjecter au patient de façon simultanée. La centrifugation à flux continu est plus rapide et offre une meilleure stabilité hémodynamique, mais elle nécessite deux voies d'accès veineux (ou un cathéter central à

double lumière pour aphérèse).

## FILTRATION SUR MEMBRANE

Les dispositifs de filtration sur membrane permettent d'extraire de façon sélective des protéines de masse moléculaire élevée en modifiant la taille des pores des membranes et peuvent être utilisés comme solution de rechange à l'aphérèse par centrifugation. Ces dispositifs (p. ex. machines de dialyse) sont généralement plus facilement accessibles que les séparateurs centrifuges. Néanmoins, les appareils de filtration sur membrane présentent certains désavantages : ils imposent d'utiliser de l'héparine comme anticoagulant et requièrent un débit sanguin plus élevé, d'où la nécessité d'un accès veineux central<sup>1</sup>. De plus, ils sont moins efficaces que les séparateurs centrifuges, puisqu'ils permettent d'extraire un volume de plasma nettement moindre (environ 30 %), ce qui augmente le temps d'intervention. Enfin, ils ne conviennent pas pour la cytophérèse.

### Colonnes d'adsorption sélectives

Les appareils d'aphérèse peuvent également être pourvus d'une colonne qui élimine de façon sélective les substances d'intérêt, y compris des lipoprotéines, des cellules spécifiques (p. ex. monocytes ou granulocytes activés) et des immunoglobulines (p. ex. IgG, isohémagglutinines). Les techniques d'adsorption s'appuient sur des ligands spécifiques aux substances pathogènes d'intérêt ou des interactions électrostatiques spécifiques aux substances pathogènes, ce qui permet de réinjecter au patient d'autres composants importants non pathogènes. Cela peut être particulièrement avantageux lorsqu'on parvient à éliminer plus efficacement les substances pathogènes sans devoir recourir à des produits plasmatiques humains de substitution. Étant donné leur disponibilité limitée et leur coût, les colonnes d'adsorption ne sont pas largement disponibles pour un usage clinique au Canada. Certains sites utilisent des colonnes d'adsorption ABO spécifiques pour faciliter les greffes d'organes ABO incompatibles (voir les sections 2.7.1 et 2.7.2 des lignes directrices 2019 de l'ASFA ) ou des colonnes d'adsorption spécifiques aux lipoprotéines pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale.

## SOINS DES PATIENTS RECEVANT UN TRAITEMENT PAR APHÉRÈSE

L'aphérèse thérapeutique est une intervention invasive susceptible d'avoir des effets cliniques importants. Idéalement, les centres d'aphérèse doivent se doter d'un système de gestion de la qualité, c'est-à-dire avoir des modes opératoires et des procédures normalisés, des professionnels compétents qui pratiquent l'aphérèse, des appareils dûment homologués faisant régulièrement l'objet d'une maintenance préventive et un mécanisme pour déclarer les événements indésirables et faire enquête à cet égard.

Avant de subir une aphérèse, le patient doit se soumettre à une anamnèse complète, à un examen médical et à des analyses de laboratoire pertinentes. L'anamnèse portera essentiellement sur l'indication pour laquelle l'aphérèse est requise afin de s'assurer du caractère approprié de la demande et de la capacité du patient à tolérer l'intervention. Le diagnostic, les symptômes présents, les comorbidités, les médicaments pris et les traitements concomitants devront être évalués pour pouvoir repérer et ainsi limiter toute complication ou interaction potentielle. L'examen médical inclura la mesure des signes vitaux, de la taille et du poids, l'évaluation

de l'accès veineux et le statut volémique. Pour le reste, l'examen sera fonction de l'indication pour laquelle l'aphérèse est requise et du diagnostic du patient. Avant le premier traitement par aphérèse, les analyses de laboratoire incluront un hémogramme, la mesure des taux de créatinine et d'électrolytes, y compris des taux de calcium, de magnésium et de phosphate, et la mesure des taux d'albumine et de transaminases hépatiques. D'autres analyses de laboratoire (dépistage sérologique et des anticorps et analyse des marqueurs biochimiques de maladies) peuvent s'avérer nécessaires selon l'indication. Elles doivent avoir lieu avant le premier traitement afin de garantir des résultats initiaux précis.

