



**HAL**  
open science

# Etude des complications liées aux abords vasculaires des patients traités par aphérèse en néphrologie

Baptiste Augay

► **To cite this version:**

Baptiste Augay. Etude des complications liées aux abords vasculaires des patients traités par aphérèse en néphrologie. Médecine humaine et pathologie. 2023. hal-04793884

**HAL Id: hal-04793884**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04793884v1>**

Submitted on 20 Nov 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES  
UNIVERSITAIRES**

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)  
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# THÈSE

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine spécialisée en Néphrologie

Par

**Baptiste AUGAY**

Le 21/11/2023

**Étude des complications liées aux abords vasculaires des patients  
traités par aphérèse en néphrologie.**

**Membres du jury :**

**Monsieur le Professeur Adrien FLAHAULT**

**Président du jury**

**Monsieur le Professeur Luc FRIMAT**

**Juge**

**Madame la Docteure Asma ALLA**

**Directrice de thèse**

**Madame la Docteure Alice CORBEL**

**Juge**



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



**FACULTÉ DE  
MÉDECINE / MAÏEUTIQUE /  
MÉTIERES DE LA SANTÉ à NANCY**

Présidente de l'Université de Lorraine : Madame Hélène BOULANGER

Doyen de la Faculté de Médecine Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne

Pr Louise TYVAERT

Assesseurs :

- *Premier cycle* : Pr Thomas SCHWITZER et Dr Nicolas GAMBIER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Finances* : Prs Eliane ALBUISSON et Louise TYVAERT
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Relations avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Pr Jacques JONAS
- *ECOS* : Pr Patrice GALLET, Dr Eva FEIGERLOVA
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Prs Nicla SETTEMBRE, Fabienne ROUYER-LIGIER et Pablo MAUREIRA
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

**Chargé de mission**

- *PASS Médecine* : Dr Nicolas GAMBIER

**Présidente du Conseil Pédagogique** : Pr Louise TYVAERT

**Président du Conseil Scientifique** : Pr Abderrahim OUSSALAH =====

## **DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

## **PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRACARD Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - François CHERRIER  
Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilles DAUTEL - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE

Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Dominique HESTIN Bruno HOEN - Gérard HUBERT - Claude HURIET – Jean-Pierre KAHN

- Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jacques POUREL Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT

Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

## **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Serge BRACARD - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE - Bruno HOEN - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP - Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Faïez ZANNAD

=====

2 MARS 2023 SRH/DVR

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### **42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE 1<sup>re</sup> sous-section : Anatomie**

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

**2<sup>e</sup> sous-section : Histologie, embryologie et cytogénétique** Professeur Christo CHRISTOV

**3<sup>e</sup> sous-section : Anatomie et cytologie pathologiques** Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

### **43<sup>e</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE 1<sup>re</sup> sous-section : Biophysique et médecine nucléaire**

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

#### **2<sup>e</sup> sous-section : Radiologie et imagerie médicale**

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### **44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : Biochimie et biologie moléculaire**

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

#### **2<sup>e</sup> sous-section : Physiologie**

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur Mathias POUSSEL - Professeur Jacques JONAS

**3<sup>e</sup> sous-section : Biologie cellulaire** Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

**4° sous-section : Nutrition**

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

**45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE 1<sup>re</sup> sous-section : Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière**

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

**2° sous-section : Parasitologie et Mycologie** Professeure Marie MACHOUART

**3° sous-section : Maladies infectieuses ; maladies tropicales** Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

**46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ 1<sup>re</sup> sous-section : Épidémiologie, économie de la santé et prévention**

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Cédric BAUMANN

**4° sous-section : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication** Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE 1<sup>re</sup> sous-section : Hématologie ; transfusion**

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Julien BROSEUS

**2° sous-section : Cancérologie ; radiothérapie**

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

**3° sous-section : Immunologie**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

**4° sous-section : Génétique** Professeur Philippe JONVEAUX

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Philippe GUERCI

**2° sous-section : Médecine intensive-réanimation**

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

**3° sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie** Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4° sous-section : Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie** Professeur Nicolas GIRERD

**5° sous-section : Médecine d'urgence** Professeur Tahar CHOUIHED

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>re</sup> sous-section : Neurologie**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

**2° sous-section : Neurochirurgie**

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie**

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN - Professeur Thomas SCHWITZER - Professeure Fabienne ROUYER-LIGIER

**4° sous-section : Pédiopsychiatrie ; addictologie**

Professeur Bernard KABUTH

**5° sous-section : Médecine physique et de réadaptation**

Professeur Jean PAYSANT

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE 1° sous-section : Rhumatologie**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2° sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3° sous-section : Dermato-vénérologie** Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

**4° sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie** Professeur François DAP - Professeur Etienne SIMON

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE 1° sous-section : Pneumologie ; addictologie**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2° sous-section : Cardiologie**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN  
Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

**3° sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire** Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

**4° sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY - Professeure Nicla SETTEMBRE

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE 1° sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2° sous-section : Chirurgie viscérale et digestive**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

**3° sous-section : Néphrologie** Professeur Luc FRIMAT

**4° sous-section : Urologie**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1° sous-section : Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**3° sous-section : Médecine générale**

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : Pédiatrie**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2° sous-section : Chirurgie infantile**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale** Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale** Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : Oto-rhino-laryngologie**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU - Professeur Patrice GALLET

**2° sous-section : Ophtalmologie**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

**3° sous-section : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie** Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

**66° Section : PHYSIOLOGIE**

Professeur Nguyen TRAN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

**53° Section, 3° sous-section : Médecine générale**

Professeure associée Sophie SIEGRIST - Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE** 1<sup>re</sup> sous-section : *Anatomie*

Docteur Bruno GRIGNON

**44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : Biochimie et biologie moléculaire**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

**2<sup>e</sup> sous-section : Physiologie**

Docteure Iulia-Cristina IOAN

**45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE 1<sup>re</sup> sous-section : Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>e</sup> sous-section : Parasitologie et mycologie**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ 1<sup>re</sup> sous-section : Epidémiologie, économie de la santé et prévention**

Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU

**2<sup>e</sup> sous-section Médecine et Santé au Travail** Docteure Isabelle THAON

**4<sup>e</sup> sous-section : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication** Docteure Aurélie BANNAY (stagiaire)

**47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE 1<sup>re</sup> sous-section : Hématologie ; transfusion**

Docteure Maud D'AVENI

**2<sup>e</sup> sous-section : Cancérologie ; radiothérapie** Docteure Lina BOLOTINE

**3<sup>e</sup> sous-section : Immunologie** Docteure Alice AARNINK

**4<sup>e</sup> sous-section : Génétique**

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

**48<sup>e</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>e</sup> sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie** Docteur Nicolas GAMBIER - Docteur Julien SCALA-BERTOLA - Docteure Élise PAPE (stagiaire)

**49<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2<sup>e</sup> sous-section : Neurochirurgie** Docteur Fabien RECH

**50<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE 4<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3° sous-section : *Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*** Docteur Fabrice VANHUYSE

**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBS-  
TETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1° sous-section : *Pédiatrie***

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU

**3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale**

Docteur Charline BERTHOLD

**4° sous-section : *Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*** Docteure Eva FEIGERLOVA

**5° sous-section : *Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale***  
Docteur Mikaël AGOPIANTZ

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES**

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ – Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE

**69° Section : NEUROSCIENCES**

Madame Sylvie MULTON

**90° Section : MAÏEUTIQUE**

Madame Gaëlle AMBROISE (stagiaire)

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE 53° Section, 3° sous-section :  
(*Médecine générale*)**

Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)

*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)

*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)

*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## **REMERCIEMENTS**

**A mon Maître et Président du Jury,**

**Monsieur le Professeur Adrien FLAHAULT**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Néphrologie, CHRU de NANCY.*

Tu me fais l'honneur d'avoir accepté de juger et de participer à ce travail,

Ton expertise médicale et universitaire, tout comme ton parcours, sont réellement inspirants et motivants.

J'espère avoir la chance d'apprendre encore à tes côtés.

Puisses-tu trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon respect.

**A mon Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Luc FRIMAT,**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Néphrologie, CHRU de NANCY.*

Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

Votre écoute, au quotidien, auprès de votre équipe comme de vos patients est exemplaire à nos yeux,

Nous vous remercions pour votre soutien et votre confiance en tous nos projets.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

**A mon Maître et Juge,**

**Madame la Docteure Asma ALLA,**

*Praticien Hospitalier, Service de Néphrologie, CHRU de NANCY,*

Tu me fais l'honneur de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir encadré tout au long de mon internat,

Ton investissement auprès de tes patients, au quotidien, est sans faille, assurément.

Merci pour ta disponibilité en toutes situations,

Puisses-tu trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

**A mon Maître et Juge,**

**Madame la Docteure Alice CORBEL,**

*Praticien Hospitalier, Service de Néphrologie, CHRU de NANCY,*

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail, mais aussi pour tout ton apprentissage clinique, dispensé en Néphrologie comme en Maladies Infectieuses, tout au long de mon internat.

Ta pratique médicale quotidienne et ton contact auprès des patients comme des équipes sont un modèle à mes yeux, que j'essaie modestement de reproduire jour après jour.

Puisses-tu trouver ici l'expression de ma gratitude la plus sincère.

## REMERCIEMENTS

### FAMILLE

**A mes parents, mes piliers,** pour leur soutien inconditionnel, tant émotionnel que logistique, tout au long de ces années. Je ne serais pas arrivé là, aujourd'hui, sans vous et les valeurs que vous m'avez transmises. Merci infiniment.

**A Grégoire, mon frère, mon soutien,** « mon Team manager » à ses heures perdues, de m'avoir supporté lors des concours émaillant le cursus médical comme lors de mes virées en VTT ou en ski... Merci pour tout, merci d'être là.

**A mes grands-parents, à ma Tata Sandrine, à Michèle, mes racines.**

**A Claire, mon tout.** Nous avons traversé et traverserons, de bons, comme de moins bons moments, mais ta présence à mes côtés, au quotidien, a toujours permis de surmonter les obstacles. Grâce à toi, le présent comme le futur paraissent plus simples, plus faciles, plus agréables. Comme une évidence... Merci.

## REMERCIEMENTS

### AMIS, EQUIPES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**A mes camarades**, co-internes de Néphrologie et d'autres horizons. Si l'internat est une épreuve, il fût sans aucun doute, rendu plus agréable par votre présence et votre entraide.

**A Clément H** pour ton pragmatisme certain, à **Edmat** pour ton amour et expertise contagieuse des troubles hydro-électrolytiques, à **Marc** pour les nombreux fous rires du vendredi après-midi.

**A Pierre** pour ton calme en toutes circonstances et pour tes précieux conseils lors de ce premier semestre si difficile mais où j'ai tant appris. **A Mathis**, notre néphro-pathologiste de la bande pour ces diagnostics histologiques bien sentis et ton humour noir quasi « Kormanien ». **A Paul**, pour ton sens de l'humour, pour ton « organisation militaire » légendaire mais surtout pour ton soutien lors de la grande vague COVID-19 en hiver 2020. **A Kévin** pour ta bonne humeur permanente, tes capacités de travail hors norme ainsi que pour ta thèse qui m'a servi de précieux modèle.

**A Chloé et Alexandre**, mes camarades de promotion 2019, pour votre efficacité, rigueur et professionnalisme mais le tout sans négliger une bonne dose de bonne humeur. J'espère avoir, encore pour Chloé, enfin (!) pour Alex, la chance de travailler à vos côtés...

**A Lucie et Émilie**, vous avez survécu à ce fameux semestre d'hiver 2020 en pleine pandémie COVID-19, plus rien ne peut plus vous arriver dorénavant... Merci pour votre abnégation sans faille, votre bonne humeur lors de ses heures pas toujours faciles. Vous avez tant progressé et vous êtes devenues des néphrologues accomplies (même si vous en doutez encore, surtout toi Lucie avec ta légendaire confiance en toi). **A Quentin**, camarade de chambre officiel au CUEN, collègue de trail, avec qui j'espère retravailler (et recourir !) tant tout est facile et sans prise de tête.

**A Estelle**, avec qui j'espère pouvoir avoir la chance de retravailler, un jour peut-être à Épinal. **A Cécile**, pour ton engagement global comme dans la néphrologie nancéienne, le monde a besoin de plus de personnes comme toi actuellement. **A Thomas**, pour ton humour, toi que j'ai vu grandir depuis ton passage mémorable dans le service comme externe.

