

Mise au point

Hémaphérèse thérapeutique adulte et pédiatrique

Adult and paediatric therapeutic hemapheresis

J.-M. Korach ^{a,*}, G. Loron ^b, F. Fadel ^c, S. Ould-Zein ^a, D. Petitpas ^a, P. Chillet ^a,
P. Berger ^a, Groupe coopératif de la Société Française d'Hémaphérèse ¹

^a Service de réanimation polyvalente, 51000 Châlons-en-Champagne, France

^b Service de réanimation pédiatrique, Professeur Morville, CHU de Reims, 51100 Reims, France

^c Service de néphrologie, Professeur Chanard, CHU de Reims, 51100 Reims, France

Résumé

L'hémaphérèse thérapeutique s'est développée à la fin des années 1970. De nombreux protocoles ont permis de préciser indications et techniques (accès vasculaire, anticoagulation, liquides de substitution). Actuellement, cinq groupes de pathologies (neurologie, hématologie, vascularites et maladies de système, néphrologie et endocrinologie), représentent plus de 90 % des indications chez l'adulte. En pédiatrie, les indications sont identiques avec quelques spécificités supplémentaires, mais le nombre d'enfants traités par échanges plasmatiques est faible en raison des contraintes techniques et du peu d'études prospectives, faisant préférer les alternatives thérapeutiques si elles existent, en particulier les immunoglobulines administrées par voie veineuse. Le développement d'appareils hybrides, épuration extrarénale-séparateur de plasma, explique l'augmentation du nombre de patients traités par échanges dans les services de réanimation et soins intensifs.

© 2005 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The therapeutic hemapheresis developed at the end of the 70 s. Numerous protocols allowed to clarify indications and techniques (vascular access, anticoagulation, substitution fluids). At present 5 groups of pathologies (neurology, haematology, vasculitis, nephrology and endocrinology), represent more than 90% of the indications at the adult. In paediatrics the indications are identical with some supplementary specificities, but the number of children treated by plasma exchanges is slight because of the technical constraints and of few prospective studies, making prefer the therapeutic alternatives if they exist, in particular the IgIV. The development of hybrid devices, artificial kidney/ plasma separator, explains the increase of the patients number treated by plasma exchanges in intensive care units.

© 2005 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Échange plasmatique ; Microangiopathie thrombotique ; Lupus érythémateux ; Syndrome hémolytique et urémique

Keywords: Plasma exchange; Thrombotic microangiopathies; Lupus erythematosus; Hemolytic uremic syndrome

L'échange plasmatique ou plasmaphérèse thérapeutique est une technique de circulation extracorporelle (CEC) permettant de séparer le plasma du sang total, dans le but de retirer de l'organisme des molécules responsables de pathologies, notamment des anticorps et de restituer les éléments

figurés du sang. Le plasma extrait est remplacé volume pour volume par des liquides de substitution de composition variable selon les indications ou les centres.

1. Historique

Le terme de plasmaphérèse a été utilisé lors d'expérimentations animales chez le chien dès 1914 par J.-J. Abel et al. [1]. Le premier appareil séparateur de cellules est présenté

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jmkorach@sdv.fr (J.-M. Korach).

¹ Le groupe collaboratif est cité en annexe dans la version électronique de cet article.

par Cohn en 1956 et la première application thérapeutique des échanges plasmatiques est réalisée en 1960 dans le traitement du syndrome d'hyperviscosité de la maladie de Waldenström avec une efficacité reconnue pour de petits volumes échangés. Dans les années suivantes, d'autres indications sont posées dans d'autres dysglobulinémies malignes, l'immunisation antirhésus, les anticoagulants circulants. En 1976 Lockwood publie la première série d'échanges plasmatiques dans le syndrome de Goodpasture, montrant la diminution significative des anticorps lors d'échanges de grand volume. Dans les années 1980, les premières indications sont posées pour les patients de réanimation dans le traitement des polyradiculonévrites aiguës et la myasthénie grave. Les données statistiques de 1991 font état de 189 000 séances d'échange plasmatique par an dans le monde dont 65 000 en Europe [2]. En France, en 2004, le registre national des échanges plasmatiques de la Société française d'hémaphérèse (SFH) a colligé les données de 10 703 séances d'hémaphérèse, pour 1022 patients, réparties en 2173 avec traitement du plasma dans l'indication d'hypercholestérolémie familiale, et 8530 en échange plasmatique conventionnel dont 30 % de ceux-ci effectués en réanimation, ou unités de soins intensifs néphrologiques (USIN) (registre de la SFH).

2. Les techniques

2.1. Séparation plasmatique

Trois techniques sont actuellement couramment utilisées : la centrifugation à flux discontinu, la centrifugation à flux continu, et la filtration. La centrifugation à flux discontinu et la centrifugation à flux continu représentant les deux tiers des séances en Europe, sont effectuées sur des appareils spécifiques de séparation cellulaire et plasmatique dans les établissements de transfusion. L'acquisition de ces machines d'un coût élevé, ne pouvant se justifier que par la réalisation d'un nombre important d'échanges annuels (seulement sept services de réanimation, dont cinq de CHU, sur les 35 participants au registre national des échanges plasmatiques de la SFH, sont équipés d'une centrifugation continue). La filtration est le plus souvent utilisée dans les services de réanimation et USIN (80 % des séances effectuées par filtration en 2003) avec des moniteurs polyvalents, HVVC, HDVVC, HDFVVC, EP. Une 4^e technique d'épuration sur sang total, sans séparation plasmatique préalable, se développe dans l'épuration du cholestérol.

2.1.1. La centrifugation à flux discontinu

Il s'agit de la plus ancienne technique utilisée, traitant le sang total de façon séquentielle. Elle présente l'avantage de ne nécessiter qu'un accès veineux, et l'inconvénient d'un volume extracorporel élevé de l'ordre de 400 à 800 ml, parfois mal toléré au point de vue hémodynamique. Le débit de pompe de circulation extracorporelle idéalement de 100 ml/min dirige le sang total vers un bol de centrifugation

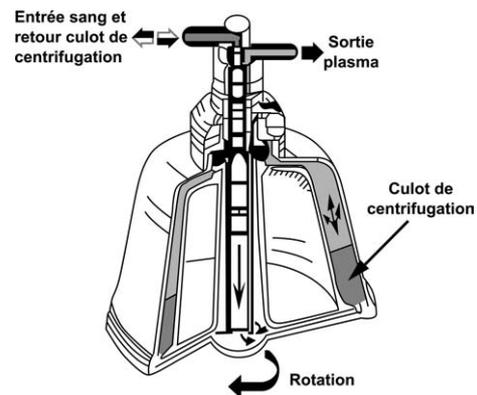


Fig. 1. Bol de centrifugation à flux discontinu. Appareil Haemonetics™.

tournant entre 1400 et 4800 tr/min. La force de gravité peut atteindre 1300 G à la rotation maximale. Le cycle de centrifugation s'interrompt lorsque le bol contient un culot d'environ 350 ml d'éléments figurés à 65 % d'hématocrite, correspondant à un volume de plasma séparé de 400 à 700 ml selon l'hématocrite de départ. Le culot de centrifugation est alors restitué au patient et un nouveau cycle démarre. Cette technique présente l'inconvénient de demander un temps de 20 % supérieur aux autres techniques (Fig. 1).