Comme les patients traités par aphérèse sont souvent immunodéprimés et exposés à de grandes quantités de composants sanguins, il faut envisager de vérifier s'ils sont immunisés contre l'hépatite B et de proposer de vacciner ceux qui ne le sont pas. Un examen pour savoir si les patients peuvent recevoir une prophylaxie primaire contre les infections et pour déterminer les stratégies prophylactiques doit être mené chez tous les patients traités par aphérèse. De ce fait, il est avantageux de travailler en équipe multidisciplinaire avec des pharmaciens et, le cas échéant, des spécialistes des maladies infectieuses.

Avant de procéder à l'aphérèse, on doit obtenir un consentement éclairé du patient ou de son mandataire spécial afin de s'assurer qu'il a été informé de l'indication ou des indications, des solutions de rechange ainsi que des risques et des avantages potentiels du traitement. De plus, il est également nécessaire d'obtenir un consentement supplémentaire distinct pour recevoir le sang et les produits sanguins . Une fois l'aphérèse commencée, il faut aussi revoir et mettre à jour périodiquement le plan de traitement de façon à tenir compte des progrès cliniques accomplis et de la tolérance du patient.

## INDICATIONS

L'aphérèse thérapeutique est utilisée chez des patients présentant divers processus pathologiques ou troubles médicaux. L'American Society for Apheresis (ASFA) a publié des lignes directrices fondées sur des données probantes (dernière mise à jour en 2019) , dans lesquelles sont définies brièvement les indications, les considérations pratiques, ainsi que la fréquence et la durée recommandées du traitement. Les lignes directrices 2019 de l'ASFA évaluent la littérature sur l'aphérèse pour plus de 80 troubles médicaux et plus de 150 indications cliniques.

## ACCÈS VEINEUX

Les procédures d'aphérèse nécessitent un accès veineux <sup>5</sup> .

Pour l'aphérèse par centrifugation, on peut avoir recours à un accès veineux périphérique ou central ou à une association des deux. Chez l'adulte, le débit se situe entre 60 et 120 ml/min pour réaliser l'échange dans un délai raisonnable (idéalement, moins de 3 heures). Le type de voie veineuse choisie doit pouvoir résister à la réduction de la lumière due à l'importante pression du prélèvement. Par conséquent, les cathéters centraux à insertion périphérique, les cathéters veineux centraux de Hickman ou de Broviac ou les petits cathéters intraveineux périphériques (de calibre > 20) ne conviennent pas pour l'aphérèse.

On peut en revanche utiliser une voie veineuse périphérique (calibre 16-18, de préférence), un cathéter veineux central à double lumière spécialement conçu pour l'aphérèse ou l'hémodialyse, un dispositif d'accès implantable sous-cutané (p. ex. port-a-cath Vortex) ou une fistule ou greffe artérioveineuse. L'accès par une veine périphérique est généralement privilégié étant donné qu'il pose moins de risque d'infections, de complications thrombotiques et de complications liées à l'insertion du cathéter (p. ex. inconfort, formation de cicatrices, hémorragie ou pneumothorax), par rapport à un accès central. Le personnel infirmier effectuant l'aphérèse au point de service a de plus en plus recours à des voies i.v. périphériques guidées par échographie. Grâce à cette technique, certains centres réalisent la majorité des interventions d'aphérèse en utilisant un accès périphérique. Cependant, une voie centrale peut encore être nécessaire chez des patients qui ont besoin d'interventions d'aphérèse de manière chronique ou quotidienne pendant une période prolongée, comme c'est le cas des patients atteints de PTT aigu.

Souvent, il est possible de résoudre les problèmes techniques liés à l'utilisation d'un cathéter pour apherese, tels que les fuites ou un débit insuffisant, en repositionnant le cathéter ou en remplaçant le fil de guidage. Il peut être nécessaire d'injecter localement des agents fibrinolytiques.