**A Thomas et Antoine**, deux bourreaux de travail que j'ai vu progresser si vite sur un semestre, toujours partants pour apprendre et aider les collègues... Continuez comme ça et l'internat ne sera presque plus qu'une formalité.... **A Medhi**, que j'ai peu côtoyé, mais à qui je souhaite le meilleur pour la suite, tu le mérites.

**A Louise**, la plus néphrologue des réanimatrices, pour ces 3 semestres passés ensemble (bien-tôt 4 je l'espère ?). **A Lucas**, le plus néphrologue des cardiologues pour ce semestre à Mercy.

**A Maxime, Lucas, Célia, Claire, Mariem, Aleyya, Laura, les vrais frères**, pour ce semestre incroyable de Maladies Infectieuses avec ambiance 100% garantie.

**A Marine, Marie, Erwan, Félix, Gauthier, Lilia, Lucas, Thomas, Mathilde, Louise (encore toi !)** lors de ce semestre mémorable de réanimation médicale à Brabois où j'ai beaucoup appris de chacun d'entre vous. « Transparence » ne vous rend pas justice à mon sens.

**Aux amis rencontrés à la faculté ou avant,**

**A Laura et Xavier,** que de chemin parcouru depuis les bancs de ce que l'on appelait alors la PACES il y a maintenant 10 ans... Notre amitié a traversé et traversera les obstacles comme les années, j'en suis convaincu. **A Jean Louis et Clémence,** deux belles rencontres qui partagent votre quotidien.

**A Marine,** que je connais depuis le lycée (déjà étudiante brillante à l'époque), et que j'ai retrouvé au cours de ces années à la fac. Merci d'avoir toujours été présente et encore félicitations pour ton parcours, toi qui es maintenant oncologue Strasbourgeoise.

**A Marion et Kévin,** maintenant deux Vosgiens convaincus, pour ces nombreuses journées de révisions à la BU en 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> année, en vue de préparer l'ECN et pour toutes les journées de randonnée pédestre ou plus rarement à VTT.

**A Thomas** pour toutes les discussions médicales anatomopathologiques de haut niveau et pour ton humour légendaire à prendre toujours au second degré minimum...

**A Camille, Lisa, Alexandra,** les trois mousquetaires, sur qui l'on peut toujours compter pour votre précieuse amitié.

**A Hugo, Charley, Valentin, Liza** et tous les autres que j'aurais oublié.

**A tous, chers amis, ma deuxième famille, un grand merci.**

## Équipes et services

**A toute l'équipe médicale et paramédicale du CHU de Nancy**, pour leur accueil tout au long de mon internat, pour la bonne humeur, la bienveillance et le professionnalisme dont vous faites preuve chaque jour au quotidien, dans des conditions pas toujours faciles. **Aux docteurs Marc Ladrière, Sophie Girerd, Emmanuelle Laurain** pour leur encadrement tout au long de mon internat. **A Nesrine**, avec qui je n'ai que peu travaillé, pour ta sympathie. **A Raphaël**, pour son humour, toujours bienvenu lors des contre visites et pour tes conseils précieux lors de ce semestre de transplantation. **A Arnaud**, un grand merci, pour ce semestre mémorable de dialyse aiguë ou j'ai appris, entre autres, à poser des cathéters de dialyse par dizaine, toujours dans une ambiance détendue et propice au travail. **A Valentin**, pour ta rigueur dans les prises en charge, ta disponibilité et ton sens de l'humour.

**Dédicace spéciale à l'équipe paramédicale, de dialyse comme d'hospitalisation**, vous auprès de qui il y a tant à apprendre et sur qui nous pouvons toujours compter. Je mesure la chance que nous avons de travailler avec vous.

**A toute l'équipe médicale et paramédicale du CHR de Mercy, notamment à Benjamin** pour ton apprentissage de grande qualité dans le domaine des troubles hydro-électrolytiques et de la néphrologie froide. **A Zead**, pour ces trois mois de dialyse mémorables. **A Nicolas et Fleuria**, pour leur encadrement lors de ce deuxième semestre ou j'ai beaucoup appris. **Au Docteur Philippe Mirgaine** pour ses fameuses discussions physiopathologiques. A tous, j'ai hâte de retravailler avec vous.

**A toute l'équipe médicale du service de maladies infectieuses du CHRU de Nancy**, chez qui j'ai tant appris, le tout dans la bonne humeur. **A Éliette, Sandrine, Sibylle, Guillaume, Benjamin, un grand merci**, vous êtes tous d'excellents cliniciens, toujours accessibles et dotés d'une grande humanité. C'est un honneur et un plaisir d'avoir appris à vos côtés. **Aux Docteurs Fren-tiu et Charmillon** pour leur accueil.

**A toute l'équipe médicale et paramédicale de Réanimation Médicale Brabois**, pour ce semestre de réanimation en pleine pandémie COVID-19 (mais pas seulement, notamment sur la fin !). Vos connaissances et votre pluridisciplinarité sont à mon sens très enrichissantes pour un futur néphrologue. **Dédicace particulière à Benjamin, Dorian, Dany, Simon, Paul, Matthieu et Maud** pour toutes ces gardes, toujours dans la bonne humeur. **A Pierre, Carine et Antoine et au Pr Bruno Levy** pour votre accueil, votre rigueur et votre professionnalisme.

**A toute l'équipe médicale et paramédicale de l'ALTIR Brabois** pour ce semestre de dialyse hors-centre formateur. **A Nicolas, Clément et Sophie**, pour ces 6 mois à part, riches d'enseignement sur la gestion ambulatoire des patients et les techniques de suppléance du domicile.

**A toute l'équipe médicale et paramédicale de Réanimation d'Épinal** chez qui je débute mon deuxième passage (déjà !). C'est toujours un plaisir de venir travailler avec vous, dans un cadre de travail parfois plus familial et accueillant que le CHU. **A Kévin, Benoit, Matthieu, Christophe, Christian, Lucile, Jean-Marc et Cyril et aux autres que je ne connais pas encore** j'ai hâte de (re)travailler avec vous.

**Au Docteur Laura Filippetti**, pour ton empathie, tes connaissances, ton encadrement lorsque j'étais externe en USIC, tu resteras toujours un modèle à suivre pour moi.

**Au Docteur Christophe Lallemand**, incarnation du médecin depuis ma plus tendre enfance, qui n'est certainement pas étranger à mon goût pour la Médecine.

**A tous les médecins, internes, externes, infirmières, aides-soignantes, rencontrés au cours de mon cursus, auprès de qui j'ai appris, un peu plus chaque jour.**

## SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

## Table des matières

<b>ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>21</b>
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE .....</b>	<b>22</b>
1. Généralités sur l'aphérèse, plasmaphérèse et échanges plasmatiques : .....	22
a) Contexte, définitions et classifications :.....	22
b) Rationnel physiopathologique : .....	22
c) Mécanisme physique utilisé pour la séparation du plasma :.....	24
2. Prescription de la séance d'aphérèse thérapeutique par filtration :.....	25
a) Description et choix des techniques de plasmaphérèse par filtration : .....	25
b) Soluté de substitution :.....	27
c) Anticoagulation du circuit extra corporel :.....	28
d) Abord vasculaire : .....	29
3. Principales indications en néphrologie : .....	30
a) Contexte général :.....	30
b) Les recommandations ASFA : une tentative d'homogénéisation.....	31
4. Hypothèse de recherche et objectifs. ....	33
<b>ARTICLE .....</b>	<b>35</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>36</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>38</b>
<b>MATERIAL AND METHODS .....</b>	<b>39</b>
<b>RESULTS.....</b>	<b>41</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>47</b>
<b>DISCUSSION GÉNÉRALE.....</b>	<b>50</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>53</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>54</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>57</b>

## ABRÉVIATIONS

- ADAMTS-13 : *a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13*.
- AFSA : American Society For Apheresis.
- ANCA : Anti Neutrophil Cytoplasm Antibodies.
- AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs.
- AP-HM : Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille.
- Da : Dalton.
- DFPP : *double filtration plasmapheresis*.
- EER : épuration extra-rénale.
- GS : glomérulosclérose.
- HAS: Haute Autorité de Santé.
- HBPM : Héparine de bas poids moléculaire.
- HLA : human leukocyte antigen.
- HSF: hyalinoses segmentaire et focale.
- IgG : immunoglobuline G.
- IgM : immunoglobuline M.
- LDL : *low density lipoprotein*.
- MAT : microangiopathie thrombotique.
- MBG : membrane basale glomérulaire.
- PFC : plasma frais congelé.
- PHRC : programme hospitalier de recherche clinique.
- PTTa : purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (ex : syndrome de Moschowitz).
- TRALI : Transfusion Related Acute Lung Injury

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

## 1. Généralités sur l'aphérèse, plasmaphérèse et échanges plasmatiques :

### a) Contexte, définitions et classifications :

Les techniques de plasmaphérèse et d'échange plasmatique qui visent à traiter le plasma des patients atteints de diverses pathologies ont connu historiquement un essor rapide en néphrologie avant de voir leur indications progressivement décroître suite à la publication d'études scientifiques depuis le début des années 2000 **(1,2)**. Cependant malgré ces quelques travaux, les indications à ce traitement restent encore floues pour certaines pathologies et dépendent encore grandement des opérateurs et des centres. Ainsi des recommandations éditées par les sociétés savantes américaines et européennes d'aphérèse émergent, visant à homogénéiser les pratiques et sont actualisées régulièrement. **(2-4)**

Sur le plan sémantique, les techniques d'aphérèse thérapeutique au sens large, du grec *phérein* : transporter/déplacer, désignent le prélèvement puis le traitement éventuel d'un ou plusieurs éléments du sang total d'un patient par le biais d'une circulation extra-corporelle (plasmaphérèse pour le plasma, érythraphérèse pour les globules rouges, etc...). Nous nous intéresserons uniquement aux techniques de plasmaphérèse pour ce travail, les autres techniques étant généralement pratiquées dans des services d'aphérèses dédiés, le plus souvent pour des pathologies hors du champ de la pratique de la néphrologie. **(5)**

Parmi les techniques de plasmaphérèses à proprement parler, on peut distinguer l'échange plasmatique classique dit « non sélectif », où le plasma du patient est remplacé par un soluté de substitution (cf 1.e) ; des techniques plus sélectives de plasmaphérèse en double filtration (DFPP : *Double Filtration PlasmaPheresis*) ou par immunoadsorption où le plasma du patient est extrait, traité, puis ré-administré au malade. Ces dernières techniques, inventées au Japon dans les années 80 ont connu récemment un certain engouement du fait d'une possibilité d'épargne importante en solutés de substitution et d'une meilleure sélectivité supposée quant à la molécule à épurer. **(6)**

### b) Rationnel physiopathologique :

Le rationnel à l'utilisation des techniques d'aphérèse repose principalement sur l'idée d'épurer rapidement le plasma du patient, d'une substance directement pathogène (généralement

une immunoglobuline), de haut poids moléculaire et donc non dialysable, idéalement distribuée principalement dans le secteur intra-vasculaire.**(7)** Ainsi les principales immunoglobulines ont un poids moléculaire souvent supérieur à celui de l'albumine (68 kDa), les IgG pesant en moyenne environ 150 kDa, les IgM 900kDa **(7)**. Bon nombre d'indications potentielles sont des maladies auto-immunes, des vascularites, ou bien encore le rejet aigu humoral en transplantation d'organe où l'effet recherché est l'épuration rapide de l'anticorps incriminé dans la survenue de la pathologie. Le plus souvent un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur de fond, propre à la pathologie en question, est associé aux plasmaphèreses afin de limiter la production desdits anticorps et permet d'éviter un « effet rebond ». **(8)**

Certaines indications comme le purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTA) jouent également sur un effet transfusionnel du plasma, en apportant au patient, en grandes quantités, un élément déficitaire, non synthétisable. Dans cet exemple du PTT acquis, l'échange plasmatique permet d'apporter au patient la métalloprotéase ADAMTS-13 déficiente par le biais de l'apport de plasma frais congelé de donneur qui est utilisé comme soluté de substitution. **(8,9)**

Enfin il existerait un effet hémorhéologique, où la technique, par le biais de l'épuration de la protéine en excès, pourrait contribuer à une baisse de la viscosité plasmatique, cet effet est surtout recherché en rhéophérèse (qui est en cours d'évaluation pour traiter la calciphylaxie ou l'ischémie critique des patients avec AOMI sévère hémodialysés) **(10,11)** ainsi que dans les syndromes d'hyperviscosité pouvant survenir en cas d'hémopathies malignes, notamment dans le cas de la macroglobulinémie de Waldenström du fait du poids moléculaire élevé de l'IgM monoclonale. **(12)**

A noter que deux programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC) sont en cours afin d'étudier l'apport de la rhéophérèse pour traiter l'ischémie critique en contexte d'AOMI sévère (RHEOPAD mené par l'AP-HM **(13)**) ainsi que les lésions de calciphylaxie (RHEOCAL mené par le CHU Lille) dans la population bien spécifique des patients hémodialysés chroniques.