2.1.2. La centrifugation à flux continu

Cette technique nécessite deux accès veineux. Le volume sanguin extracorporel est faible, de l'ordre de 170 à 350 ml, assurant une très bonne tolérance hémodynamique. La séparation plasmatique et la réinjection des éléments figurés du sang se font en continu. Le débit sang doit être au minimum de 40 ml/min. La vitesse de centrifugation est réglable de 400 à 5000 tours par minute selon les modèles d'appareil entraînant une force de gravité maximale dans l'anneau de centrifugation voisine de 1000 G pour une vitesse de 5000 tours/min. En utilisation habituelle, on ne dépasse pas une rotation de 2500 tours/min qui produit un culot de centrifugation à 70 % d'hématocrite. Le volume plasmatique séparé par unité de temps est élevé, permettant des séances beaucoup plus courtes que par la technique à flux discontinu. Les séparateurs actuellement utilisés sont totalement automatisés tant pour l'extraction plasmatique que pour la substitution (Fig. 2).

2.1.3. La filtration

2.1.3.1. La technique conventionnelle.

Cette technique, nécessitant un volume extracorporel faible (80 ml en moyenne), était réalisée jusqu'à la fin des années 1990 par adaptation d'un filtre pour la séparation plasmatique sur des dialyseurs possédant un double corps de pompe (une pompe d'accès, une pompe de restitution). Cette technique n'autorisait pas le monitoring automatisé des séquences extraction–substitution. Depuis le début des années 2000, les industriels ont développé des moniteurs hybrides comportant des programmes hémodialyse, hémofiltration et échange plasmatique, ce dernier synchronisant le débit de substitution du plasma avec

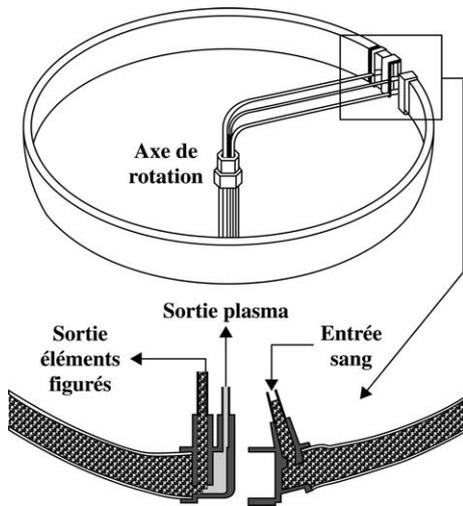


Fig. 2. Anneau de centrifugation continue à phase simple. Appareil Cobe Spectra™.

celui du volume extrait par unité de temps. Les membranes sont du type, cartouches à fibres creuses ou membranes planes de surfaces 0,24 à 2 m², en matériaux variables selon les fabricants (acétate de cellulose, polyméthylméthacrylate,

éthylènevinyl alcool, polymère aromatique, copolymère acrylique, diacétate de cellulose) [3]. Les pores ont un diamètre compris entre 0,2 et 0,8 µm ne laissant passer aucun élément cellulaire. La pression transmembranaire doit être surveillée en continu, son élévation risquant de provoquer la rupture de membrane et une contamination du plasma par les éléments figurés. En moyenne, une pression transmembranaire de 70 mmHg et un débit sang compris entre 40 et 100 ml/min, sont requis pour obtenir un débit de plasma-filtration d'environ 10 ml/min. La possibilité de tourner à des débits plus lents et le volume extracorporel faible font que la filtration est adaptée aux indications en pédiatrie. Il faut noter que le pouvoir de séparation de ces membranes suit une courbe décroissante au cours de l'utilisation. Cette technique est plus onéreuse que la centrifugation en raison du coût élevé du matériel à usage unique (Fig. 3).

2.1.3.2. *La technique en cascade.* Depuis quelques années, dans certaines indications, la membrane de filtration est couplée à une colonne d'immunoabsorption soit sélective (Protéine A, cartouche tryptophane phényl-alanine, peptides synthétiques), soit spécifique (réaction antigène anticorps), soit

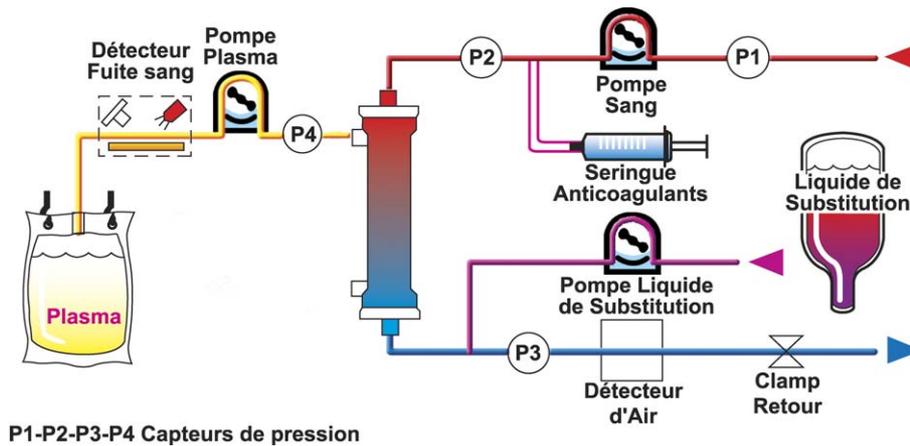


Fig. 3. Filtration. Appareil Hospital Prima™ en mode TPE.

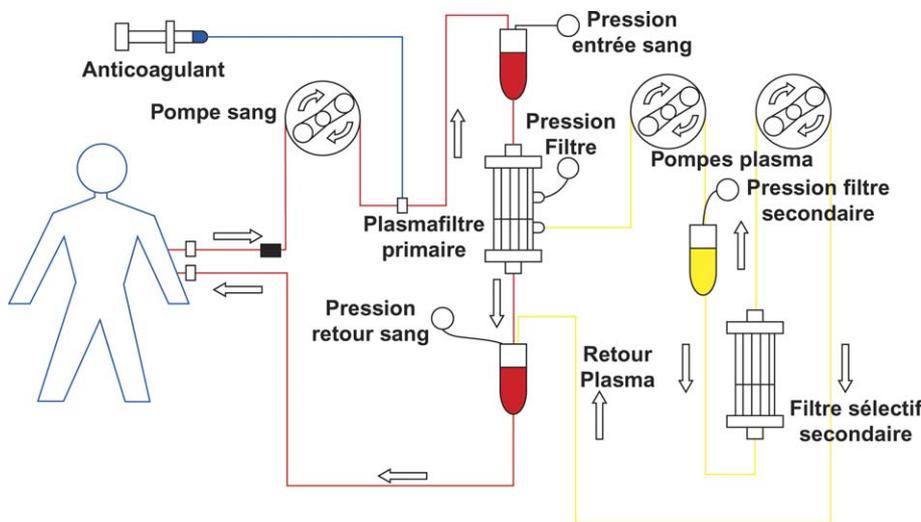


Fig. 4. Cascade.