## NOTES TECHNIQUES

On échange habituellement de 1,0 à 1,5 volume plasmatique par procédure d'EPT, ce qui permet d'extraire environ de 65 à 80 % des composants plasmatiques intravasculaires. Le calcul du volume plasmatique doit tenir compte du sexe à la naissance, de la taille, du poids et du taux d'hématocrite du patient. Pour ce faire, on peut se baser sur l'une des nombreuses formules publiées (p. ex. une calculatrice en ligne reposant sur la méthode de Nadler) ou estimer le volume plasmatique à l'aide du calcul présenté dans la figure 1 ci-après. Il est possible que l'on doive appliquer des considérations particulières lors du calcul du volume plasmatique pour certaines populations de patients, notamment les femmes enceintes, les personnes obèses, amputées ou prenant une supplémentation en hormones sexuelles (p. ex. testostérone) et les enfants.

La nécessité, la fréquence et la durée du traitement par apherese dépendent de la maladie à traiter, de l'indication pour laquelle l'aphérèse est utilisée et de la réponse du patient au traitement. Parmi les nouvelles indications pour l'EPT, on peut noter le PTT, d'autres microangiopathies thrombotiques aiguës, l'AVC ou la défaillance d'organes en cas d'anémie falciforme. Pour la plupart des autres indications, le traitement peut être mis en place dans les 24 à 72 heures en fonction de l'état clinique du patient et du trouble médical sous-jacent. La fréquence et la durée du traitement dépendent de la nature de la substance à éliminer (p. ex. anticorps IgM ou IgG) et du critère d'évaluation clinique visé (disparition des symptômes, transition vers un traitement définitif, etc.). En outre, le médecin doit trouver un juste équilibre entre la nécessité d'extraire vigoureusement la substance pathogène et l'approche consistant à la laisser se rééquilibrer dans l'espace intravasculaire. Un cycle type de quatre à six traitements d'EPT échelonnés sur 10 à 14 jours peut réduire le taux d'immunoglobulines G (IgG) de 70 à 85 %. Par comparaison, la répartition intravasculaire d'IgM est d'environ 80 % et une à deux interventions suffisent donc généralement à atténuer de manière satisfaisante les symptômes d'hyperviscosité aigus. Pour la plupart des indications, les pratiques sont variables quant à la fréquence et la durée spécifiques du traitement par apherese. Par exemple, en cas de PTT, il est convenu que des interventions d'échange plasmatique doivent avoir lieu de manière quotidienne jusqu'à ce que la numération plaquettaire dépasse  $150 \times 10^9 /l$ . Néanmoins, des différences subsistent dans la pratique et il n'est pas clairement établi qu'il faille ou non réduire ensuite progressivement les

interventions d'EPT<sup>9-10</sup>.

Les instructions d'EPT doivent comprendre les renseignements suivants :

- indication
- nombre de volumes plasmatiques à échanger
- liquide de substitution à utiliser
- type et voie d'accès veineux
- ratio sang/anticoagulant (AC) dans le circuit
- instructions pour le remplacement du calcium
- équilibre liquidien final visé
- fréquence et nombre total estimatif de traitements, y compris critère d'évaluation clinique.

## Exemples de calcul pour l'aphérèse thérapeutique

**Volume sanguin total (VST) estimé chez l'adulte par kg de poids corporel selon le sexe à la naissance**

- Homme : 70 ml/kg
- Femme : 65 ml/kg

**Volume de globules rouges (VGR) :** Hématocrite (Hct) x VST

**Volume plasmatique (VP) :** (1 - Hct) x VST

### Exemple A

Femme de 70 kg ayant un taux d'Hct de 0,35 et soumise à un échange de 1,0 VP pour le traitement d'un PTT :

$$\text{VST} = 70 \text{ ml/kg} \times 70 \text{ kg} = 4\,900 \text{ ml}$$

$$\text{VP} = (1 - 0,35) \times 4\,900 \text{ ml} = 3\,185 \text{ ml}$$

Nombre approximatif d'unités de plasma congelé (PC) requis (en supposant une unité de PC de 250 ml\* et un taux de substitution à 100 %) :  $3\,185 \text{ ml} / 250 \text{ ml} = 12,7$ , arrondi à 13 unités.