### **c) Mécanisme physique utilisé pour la séparation du plasma :**

Différents mécanismes physiques peuvent être utilisés pour réaliser la séparation du plasma, des éléments figurés du sang. Celle-ci peut être effectuée par deux mécanismes principaux, qui sont la filtration à travers une membrane semi-perméable ou bien soit la centrifugation du sang total. **(8,14)**

La technique par filtration est la plus utilisée dans notre service de néphrologie et la plus étudiée dans ce travail, les générateurs polyvalents compacts étant facilement disponibles en néphrologie et réanimation où ils peuvent servir de générateurs de dialyse, en changeant le plasmafiltre pour un hémodialyseur standard. De plus les patients disposent fréquemment, dans ce contexte, d'abord vasculaires centraux de bon calibre (cathéter veineux central ou fistule artérioveineuse) permettant de délivrer un débit sanguin optimal souvent supérieur à 150 ml/min, nécessaire au bon fonctionnement de la technique. **(1,8)**

La technique par centrifugation, présente quant à elle, l'avantage de ne pas nécessiter d'abord vasculaire central car l'extraction plasmatique est plus importante (de l'ordre de 80%), au prix d'une technique plus complexe à manier avec des machines spécifiques dédiées coûteuses et volumineuses. Elle permet également la séparation du plasma mais aussi des érythrocytes ou des leucocytes du sang total et est fréquemment utilisée dans les unités d'aphérèse thérapeutique ou dans le but de prélever des produits sanguins labiles. **(7,15)**

La ponction de veines périphériques permet dans ce cas d'assurer un débit suffisant entre 70 et 100ml/min. La ponction itérative de veines périphériques peut être délicate en cas de capital vasculaire périphérique pauvre et/ou chez les patients atteints, ou susceptible d'être atteints, de maladie rénale chronique chez qui la préservation du capital vasculaire est un enjeu majeur notamment si les ponctions veineuses sont répétées. **(16)**

La technique peut se compliquer cependant de thrombopénies du fait de la centrifugation (lyse plaquettaire). **(8)**

Selon les données assez anciennes, publiées en 2001 du registre français d'aphérèse, la majorité (78%) des séances de plasmaphérèses en France toutes indications confondues étaient réalisées en utilisant la centrifugation principalement dans des unités d'aphérèse dédiées. **(1)** Enfin quelques travaux ont tenté d'évaluer l'efficacité des deux mécanismes physiques de séparation du plasma afin d'essayer d'établir une hiérarchie entre les deux techniques. L'équipe

d'Hanovre a ainsi démontré que les deux techniques étaient équivalentes en termes d'efficacité, avec des baisses de concentrations plasmatiques en IgG et IgM comparables, au prix de séances plus longues en filtration et de la nécessité d'un abord veineux central du fait d'une fraction d'extraction plasmatique plus faible. (17)

## 2. Prescription de la séance d'aphérèse thérapeutique par filtration :

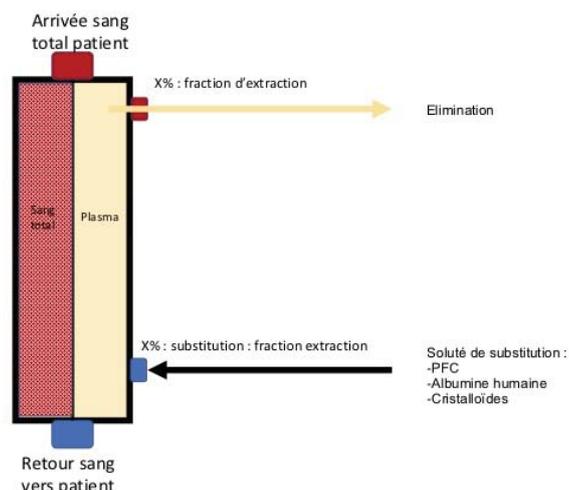
### a) Description et choix des techniques de plasmaphérèse par filtration :

L'échange plasmatique par filtration, consiste donc en une séparation, par gradient de pression, d'une certaine portion du plasma du patient avec la portion restante du plasma et des éléments figurés du sang par le biais d'un plasmafiltre relié à un circuit de circulation extracorporelle (fig.1). Cette portion correspond à la fraction d'extraction (débit plasmatique extrait par rapport au débit sanguin total arrivant dans le plasmafiltre, en général prescrit aux alentours de 20 à 30%, plus proche de 80% en centrifugation).(7)

La portion plasmatique isolée est ensuite éliminée puis remplacée en même proportion (fraction de substitution) par un soluté de substitution (plasma frais congelé, albumine humaine, cristalloïdes).

L'objectif au cours d'une séance d'échange plasmatique, est épurer 1 à 1.5 fois le volume plasmatique total du patient. Ce volume peut être estimé à l'aide de différentes formules se basant sur le volume sanguin total et correspond approximativement à 40 à 60ml/kg de poids du patient. (18)

Fig 1. Description de la technique des échanges plasmatiques :

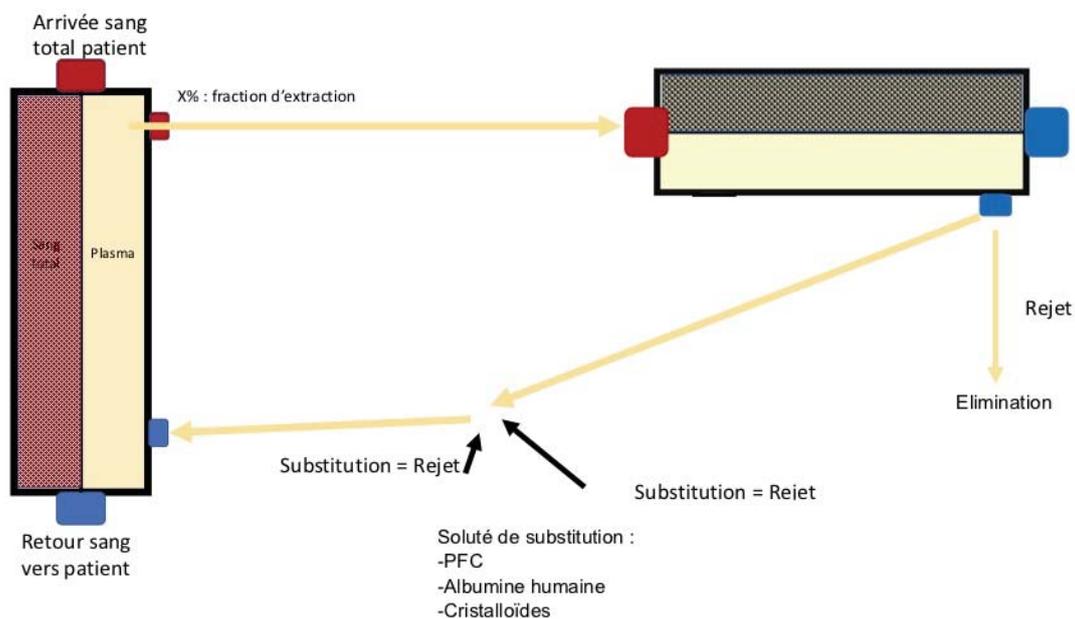


© BAUGAY 2021

La technique de plasmaphérèse en double filtration repose initialement sur le même principe. Cependant, la portion de plasma isolée est ensuite scindée en une portion à filtrer et une portion à éliminer. Le plasma filtré est ensuite ré-administré au patient et un soluté de substitution compense les pertes en plasma éliminé. (Fig.2, Fig.3)

Fig 2. Description de la technique de plasmaphérèse en double filtration ou en cascade

(DFPP):



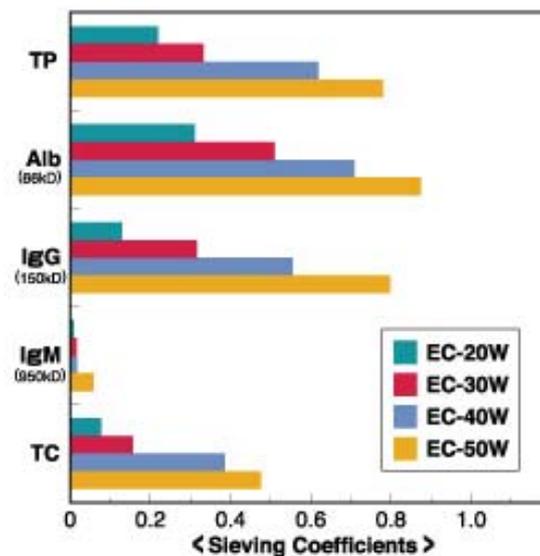
© B.AUGAY 2021

Le choix du second filtre (par exemple Cascadeflo EC® d'Asahi Kasei (Tokyo, Japon), dans notre centre avec différentes tailles de pores 20W, 30W, 40W ou 50W) permet d'affiner la sélectivité de la filtration du plasma. Plus le diamètre moyen des pores est petit (EC20W par exemple), plus les « grosses » molécules, de poids moléculaire élevé comme les IgG (150kDa) sont éliminées (comme par le biais d'un tamis sur lequel coulerait le plasma) la difficulté résidant dans le fait de ne pas créer de pores trop petits, qui risqueraient d'induire des pertes d'albumine (68kDa) importantes. A l'opposé le choix d'un second filtre avec un gros diamètre de pores, permet l'épuration de très grosses molécules comme le LDL cholestérol (550kDa), sans perte d'albumine ou d'immunoglobuline associée (LDL-aphérèse indiquée notamment dans l'hypercholestérolémie familiale). **(19)**

Ainsi les Sieving coefficient (SC) ou coefficients de tamisage communiqués (in vitro) par le fabricant des seconds filtres présentés ci-dessous permettent de montrer qu'environ 80% des IgG du plasma extrait sont théoriquement éliminées par le second filtre de type EC20W

(Sieving coefficient 0.2). Ces données ont été confirmées par Miyahara en 1986 à l'aide d'une solution de protéines de taille variable. **(20)**

Figure 3. Exemple de Sieving coefficient ou coefficient de tamisage annoncés des plasma-filtres de marque ASAHI KASEI (communiqués par le fabricant) :



Pour les indications néphrologiques, les filtres EC20W étaient principalement utilisés, la molécule ciblée à éliminer étant le plus souvent une immunoglobuline (IgG ou IgM).

#### **b) Soluté de substitution :**

Différents solutés de substitution, compensant la perte en plasma du patient, peuvent être utilisés selon chaque situation clinique rencontrée (type de technique utilisée, pathologie traitée, risque hémorragique, risque transfusionnel). Les principaux solutés de substitution sont le plasma frais congelé (PFC) et l'albumine tandis que les solutés de remplissage colloïdes tendent à être utilisés de façon marginale. **(8)**

Parmi les PFC dit « homologues », venant de donneurs, il existe quatre types de plasma thérapeutique selon leur méthode de sécurisation **(21)**:

-le plasma frais congelé traité par solvant-détergent : qui contient le PFC classique avec statut de produit sanguin labile, et l'OCTAPLASLG® qui viserait à minimiser le risque allergique,

immunologique et infectieux, qui possède lui un statut de médicament dérivé du sang. Cependant compte tenu des données actuelles de la littérature, la HAS lui accorde un statut équivalent au PFC « labile », à un coût nettement plus important cependant. **(22)**

-le plasma frais congelé traité par amotosalen;

-le plasma frais congelé sécurisé par quarantaine (au moins 60 jours);

-le plasma lyophilisé destiné aux forces militaires françaises déployées en opérations extérieures, non disponible en usage civil.