à une colonne d'affinité biologique (gels dextran sulfate, précipitation en agarose héparinée, charbon activé, résines) ou enfin à une colonne d'élimination physique des molécules (double filtration, cryofiltration, thermofiltration). Le plasma après filtration passe dans la colonne puis est réinjecté au patient. Ce système de traitement du plasma ne nécessite pas de liquide de substitution (Fig. 4).

2.1.4. Le système DALI (*direct adsorption of lipoproteins*)

Cette technique plus récente, décrite par Bosch en 1993, permet l'extraction des lipoprotéines athérogènes sur le sang total sans séparation plasmatique préalable. Elle comprend des colonnes à usage unique de gel de polyacrylate de différentes configurations, DALI 500, DALI 700, DALI 1000 (2 × DALI 500) correspondant à des volumes extracorporels de 330–430–580 ml. Le mécanisme de fixation des LDL est fondé sur l'interaction entre les charges positives des lipoprotéines Apo B et les charges négatives du dextran-sulfate ou des ligands polyacrylates. La vitesse moyenne de la pompe sang est comprise entre 50 et 60 ml/min. Chaque séance traite environ 1,6 masse sanguine [4].

3. Bilan clinique et biologique

Les examens biologiques comprennent un ionogramme sanguin, une calcémie, un bilan de coagulation (TP, TCA, fibrine), une numération formule sanguine et une radiographie pulmonaire. Tout élément pouvant évoquer un processus infectieux, l'existence d'un trouble de la crase sanguine, d'une coronaropathie non stabilisée, d'un accident vasculaire cérébral récent, d'une instabilité hémodynamique, sont des contre-indications formelles à la réalisation de la séance. Il n'est pas nécessaire d'effectuer un bilan systématique post-EP en l'absence d'évènement indésirable au décours de la séance.

4. Calcul du volume à échanger

Aucune base scientifique ne peut déterminer le volume idéal de plasma à échanger. Selon les équipes, le volume préconisé est compris entre 1 à 1,5 masse plasmatique, avec une élimination de 60 % des immunoglobulines (Ig) pour une masse et de 70 % pour une masse et demi [5]. Cette dernière est évaluée par la formule suivante: $(100 - \text{Hématocrite}) \times 0,7 \times \text{poids}$, correspondant approximativement à 45 ml/kg soit environ 3 l pour un patient de 70 kg. Les appareils de centrifugation continue paramétrables effectuent automatiquement les calculs.

5. Les accès vasculaires

5.1. L'accès veineux périphérique (VP)

Il doit permettre un débit constant de bonne qualité surtout par la méthode de filtration. Dans la mesure des possibi-

lités, on doit privilégier l'abord vasculaire périphérique en utilisant des minicathéters de calibre gauge 16 au minimum et gauge 14 de préférence, introduits dans une grosse veine antécubitale ou au pli du coude, permettant un débit régulier supérieur ou égal à 40 ml/min et présentant le minimum de risques de complications septiques. Une anesthésie locale par un anesthésique de contact type pommade Emla® peut être effectuée une heure avant pose des VP après repérage des sites de ponction. Ce n'est que devant l'échec de la voie périphérique que les autres voies seront utilisées. Entre 1990 et 2003, en France, toutes pathologies et tous centres confondus, 63 % des EP ont été effectués sur VP, mais seulement 20 % en réanimation

5.2. Les voies veineuses centrales

Le matériel est le même que celui utilisé pour l'hémodialyse aiguë. Il s'agit d'un cathéter de silicone d'environ 30 cm de long contenant deux lumières cylindriques concentriques. La lumière dite artérielle, ou d'accès, s'ouvre latéralement 25 cm avant la lumière distale dite veineuse ou de retour. Cela diminue la recirculation du liquide réinjecté. Ce type de cathéter est implanté par voie transcutanée, sous asepsie chirurgicale, selon la méthode de Seldinger. Les voies veineuses utilisables sont les veines sous-clavières, fémorales, jugulaires internes et axillaires.

5.3. Shunt et fistule artérioveineuse

Ils sont peu utilisés dans les échanges plasmatiques en réanimation. L'indication peut être portée dans le cas d'EP pour pathologie chronique nécessitant des échanges répétitifs au long cours, chez des patients disposant d'un capital veineux périphérique médiocre. Ils autorisent pour ces patients la réalisation de séances d'hémaphérese en ambulatoire en hôpital de jour, dans les mêmes conditions que par voie périphérique.

6. Anticoagulation

Pour la plupart des centres, elle est indispensable. Elle repose sur l'héparine seule ou associée à l'ACD-A (citrate agissant par chélation calcique) dans la technique de filtration, et sur l'ACD-A seul en cas de centrifugation. Il ne faut pas oublier que l'ACD-A doit être limité en dose chez l'insuffisant hépatocellulaire en raison du métabolisme hépatique du citrate et en cas de substitution plasmatique par le plasma frais congelé déjà citaté. L'héparine de bas poids moléculaire utilisée en bolus IV ne semble pas donner plus de complications de thrombose des circuits, mais aucune étude comparative ne l'a démontré. En dehors des indications d'EP pour des syndromes hémorragiques (purpura thrombotique thrombocytopenique [PTT], syndrome hémolytique et urémique [SHU]), certains centres effectuent des séances courtes à haut débit de sang, autorisant l'absence d'anticoagulation avec de

bons résultats. En méthode de filtration, les doses d'anticoagulants ne sont pas parfaitement définies mais l'héparinisation est indispensable. Les techniciens d'hémaphérese doivent savoir moduler les doses en fonction de l'aspect des lignes de circulation extracorporelle. Dans notre expérience, si les séances sont effectuées à l'héparine seule notamment en filtration, la dose de départ sera de 50 UI/kg de poids en bolus, suivie de 10 UI/kg par heure. Pour la méthode de centrifugation l'ACD-A est utilisé en perfusion continue, à un débit moyen de 1/12^e du débit de sang. Les machines actuelles de centrifugation totalement paramétrables corrigent automatiquement le débit du citrate en fonction du débit de sang. Ces doses doivent être modulées en fonction des situations cliniques et biologiques.