### Exemple B

Homme de 70 kg ayant un taux d'Hct de 0,35 et soumis à un échange manuel de 1,5 VGR pour le traitement d'un syndrome thoracique aigu :

$$\text{VST} = 70 \text{ ml/kg} \times 70 \text{ kg} = 4\,900 \text{ ml}$$

$$\text{VGR} = 0,35 \times 4\,900 \text{ ml} = 1\,715 \text{ ml} \quad \text{OU} \quad 1,5 \text{ VGR} = 1,5 \times 1\,140 \text{ ml} = 1\,710 \text{ ml}$$

Nombre approximatif d'unités de culot globulaire requis (en supposant une unité de culot globulaire de 250 ml\* et un taux de substitution à 100 %) :  $1\,715 \text{ ml} / 250 \text{ ml} = 6,86$ , arrondi à 7 unités.

Figure 1 Exemples de calcul pour l'aphérèse thérapeutique

\* Approximation uniquement. Prière de se reporter à la Circulaire d'information de la Société canadienne du sang et de consulter le service de transfusion de l'hôpital pour obtenir des estimations exactes du volume de plasma congelé et du nombre d'unités de culot globulaire.

## LIQUIDES DE SUBSTITUTION POUR L'APHÉRÈSE

Pour l'EPT, le liquide de substitution le plus souvent utilisé est une solution d'albumine à 5 %. Le plasma est moins souvent utilisé, et uniquement en vue d'éliminer à la fois une substance pathologique et de remplacer des composants manquants ou dysfonctionnels (p. ex. ADAMTS13, facteurs de coagulation). Les options en matière de plasma comme liquide de substitution incluent : plasma congelé (CPD), plasma-aphérèse frais congelé (citrate de sodium), plasma-aphérèse congelé (ACD-A), plasma surnageant de cryoprécipité (CPD) et plasma traité au solvant-détergent (SDP) ([voir le chapitre 2](#) du Guide de la pratique transfusionnelle pour une description des composants plasmatiques de la Société canadienne du sang). Certains centres peuvent également utiliser une solution physiologique salée combinée à de l'albumine ou à du plasma, bien que cela soit de moins en moins courant. Idéalement, une solution de substitution exerce une pression colloïde osmotique équivalente à celle du plasma, ce qui permet de prévenir l'hypotension, l'œdème et d'autres réactions indésirables .

Chacun de ces produits présente des avantages et des inconvénients résumés ici :

- L'**albumine** (solution d'albumine humaine à 5 %) peut être administrée en quantité équivalente à la perte de volume et constitue un expanseur volémique efficace sur une période prolongée (demi-vie de 17 jours). L'albumine est facilement accessible, rentable et généralement, bien tolérée. Le produit est traité par solvant/détergent et ultrafiltré afin de prévenir la transmission de pathogènes infectieux. Les complications peuvent être une réaction fébrile, une hypotension causée par la bradykinine chez les patients prenant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), une hypokaliémie et une coagulopathie de dilution.
- Le **plasma** peut être utilisé pour remplacer les facteurs de coagulation et les immunoglobulines, mais il contribue à accroître le risque de transmission d'agents pathogènes comparativement à l'albumine. Toutefois, ce risque est très faible au Canada étant donné les stratégies minutieuses de dépistage, prélèvement et traitement des produits (voir le [chapitre 6](#) pour en savoir plus sur la sélection des donneurs, le dépistage des maladies transmissibles et la réduction des agents pathogènes). Les produits plasmatiques présentent également d'autres inconvénients : il faut s'assurer de la compatibilité ABO et les délais de traitements sont accrus du fait de la décongélation des produits congelés. Le plasma comporte également un risque accru de fièvre, de réactions allergiques transfusionnelles et de syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI). Enfin, le citrate contenu dans le plasma en plus de l'anticoagulant dans le circuit peut également causer une intoxication au citrate et une hypocalcémie.
- Le **plasma surnageant de cryoprécipité** est utilisé comme liquide de substitution chez les patients présentant un PTT. Comme ce produit est dépourvu de multimères du facteur de von Willebrand de masse moléculaire élevée, qu'on associe à la pathogénie du PTT, il peut être plus avantageux que le plasma congelé pour le traitement de ces patients<sup>12-14</sup>. Cependant, dans des études prospectives comparant le plasma surnageant de cryoprécipité et le plasma frais congelé dans le cadre de la prise en charge du PTT, le plasma surnageant de cryoprécipité n'a pas montré d'avantage clair en termes de survie<sup>15</sup> .