Le PFC présente l'intérêt d'être un soluté de substitution compensant totalement les pertes en plasma et donc en diverses protéines sériques, comme les facteurs anti et pro coagulants, les immunoglobulines etc... Il possède l'inconvénient d'exposer au risque transfusionnel (risque viral, risque de TRALI : *Transfusion Related Acute Lung Injury*, risque allergique, risque d'hypocalcémie etc...) et d'être relativement rare et cher. Il peut être utilisé seul, à hauteur de 100% de compensation des pertes principalement en cas de risque hémorragique, ainsi qu'à la phase aiguë des microangiopathies thrombotiques.**(9)** Enfin on peut l'utiliser en association aux autres solutés de substitution en part variable (10-20ml/kg soit 25 à 50% de la substitution), à la fin de la procédure idéalement pour limiter les pertes en produit.**(8)**

L'albumine humaine est un médicament dérivé du sang, colloïde, possédant un bon pouvoir d'expansion volémique mais ne compensant pas les pertes en diverses protéines et facteurs de la coagulation. En tant que médicament dérivé du sang, elle n'expose pas au risque transfusionnel des produits sanguins labiles. Son coût reste élevé bien qu'inférieur à celui du plasma frais congelé.**(7)**

Enfin les solutés de remplissage colloïdes (hydroxyéthylamidons) sont historiquement décrits, mais ne doivent plus être actuellement utilisés du fait du risque allergique et du risque de néphrotoxicité osmotique. Néanmoins il faut noter que leur coût est très modéré et qu'ils possèdent un bon pouvoir d'expansion vasculaire.**(23)**

### **c) Anticoagulation du circuit extra corporel :**

Une anticoagulation, systémique ou idéalement locorégionale (concernant uniquement le circuit) doit être administrée afin de limiter le risque de thrombose du circuit. L'anticoagulation peut, à l'instar de l'hémodialyse/hémofiltration, être régionale, concernant uniquement le

circuit par le biais de l'injection de citrate dans le dispositif de circulation extra-corporelle, induisant une hypocalcémie profonde dans le circuit extra corporel, inhibant la cascade de la coagulation. Du chlorure ou gluconate de calcium est réinjecté au patient afin d'éviter une hypocalcémie systémique qui peut néanmoins survenir et doit être prise en charge précocement afin d'éviter des manifestations sévères (arythmie cardiaques, convulsions, spasme laryngé, etc...). Le risque d'hypocalcémie et d'accumulation du citrate est plus important dans le cas d'une séance d'échange plasmatique par filtration, du fait d'une moins bonne élimination du citrate par l'extraction plasmatique. En cas d'échange plasmatique par centrifugation ce risque est réduit par l'élimination en assez grande quantité du citrate avec le plasma extrait (environ 80% du citrate administré). **(7,24)**

L'administration d'héparine non fractionnée ou d'HBPM dans le circuit extra corporel est également possible mais expose le patient à un risque hémorragique ainsi qu'à un risque de thrombopénie induite par l'héparine. Le risque d'hypocalcémie systémique est lui nul.**(24)**

On notera qu'une grande partie de l'héparine administrée est éliminée directement dans le plasmafiltre.**(7)**

#### **d) Abord vasculaire :**

Le choix de l'abord vasculaire à utiliser pour réaliser les séances de plasmaphérèses doit prendre en compte plusieurs facteurs comme le type de technique utilisée qui conditionne le débit sanguin nécessaire, la fréquence et durée totale prévisible des séances ainsi que le capital veineux et autres comorbidités du patient. **(25,26)**

Ainsi la technique d'échange plasmatique par filtration requiert un abord vasculaire performant type cathéter veineux central d'hémodialyse temporaire ou permanent, tunnelisé ou non ; ou bien un abord type fistule/prothèse artério-veineuse. En effet les débits nécessaires au bon fonctionnement de la technique sont supérieurs à 100 voire 150 ml/min, débit inatteignable avec la ponction de veines périphérique comme ceci peut être réalisé en centrifugation. L'abord vasculaire de choix dans le contexte de l'urgence chez des patients naïfs d'abord vasculaire est donc le cathéter veineux central d'hémodialyse. **(25,26)**

Cependant la particularité des patients néphrologiques, notamment des patients transplantés rénaux traités par échanges plasmatique pour un rejet humoral aigu est de posséder souvent

un ancien abord d'hémodialyse fonctionnel comme une fistule artério-veineuse native ou une prothèse artério-veineuse. Cet abord peut être utilisé comme accès vasculaire pour réaliser la séance de plasmaphérèse. Il s'agit également d'une solution envisageable si le nombre et la durée prévisible des séances de plasmaphérèse est élevé (préservation du capital vasculaire). Néanmoins l'utilisation de ces abords vasculaires nécessite un personnel médical et paramédical formé à ces techniques, ce qui est rarement le cas en dehors des services de réanimation et de néphrologie-dialyse et leur utilisation tout comme leur création ou pose peut se compliquer d'infections, de thromboses et/ou d'hémorragies aux points de ponction. **(7,25,26)**

Les techniques d'échanges plasmatiques par centrifugation sont quant à elles réalisable sur des cathéters veineux périphériques, dont la pose peut être échoguidée en cas de difficultés techniques et s'affranchit donc des difficultés techniques de l'utilisation des abords vasculaires « de gros calibre ». **(25)**

Le registre français d'aphérèse retrouvait au début des années 2000 une prévalence importante de l'utilisation d'abords veineux périphériques (70% des séances toutes indications confondues) expliquée par la plus grande prévalence dans le registre de séances effectuées par centrifugation. Les cathéters centraux représentaient 20% des séances et les fistules/pontages artério-veineux 10%. **(1)**

### **3. Principales indications en néphrologie :**

#### **a) Contexte général :**

Les techniques d'aphérèse thérapeutiques sont de nos jours utilisés en néphrologie principalement pour la prise en charge des glomérulonéphrites rapidement progressive (GNRP) de type I (vascularite à anticorps anti membrane basale glomérulaire) et III (vascularite à ANCA, sous réserve de certains critères encore débattus), mais aussi pour la prise en charge du rejet aigu humoral ou des récurrences de hyalinose segmentaire et focale en transplantation rénale, à la phase initiale des microangiopathies thrombotiques ainsi que dans certaines pathologies auto-immunes à expression rénale (cryoglobulinémies, périartérite noueuse notamment).

Les techniques d'aphérèses peuvent également être utilisés hors du contexte de l'urgence afin de procéder à des transplantations rénales donneur vivant, ABO voire HLA incompatible, en permettant d'épurer respectivement les iso-agglutinines ou les anticorps anti-HLA. **(4,7)**

Globalement les indications néphrologiques ont tendance à diminuer au fur et à mesure de l'avancée de la recherche médicale, contrairement aux indications neurologiques qui restent majoritaires. Les indications néphrologiques pures représentaient 6% des indications au début des années 2000, en nette baisse (11% des indications dans les années 80) auxquelles on peut ajouter les microangiopathies thrombotiques qui représentaient 31% des indications. **(1)**

#### **b) Les recommandations ASFA : une tentative d'homogénéisation**

La neuvième édition des recommandations 2023 de la société américaine d'aphérèse (ASFA), tente d'établir la place dans la stratégie thérapeutique actuelle pour chaque indication aux techniques d'aphérèse, sous la forme de catégories allant de I à IV, la catégorie I plaçant l'aphérèse en première ligne thérapeutique. Les autres catégories sont précisées ci-dessous.

#### **(4)**

La force et le niveau de preuve de la recommandation, étayée par la littérature scientifique, sont ensuite précisées en utilisant la méthode GRADE propre aux méta-analyses. **(27)**

**Tableau 1 : Catégories ASFA (American Society For Apheresis) (4)**

<b>Catégories ASFA</b>	<b>Description</b>
<b>I</b>	Pathologies pour lesquels l'aphérèse est considérée comme une première ligne de traitement à part entière, seule ou en association avec d'autres modalités thérapeutiques.
<b>II</b>	Pathologies pour lesquels l'aphérèse est considérée comme une deuxième ligne de traitement à part entière, seule ou en association avec d'autres modalités thérapeutiques.
<b>III</b>	Rôle de l'aphérèse thérapeutique non établi, la décision thérapeutique doit être individualisée.
<b>IV</b>	Pathologies pour lesquels l'aphérèse est considérée comme inefficace ou dangereuse au regard de la littérature scientifique disponible.

**Tableau 2 : niveau de preuve ASFA (American Society For Apheresis) (4)**

<b>Niveau de preuve</b>	<b>Description</b>
1A	Recommandation forte. Fort niveau de preuve.
1B	Recommandation forte. Niveau de preuve modéré.
1C	Recommandation forte. Niveau de preuve faible/très faible.
2A	Recommandation faible. Fort niveau de preuve.
2B	Recommandation faible. Niveau de preuve modéré.
2C	Recommandation faible. Niveau de preuve faible/très faible.

Nous avons étudié dans ce travail toutes les pathologies néphrologiques dont la catégorie ASFA est supérieure ou égale à III au moment du début du traitement par apherèse (catégories I et II : apherèse thérapeutique recommandée en première ou deuxième intention, seule ou associée à d'autres modalités thérapeutiques, catégorie III : rôle de l'apherèse thérapeutique non établi). Un tableau récapitulatif des pathologies étudiées est présenté ci-dessous.

**Tableau 3 : niveau de preuve et catégories ASFA des différentes pathologies étudiées (4)**

Pathologie	Précisions sur l'indication	Catégorie	Niveau de preuve
Vascularite à anticorps anti MBG	1)Hémorragie intra alvéolaire	I	1C
	2)GNRP sans nécessité ERR/<50% de GS.	I	1B
Cryoglobulinémie grave	/	II	2A
Récidive HSF primitive	Post transplantation rénale	I	1B
Phase initiale MAT /PTT	/	I	1A
Rejet humoral aigu	Si ABO compatible	I	1B
	Si ABO incompatible	II	1B
Transplantation rénale ABO/ HLA incompatible	Préparation à la transplantation	I	1B
Vascularite à ANCA	Polyangéite microscopique et granulomatose avec polyangéite	III	1B

#### 4.Hypothèse de recherche et objectifs.

L'activité d'aphérèse thérapeutique, après avoir été suspendue entre 2015 et 2020 du fait d'un faible nombre d'actes et d'un manque de personnel paramédical formé, a été reprise en 2020 dans le service de Néphrologie du CHRU de NANCY.

Suite à la reprise de cette activité, nous avons constaté la survenue, fréquente et inexplicquée, de thromboses de fistules et prothèses artério-veineuse, utilisées comme abords vasculaires lors de la prescription de séances de plasmaphérèse le plus souvent pour traiter le rejet aigu humoral, HLA et non HLA médié, des patients transplantés rénaux.

L'objectif principal de ce travail sera donc d'étudier la fréquence des complications associées aux abords vasculaires dits de « gros calibre » ou « centraux » (FAV, prothèses AV, cathéters veineux centraux), chez la population spécifique des patients de néphrologie.

L'objectif secondaire sera d'étudier les caractéristiques cliniques et biologiques des patients de néphrologie ayant bénéficié d'aphérèse thérapeutique pour une indication néphrologique entre juin 2020 et juin 2022 parmi les centres de référence du Grand-Est.

# Vascular Access Complications for Therapeutic Apheresis in Nephrology (VACTANe Study)

*Baptiste Augay<sup>1</sup>, Adrien Flahault<sup>1</sup>, Alice Corbel<sup>1</sup>, Luc Frimat<sup>1</sup>, Alain Wynckel<sup>2</sup>, Asma Alla<sup>1</sup>*

1 : Department of Nephrology, CHU Nancy–Hôpitaux de Brabois, Vandoeuvre-les-Nancy.

2 : Department of Nephrology, CHU Reims-Maison Blanche, Reims.

**Keywords:** Therapeutic apheresis, therapeutic plasma exchange, membrane filtration plasmapheresis, vascular access complications, double filtration plasmapheresis, arterio-veinous fistula, central veinous catheter, nephrology.

## ABSTRACT

### **Introduction:**

Vascular access complications in filtration plasmapheresis in Nephrology have been sparsely studied compared to those occurring in chronic hemodialysis. The aim of this article is to describe the incidence of vascular access complications, in particular the vascular access thrombosis, in patients treated by membrane filtration plasmapheresis, for nephrological indications, among the reference centers of the Northeastern France between June 2020 and June 2022.