7. Substitution plasmatique

Elle doit compenser volume pour volume le plasma échangé après une expansion volémique de 500 ml précédant l'ouverture de la CEC. L'analyse des données du registre français des échanges plasmatiques montre que la technique de substitution s'est beaucoup modifiée au cours des dix dernières années. L'utilisation du plasma frais congelé n'est justifiée que dans des indications thérapeutiques particulières (PTT, SHU). L'albumine à 4 % en substitut unique utilisée pour 60 % des EP en 1985 ne représentait plus que 19,4 % en 1997. Il n'a jamais été démontré la supériorité de cette technique par rapport à celle utilisant des compensations mixtes, mais il est généralement recommandé d'utiliser l'albumine 4 % pour un minimum de 50 % dans la composition des substituts, aucune étude n'ayant évalué des ratios inférieurs. La compensation complémentaire par des cristalloïdes type chlorure de sodium de demi-vie plasmatique courte et de faible pouvoir oncotique est abandonnée au profit de substituts dont le pouvoir oncotique est identique voire supérieur à celui du plasma tels que gélatines fluides modifiées, Dextran 40 ou 60[®] ou hydroxyéthylamidon (HEA). Plusieurs études [6–10] tendent à montrer que ce dernier substitut, avec une demi-vie plasmatique longue et un pouvoir d'expansion volémique élevé, semble être le meilleur substitut à associer à l'albumine à 4 %. Deux études [9,10] analysant les complications immédiates des EP en fonction du mode de substitution, montrent la nette supériorité en termes de morbidité et de coût de l'association albumine 4 %–HEA 6 %/200 dans un rapport 2/3–1/3 par rapport à l'albumine seule ou associée à d'autres macromolécules. Le volume d'HEA perfusé peut dépasser le volume maximum préconisé de 35 ml/kg, 50 % de macromolécules injectées étant extrait au cours de l'EP. Cela autorise même une substitution à 50 %/50 % en respectant pour un échange de 3 l une séquence de compensation : 1500 ml d'HEA en début de séance pour finir par 1500 ml d'albumine 4 %, qui a l'avantage de permettre l'extraction de 50 % de l'amidon perfusé [11]. Une toxicité rénale de l'amidon a été suspectée chez des transplantés rénaux greffés avec des reins de donneur en état de mort cérébrale, perfusés massivement

avec de l'HEA [12], les biopsies montrant une vacuolisation des cellules tubulaires proximales mais sans différence en termes de survie des greffons et de mortalité des greffés à cinq ans [13]. Quelques rares cas de néphropathies ont été évoqués après EP itératifs avec substitution par albumine–HEA, mais la responsabilité de l'amidon n'est pas prouvée, les données de la littérature retrouvant les mêmes aspects avec d'autres macromolécules (gélatines, dextran 40) et l'albumine à 20 % [14,15], une publication ne retrouvant pas de corrélation entre lésion rénale et HEA [16]. Une seule publication associe HEA lors des EP et insuffisance rénale chez un patient sous ciclosporine [17]. Les nouveaux HEA 0,4/130 semblent présenter encore moins d'effets secondaires aussi bien sur la fonction rénale que sur la coagulation [18], mais aucune étude prospective concernant leur utilisation en EP n'est actuellement publiée.

8. Complications immédiates

Une évaluation des complications immédiates des échanges plasmatiques est complexe en raison de la diversité des techniques, des pathologies, et surtout du recueil aléatoire des événements, l'interprétation de symptômes mineurs pouvant être négligée. Selon les auteurs, elles représentent de 1,5 à 12 % des séances [19], actuellement moins de 5 % dans les statistiques nationales [20]. En dehors des problèmes « mécaniques » (hématomes aux points de ponction, insuffisance de débit, coagulation du circuit), elles sont dominées par l'association fièvre frisson–réaction allergique, collapsus, hypocalcémie symptomatique. Les substituts responsables sont par ordre de fréquence décroissante : le plasma frais congelé, les gélatines fluides modifiées, les dextrans, l'albumine à 4 % et l'HEA. En 1997, les décès ont représenté 0,02 % du nombre de séances. Les risques d'hypocalcémies symptomatiques sont pour certaines équipes prévenus par l'adjonction tous les 1000 ml d'extraction plasmatique, d'une ampoule de gluconate de calcium, ou par la perfusion de calcium à la seringue électrique en continu à la dose de 2,2 mmol/litre de plasma épuré [21], mais d'autres n'y retrouvent aucun bénéfice [19]. Il semble que la diminution de l'utilisation de l'albumine seule réduise considérablement les hypocalcémies probablement dues à la fixation du calcium ionisé sur l'albumine 4 % totalement désaturée [10]. Dans certaines pathologies (syndrome de Guillain Barré), afin d'éviter les bradycardies à l'ouverture du circuit de CEC, 1/2 mg d'atropine peut être injecté en intraveineux en début de séance.

9. Complications tardives

Elles sont difficiles à évaluer de façon précise au niveau national, 40 % des centres réalisant les échanges plasmatiques n'assurant pas le suivi thérapeutique. Les données disponibles ne font état que de complications septiques chez des patients échangés. L'analyse objective de 129 353 EP pour

13 743 patients, donne 72 épisodes septicémiques post-échange dont 60 par une voie veineuse centrale (VVC) pour 48 238 EP (0,1 %) et seulement 12 sur 81 115 par VVP (0,01 %) soit un rapport de 1 à 10 avec une mortalité liée de 0,02 % en VVC et de 0,007 % en VVP. On retrouve également quelques cas d'hépatite et de séroconversion au cytomégalo-virus chez des patients pour lesquels la substitution comprenait du plasma frais congelé. L'utilisation du plasma viro-inactivé (PVI) ou virosécurisé (PVS) doit faire disparaître ces dernières.

10. Indications en réanimation et USIN

Elles sont actuellement bien codifiées et concernent cinq groupes de pathologies avec dans chaque groupe des maladies ayant fait l'objet d'études prospectives aboutissant à des recommandations thérapeutiques. Selon les données 2004 du registre national de la SFH actuellement non publiées, plus de 1000 patients ont été traités par EP (10 500 séances), dont 370 patients de réanimation et USIN (3542 séances) ce qui représente un tiers de l'activité française en sachant que certaines EFS effectuent cette thérapeutique pour des réa/USIN non équipés de séparateur.

10.1. Les indications validées

10.1.1. En neurologie

- La poussée de myasthénie grave en dehors de la crise cholinergique par surdosage en anticholinestérasiques [22,23] pour laquelle il est recommandé de réaliser deux EP à 48 heures d'intervalle, suivis d'un échange une semaine plus tard ;
- le syndrome de Guillain-Barré avec deux EP en 48 heures pour les patients conservant une station debout sans appui possible et quatre EP espacés de 48 heures pour les patients présentant une forme plus grave [24–27], et les polyradiculonévrites chroniques pour lesquelles la réponse clinique déterminera la fréquence des séances.

10.1.2. En hématologie

- Le syndrome d'hyperviscosité pour lesquels deux à trois EP, associés à un traitement de fond, amènent une réponse rapide et complète [28] ;
- les microangiopathies thrombotiques (MAT) qui représentent en France, depuis quelques années, une part croissante de l'activité d'hémaphérese thérapeutique (2035 EP pour 166 patients en 2004) avec un nombre d'EP variable compris entre 4 et 91 selon la réponse clinique. La précocité de prise en charge de ces pathologies par EP a diminué fortement la mortalité de 29,2 % en 1991 (12 décès sur 41 malades traités) à 12,8 % en 2004 (24 décès sur 185 malades) [29].

Une étude multicentrique rétrospective récente analysant le devenir de 63 MAT hospitalisées en réanimation entre 1998 et 2001 retrouve une mortalité de 35 % et souligne

l'importance des EP [30]. La mortalité élevée de cette étude est corrélée au nombre important de patients associant MAT et syndrome infectieux. Actuellement, un observatoire français des MAT a été créé [31] et un registre prospectif multicentrique MAT et EP est en cours, avec une proposition de stratégie thérapeutique [32] comprenant :

- pour le SHU (sans atteinte neurologique) :
 - soit : une perfusion quotidienne de 20 à 30 ml/kg de plasma frais congelé (PFC) jusqu'à une remontée des plaquettes supérieure à 150 000 stable pendant deux jours, la perfusion de PFC étant poursuivie un jour sur deux pendant une semaine, puis un jour sur trois la semaine suivante ;
 - soit : EP d'une masse plasmatique et demie, avec substitution par PFC (30 à 40 ml/kg), le volume calculé restant étant supplémenté par de l'albumine 4 % ou de l'HEA. Les EP seront réalisés d'emblée si la thrombopénie est inférieure à 20 000/mm³, ou si œdème pulmonaire, HTA mal contrôlée, oligoanurie. L'inefficacité des perfusions de plasma à J4 (pas de remontée des plaquettes) ou l'apparition de signes neurologiques doivent faire recourir aux EP.
- Pour le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) :
 - EP de 60 ml/kg à J1, puis de 40 ml/kg substitué par du PFC. Les EP seront quotidiens jusqu'à disparition des signes neurologiques et/ou plaquettes supérieures à 150 000/mm³ pendant 48 heures. Le traitement sera de sept jours consécutifs au minimum avec une décroissance progressive des EP (trois EP par semaine pendant deux semaines, puis deux EP par semaine pendant deux semaines, un EP par semaine pendant deux semaines). En cas d'impossibilité d'organiser les EP, il est possible de débiter le traitement par perfusion de plasma frais à forte dose (30 ml/kg). En l'absence d'augmentation des plaquettes ou de diminution des LDH dans les 72 heures, ou d'aggravation clinique, la réalisation d'EP est impérative ;
 - associée aux EP, la corticothérapie est systématique dans le PTT en l'absence de contre-indication, et recommandée dans le SHU surtout si les plaquettes sont inférieures à 30 000/mm³, à la dose de 0,8 mg/kg par jour de méthylprednisolone injectable ou de 1 mg/kg de prednisone per os.

10.1.3. En néphrologie

Dans le rejet humoral de greffe rénale, le nombre d'EP conseillé varie de 2 à 15 selon les auteurs. Dans la récurrence de hyalinose segmentaire et focale [33,34], le nombre d'EP est variable, l'arrêt étant déterminé par l'obtention d'une protéinurie stable, inférieure à 1 g/litre. Dans le syndrome de Goodpasture, [35] les EP quotidiens sont recommandés pendant 14 jours. Ils diminuent le taux d'anticorps antimembrane basale et de la créatininémie. Dans les glomérulonéphrites pauci-immunes rapidement progressives, le traitement associe dix EP dont cinq en une semaine, corticostéroïdes et immunosuppresseurs avec pour effet une amélioration de la fonc-

tion rénale. Une étude randomisée, actuellement non publiée est en cours, incluant des patients ayant une créatininémie supérieure à 500 $\mu\text{mol/l}$, avec des résultats intermédiaires qui montrent une diminution significative des patients dialysés dans la groupe EP [36].

10.1.4. Dans les vascularites et maladies de système

Les indications comprennent la maladie de Wegener compliquée d'insuffisance rénale, le lupus résistant aux immunosuppresseurs et/ou avec atteinte multiviscérale [37] et les cryoglobulinémies associées à une neuropathie sévère, une glomérulopathie ou des ulcères artériels étendus, le traitement associant interféron alpha et les EP au rythme de trois EP par semaine pendant 21 jours suivis de deux EP par semaine puis de un par semaine. Pour toutes ces pathologies, la réponse clinique détermine l'arrêt des EP [36].

10.1.5. En endocrinologie

La principale pathologie relevant de l'hémaphérese thérapeutique est l'hypercholestérolémie familiale [38–40] avec traitement du plasma ou du sang total en association avec les statines, avec un nombre de séances annuel variable en fonction de la réponse au traitement hypolipémiant (114 patients traités en France en 2004, nombre de séances moyennes $21,4 \pm 10,61$ extrêmes 2–51 : données du registre de la SFH non publiées).

10.1.6. EP en pédiatrie

En réanimation et soins intensifs pédiatriques, les échanges plasmatiques sont d'un intérêt certain, sous réserve d'adaptations techniques en raison :

- de la faible masse sanguine du petit enfant ;
- des difficultés d'accès au réseau veineux ;
- des particularités de l'anticoagulation.

Actuellement, les indications s'inspirent largement de celles de l'adulte, en attendant d'être précisées par des études cliniques tenant compte de ces paramètres.

10.1.6.1. Les particularités techniques. La masse sanguine de l'enfant est comprise entre 70 et 80 ml/kg. Proportionnellement, le débit, le volume, le soluté utilisé pour l'amorçage et le réchauffement du circuit d'échange prennent beaucoup plus d'importance chez le petit enfant que chez l'adulte [41,42]. La mobilisation d'un volume extracorporel supérieur à 15 % de la masse sanguine peut rapidement compromettre l'hémodynamique d'un patient stable. Les séparateurs par centrifugation requièrent un volume extracorporel de 200 à 400 ml qui représente 50 % de la masse sanguine d'un nourrisson de 10 kg. En revanche, certains kits d'échange par filtration permettent de descendre ce volume extracorporel à moins de 100 ml (88 ml pour le kit TPE, Hosal Prisma®) [43]. L'amorçage du circuit par une solution saline peut entraîner une chute de l'hématocrite à la mise en route de l'échange surtout en technique par centrifugation, les volumes extracorporels étant compris entre 170 et 220 ml selon les appareils. En conséquence, le circuit doit être amorcé avec un concen-

tré globulaire pédiatrique chez le tout petit ou si l'hématocrite pré-échangé est inférieur à 25 % [44]. Enfin, le risque majoré d'hypothermie nécessite l'adjonction d'un circuit de réchauffement, au prix d'un volume extracorporel supplémentaire. Ainsi adaptés, les échanges plasmatiques sont réalisables dès la période néonatale, chez des enfants de moins de 4 kg [45].

Les débits sang sont beaucoup plus faibles que chez l'adulte, abaissés jusqu'à 15 ml/min en période néonatale [43]. L'accès au réseau veineux varie avec l'âge de l'enfant. Chez le grand enfant, on aura recours à deux voies veineuses périphériques et chez le plus petit à une voie veineuse centrale double lumière sept *French*, dès 3 kg, en site jugulaire, sous-clavier ou fémoral [40].

L'anticoagulation au citrate [40,42], chélateur du calcium, expose au risque d'hypocalcémie aiguë, surtout en réanimation pédiatrique. En effet, dans cette population, le taux de calcium ionisé est souvent bas, et la fonction hépatique de métabolisation du citrate est altérée. En conséquence, une perfusion continue de calcium sur la voie efférente, contemporaine de l'échange, est indispensable, avec surveillance itérative de la calcémie ionisée. L'héparinothérapie pour sa part expose aux risques de thrombopénie immunoallergique et d'hémorragie.

10.1.6.2. Les indications. Comme chez l'adulte, les échanges plasmatiques sont indiqués dans les microangiopathies thrombotiques, en première intention dans le PTT [46], et en cas de complications neurologiques dans le SHU [41,46].

Dans la polyradiculonévrite inflammatoire, les échanges plasmatiques apparaissent d'autant plus efficaces qu'ils sont initiés précocement. Néanmoins l'évolution du Guillain-Barré étant globalement favorable en population pédiatrique, les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses constituent un traitement de première intention, les échanges étant réservés aux enfants présentant une détérioration rapide ou requérant la ventilation assistée [40,41,47].

Dans la myasthénie, les échanges plasmatiques ont prouvé leur efficacité dans le traitement de la poussée compliquée d'insuffisance respiratoire aiguë ou de paralysie du carrefour [40,48].

En néphrologie, les échanges sont utilisés dans les rares cas de Goodpasture pédiatrique [40], ou encore, en association avec la corticothérapie et le cyclophosphamide, dans la récurrence de glomérulosclérose hyalinose segmentaire et focale sur greffon [40,41,49,50].

Deux indications prometteuses sont controversées. Il s'agit des échanges dans les états septiques de l'enfant, en particulier le purpura fulminans. Ils sont possiblement efficaces, mais les études actuelles ne permettent pas de conclure [40,41,51,52]. Dans les hépatites fulminantes, les EP pourraient épurer les toxines et apporter les composés plasmatiques déficitaires, mais leur efficacité est discutée. Ils ne trouveraient qu'une utilité à très court terme, en corrigeant les paramètres de coagulation immédiatement avant une greffe hépatique [40,41].

On décrit par ailleurs l'utilisation des échanges dans le traitement du syndrome hyperIgE, d'une hyperviscosité, d'une cryoglobulinémie, d'une anémie hémolytique auto-immune (surtout de type IgM) [40].

Enfin, la littérature rapporte l'utilisation anecdotique des échanges plasmatiques dans des situations très sévères, mais dont l'indication et l'efficacité sont à rationaliser [40,41]. On a ainsi utilisé les échanges sur des vascularites cérébrales ou des atteintes rénales réfractaires dans le purpura rhumatoïde [53], le traitement d'intoxications [54], de la maladie de Kawasaki réfractaire aux cures d'immunoglobulines intraveineuses polyvalentes [40], les myocardites et myosites sévères à influenza B [55].

Une indication très particulière a été décrite chez l'enfant. Elle concerne les troubles psychiatriques auto-immuns postinfection streptococciques (PANDAS), dus à une réaction inflammatoire du système nerveux central, se manifestant sous la forme de tics et comportement obsessionnel-compulsif. L'étude américaine [56,57] a randomisé 30 enfants dont 29 ont suivi le protocole complet. Dix ont été randomisés échanges plasmatiques (cinq à six EP d'une masse plasmatique en 12 jours), neuf immunoglobulines intraveineuses (1 g/kg deux jours consécutifs) et dix placebos (sérum physiologique au même volume que IgIV). Les résultats ont montré une diminution significative des troubles dans le groupe EP à J7, à J21 dans le groupe IgIV et aucune amélioration dans le groupe placebo. L'amélioration a été durable au contrôle à un an.

Technique validée chez l'enfant sous réserve d'adaptation, les échanges plasmatiques sont d'une efficacité incontestable lorsque leur utilisation s'intègre dans une stratégie thérapeutique bien définie. Néanmoins, cette arme thérapeutique souffre actuellement :

- d'un manque de diffusion car elle nécessite une expertise certaine et une bonne connaissance des particularités physiologiques de l'enfant ;
- du faible nombre d'indications explicitement validées, car peu de protocoles d'étude prennent en compte les particularités pédiatriques (Tableau 1).

Tableau 1
Hémaphérese thérapeutique en pédiatrie : registre français 2004

Indications	Sexe	Âge (ans)	Nbre EP
SHU	F/M	3/9	1/13
Hypercholestérolémie	F/M/F	9/10/12	26/23/19
SEP	F	15	2
Guillain Barré	F	1	2
PRN chronique	M/M	4/12	6/116
Myasthénie	F	7	5
Neuropathie périphérique	M	8	8
Autre neuropathie	F/F/M	3/4/10	4/2/5
Glomérulonéphrite	F/F	3/9	24/5
Goodpasture	F	10	12
Rejet greffe rénale	F/M/F	13/13/14	67/3/11
Autre pathologie	F/M	11/15	2/11
Total 2004	22 Enfants		367 EP

10.2. Les indications à évaluer

On retrouve chaque année dans la littérature et dans le registre de la Société française d'hémaphérese, quelques indications soit compassionnelles comme pour la sclérose en plaque (13 patients en France en 2003 et 23 en 2004) ou intellectuellement intéressantes avec évolution favorable telles que la crise thyrotoxisque avec contre indication au Néomercazole® [58–61], ou la pancréatite aiguë avec hypertriglycéridémie supérieure à 20 mg/l [62,63]. Pour ces deux dernières indications, deux EP semblent suffisants. Quelques études expérimentales animales [64,65] et cliniques randomisées ont évalué l'efficacité du traitement par échange plasmatique ou immunoadsorption sélective dans le syndrome inflammatoire à réponse systémique et choc septique [66–68]. Les études expérimentales semblent montrer une diminution significative des cytokines pro-inflammatoires, et les études cliniques une diminution de mortalité à 28 jours dans le groupe des patients échangés. Ces résultats doivent être confirmés par des études prospectives multicentriques. Enfin, quelques études cliniques sont en cours dans le traitement de la cardiomyopathie dilatée idiopathique, la présence d'autoanticorps antirécepteurs bêta 1, ou antiprotéines mitochondriales ayant été mis en évidence. Les résultats préliminaires de l'étude américaine [69] montrent, après traitement par immunoadsorption, une amélioration du volume d'éjection et une diminution du volume ventriculaire gauche. Ces résultats persistent à un an avec une amélioration du statut clinique NYHA (*New York Heart Association*), mais cette indication de l'hémaphérese thérapeutique n'est pas actuellement validée par la *Food and Drug Administration*. L'étude allemande sur neuf patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 % observe les mêmes résultats [70–72].

11. Conclusion

L'échange plasmatique, thérapie non dénuée de risque, ne doit être effectué que par des services rompus à la technique, dans des unités disposant d'une surveillance par monitoring, pour des indications reconnues. Ces recommandations expliquent le développement de cette activité dans les services de réanimation et USIN. Seules les mises en application des règles de bonnes pratiques permettront de minimiser morbidité et mortalité, déjà sensiblement réduites au cours des dix dernières années, par l'amélioration des séparateurs et l'optimisation des modes de substitution. En l'absence de consensus dans l'attente d'une étude prospective actuellement envisagée, on peut proposer pour la substitution du plasma 50 % HEA–50 % albumine 4 % jusqu'à quatre EP rapprochés, puis 33 % HEA–66 % albumine 4 % de cinq à dix EP et de l'albumine seule au dessus de dix EP. Le PFC doit être réservé à des indications validées (PTT, SHU) ou en cas de risque hémorragique. L'accès vasculaire doit privilégier la VVP, la VVC ne devant être utilisée qu'en dehors de toutes autres alternatives thérapeutiques [28].

Annexe A. Données supplémentaires

Groupe Coopératif de la Société Française d'Hémathèse
doi:10.1016/reaurg.2005.10.002.

Références

- [1] Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1914 Vol. V. No. 6. July Transfus Sci 1990;11:166–77.
- [2] Gurland HJ. Status of therapeutic apheresis in Europe. *J Clin Apheresis* 1991;6:93–4.
- [3] Malchesky PS, Horiuchi T, Emura M, Nose Y. Blood detoxification by membrane plasma filtration. *Int J Artif Organs* 1986;9:349–54.
- [4] Bosch T. Lipid apheresis by hemoperfusion : in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. *Artif Organs* 1993;17:640–52.
- [5] Weinstein R. Reduction of blood constituent levels with therapeutic plasma exchange. In: McLeod BC, Price TH, Drew MJ, editors. *Apheresis: principles and practice*. Maryland: AABB Press Bethesda; 1997. p. 270–86.
- [6] Bussel A, Boulechar H, Landillon N, Tangre M, Korach J-M. Étude comparative de trois substituts sanguin Dextran 40, Dextran 60, Hydroxyéthyl-amidon à 6 % au cours des échanges plasmatiques 5^e Congrès de la société française d'hémathèse, Lyon, 23–25 janvier 1992.
- [7] Guidet B, Staïkowsky F, Vassal T, Offenstadt G, Amstutz P. Efficacité et tolérance de l'Elohes dans les échanges plasmatiques. *Ann Fr Anesth Réanim* 1992;11:354–539.
- [8] Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L, Groupe français d'étude de la tolérance des substituts plasmatiques. Réactions anaphylactoïdes aux substituts colloïdaux du plasma : incidence, facteurs de risque, mécanismes. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994;13:301–10.
- [9] Le Conte P, Nicolas F, Adjou C, N'Guyen JM, Billaud E, Moreau P. Replacement fluids in plasmapheresis: cross-over comparative study. *Intensive Care Med* 1997;23:342–4.
- [10] Korach J-M, Berger P, Giraud C, Le Perff-Desman C, Chillet P, French Registry Cooperative Group. Role of replacement fluids (RF) in the immediate complications (IC) of plasma exchange (PE). *Intensive Care Med* 1998;24:452–8.
- [11] Guidet B, Jaudinot EO, Nivet C, Offenstadt G, Amstutz P. Utilisation d'un amidon de bas poids moléculaire comme produit de substitution initial au cours des échanges plasmatiques. 6^e Congrès de la société française d'hémathèse, Paris 19-21 Janvier 1994. Abstract in *Ann Med Int Janv* 1994; suppl 1, : 17.
- [12] Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996;348:1620–2.
- [13] Cittanova ML, Mavre J, Riou B, Coriat P. Long-term follow-up of transplanted kidneys according to plasma volume expander of kidney donors. *Intensive Care Med* 2001;27:1830 (letter).
- [14] Hussain SF. Acute renal failure after infusion of gelatins. *BMJ* 1989; 4:1137–8.
- [15] Ferraboli R, Malheiro PS, Abdulkader RC, Yu L, Burdman EA. Anuric acute renal failure caused by dextran 40 administration. *Ren Fail* 1997;19:303–6.
- [16] Treib J, Baron J-F, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999;25:258–68.
- [17] Peron S, Mouthon L, Guettier C, Brechignac S, Cohen P, Guillevin L. Hydroxyethyl starch-induced renal insufficiency after plasma exchange in a patient with polymyositis and liver cirrhosis. *Clin Nephrol* 2001;55:408–11.
- [18] Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, Bepperling F, Baron JF. The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0,4 (6% 500 ml) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Analg* 2002;95:544–51.
- [19] Couriel D, Weinstein R. Complications of therapeutic plasma exchange: a recent assessment. *J Clin Apheresis* 1994;9:1–5.
- [20] Korach J-M, Berger P, Chillet P, French registry study group. Plasma exchange in France: 11 years survey. *Int J Artif Organs* 1998;21(S-6): 25–9.
- [21] Bussel A, Beneteau-Burnat B, Vaubourdolle M, Boulechar H. Interêt du dosage du calcium ionisé (Ca⁺⁺) en hémathèse thérapeutique, 5^{ème} Congrès de la Société Française d'Hémathèse, Lyon, 23-25 Janvier 1992.
- [22] Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin in autoimmune myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1998;13:720–6.
- [23] Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4 (CD002275).
- [24] Dada MA, Kaplan AA. Plasmapheresis treatment in Guillain-Barre syndrome: potential benefit over IVIg in patients with axonal involvement. *Ther Apher Dial* 2004;8(5):409–12.
- [25] Raphael JC. Present treatment of Guillain-Barre syndrome. *Bull Acad Natl Med* 2004;188:87–94 (discussion 94-5).
- [26] Bleck TP. Review: plasma exchange or intravenous immunoglobulin reduces disability in the Guillain-Barre syndrome. *ACP J Club* 2004; 140:76.
- [27] Hughes RA, Raphael JC, Swan AV, Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004.
- [28] Siami GA, Siami F. S. Plasmapheresis and paraproteinemia: cryoprotein-induced diseases, monoclonal gammopathy, Waldenström's macroglobulinemia, hyperviscosity syndrome, multiple myeloma, light chain disease, and amyloidosis. *Ther Apher* 1999;3:8–19.
- [29] Korach J-M, Ould-Zein S, Fadel F, Petitpas D, Chillet P, Berger P. Échanges plasmatiques (EP) et microangiopathies thrombotiques (MAT) en France 1991–2003. *Réanimation* 2005;14(Suppl 1):114–5.
- [30] Pene F, Vigneau C, Auburtin M, Moreau D, Zahar JR, Coste J, et al. Outcome of severe adult thrombotic microangiopathies in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2005;31:71–8.
- [31] Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:233–44.
- [32] Coppo P, Veyradier A, Fremaux-Bacchi V. Microangiopathies thrombotiques de l'adulte de plus de 15 ans : établissement d'un registre et étude prospective de l'activité de la protéase péricifique du facteur von-Willebrand et du facteur H. PHRC promoteur AP-HP.
- [33] Otsubo S, Tanabe K, Shinmura H, Ishikawa N, Tokumoto T, Hattori M, et al. Effect of post-transplant double filtration plasmapheresis on recurrent focal and segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients. *Ther Apher Dial* 2004;8:299–304.
- [34] Deegens JK, Andresdottir MB, Croockewit S, Wetzels JF. Plasma exchange improves graft survival in patients with recurrent focal glomerulosclerosis after renal transplant. *Transpl Int* 2004;17(3):151–7.
- [35] Salama AD, Levy JB, Lightstone L, Pusey CD. Goodpasture's disease. *Lancet* 2001;15:917–20.
- [36] Guillevin L. Échanges plasmatiques dans les maladies systémiques : leur place actuelle. *Réanimation* 2002;11:359–65.
- [37] Guillevin L, Korach JM, Pagnoux C. Indications of plasma exchanges in systemic lupus erythematosus in 2005. *Lupus* 2005 (sous presse).
- [38] Korach JM, Petitpas D, Paris B, Bourgeade F, Passerat V, Berger P, et al. French Registry Study Group. Plasma exchange in France: Epidemiology 2001. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:153–7.

- [39] Dairou F, Assogba U, Brukert E, De Gennes JL, Turpin G. Efficacité biologique des LDL-aphérèses dans les hypercholestérolémies majeures. *Ann Med Interne* (Paris) 1994;21:1126–7.
- [40] Napoli C, Ambrosio G, Scarpato N. Decreased low-density lipoprotein oxidation after repeated selective apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1997;18:531–2.
- [41] Bunchman TE. Plasmapheresis and renal replacement therapy in children. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:310–4.
- [42] Gorlin J. Therapeutic plasma exchange and cytopheresis. In: Nathan DG OS, editor. *Nathan & Oski's Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. p. 1827–38.
- [43] Bussel A. Technique des échanges plasmatiques. In: *Épuration plasmatique*. LFB ed; 2003. p. 7–35 (2e Edition).
- [44] Girard J, Tremisi PJ, Kassir A, Moullin T, Rigal D, Souillet G. Apheresis tolerance and acceptability in the child weighing 30 kg or less, except babies. *Transfus Clin Biol* 1996;3:297–304.
- [45] Stefanutti C, Lanti A. Therapeutic apheresis in low weight patients: technical feasibility, tolerance, compliance, and risks. *Transfus Apheresis Sci* 2004;31:3–10.
- [46] Nguyen TC, Stegmayr B, Busund R, Bunchman TE, Carcillo JA. Plasma therapies in thrombotic syndromes. *Int J Artif Organs* 2005;28:459–65.
- [47] Sladky JT. Guillain-Barré syndrome in children. *J Child Neurol* 2004;19:191–200.
- [48] Safner DH FRG. In: Rogers MC, editor. *Neuromuscular disease and respiratory failure*. In *Textbook of Pediatric Intensive Care*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992. p. 329–54 (Volume 1).
- [49] Valdivia P, Gonzalez Roncero F, Gentil MA, Jimenez F, Algarra G, Pereira P, et al. Plasmapheresis for the Prophylaxis and Treatment of Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis Following Renal Transplant. *Transplant Proc* 2005;37:1473–4.
- [50] Feld SM, Figueroa P, Savin V, Nast CC, Sharma R, Sharma M, et al. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. *Am J Kidney Dis* 1998;32:230–7.
- [51] Reeves JH. Continuous plasmfiltration in sepsis syndrome. *Plasmafiltration in Sepsis Study Group*. *Crit Care Med* 1999;27:2096–3103.
- [52] Leclerc F. Choc septique : définitions, physiopathologie, circonstances de survenue et perspectives thérapeutiques. In: Laugier J, Beaufils F, editors. *Réanimation pédiatrique*. Doin; 2003. p. 67–82.
- [53] Wen YK, Yang Y, Chang CC. Cerebral vasculitis and intracerebral hemorrhage in Henoch-Schonlein purpura treated with plasmapheresis. *Pediatr Nephrol* 2005;20:223–5.
- [54] Berkowitz ID, Banner W, Rogers MC. In: Rogers MC, editor. *Poisoning and the critically ill child*. *Textbook of Pediatric Intensive Care*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992. p. 1290–354.
- [55] Tabbutt S, Leonard M, Godinez RI, Sebert M, Cullen J, Spray TL, et al. Severe influenza B myocarditis and myositis. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:403–6.
- [56] Perlemutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999;354:1156–8.
- [57] Snider LA, Swedo SE. Childhood-onset obsessive-compulsive disorder and tic disorders: case report and literature review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13(suppl 1):S81–8.
- [58] Petry J, Van Schil PE, Abrams P, Jorens PG. Plasmapheresis as effective treatment for thyrotoxic storm after sleeve pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1839–41.
- [59] Guvenc B, Unsal C, Gurkan E, Dincer S. Plasmapheresis in the treatment of hyperthyroidism associated with agranulocytosis: A case report. *J Clin Apheresis* 2004;19:148–50.
- [60] Kokuho T, Kuji T, Yasuda G, Umemura S. Thyroid storm-induced multiple organ failure relieved quickly by plasma exchange therapy. *Ther Apher Dial* 2004;8:347–9.
- [61] Ozbey N, Kalayoglu-Besik S, Gul N, Bozboru A, Sencer E, Molvalilar S. Therapeutic plasmapheresis in patients with severe hyperthyroidism in whom antithyroid drugs are contraindicated. *Int J Clin Pract* 2004;58:554–8.
- [62] Deleplanque P, Alcalay D, Rouffineau J, Pourrat O, Carretier M, Descoins P, Barbier J. Major hypertriglyceridemia, associated with severe acute pancreatitis, successfully treated with plasma exchange. *Ann Med Interne* (Paris) 1988;139(Suppl 1):86–7.
- [63] Yeh JH, Chen JH, Chiu HC. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Apheresis* 2003;18:181–5.
- [64] Bellomo R, Tetta C, Ronco C. Coupled plasma filtration adsorption. *Intensive Care Med* 2003;29:1222–8.
- [65] Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, Nakamura M, et al. *Blood Purif* 2004;22:530–6.
- [66] Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002;28:1434–9.
- [67] Carcillo JA, Kellum JA. Is there a role for plasmapheresis/plasma exchange therapy in septic shock, MODS, and thrombocytopenia-associated multiple organ failure? We still do not know-but perhaps we are closer. *Intensive Care Med* 2002;28:1473–5.
- [68] Asanuma Y, Sato T, Kotanagi H, Yamamoto Y, Nakae H. Treatment of multiple organ failure through sepsis by surgery and blood purification. *Ther Apher Dial* 2004;8:185–9.
- [69] Cooper LT, Gersh B. Viral infection, inflammation and the risk of idiopathic cardiomyopathy: can the fire be extinguished. *Am J Cardiol* 2002;90:751–4.
- [70] Wallukat G, Reinke P, Dorffell WV, Luther HP, Bestvater K, Felix SB. Removal of autoantibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. *Int J Cardiol* 1996;54:191–5.
- [71] Dorffell WV, Wallukat G, Baumann G, Felix SB. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy. *Ther Apher* 2000;4:235–8.
- [72] Ronspeck W, Brinckmann R, Egner R, Gebauer F, Wionkler D, Jekow P, et al. Peptide based adsorbers for therapeutic immunoadsorption. *Ther Apher Dial* 2004;8:185–9.