- Le **plasma traité au solvant/détergent** est un mélange de plasmas qui a subi un traitement spécialisé visant à inactiver les agents pathogènes, cellules et anticorps néfastes. Cela permet d'abaisser le risque de réactions allergiques et de réactions transfusionnelles immunologiques comme le TRALI (pour en savoir plus [FAQ sur le plasma traité au solvant/détergent à la Société canadienne du sang](#), document uniquement disponible en anglais à l'heure actuelle). Ce produit est principalement utilisé comme liquide de substitution chez les patients présentant une microangiopathie thrombotique et/ou ceux ayant des antécédents de réaction allergique post-transfusionnelle grave ou de maladie pulmonaire.

En général, l'EPT au moyen de plasma est réservé au traitement de patients ayant un PTT afin de remplacer le déficit d'ADAMTS13. Toutefois, le plasma peut également être indiqué chez les patients présentant un saignement actif, un trouble coagulopathique, ou juste avant ou après une intervention chirurgicale afin de fournir les facteurs de coagulation. Le plasma peut alors être utilisé seul ou combiné à une solution d'albumine à 5 %.

Pour l'échange de globules rouges, on utilise les globules rouges d'un donneur. La compatibilité antigénique est tout particulièrement impérative pour les patients atteints d'anémie falciforme afin de limiter l'allo-immunisation. Une compatibilité étendue (pas seulement Rh et K) est idéale, mais il peut être difficile d'obtenir un nombre suffisant d'unités compatibles, ce qui peut retarder le traitement. Par conséquent, la compatibilité étendue est en général réservée aux patients ayant des antécédents de formation de nombreux allo-anticorps, d'hyperhémolyse ou de réaction transfusionnelle hémolytique retardée. Certains établissements utilisent également des unités de culot globulaire à teneur réduite en plasma pour cette population. De plus, chez les patients qui subissent des procédures automatisées d'échange de globules rouges de manière chronique, la procédure de réduction/échange peut permettre d'atteindre le même résultat clinique avec de plus faibles exigences pour les produits.

## EFFETS INDÉSIRABLES DE L'APHÉRÈSE

Le taux d'effets indésirables (EI) associés à l'aphérèse se situe autour de 4 à 5 %, le risque étant légèrement plus élevé lors d'une première intervention<sup>16</sup>. Ces effets peuvent être liés à des complications dues à divers facteurs, p. ex. l'accès veineux, le liquide de substitution utilisé, le trouble médical sous-jacent ou encore le type de procédure d'aphérèse réalisée. D'après les évaluations de la World Apheresis Association sur plus de 50 000 procédures, les EI graves les plus fréquents sont l'hypertension et l'urticaire. Aucun décès n'a été signalé<sup>16</sup>. Parmi les EI d'intensité légère et modérée, on a recensé des problèmes liés à la voie d'accès (p. ex. hématomes ou tentatives de ponction répétées) et des sensations de picotement, respectivement. Les données non publiées du Groupe canadien d'aphérèse ont montré un déclin global de l'incidence des effets indésirables entre 2013 et 2020.