### **Material and methods:**

We conducted an epidemiological, descriptive, retrospective study in the University Hospitals of Nancy, Reims and Strasbourg. All adult patients, treated by membrane filtration plasmapheresis, for a nephrological indication with an ASFA category  $\geq$ III were included in the study after obtaining their non-opposition. Patients were then divided into two groups according to the plasmapheresis technique used (Double Filtration PlasmaPheresis group: DFPP or classic plasma exchange: PE or immunoadsorption: IA) when data censoring or when the main endpoint occurs. The primary endpoint was a composite endpoint composed of vascular access thrombosis and/or extracorporeal circulation circuit thrombosis. The probability of survival without occurrence of the primary endpoint was calculated according to Kaplan-Meier with confidence intervals obtained using a Cox model. All statistical analyzes were performed using R software version 3.6.3.

### **Results**

We included 46 patients from two centers (Nancy University Hospital and Reims University Hospital), who underwent a total of 324 plasmapheresis sessions. The results presented are temporary, as data collection in Strasbourg is still ongoing. Eleven sessions of the 174 in the DFPP group were marked by the occurrence of the main endpoint, compared to only 3 in the EP/IA group. After 8 sessions, half of the patients in the DFPP group had experienced vascular access thrombosis and/or circuit clotting but only 10% of the patients in the EP/IA group ( $p=0.0049$ ). Thrombosis of the vascular access, which occurred in 3 patients in the DFPP group, occurred early, at the first session, for 2 of them. Finally, this article highlights a certain heterogeneity of practices concerning the prescription of apheresis techniques in Nephrology.

### **Conclusion**

The use of DFPP was statistically linked in our study to the occurrence of vascular access thrombotic complications. Other authors had previously described the occurrence of this complications when this technique was used. **(28)** The use of DFPP must be reasoned by the occurrence of these thrombotic events, but also by the low level of proof of its effectiveness, despite an interesting physiopathological substratum.

## RÉSUMÉ

### Introduction :

Les complications associées aux abords vasculaires dans le cadre des techniques de plasmaphérèse par filtration en néphrologie ont été assez peu étudiées comparativement à celles survenant en hémodialyse chronique. L'objectif de ce travail sera de décrire l'incidence des complications liées aux abords vasculaires, notamment des thromboses de l'abord vasculaire, chez les patients ayant bénéficié de plasmaphérèse par filtration, pour des indications néphrologiques, parmi les centres de référence du Grand-Est entre juin 2020 et juin 2022.

### Matériel et Méthodes

Nous avons conduit une étude épidémiologique, descriptive, rétrospective parmi les CHU de Nancy, Reims et Strasbourg. Tous les patients majeurs, ayant bénéficié d'un traitement par plasmaphérèse par filtration, pour une indication néphrologique avec une catégorie ASFA $\geq$ III étaient inclus dans l'étude après obtention de leur non-opposition. Les patients étaient ensuite répartis dans deux groupes selon la technique de plasmaphérèse utilisée (groupe Double Filtration PlasmaPheresis : DFPP ou échange plasmatique : EP « classique » ou immunoadsorption : IA) lors de la censure des données ou lors de la survenue du critère de jugement principal. Le critère de jugement principal était un critère de jugement composite composé des thromboses de l'abord vasculaire et/ou des thromboses de circuit de circulation extra-corporelle. La probabilité de survie sans survenue du critère de jugement principal était calculée selon Kaplan Meier avec obtention des intervalles de confiance à l'aide d'un modèle de Cox. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel R version 3.6.3.

### Résultats

Nous avons inclus 46 patients provenant de deux centres (CHU Nancy et CHU Reims), qui ont bénéficié au total de 324 séances de plasmaphérèse. Les résultats présentés sont temporaires, la collecte de données à Strasbourg étant encore en cours. Onze séances sur les 174 du groupe DFPP étaient marquées par la survenue du critère de jugement principal, contre 3 seulement dans le groupe EP/IA. Après 8 séances la moitié des patients du groupe DFPP avaient expérimenté la survenue du critère de jugement principal, mais seulement 10% des patients dans le groupe EP/IA ( $p=0.0049$ ). La thrombose de l'abord vasculaire, survenue chez 3 patients du groupe DFPP survenait précocement, à la première séance, pour 2 d'entre eux. Enfin ce travail permet de mettre en évidence une certaine hétérogénéité des pratiques concernant la prescription des techniques d'aphérèse en néphrologie.

### Conclusion

L'utilisation de la DFPP était statistiquement liée dans notre étude à la survenue de complications thrombotiques que l'utilisation des échanges plasmatiques classiques ou de l'immunoadsorption. D'autres auteurs avaient préalablement identifié la survenue de thromboses d'abord lors de l'initiation de cette technique.(28) L'utilisation de la DFPP doit être raisonnée par la survenue de ces événements thrombotiques, mais aussi par le faible niveau de preuve de son efficacité, malgré un rationnel physiopathologique intéressant.

## INTRODUCTION

Therapeutic apheresis especially, therapeutic plasma exchange (TPE), is frequently used in Nephrology in order to treat immune mediated disorders such as anti-glomerular basal membrane (GBM) associated vasculitis, ANCA associated vasculitis, cryoglobulinemia vasculitis, antibodies mediated rejection in kidney allograft (ABMR), focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS) following kidney transplant, thrombotic microangiopathy and desensitization to achieve HLA/ABO incompatible kidney transplantation (7). However, the level of evidence for apheresis in these indications is low for some of these disorders. The publication and periodic actualization of therapeutic apheresis recommendations by the American/European Society For Apheresis (ASFA/ESFH) aims at solving this lack of supporting evidence.(3,4)

Most of the TPE sessions in France are centrifugation mediated in specific apheresis units, but many nephrology units in France use membrane filtration technique for therapeutic plasma exchange (1), due to notable similarities between TPE and hemodialysis and the fact that membrane filtration TPE can be performed with hemodialysis machines which are familiar to the nephrologist. Double Filtration PlasmaPheresis (DFPP) has been developed in Japan since the 1980s'and has been available in France since 2000s'. DFPP theoretically performs an efficient treatment with a lower requirement of replacement fluids including frozen plasma or human albumin.(6) Membrane filtration TPE or DFPP sessions need a high performance vascular access that allow a high blood flow (around 250ml/min), possibility to re-use for iterative treatments, a low rate of infections, an immediate availability. These vascular accesses include central veinous catheters (CVC) and arterio-veinous fistula or graft (AVF/AVG). (25,26)

Complications associated with these vascular accesses are well-known when they are used to perform hemodialysis (25) but have been sparsely studied when they are used to perform TPE. AVF and AVG thrombosis were however previously reported by Hebibi et al. in a small cohort of patients (n=4) during DFPP sessions for ABO or HLA incompatible kidney transplantation desensitization.

The primary objective of this study was to evaluate the occurrence of thrombotic vascular access complications among patients treated by membrane filtration TPE for a nephrological disorder in 3 academic centers in Northeastern France, between June 2020 and June 2022. We also aimed to describe the clinical and biological characteristics of these patients.

## MATERIAL AND METHODS

### Study population

We conducted an epidemiological, observational, retrospective study to determine the incidence of vascular access complications in our study population between June 2020 and June 2022.

All patients aged 18 years or more and treated for a nephrological disorder by membrane filtration plasmapheresis (including therapeutic plasma exchange, DFPP and immunoadsorption), in 3 academic centers of Northeastern France (University Hospitals of Nancy, Strasbourg and Reims), between June 2020 and June 2022 were eligible to the study.

American Society For Apheresis (ASFA) edited periodic recommendations (2023) which are trying to homogenize apheresis. For each disorder, the level of proof for apheresis as a treatment was classified between I (apheresis as first line therapy) and IV (apheresis ineffective or harmful). ASFA category II recommended apheresis as a second line therapy. ASFA category III were disorders with an optimum role of apheresis not still established. For each disorders, ASFA categories and strength and quality of evidence were available using GRADE system for metanalysis. **(4)**

Patients with nephrological disorders that were eligible for the study had all an ASFA Category  $\leq$  III: **(4)**

- anti-GBM associated vasculitis (ASFA I),
- ANCA associated vasculitis (ASFA III),
- cryoglobulinemia vasculitis (ASFA II) with or without hyper viscosity syndrome,
- antibodies mediated rejection in kidney allograft (ASFA I),
- focal and segmental glomerulosclerosis following kidney transplant (ASFA I),
- desensitization to achieve HLA/ABO incompatible kidney transplant (ASFA I),
- thrombotic microangiopathy (TMA) (ASFA I).

Patients treated by membrane filtration TPE/DFPP in Nephrology units for other disorders or who opposed to participate to the study were excluded.

## **Outcomes and covariates**

The primary outcome was a composite outcome of vascular access thrombosis and/or circuit clotting. Indeed, circuit clotting can be induced by a dysfunctional vascular access with frequent blood pump alarms or by a poor anticoagulation quality.

For each patient, age, sex, BMI, nephrological disorder, vascular access used and related complications, total number of sessions and biological parameters was collected. Individual sessions data were also collected (total treated volume by session, anticoagulation, substitution, side effects during apheresis session), if individual sessions data were non-available, the patient was excluded of the study.

Patients were classified in 2 groups according to their type of technique (DFPP group and TPE/IA group) used when the primary outcome or data censoring occurred.

## **Statistical analysis**

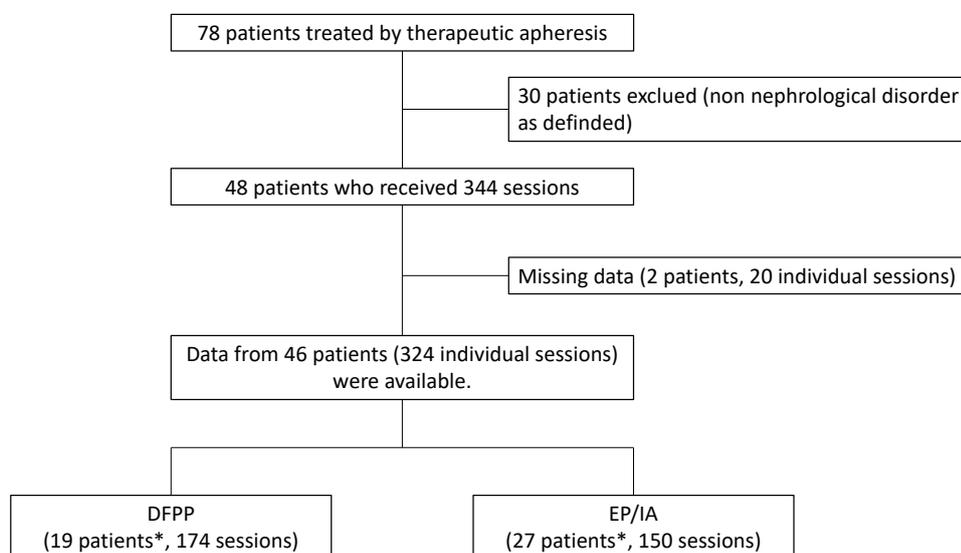
Descriptive characteristics are shown as medians (interquartile range) or n (%) and were compared using a Mann-Whitney U test or a Fisher exact test. Probabilities of survival without a thrombotic complication were calculated using the Kaplan-Meier method, and hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (95%CI) were calculated using a Cox proportional hazards models with mixed effects, using patient ID as a random effect. The Cox proportional hazards assumption was met. Data was censored at the end of apheresis treatment when no thrombotic event occurred. Since almost all patients had the same apheresis technique during the whole treatment, we considered that the technique in use at the time of event or of censoring to be the technique used for the patient. Analyses were performed using R version 3.6.3, the survival and the coxme packages.

## **Ethics**

In accordance with French current legislation (CNIL and MR004), a postal mail was sent to identified patients to inform them about this retrospective study and were able to refuse to be included in the study provided they returned an opposition letter within 1 month of receiving the mail. The study was registered on Clinical Trials (Protocol ID NCT05894317) in June 2023.

This article presents temporary results including patients from Nancy and Reims (**Figure 1, flowchart**), since data collection in Strasbourg is ongoing.

**Figure 1 : Temporary flowchart**



*\*Technique used when the primary outcome or data censoring occurred*

## RESULTS

### 1. Population characteristics

Between June 2020 and June 2022, we identified 78 patients treated by therapeutic apheresis in Nancy and Reims university hospitals nephrology departments. We excluded 30 patients treated by therapeutic apheresis for disorders not included in the prespecified list of nephrological disorders. Two patients were excluded because data on apheresis sessions were unavailable. The provisional study population included 46 patients, who received 324 individual therapeutic apheresis sessions. Median age was 57.5 years (IQR: 48.5;66.3), and most of the patients were male (60%). Table 1 provides the characteristics of these patients at baseline, according to the type of apheresis performed.

**Table 1. Population characteristics.** Weight, age, body mass index, baseline CRP and albumin levels, total number of sessions, vascular access used for plasmapheresis, center in both groups. Results are shown as median (IQR) or n(%). P-value was calculated using the Mann-Whitney U test or the Fisher exact test.

	<b>DFPP (n=19) median (IQR) or n(%)</b>	<b>TPE/IA (n=27) median (IQR) or n(%)</b>	<b>P</b>
<b>Weight (kg)</b>	83.1 (72.4 ; 91.1)	70 (62.5 ; 74)	0.022
<b>Age (years)</b>	58 (43 ; 63)	56 (50 ; 70.5)	0.562
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29.1 (24.8 ; 33.5)	23.6 (21.9 ; 29)	0.052
<b>CRP at baseline (mg/L)</b>	4 (4 ; 34.5)	6.2 (1.55 ; 20.7)	0.444
<b>Albumin at baseline (g/L)</b>	31.7 (26.8 ; 39.8)	34 (28.3 ; 38.5)	0.808
<b>Total number of sessions</b>	10 (7.5 ; 10)	5 (4 ; 6)	<0.001
<b>Vascular access :</b>			0.073
-Central venous catheter	8 (42)	19 (70)	
-AVF/AVG	11 (58)	8 (30)	
<b>Center :</b>			<0.001
-Reims	0 (0)	25 (93)	
-Nancy	19 (100)	2 (7)	

### Therapeutic apheresis characteristics

Twenty-one patients were treated in Nancy, mainly by DFPP (19 [90%] by DFPP versus 2 [10%] by TPE or IA), and 25 patients were treated in Reims, all by TPE or IA ( $p < 0.001$ ). IA was unavailable in Nancy. Patients treated by DFPP (all of them in Nancy) has a significantly higher number total sessions, compared to the TPE/IA group ( $p < 0.001$ ). There was no significant difference between the two groups in inflammatory status, with similar CRP and albumin levels at the initiation of the treatment. Central venous catheter was the most used vascular access in TPE/IA group while AVF was more often used for DFPP sessions, although this difference did not reach statistical significance. The most common indication for therapeutic apheresis in our study was ABMR (148 sessions, 45.7%) following by anti-GBM associated vasculitis (48 sessions, 14.8%), ABO-incompatible (ABOi) kidney transplantation (41 sessions

12.7%) and TMA (36 sessions 11.1%) which are all pathologies with a relative strong level of evidence for apheresis. Other indications are rare affections like FSGS following kidney transplant, ANCA associated vasculitis, hyperviscosity syndrome or HLA incompatible desensitization kidney transplant. Total plasma treated volume was significantly higher in DFPP group ( $p < 0.001$ ); in both groups, the median volume treated was in accordance to the currently recommended treated volume (40 to 60ml/kg treated by session). Substitution fluid and anticoagulation significantly differed between groups, with a more common use of frozen fresh plasma and of non-fractionated heparin as anticoagulant in the DFPP group ( $p < 0.001$ ). Citrate regional anticoagulation was more frequently used in TPE/IA group (48% of total sessions vs 26%). Characteristics of apheresis sessions are provided in **Table 2**.

Table 2 : Apheresis sessions characteristics by type of technique used at the event or data censoring

	DFPP (n=174) median (IQR) or n(%)	TPE/IA (n=150) median (IQR) or n(%)	P
<b>Total treated volume (L)</b>	4.5 (3.6 ; 5)	3 (3, 3.5)	<0.001
-Indexed (ml/kg)	52 (43.1 ; 60.2)	42.9 (42.9 ;50)	
<b>Substitution fluid</b>			<0.001
-Albumin	25 (14)	73 (54)	
-Mix	52 (30)	25 (18)	
-FFP	97 (56)	38 (28)	
<b>Anticoagulation</b>			<0.001
-ACD	48 (28)	66 (46)	
-LWMH	30 (17)	71 (49)	
-NFH	96 (55)	7 (5)	
<b>Indication</b>			
-Anti-GBM associated vasculitis	28 (8.6)	20 (6.2)	
-ABOi KT	28 (8.6)	13 (4)	
-HLAi KT	0	12(3.7)	
-FSGS following KT	9 (2.8)	0	
-Hyperviscosity	0	9 (2.8)	
-TMA	0	36 (11.1)	
-ABMR	102 (31.5)	46 (14.2)	
-AAV	7 (2.2)	14 (4.3)	
<b>Associated dialysis</b>	36 (21)	15 (10)	0.009
<b>Primary outcome</b>	11 (7)	3 (2)	
-Vascular access thrombosis	3 (2)	0	
-Circuit clotting	8 (5)	3 (2)	

### **Circuit and vascular access thrombosis**

Regarding the primary outcome, all the vascular access thrombosis occurred in DFPP group (n=3), often in the beginning of the treatment, during the first sessions for 2 patients (**Table 3** and **Figure 1**). A vascular access thrombosis and/or circuit clotting occurred in 11 (7%) sessions (7%) in the DFPP group, versus only 3 sessions (2%) in TPE/IA group. After 8 apheresis

sessions, half of the patients in the DFPP group were experienced vascular access thrombosis or circuit clotting, but only 10% of the patients in the TPE/IA group (p=0.0049) (**Figure 1**).

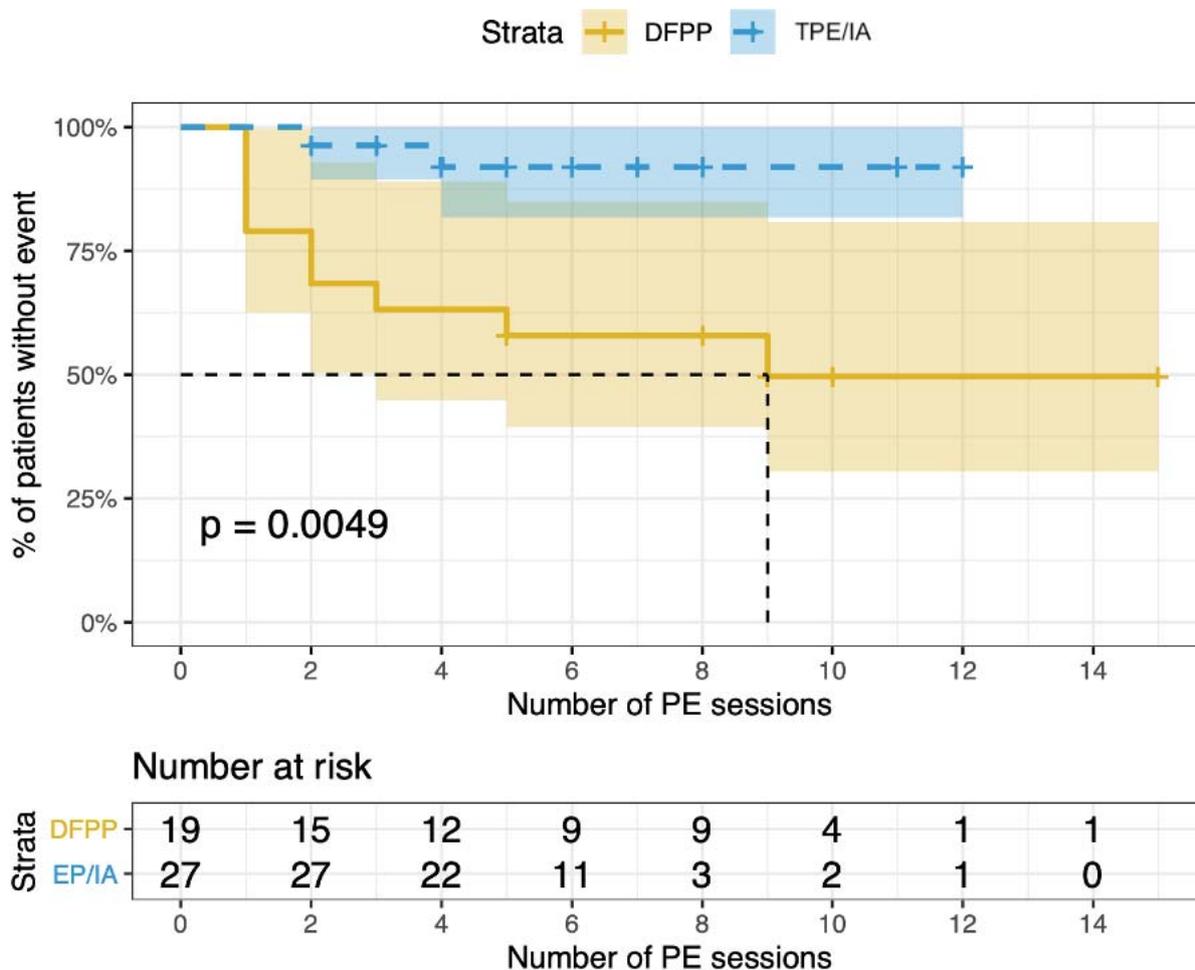
Characteristics of patients with vascular access thrombosis are provided in **Table 3**.

**Figure 1** presents the survival in technique without the occurring of vascular access thrombosis and/or circuit clotting. Data were censored when primary outcome occurs or when plasmapheresis sessions were finished.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
<b>Age (years)</b>	57	58	21
<b>BMI</b>	37.3	34.4	32.7
<b>Center</b>	Nancy	Nancy	Nancy
<b>Vascular access</b>	AVF	AVF	AVF
<b>Technique</b>	DFPP	DFPP	DFPP
<b>Indication</b>	ABMR	ABMR	ABMR
<b>Volume treated (L)</b>	4.4	4.8	2.9
<b>Concerned session/total</b>	1 of 10	5 of 12	1 of 5
<b>Associated side effect</b>	Circuit clotting	None	Symptomatic hypotension
<b>Albumine baseline (g/L)</b>	17	27.5	41.2
<b>CRP baseline (mg/L)</b>	31	48	10

Table 3 : Characteristics of the patient with vascular access thrombosis

Figure 1 : Survival in apheresis without vascular access thrombosis or circuit clotting in DFPP and TPE/IA groups



### Other apheresis complications

Safety by session was also studied and we observed 3 episodes of allergic side effects in the DFPP group, 1 in the TPE/IA group. Vascular access bleeding occurred in one session in each group. Vascular access dysfunction with blood pump alarms or need to inverse the lines of the circuit was observed in 5 sessions in the DFPP group, never in the TPE/IA group. We observed one episode of junctional tachycardia during central venous catheter insertion in each group. Symptomatic hypocalcemia was observed in 4 sessions in each group. We found no statistical difference in the risk of these complications between each group.

## DISCUSSION

In this retrospective study we observed an association between vascular access thrombosis and/or circuit clotting in patient treated by Double Filtration PlasmaPheresis (DFPP) compared to patients treated by therapeutic plasma exchange or immunoadsorption in a multicentric cohort of 46 patients and 324 apheresis sessions.

Risk of thrombosis in DFPP apheresis has already been reported by Hebibi et al in 2015.(28) Hebibi et al report on 4 patients from two different French kidney transplantation centers (Kremlin-Bicêtre and Toulouse) who underwent DFPP for ABO incompatible kidney transplantation or HLA incompatible kidney transplantation. AVF was used as a vascular access in all patients, and all patients experienced hemodynamic instability. AVF thrombosis occurred in two patients, during the first sessions in both. Authors also reported a significant loss of plasma proteins, clotting factors and immunoglobulins during this treatment, with a mean decrease in fibrinogen of 66% per session. Factors associated with thrombosis, however, were not studied in this retrospective report.

The increased risk of thrombosis in DFPP, compared to PE and IA, may be explained by the technique itself (hemoconcentration in plasmafilter). The lower rate of regional anticoagulation by citrate in DFPP group may partly explain the higher rate of thrombotic complication, but the use of citrate locoregional anticoagulation in DFPP can lead to severe hypocalcemia as described by Cervantes et al (7). Hence, most authors recommend to use non fractioned heparin or low molecular weight heparin in DFPP. (7) FFP substitution was more frequently used in DFPP group (56% of total sessions vs 28% in TPE/IA group), resulting in a higher rate of allergic events. It is possible that FFP substitution, with a great amount of pro coagulant factors, favors circuit clotting and vascular access thrombosis, although FFP also delivers natural anti-coagulants factors and significant amounts of citrate. Increased inflammatory status in patients treated with DFPP may be a confounder, since inflammation is a potential prothrombotic mechanism. Indeed, all patients who experienced AVF thrombosis were treated for ABMR, which is a relatively pro-inflammatory affection. We did not find any difference in baseline albumin and CRP levels between groups, however. Finally, there was a higher total number of sessions in the DFPP group, which can result in the increased elimination of pro and anti-coagulant factors and lead to a new, pro-thrombotic status. (7) However, most thrombotic events occurred

in the first apheresis sessions in our study. Interestingly, no significant bleeding events were observed in either group (only one vascular access bleeding in both groups).