L'effet indésirable le plus fréquent associé aux procédures d'aphérèse est l'intoxication au citrate, dont le mécanisme repose sur la liaison du calcium ionisé induite par le citrate, ce qui entraîne une hypocalcémie. En cas d'utilisation d'albumine, ce mécanisme peut être amplifié par la liaison du calcium sérique à la solution d'albumine à 5 %. Les patients très à risque sont notamment ceux qui souffrent d'insuffisance rénale ou hépatique grave ou qui reçoivent de fortes doses de citrate du fait de la transfusion concomitante de culot globulaire ou de plasma congelé. L'hypocalcémie se manifeste sur le plan clinique par des paresthésies péri-orales ou périphériques, des nausées, des vomissements, des spasmes carpopédaux et pour les cas graves, une arythmie cardiaque et des

crises convulsives. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la perfusion de citrate peut également entraîner une alcalose métabolique. Afin de prévenir l'intoxication au citrate, il est habituel de procéder à une perfusion de chlorure de calcium ou de gluconate de calcium de manière concomitante au citrate pendant l'aphérèse. Le ratio entre le citrate et le produit de remplacement peut également être ajusté en fonction de l'amélioration des symptômes.

L'EPT réalisé avec de l'albumine réduit les facteurs de coagulation comme le fibrinogène<sup>17</sup>. Cependant, cela n'entraîne généralement pas de saignements cliniquement significatifs (risque de 5 %) et les facteurs de coagulation reviennent au niveau initial dans les 24 à 72 heures. Des interventions d'aphérèse quotidiennes avec de l'albumine peuvent également mener à une hypogammaglobulinémie et accroître le risque d'infection. Les taux d'immunoglobulines reviennent généralement à leur niveau d'avant le traitement dans un délai de trois à quatre semaines, sauf immunosuppression concomitante. De plus, l'EPT, quel que soit le liquide de substitution utilisé, peut entraîner l'élimination des médicaments et des métabolites pharmacologiques. Cela concerne tout particulièrement les médicaments à forte liaison protéinique et à faible volume de distribution ainsi que les anticorps pharmaceutiques (p. ex. rituximab, éculizumab, IgIV). Dans la mesure du possible, il convient de ne pas administrer ces traitements médicamenteux ou de le faire uniquement après l'achèvement des procédures d'aphérèse.

Les risques liés à l'échange de globules rouges sont les mêmes que ceux liés à la transfusion massive de globules rouges : réactions fébriles ou allergiques, allo-immunisation, intoxication au citrate, TRALI et transmission de pathogènes infectieux (voir le [chapitre 10 sur les réactions transfusionnelles](#)).

Une hypovolémie ou des réactions vasovagales, une déperdition cellulaire (anémie ferriprive ou thrombopénie) et une augmentation du risque de saignements liée à une coagulation anormale avec l'usage de liquides de substitution autres que le plasma sont d'autres complications possibles de l'aphérèse. Les effets indésirables de l'aphérèse thérapeutique et leur fréquence sont présentés au tableau 2. Les effets indésirables graves entraînant l'arrêt de l'aphérèse (raison principale pour 168 procédures) sont indiqués dans le tableau 3.<sup>16</sup>

Le traitement des EI dépend du type et de la gravité de la réaction et il est essentiel de prendre des mesures préventives. L'administration d'antihistaminiques ou de corticostéroïdes avant, pendant ou après la procédure permet de prendre en charge les symptômes allergiques légers. On a souvent recours à du plasma traité au solvant/détergent pour les patients présentant des microangiopathies thrombotiques et des symptômes allergiques. Pour prévenir une hypotension, on peut interrompre la prise d'antihypertenseurs (notamment les inhibiteurs de l'ECA) avant de commencer l'EPT, procéder à une transfusion de globules rouges pour combattre une anémie ou administrer des liquides par voie intraveineuse pour compenser une hypovolémie. Tout en faisant preuve de prudence, il peut être efficace de viser un bilan liquidien positif après l'intervention pour les patients souffrant d'hypotension chronique malgré ces autres stratégies. Pour garantir des soins optimaux aux patients d'aphérèse, il est recommandé d'assurer une communication étroite entre le médecin traitant habituel et le médecin pratiquant l'aphérèse et de mettre en place un environnement multidisciplinaire favorable.

**Tableau 2** Effets indésirables associés à l'échange plasmatique thérapeutique (EPT). D'après Kaplan (1999)<sup>12</sup>

Catégorie	Symptôme	Fréquence (%)
<b>Effets indésirables fréquents</b>		<b>&lt; 10 %</b>
Hypocalcémie	Paresthésie	1,5 – 9,0
Hypovolémie	Hypotension	0,4 – 4,2
	Crampes musculaires	0,4 – 2,5
	Céphalées	0,3 – 5,0
Réaction anaphylactoïde	Urticaire	0,7 – 12,0
	Frissons	1,1 – 8,8
<b>Effets indésirables rares</b>		<b>~ 1,5 %</b>
Cardiaques	Ischémie ou infarctus du myocarde ou choc	0,1 – 1,5
	Arythmie	0,1 – 0,7
Pulmonaires	Arrêt respiratoire ou œdème pulmonaire	0,2 – 0,3
Hématologique	Embolie pulmonaire	0,1
	Thrombose ou hémorragie	0,02 – 0,7
Infectieux	Hépatite	0,7
	Autre infection	0,3
Neurologiques	Convulsions	0,03 – 0,4
	AVC ischémique	0,03 – 0,1
Autres	Hyperthermie	0,7 – 1,0

**Tableau 3** Effets indésirables graves entraînant l'arrêt de l'aphérèse (raison principale pour 168 procédures) sur 10 000 procédures.<sup>16</sup>

Symptôme, raison	AEs
Hypotension, syncope	11
Urticaire	6
Fièvre, frissons	3
Nausées, vomissements	2
Problème lié à la voie d'accès	2
Bouffées vasomotrices	2
Fourmillement, picotement	2
Arythmie	2
Bronchospasme	1
Œdème de Quincke	1
Problème technique	0,8
Douleurs abdominales	0,8
Douleurs dorsales	0,8
Épilepsie	0,6
Hypertension	0,4
Spasme	0,4

Symptôme, raison	AEs
Asystolie	0,2
Douleur thoracique liée à un TRALI	0,2
Anaphylaxie	0,2
Saignement gastro-intestinal	0,2
Erreur de plasma	0,2
Effet indésirable lié à un médicament	0,2
Douleur thoracique	0,2
Anxiété et hyperventilation	0,2

## RÉSUMÉ

L'aphérèse thérapeutique, terme générique qui englobe l'EPT, l'échange de globules rouges et d'autres procédures de cytophérèse ainsi que la photophérèse extracorporelle, est utilisée pour traiter des patients atteints de divers troubles médicaux. En général, les interventions sont sûres, efficaces et bien tolérées, mais il est nécessaire de conseiller et de surveiller étroitement les patients pour repérer la survenue de complications. Les interventions d'aphérèse doivent être effectuées par du personnel médical spécialement formé et les patients doivent faire l'objet d'un suivi par des médecins qui connaissent bien le traitement par aphérèse. L'American Society for Apheresis (ASFA) publie des lignes directrices fondées sur des données probantes concernant l'utilisation thérapeutique de l'aphérèse dans la pratique clinique. Il s'agit d'un domaine qui continue de se développer et d'évoluer pour répondre aux besoins d'une population diverse de patients.

## CRÉDITS DE DÉVELOPPEMENT PROFESSIONNEL CONTINU

Les associés et les professionnels de la santé qui participent au Programme de maintien du certificat du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada peuvent demander que la lecture du Guide de la pratique transfusionnelle soit reconnue comme activité de développement professionnel continu au titre de la [section 2 — Auto-apprentissage](#). La lecture d'un chapitre donne droit à deux crédits.

Les technologistes médicaux qui participent au [Programme d'enrichissement professionnel](#) (PEP) de la Société canadienne de science de laboratoire médical peuvent demander que la lecture du Guide de la pratique transfusionnelle soit reconnue en tant qu'activité non vérifiée.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Katerina Pavenksi M.D., FRCPC; Megan Buchholz, infirmière autorisée; et Aditi Khandelwal, MDCM, FRCPC, DRCPC, pour la révision du présent chapitre. Katerina Pavenski et Nadine Shehata étaient les

## SUGGESTION DE CITATION

Oliver M et Patriquin C. Aphérèse thérapeutique. dans Khandelwal A, Abe T (dir.). Guide de la pratique transfusionnelle [Internet]. Ottawa, Société canadienne du sang. 2022 [cité le AAAA MM JJ]. Chapitre 14. Disponible sur le Web [developpementprofessionnel.sang.ca](http://developpementprofessionnel.sang.ca)

N'hésitez pas à nous faire part de vos questions et de vos suggestions d'amélioration concernant le Guide de la pratique transfusionnelle par le biais de notre [formulaire](#).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Williams, M.E. & Balogun, R.A. Principles of separation: indications and therapeutic targets for plasma exchange. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **9**, 181-190 (2014).
2. Padmanabhan, A., Connelly-Smith, L., Aqui, N., 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 Eighth Special Issue. *Journal of clinical apheresis* **34**, 171-354 (2019).
3. Swerdlow, P.S. Red cell exchange in sickle cell disease. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 48-53 (2006).
4. Association canadienne de normalisation. *CAN/CSA Z902-20 — Sang et produits sanguins labiles*, (Groupe CSA, Canada, 2020).
5. Golestaneh, L. & Mokrzycki, M.H. Vascular access in therapeutic apheresis: update 2013. *Journal of clinical apheresis* **28**, 64-72 (2013).
6. Barth, D., Nemec, R.M., Cho, D.D., et al. The practical integration of a hybrid model of ultrasound-guided peripheral venous access in a large apheresis center. *Journal of clinical apheresis* **35**, 328-334 (2020).
7. EasyCalculation.com. Blood volume calculator. Vol. 2022.
8. Holcomb, J.B., Jenkins, D., Rhee, P., et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *The Journal of trauma* **62**, 307-310 (2007).
9. Patriquin, C.J., Clark, W.F., Pavenski, K., et al. How we treat thrombotic thrombocytopenic purpura: Results of a Canadian TTP practice survey. *Journal of clinical apheresis* **32**, 246-256 (2017).
10. Patriquin, C.J. & Pavenski, K. Plasma exchange in TTP: to taper or not to taper. *Transfusion* **60**, 1647-1648 (2020).
11. Société canadienne du sang. Circulaire d'information, Utilisation de composants sanguins humains : Composants plasmatiques. (Société canadienne du sang, 2022).
12. Kaplan, A.A. Therapeutic apheresis for renal disorders. *Therapeutic apheresis : official journal of the International Society for Apheresis and the Japanese Society for Apheresis* **3**, 25-30 (1999).
13. Hori, Y., Hayakawa, M., Isonishi, A., et al. ADAMTS13 unbound to larger von Willebrand factor multimers in cryosupernatant: implications for selection of plasma preparations for thrombotic thrombocytopenic purpura treatment. *Transfusion* **53**, 3192-3202 (2013).

14. Rock, G. The management of thrombotic thrombocytopenic purpura in 2005. *Semin Thromb Hemost* 31, 709-716 (2005).
15. Zeigler, Z.R., Shaddock, R.K., Gryn, J.F., et al. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Journal of clinical apheresis* **16**, 19-22 (2001).
16. Mörtzell Henriksson, M., Newman, E., Witt, V., et al. Adverse events in apheresis: An update of the WAA registry data. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* **54**, 2-15 (2016).
17. Soares Ferreira Júnior, A., Boyle, S.H., Kuchibhatla, M., et al. Bleeding outcomes of inpatients receiving therapeutic plasma exchange: A propensity-matched analysis of the National Inpatient Sample. *Transfusion* **62**, 386-395 (2022).