Finally, we note that the predominant DFPP indication was ABMR (31.5% of DFPP sessions vs 14.2% of PE/IA sessions) in kidney transplant recipients' patients, who often still have a functional AVF. This parameter may explain the predominant use of AVF as vascular access for DFPP sessions. Indeed an ultra-predominance of AVF may lead to a higher predictable rate of complication in the DFPP group but no statistically significant difference in vascular access used between both groups was noted ( $p=0.073$ ) with 30% of the patients ( $n=8$ ) treated by AVF in the EP/IA group.

In this study, we also show that apheresis is performed with marked differences between centers. This may be due to the fact that apheresis remains a treatment with a relative low level of evidence, which is used to treat rare diseases. There was a notable difference in terms of practices between centers (and thus, techniques), as reflected by the higher total number of sessions in the DFPP group (median, 10 sessions), mainly to treat ABMR. It should be noted that the most recent ASFA recommendations (2023, which is posterior to the study period) recommend 5 to 6 sessions for the treatment of ABMR. Total plasma volume treated was in accordance with the recommendations in both groups. The FFP substitution was used, as recommended, in the EP/IA group mainly to treat thrombotic microangiopathy but was more widely used in the DFPP group, with more allergic side effects.

Our study has limitations. First, while this series reports on a high number of apheresis sessions of both DFPP and PE/IA, compared to the seldom previous reports from the literature, the number of patients included is still relatively low. Second, since different apheresis techniques were used in the different centers, this may induce a center effect. Both limitations will probably be addressed with the addition of data from Strasbourg, which performs both DFPP and EP/IA. Third, although assessment of routine coagulation tests during plasma exchange sessions would have been informative to explain our results, these tests were not routinely performed in the study centers as recommended by ASFA. ASFA recommended monitoring hemostasis parameters only during daily therapeutic plasma exchange. **(29)**

To conclude, we observed an increased risk of vascular access thrombosis/extracorporeal circuit clotting in patients treated with DFPP, compared to classic therapeutic plasma exchange or immunoadsorption, which was not previously reported. If DFPP saves substitution products,

especially fresh frozen plasma, a special attention to anticoagulation must be respected, and further studies are needing to validate this technique and ensure its safety and effectiveness.

## DISCUSSION GÉNÉRALE

Ce travail préliminaire est intéressant en termes d'évaluation des pratiques professionnelles et retrouve, comme décrit plus haut, une hétérogénéité des prises en charge néphrologiques concernant l'aphérèse thérapeutique. Si l'utilisation de la DFPP s'est largement répandue dans notre centre, il faut souligner que nos résultats préliminaires retrouvent une association statistiquement significative entre l'utilisation de la DFPP et la survenue du critère de jugement principal composite (thrombose de l'abord vasculaire ou thrombose de circuit). D'autres auteurs ont décrit ce phénomène, qui semble survenir, comme dans notre série, précocement après le début du traitement lors des premières séances d'aphérèse. **(28)**

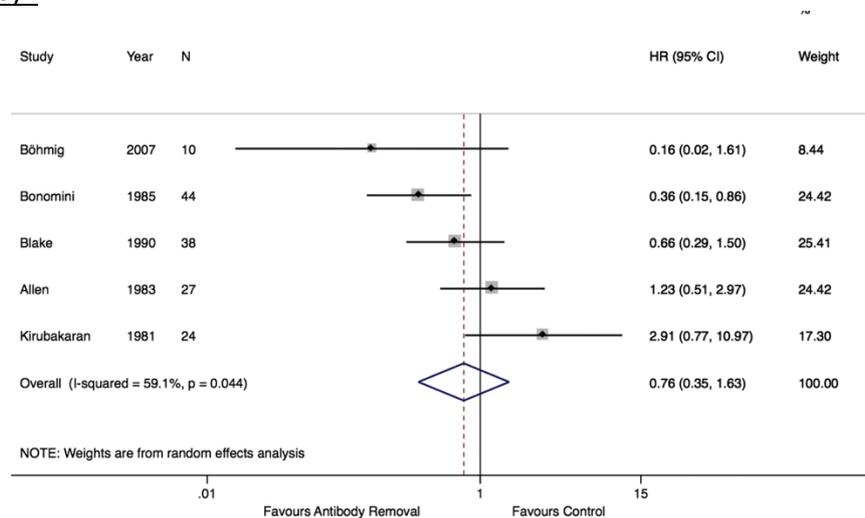
Il est intéressant de noter, par ailleurs, que la technique de plasmaphérèse par DFPP n'a pas entièrement fait la preuve de son efficacité et qu'elle n'est d'ailleurs toujours pas autorisée sur le marché américain par la Food and Drug Administration (FDA).

Les données concernant son éventuelle efficacité sont surtout publiées par des équipes japonaises, chez qui la technique s'est démocratisée. Ainsi le système de santé japonais autorise l'utilisation de la DFPP dans 26 pathologies différentes dont la vascularite à anticorps anti-membrane basale glomérulaire, mais aussi l'insuffisance hépato-cellulaire aigue ou plus surprenant encore l'hépatite C chronique qu'elle soit ou non associée à une vascularite cryoglobulinémique. **(6)**

Ainsi par exemple, concernant le rejet aigu humoral après transplantation rénale, les preuves concernant efficacité de cette technique sont maigres. Il s'agit pourtant de la première indication à cette technique au sein de notre centre (102 séances entre juin 2020 et juin 2022 soit 59% des indications à Nancy).

Une méta-analyse publiée dans *Transplantation* en 2018 **(30)** sur le traitement du rejet aigu humoral retrouvait ainsi une tendance, non significative, à l'utilisation des échange plasmatisque « classiques » (4 études) (31–34) ou de l'immunoabsorption (1 étude). **(35)** La technique de DFPP n'était même pas évaluée par cette méta-analyse.

Figure 4 : Efficacité des échanges plasmatique dans le cadre du traitement du rejet humoral aigu, comparativement au contrôle (combinaison seule ou en association de méthylprednisolone, thymoglobuline, tacrolimus, cyclophosphamide, irradiation corporelle totale) adapté de Wan et al. (30) :



Individual and pooled estimates of the effect of antibody removal\* compared to control on graft survival. \*Antibody removal consists of plasmapheresis or column immunoadsorption. HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Des données existent dans la littérature concernant la préparation à la transplantation rénale, ABO incompatible notamment, ou bien la LDL apherèse en cas de dyslipidémie familiale.(36,37) Ces données semblent se vérifier en pratique clinique puisque 28 séances pour cette indication ont été réalisées à Nancy, permettant de procéder à une transplantation rénale ABO incompatible pour 5 patients avec des titres d'iso-agglutinines satisfaisants.

Par ailleurs ce travail permet de décrire la population ayant bénéficié d'aphérèse dans les services de néphrologie du Grand-Est. Les patients à Nancy étaient principalement traités pour des indications néphrologiques possédant un relatif haut niveau de preuve (ASFA I et II majoritairement, grade III pour un seul patient avec 7 séances de DFPP pour une vascularite à ANCA), contrairement à Reims où le recrutement était plus large dépassant le champ de la néphrologie pure (30 patients exclus pour des indication non néphrologiques notamment des myélomes multiples ASFA II.) L'étude de la population et de ses caractéristiques permettait de montrer un nombre total de séances à Nancy assez élevé, globalement plus important que recommandé, notamment en cas de rejet humoral aigu. On notait également une tendance statistiquement significative dans le centre à privilégier le PFC en tant que liquide de

substitution, avec les risques transfusionnels associés, sans compter son coût important. Pourtant la majorité des auteurs recommandent d'utiliser prioritairement l'albumine comme dans le centre de Reims. **(29)** On notera un nombre d'évènements hémorragique similaire dans les deux groupes (1 évènement dans chaque groupe) tendant à renforcer ces recommandations.

Enfin, la survenue d'une thrombose de l'abord vasculaire, comme la perte de circuit, ne doivent pas être sous estimées. Il s'agit d'évènements majeurs notamment pour la thrombose de fistule artério-veineuse avec impact sur la mortalité globale et cardiovasculaire chez les patients hémodialysés chroniques comme démontré par Girerd et al. **(38)** De plus la prise en charge de cette thrombose est coûteuse et désorganise les services impliqués dans la prise en charge. Enfin la perte de circuit expose au risque transfusionnel classique, précédemment décrit, auquel il faut rajouter le risque d'immunisation anti-HLA chez les patients en attente d'une transplantation rénale.

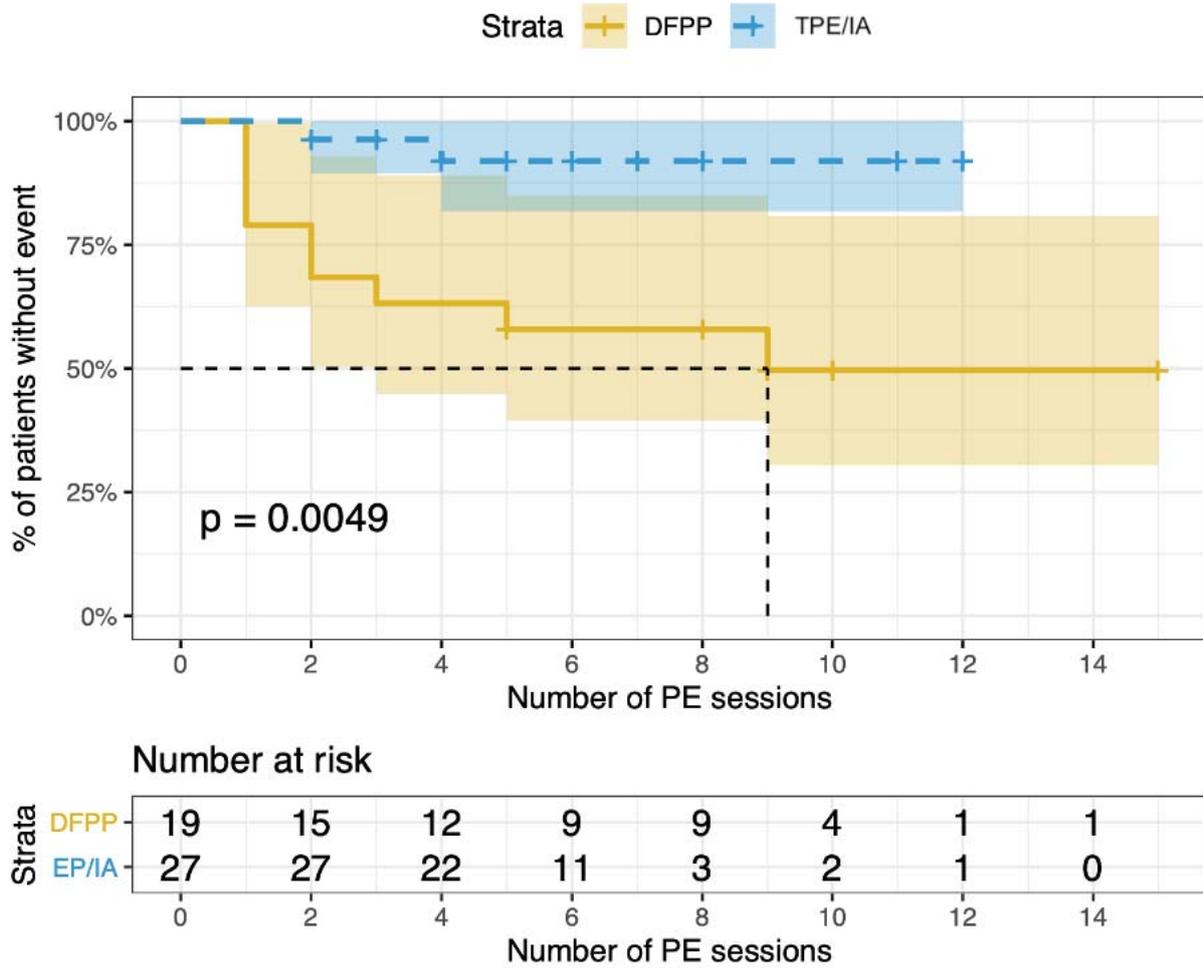
## CONCLUSION

Bien que le rationnel théorique pour l'utilisation de la DFPP soit séduisant, la survenue de nombreux effets indésirables (thromboses d'abord vasculaire et/ou de circuit) observée dans notre étude ainsi que dans la littérature ainsi que le niveau de preuve modéré concernant son efficacité, notamment dans la prise en charge du rejet humoral aigu doivent nous faire remettre en cause son utilisation large voire quasi systématique dans notre centre. La collecte de données supplémentaires, au CHU de Strasbourg notamment nous permettra de renforcer ou non, cette association statistique.

Par ailleurs notre étude a permis de montrer une grande hétérogénéité dans les pratiques d'aphérèse thérapeutique en Néphrologie, tant sur les indications précises à ce type de traitement que sur sa mise en œuvre pratique (hétérogénéité des prescriptions). Il paraît indispensable de poursuivre la recherche dans ce domaine tant les preuves solides manquent pour le moment.

# ANNEXES

Figure 1 (couleur) : Survival in apheresis without vascular access thrombosis or circuit clotting in DFPP and TPE/IA groups





## CENTRE HOSPITALIER RÉGIONAL UNIVERSITAIRE

### SERVICE DE NÉPHROLOGIE

**Pr Luc FRIMAT**  
Chef de Pôle  
Chef de Service

Vandoeuvre les Nancy, le 01.02.2022

**Dr Asma ALLA**  
Responsable de recherche

Madame, Monsieur,

Vous recevez ce courrier suite à votre séjour dans le service de Néphrologie-Dialyse, au cours duquel vous avez bénéficié d'un traitement par échange plasmatique (aussi appelé plasmaphérèse). Au cours de ce séjour des échantillons biologiques sanguins ont été prélevés et des examens d'imageries effectués afin de vous prendre en charge de façon optimale.

Dans le but d'améliorer les connaissances sur ce traitement et notamment d'étudier les effets indésirables et complications pouvant survenir chez les patients traités par cette technique ; notre équipe a développé un projet de recherche pour lequel nous souhaiterions utiliser les données disponibles de votre dossier médical. Nous étudierons particulièrement les complications liées à l'utilisation de l'abord vasculaire dans ce contexte (cathéter veineux central ou fistule artério-veineuse).

Afin que vous preniez connaissance du projet, je vous adresse conjointement à ce courrier, un document d'information sur la recherche.

Votre participation est entièrement volontaire et le refus de participer n'a aucune conséquence sur vos actuelles et/ou futures prises en charge avec votre médecin. Sachez que toutes les données recueillies utilisées pour cette étude seront codées / dé-identifiées et votre identité sera ainsi préservée.

Vous pouvez vous opposer à l'utilisation de vos données de santé disponibles dans votre dossier médical en adressant le formulaire d'opposition présent en dernière page du document d'information à l'adresse suivante :

**Dr Asma ALLA & Mr Baptiste AUGAY**  
**Service de Néphrologie**  
**9 rue du Morvan CHRU NANCY Brabois**

Sans retour de votre part dans un délai de un mois à compter de l'envoi de ce courrier, les données de santé disponibles dans votre dossier médical disponibles seront utilisées pour cette recherche.

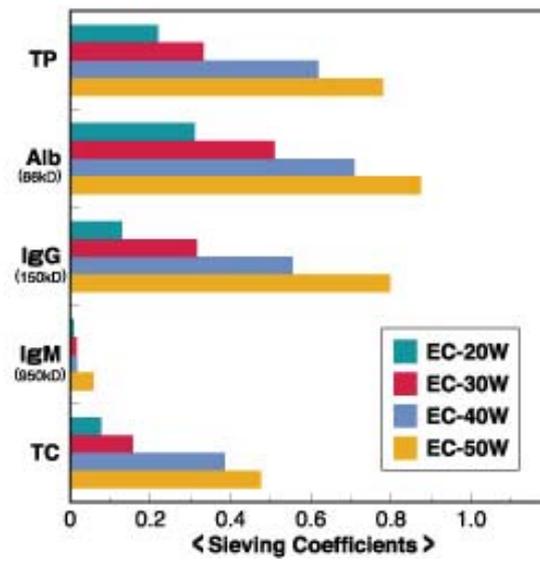
Si vous avez des questions ou souhaitez d'autres informations, n'hésitez pas à me contacter aux coordonnées suivantes :

**Dr Asma ALLA & Mr Baptiste AUGAY**  
**Service de Néphrologie**  
**9 rue du Morvan CHRU NANCY Brabois**

Vous remerciant de l'intérêt que vous porterez à ce courrier,

Dr Asma ALLA

Figure 3. Exemple de Sieving coefficient ou coefficient de tamisage annoncés des plasma-filtres de marque ASAHI KASEI (communiqués par le fabricant) :



## BIBLIOGRAPHIE

1. Korach JM et al. Apheresis registry in France: indications, techniques, and complications. French Registry Study Group. *Ther Apher Off J Int Soc Apher Jpn Soc Apher*. juin 2000; .
2. Padmanabhan, A 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. *J Clin Apher*. 2019.
3. Fernández-Zarzoso M et al. Therapeutic plasma exchange: Review of current indications. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. juin 2019.
4. Connelly-Smith L 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 Ninth Special Issue. *J Clin Apheresis*. 2023.
5. McLeod BC. Therapeutic apheresis: history, clinical application, and lingering uncertainties. *Transfusion (Paris)*. 2010.
6. Hirano R, Namazuda K, Hirata N. Double filtration plasmapheresis: Review of current clinical applications. *Ther Apher Dial*. 2021.
7. Cervantes CE, Bloch EM, Sperati CJ. Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2023. *Am J Kidney Dis*. 1 avr 2023.
8. Ridet C et al. [Plasma exchange in nephrology: Indications and technique]. *Nephrol Ther*. févr 2017.
9. Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost JTH*. oct 2017.
10. Solognac J et al. Rheopheresis for severe peripheral arterial disease in hemodialysis patients: A clinical series. *J Clin Apheresis*. févr 2022.
11. Kosmadakis G. Rheopheresis: A narrative review. *Int J Artif Organs*. mai 2022.
12. Gertz MA. Acute hyperviscosity: syndromes and management. *Blood*. 27 sept 2018.
13. <http://fr.ap-hm.fr/site/etude-rheopad>.
14. Williams ME, Balogun RA. Principles of separation: indications and therapeutic targets for plasma exchange. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. janv 2014.
15. Ward DM. Conventional apheresis therapies: A review. *J Clin Apheresis*. 2011.
16. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.

17. Hafer C, et al. Membrane versus centrifuge-based therapeutic plasma exchange: a randomized prospective crossover study. *Int Urol Nephrol.* janv 2016.
18. Tjoelker L, Neyrinck M, Vrieling H. Mathematics of apheresis. *Transfus Apher Sci.* 1 avr 2023.
19. Nakaji S, Yamamoto T. Membranes for therapeutic apheresis. *Ther Apher Off J Int Soc Apher Jpn Soc Apher.* août 2002.
20. Mryahara: Clinical evaluation of Eval plasma filter... - Google Scholar.
21. Transfusion de plasma thérapeutique : produits, indications. Actualisation 2012.
22. Haute Autorité de Santé. OCTAPLASLG (protéines plasmatiques humaines), médicament dérivé du sang. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.
23. Niemi TT, Miyashita R, Yamakage M. Colloid solutions: a clinical update. *J Anesth.* déc 2010.
24. Lee G, Arepally GM. Anticoagulation techniques in apheresis: from heparin to citrate and beyond. *J Clin Apheresis.* 2012.
25. Golsorkhi M, Azarfar A, Abdipour A. Vascular access in therapeutic apheresis: One size does not fit all. *Ther Apher Dial.* 2022.
26. Ipe TS, Marques MB. Vascular access for therapeutic plasma exchange. *Transfusion (Paris).* 2018.
27. Guyatt GH et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 24 avr 2008.
28. Hebibi H et al. Non-tolerability of double-filtration plasmapheresis in antibody-incompatible kidney transplant candidates. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab.* mars 2015.
29. Connelly-Smith L et al. Choosing Wisely for apheresis. *J Clin Apheresis.* oct 2018.
30. Wan SS et al. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation.* avr 2018.
31. Kirubakaran MG et al. A controlled trial of plasmapheresis in the treatment of renal allograft rejection. *Transplantation.* août 1981.
32. Blake P, Sutton D, Cardella CJ. Plasma exchange in acute renal transplant rejection. *Prog Clin Biol Res.* 1990.
33. Bonomini V et al. Effects of plasmapheresis in renal transplant rejection. A controlled study. *Trans - Am Soc Artif Intern Organs.* 1985.
34. Allen NH et al. Plasma exchange in acute renal allograft rejection. A controlled trial.

Transplantation. mai 1983.

35. Böhmig GA et al. Immunoabsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* janv 2007.

36. Abe T et al. The Japanese Society for Apheresis clinical practice guideline for therapeutic apheresis. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther.* déc 2021.

37. Tanabe K. Double-filtration plasmapheresis. *Transplantation.* 27 déc 2007.

VU

NANCY, le **23 octobre 2023**  
Le Président de Thèse

NANCY, le **23 octobre 2023**  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur FLAHAUT Adrien**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **13275 C**

NANCY, le **27 octobre 2023**

La Présidente de l'Université de Lorraine

**Madame Hélène BOULANGER**



---

## RESUME DE LA THESE

**Objectif :** Décrire les complications liées aux abords vasculaires, chez les patients ayant bénéficié de plasmaphérèse, pour des indications néphrologiques, parmi les centres de référence du Grand-Est entre juin 2020 et juin 2022, après avoir constaté la survenue de nombreuses thromboses de fistule artério-veineuse lors de leur utilisation en aphérèse thérapeutique.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude épidémiologique, descriptive, rétrospective, multicentrique (CHU de Nancy et de Reims). Nous avons inclus tous les patients bénéficiant de plasmaphérèse, pour une indication néphrologique uniquement, entre juin 2020 et juin 2022. Ces patients étaient ensuite classés en deux groupes selon la technique utilisée pour effectuer la plasmaphérèse (groupe *Double Filtration PlasmaPheresis* : DFPP et groupe échange plasmatique : EP ou immunoadsorption : IA). Les caractéristiques clinico-biologiques, du patient au début du traitement, des séances, et la survenue d'effets secondaires éventuels étaient ensuite recueillis. Le critère de jugement principal était un critère composite regroupant la survenue d'une thrombose de l'abord et/ou du circuit de circulation extracorporelle.

**Résultats :** Au total, 46 patients ont été inclus dans ce travail, ce qui représentait 324 séances de plasmaphérèses (174 séances en DFPP, 150 séances en EP simple/IA). Les deux groupes étaient globalement comparables, même si les patients du groupe DFPP bénéficiaient de plus de séances, étaient plus souvent anticoagulés par héparine non fractionnée, et bénéficiaient d'un volume plasmatique traité plus important que dans le groupe EP/IA ( $p < 0.001$ ).

Le critère de jugement principal survenait lors de 11 séances dans le groupe DFPP, contre 3 séances dans le groupe EP/IA. Après 8 séances, la moitié des patients du groupe DFPP avaient thrombosé leur abord et/ou coagulé le circuit contre seulement 10% des patients du groupe EP/IA ( $p = 0.0049$ ).

**Conclusion :** L'utilisation de la DFPP semblait statistiquement associée à la survenue de thrombose de l'abord vasculaire ou du circuit de circulation extracorporelle dans notre cohorte. Une attention particulière à la perméabilité de l'abord doit être portée en cas du choix de cette modalité technique pour effectuer les plasmaphérèses, d'autant plus que les données étayant son efficacité sont encore limitées.

---

**MOTS CLEFS :** Aphérèse thérapeutique, plasmaphérèse, échange plasmatique, complications des abords vasculaires, fistule artério-veineuse, cathéter veineux central, néphrologie.

---

**TITRE EN ANGLAIS:** Vascular Access Complications for Therapeutic Apheresis in Nephrology (VACTANe Study)

---

**THESE: MEDECINE SPECIALISEE, NÉPHROLOGIE, ANNEE 2023.**

---

**INTITULE ET ADRESSE :**

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9 Avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex