

Gardons notre sang froid... Mais
pas trop !

FIERAIN Alexane doctorant med 23
Supervision Dr Guillen M , maître de stage médecine interne

Plan

1. Cas clinique : non repris online
2. Cryoglobulinémies (mixtes)
 - 2.1. Définition et épidémiologie
 - 2.2. Classification
 - 2.3. Ethiopathogénie
 - 2.4. Manifestations cliniques
 - 2.5. Diagnostic
 - 2.6. Piège principal
 - 2.7. Pronostic
 - 2.8. Modalités thérapeutiques
3. Cas clinique : non repris online
4. Agglutinines froides: autres présentations.
5. Plasmaphérèse

2.1. Cryoglobulinémie : Définition et épidémiologie

■ Définition :

- Cryoglobuline : Immunoglobulines ou mixture d'Ig et éléments du complément qui précipitent à une température $<37^{\circ}\text{C}$ et se re-dissolvent au réchauffement.
- Cryoglobulinémie : présence de cryoglobulines dans le serum ($><$ cryoglobulinemic syndrome/vasculitis/hyperviscosity)

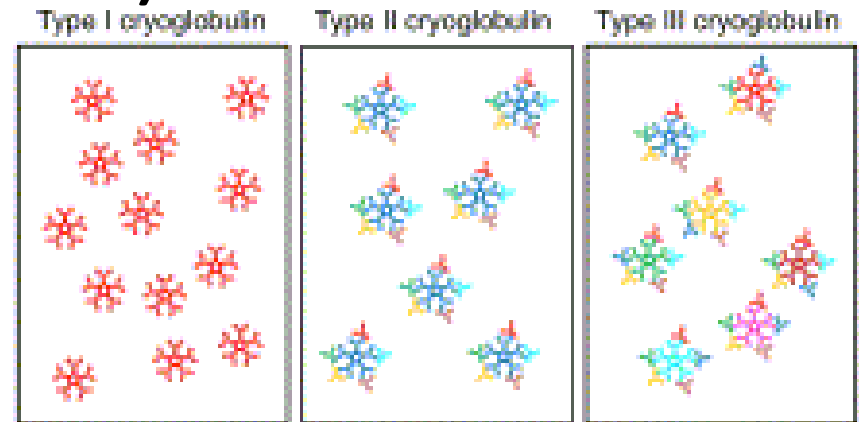
■ Prévalence : 1/100.000

- Sous-estimée : beaucoup asymptomatiques, chez patients avec inflammation/infection chronique (HIV: 15-20%, connectivites: 15-25%, HCV: 40-65% , HCV+HIV coinfection : 64%)
- Varie en fonction de la région du monde : cfr prévalence HCV (Europe du Sud > Europe du Nord et Amérique du Nord).
- Peu d'études épidémiologiques sur le sujet, avec des populations trop peu représentatives de la population générale.

■ Ratio F-H : 3:1

■ Age : 6è décade

2.2. Cryoglobulinémie : classification (Brouet's)



TYPE 1 :

- Ig monoclonale (IgM ou IgG)

TYPE 2 :

- IgM monoclonale, avec activité facteur rhumatoïde ($><$ IgG)
- IgG polyclonales

TYPE 3 :

- IgM polyclonales, certaines avec activité facteur rhumatoïde ($><$ IgG)
- IgG polyclonales

CRYO
MIXTES

Classification (suite)

TYPE 1 :

< Pathologies myéloprolifératives liées aux Ly B: Waldeström
macroglobulinémie et Myélome Multiple

➔ HYPERVISCOSITE

TYPE 2 et TYPE 3:

< Infection virales chroniques : HCV, HIV (HBV, CMV, EBV, Parvovirus B19,..)

< Maladies systémiques auto-immunes / Connectivites : Sjogren's, ...

< Essentielle

➔ Hyperactivation- hyperprolifération des Ly B ➔ expansion des Ly B
spécifiques produisant les CB

➔ VASCULITE DES PETITS/MOYENS VX PAR DEPOTS DE COMPLEXES
IMMUNS (IgG/IgM/C3/Viral mol/..) SOUS ENDOTHELIAUX +
CONSOMMATION DU COMPLEMENT (C4)

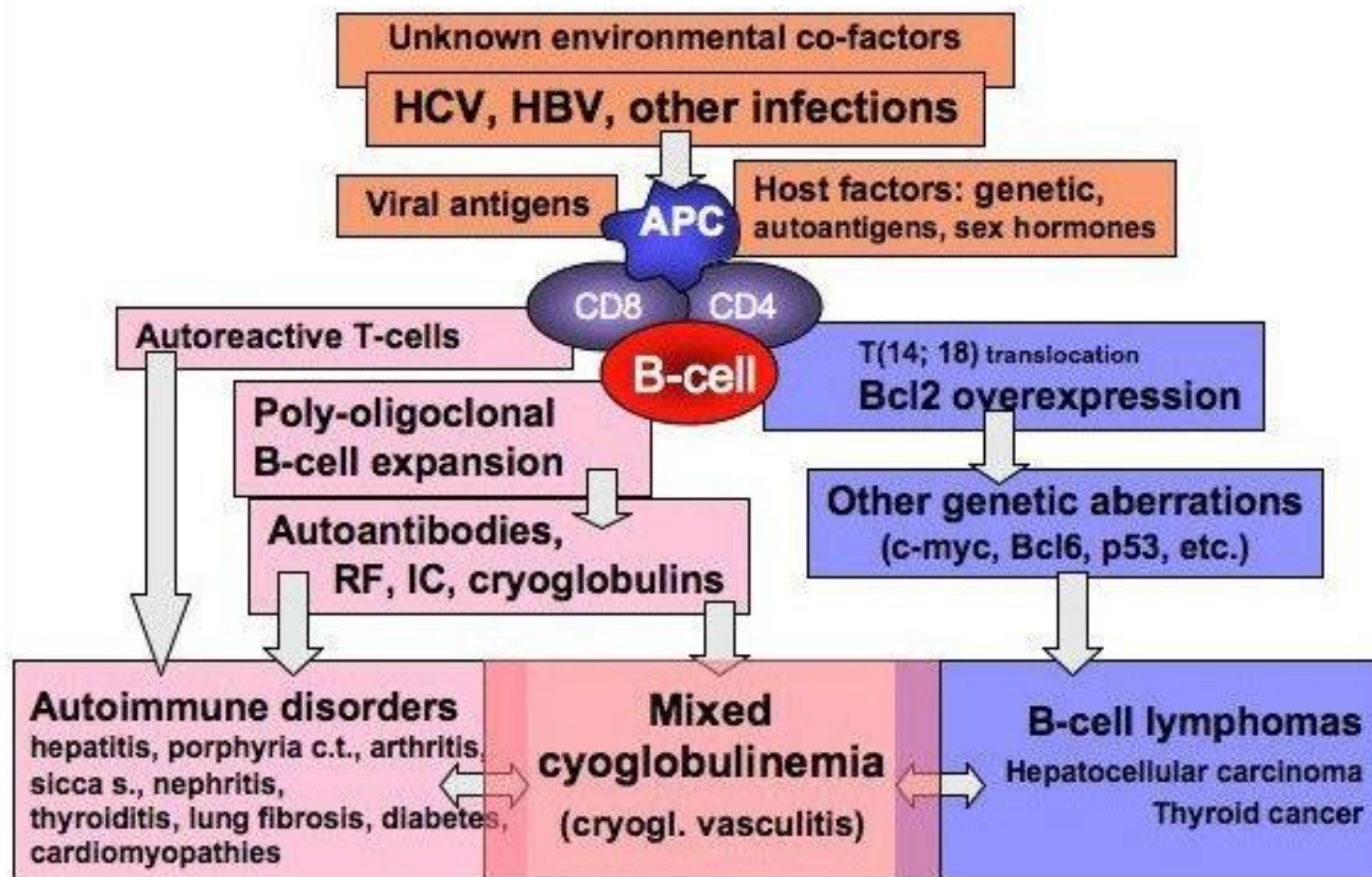
2.3. Cryo : étiopathogénie

Encore mal comprise...

Résulte d'une interaction entre une prédisposition polygénique de l'hôte et des triggers environnementaux avec association de 3 facteurs :

- Stimulation immunologique chronique/ prolifération lymphoïde
- Formation de complexes immuns entre cryoglobulines et leur cible antigénique
- Clearance insuffisante des cryoglobulines et/ou leur complexes immuns

ETIOPATHOGENESIS OF MIXED CRYOGLOBULINEMIA



2.4. Cryoglobulinémie mixte : manifestations cliniques

- Tendance : Poussées-rémissions non prédictibles
- Exacerbations lors d'expositions au froid
- Généraux : « Meltzer's triad » :
 - purpura palpable/vasculaire
 - arthralgies
 - faiblesse/fatigue
- Neurologiques : < atteinte vasa-vasorum / vx epineuraux
 - Neuropathie périphérique -> Troubles sensitifs, faiblesse
 - Exacerbations nocturnes possibles.
 - EMG pathologique (démyélinisation)

Manifestations cliniques : suite

- Musculo-squelettiques :

- Myalgies
 - Arthralgies
- Surtout : MCP, IPP, genoux et chevilles

- Cutanées :

- Macules érythémateuses -> papules purpuriques, prédominance déclive (aussi : tête, cou, muqueuses)
- Ulcères / nécrose
- Moins fréquent : phénomène de Raynaud, livedo reticularis, acrocyanose (>< type 1)
- Possibles anomalies morphologiques de la vascularisation du lit de l'ongle : tortuosité et élargissement des capillaires (-> capillaroscopie)

< vasculite + co-facteurs : insuffisance veineuse chronique, stress physique, station debout prolongée, climat humide et chaud. Timing préférentiel : fin d'après-midi.



Manifestations cliniques : suite

- Rénales :
 - Glomérulonéphrite membrano-proliférative < dépôts de complexes immuns sous-endothéliaux et/ou intra-luminaux (granuleux et/ou amorphes – « fingerprint » en ME)
 - Protéinurie
 - Hématurie microscopique
 - Rarement : syndrome néphrotique ou néphritique, IRA

- Pulmonaires :
 - Pathologie des bronchioles/alvéoles, avec troubles des échanges gazeux → dyspnée, toux, pleurésie.
 - Rarement : BOOP (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia), hémorragie alvéolaire.

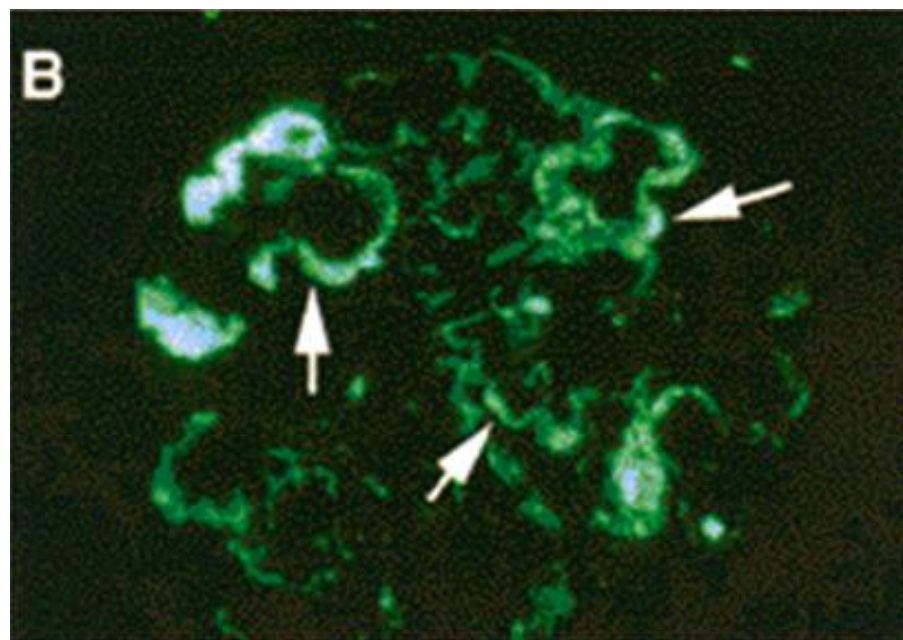
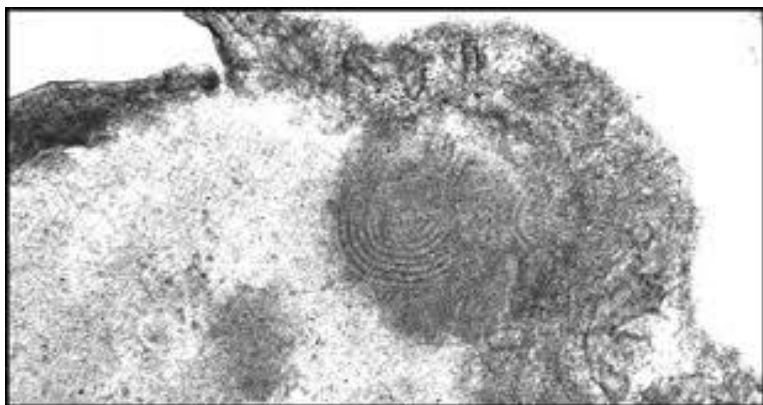


Table 2: Demographic, clinico-serological and virological features of 250 mixed cryoglobulinemia (MC) patients*.

Clinical features	
Age at disease onset, mean $\pm$ SD yrs (range)	54 $\pm$ 13 (29–72)
Female/Male ratio	3
Disease duration, mean $\pm$ SD years (range)	12 $\pm$ 10 (1–40)
Purpura	98%
Weakness	98%
Arthralgias	91%
Arthritis (non-erosive)	8%
Raynaud's phenomenon	32%
Sicca syndrome	51%
Peripheral neuropathy	81%
Renal involvement**	31%
Liver involvement	73%
B-cell non-Hodgkin's lymphoma	11%
Hepatocellular carcinoma	3%
Cryocrit, mean $\pm$ SD %	4.4 $\pm$ 12
Type II/type III mixed cryoglobulins	2/1
C3, mean $\pm$ SD mg/dl (normal 60–130)	93 $\pm$ 30
C4, mean $\pm$ SD mg/dl (normal 20–55)	10 $\pm$ 12
Antinuclear antibodies	30%
Antimitochondrial antibodies	9%
Anti-smooth muscle antibodies	18%
Anti-extractable nuclear antigen antibodies	8%
anti-HCV Ab $\pm$ HCV RNA, %	92%
Anti-HBV antibodies	32%
HBsAg	1%

2.5. Cryoglobulinémies : diagnostic

= Tableau clinique + anomalies biologiques

Critères Biologiques :

- **Cryocrit** = % cryoprécipité par rapport au volume total de serum (Type 2 : 2-7%, Type 3 : 1-3%)
- Taux de cryoglobulines :
 - Population normale : < 80 mcg/dl
 - Cryo mixte : 1-5 mg/dl
 - Rq : artefacts < cryprécipitation : pseudoleucocytose et pseudothrombocytose
- Chute du complément :
 - C1q, C2, **C4**, CH50 (total hemolytic complement)
 - **C3 : NORMAL**
- Réactifs de phase aigue : CRP et VS augmentées
- Hypergammaglobulinémie
- RF, FAN (e.g. smooth muscle, parietal cell, thyroglobulin, microsomal, U1 ribonucleoprotein, Sm, Ro, La, mitochondrial, phospholipid, neutrophil cytoplasmic)
- Sérologies virales

Méthode :

1. Phase pré-analytique :

- Récolte du sang dans des tubes pré-chauffés à 37°C
- Transport du sang à température de 37°C
- Coagulation du sang pendant > 1h à 37°C
- Centrifugation à 37°C



Day 0 7 centrifugation
+4°C

2. Phase analytique :

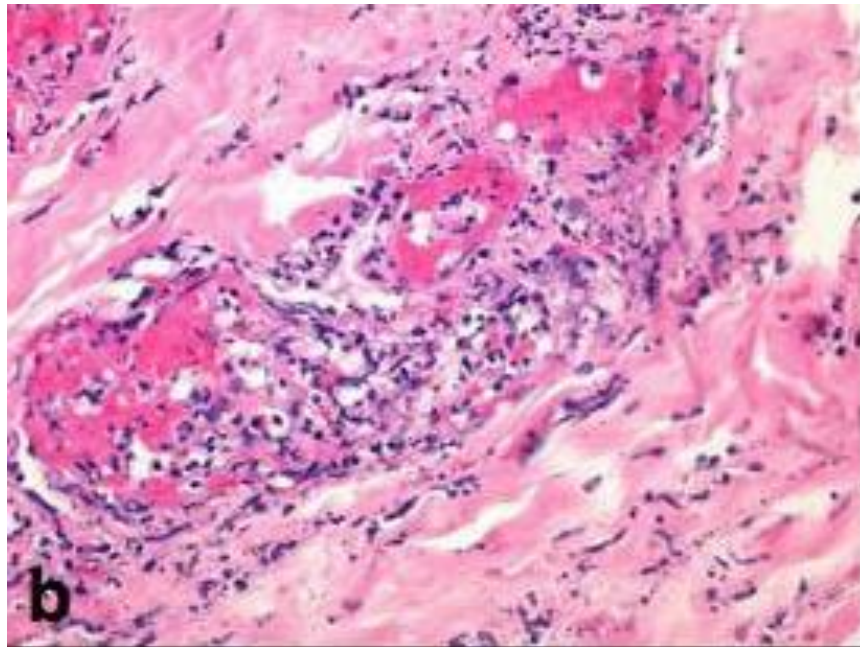
- Conservation du serum en deux échantillons à 4°C pendant 3-7 jours
- Observation visuelle directe du cryoprécipité (subjectif-> par 2 pers)
- Réchauffement d'un des 2 échantillons à 37°C afin d'observer sa re-dissolution
- Lavage de l'autre échantillon, à 4°C, afin d'y réaliser le typage

3. Phase de typage :

- Détermination de la composition en Ig par immuno-fixation (ou immuno-électrophorèse)
- Quantification de la fraction de cryoprécipitation
 - Wintrobe tubes (gradués) -> cryocrit
 - Total protein content
 - Total Ig content (per isotype)

Critères Histologiques :

- < biopsie cutanée d'une lésion récente
- Leukocytoclastic vasculitis :
 - fibrinoid necrosis
 - desintegrated neutrophil permeation of the vessel wall



Cryoglobulin detection

The patient must be positive for serum cryoglobulins in at least 2 determinations at ≥ 12 week interval

Questionnaire item

- Do you remember one or more episodes of small red spots on your skin particularly involving the lower limbs?
- Have you ever had red spots on your lower extremities which leave a brownish colour after their disappearance?
- Has a doctor ever told you that you have viral hepatitis?

2 out of 3 items positive

Clinical item*

- Constitutional symptoms
- Articular involvement
- Vascular involvement
- Neurological involvement

3 out of 4 items positive
(present or past)

Laboratory item

- Low serum C4
- Rheumatoid factor positive
- Presence of serum M-protein

2 out of 3 items positive
(present)

Satisfied if at least 2 of the 3 items (questionnaire, clinical, laboratory) are positive

Table 3: Proposed criteria for the classification of mixed cryoglobulinemia (MC) patients.

Criteria	Serological	Pathological	Clinical
major	mixed cryoglobulins low C4	leukocytoclastic vasculitis	purpura
minor	rheumatoid factor + HCV + HBV +	clonal B-cell infiltrates (liver and/or bone marrow)	chronic hepatitis MPGN peripheral neuropathy skin ulcers
definite mixed cryoglobulinemia syndrome:			
a) serum mixed cryoglobulins ($\pm$ low C4) + purpura + leukocytoclastic vasculitis			
b) serum mixed cryoglobulins ($\pm$ low C4)+ 2 minor clinical symptoms + 2 minor serological/pathological findings			
essential or secondary mixed cryoglobulinemia:			
absence or presence of well-known disorders (infectious, immunological or neoplastic)			

HCV+ or HBV+: markers of hepatitis C virus or hepatitis B virus infection (anti-HCV $\pm$ HCV RNA; HBV DNA or HBsAg); MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis.

Table 4: Clinico-diagnostic assessment of mixed cryoglobulinemia (MC) syndrome

Clinical and serological work-up at patient's first evaluation

- past clinical history, physical examination
 - chest x-ray, EKG, abdominal US, blood chemistry & urinalysis
 - cryoglobulin detection and characterization (see Tab. 1)
 - RF, C3–C4, ANA, anti-ENA, ANCA, ASMA, AMA, anti-LKMI, others auto-Ab
 - virological markers: HCV (genotyping), HBV, others
 - evaluate possible comorbidities (cardiovascular, endocrine/metabolic, etc.)
 - MC classification (definite, essential, secondary): see Tab. 3
-

Diagnosis & monitoring of major MC complications

- chronic hepatitis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma: monitoring (every 6–12 month) of ALT, AP & liver US (biopsy, CT scan)
 - glomerulonephritis: monitoring of urinalysis & serum creatinine (kidney US, biopsy)
 - peripheral neuropathy: clinical monitoring, EMG
 - skin ulcers: exclusion of vascular comorbidities (A-V Doppler evaluation)
 - sicca syndrome: differential diagnosis with primary SS (see Fig. 7)
 - arthritis: differential diagnosis with RA (see Fig. 7)
 - thyroid involvement: hormones, auto-Ab, neck US, fine-needle aspiration
 - B-cell lymphoma: clinical monitoring, bone marrow/lymph node biopsies, total body CT scan
-

Abbreviations: F: rheumatoid factor; ANA: antinuclear antibodies; anti-ENA: anti-extractable nuclear antigen antibodies; AMA: antimitochondrial antibodies; ASMA: anti-smooth muscle antibodies; anti-LKMI: anti-liver/kidney microsome type I antibodies; ALT: alanine aminotransferase; AP: alkaline phosphatase; US: ultrasonography; CT: computed tomography; EMG: electromyography; RA: rheumatoid arthritis; SS: Sjögren's syndrome

2.6. Cryoglobulinémie mixte : Piège principal

Néoplasie sous-jacente : Lymphome B non Hodgkinien

- = MLDUS : Monotypic lymphoproliferative disorder of undetermined significance
- <5-10% à 10 ans
- Caractéristiques biologiques : Soudaines
 - Diminution ou disparition des CB et RF dans le serum
 - Augmentation du C4

➔ CB = témoin pré-néoplasique ?

➔ MONITORING BIOLOGIQUE !

2.7. Cryoglobulinémie mixte : pronostic

- Survie : 20 à 80% à 10 ans
- Dépend essentiellement de :
 - Age
 - Genre
 - Sévérité de l'atteinte (multi-)organique
 - Lymphome et autres désordres lympho/myéloprolifératifs
 - Réponse au traitement immunosuppresseur/-modulateur

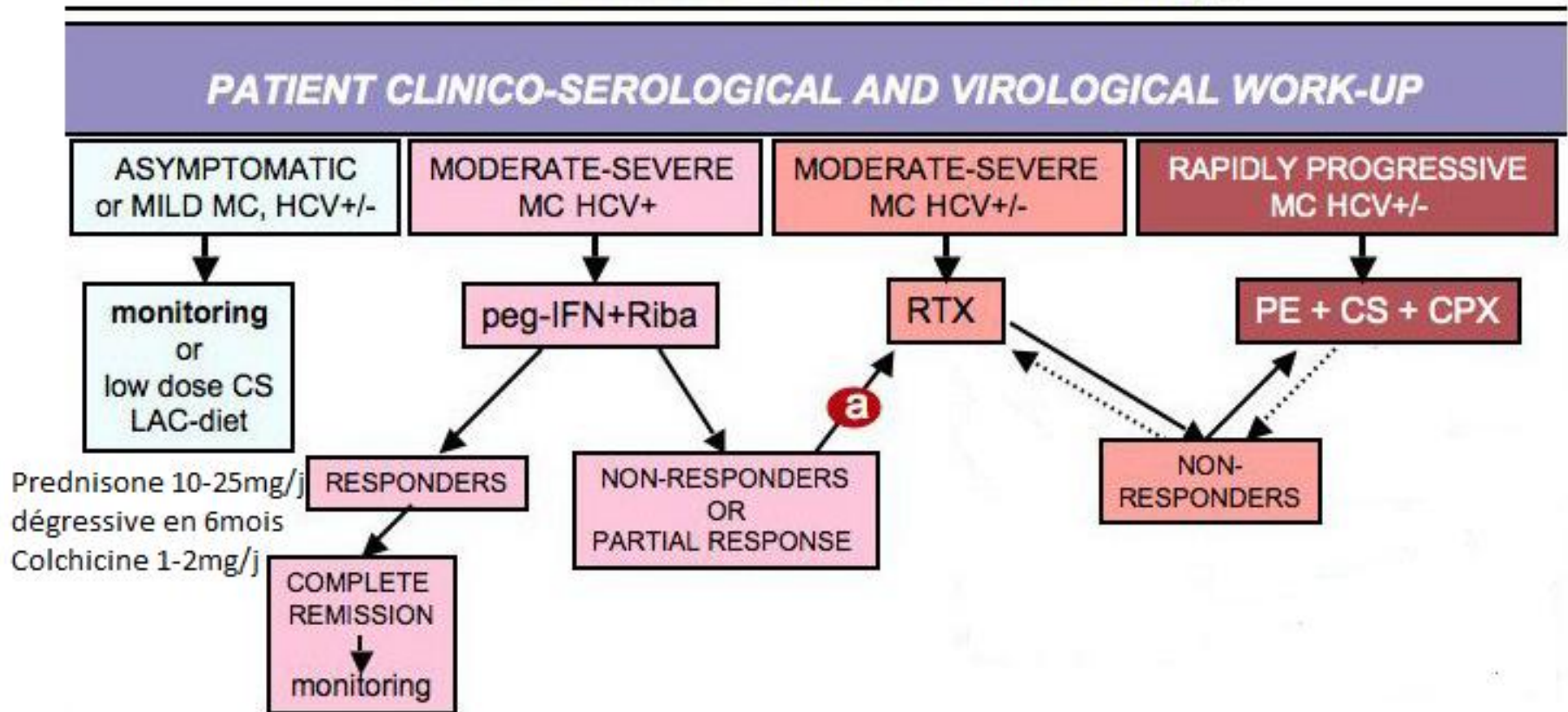
- Mortalité : causes principales:
 - Infections
 - IRT
 - IHT
 - Maladies cardiovasculaires
 - Tumeurs (e.g.hépatocarcinome, surtout lié à HCV / Syndr lympho/myéloprolifératifs)
 - Neuropathies

2.8. Cryoglobulinémies : modalités thérapeutiques

- Principes généraux : Association de
 - Thérapie immunosuppressive initiale :
 - Glucocorticoïdes (cure courte)
 - Avec : Cyclophosphamide OU Rituximab
 - Et en plus, pour certains : Plasmaphérèse (if life-threatening/hyperviscosity)
 - Traitement de la maladie sous-jacente
 - Ex : traitement anti-viral si HCV
 - chimiothérapie si syndrome lympho/myéloprolifératif
- Choix ? Selon la clinique, adaptée au cas par cas
- Ne pas oublier : prophylaxie anti-microbienne adaptée (vaccination, AB>< pneumocystis)

2.8. Cryoglobulinémies : modalités thérapeutiques

THERAPEUTIC STRATEGIES OF MIXED CRYOGLOBULINEMIA SYNDROME (3)



Rituximab

- Ac monoclonal anti-CD20
- Meilleure réponse
- Plus grande efficacité (rémission)
- ES :
 - infections sévères -> vaccination adéquate pour l'âge, prophylaxie anti-Pneumocystis (attention surtout chez patients avec IS iatrogène, comme les transplantés)
 - Flambée virale -> screening HBV et HIV
 - Bradycardie, Etc.
 - Réactions anaphylactique-like lors de l'infusion : prémédication : 100g méthylprednisolone + 1000mg acetaminophene + 50mg diphenhydramine
- Doses : différents schémas possibles
 - 4 infusions de 375mg/m² à 1 semaine d'intervalle chacun (J0-J7-J14-J21)
 - 2 infusions de 1000 mg séparées par 2 semaines d'intervalle (J0 et J14)
 - 4 infusions de 375mg/m² à 1 semaine d'intervalle chacun (J0-J7-J14-J21), suivies de 2 doses additionnelles à J 49 et J77
- *Etude française* (French multicenter CryoVas survey) : échantillon : 48% de essentielles (22% lymphoprolifératif/ 30%pb rhumato) -> réponse clinique complète : Rtx + GC > GC alone / GC + CYP MAIS plus d'infections sévères avec RTX et mortalité +/- pareille

Cyclophosphamide :

- si Rtx pas disponible, pas toléré ou non efficace
- Associé à plasma classiquement
- 2mg/kg/j pdt 2-4mois
- Ajustement doses selon GFR

Plasmaphérèse

- Indications :
 - Hyperviscosité symptomatique
 - Croglobulinémies agressives mettant la vie du patient en danger
 - GN rapidement progressive nécessitant Hdial en urgence (en association avec IS et DES LE DEBUT, sinon résultats moins significatifs)
- Toujours associée à un traitement IS (éviter production en parallèle de la clearance / évite effet rebond)
- Schéma :
 - 10 à 14 sessions journalières
 - OU 2 à 3/semaine pendant 2 à 3 semaines
- Fluide de remplacement : préférence pour une solution avec 5% d'albumine, PRECHAUFFE
 - Exception : PBR récente / R hémorragique important -> PFC

- Monitoring thérapeutique :

Selon la résolution des signes et symptômes (ex : protéinurie, ulcères cutanés,..)

PAS selon le cryocrit !

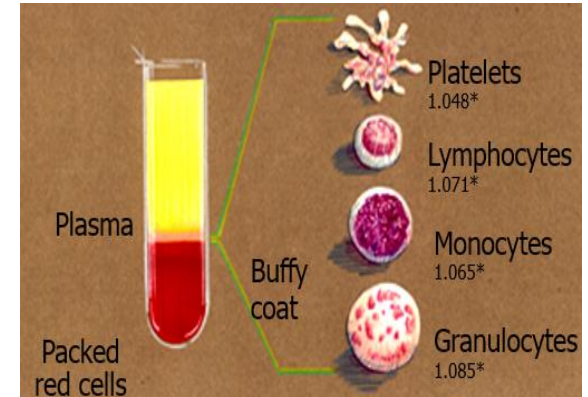
! La concentration en CB n'est PAS corrélée à la sévérité clinique de la maladie ni à la réponse thérapeutique !

1. Case Report
2. Cryoglobulinémies (mixtes)
3. Agglutinines froides
4. Plasmaphérèse
 - 4.1. Définitions
 - 4.2. Méthodes
 - 4.3. Indications
 - 4.4. Complications
 - 4.5. Mortalité

4.1. Définitions

- *Plasmaphérèse* :
 - = enlèvement automatisé et sélectif du plasma d'un patient.
 - Par centrifugation / filtration
 - A des fins thérapeutiques : enlever une molécule plasmatique pathologique
 - OU pour des dons de plasma à partir d'un donneur sain
- *Echange plasmatique* (= EP thérapeutique = Plasmaphérèse thérapeutique) :
 - = enlèvement du plasma d'un patient ET remplacement par un autre fluide
 - Plasma enlevé JAMAIS utilisé pour transfusion (< règlement FDA)
- *≠ cytophérèse* : enlever spécifiquement GB/GR/PS/cellule saine anormale

4.2. Plasmaphérèse thérapeutique : méthode



- Principe :

- Traitement extra-corporel
- But : enlever du plasma, par centrifugation/filtration continue, des molécules pathologiques
 - Ac (lignée monoclonale – auto-ac)
 - Complexes immuns
 - Paraprotéines
 - Substances de haut poids moléculaire (>15000)
 - Toxique fortement lié aux protéines plasmatiques

- Autres bénéfices :

- Décharge le SRE
- Stimule Ly (++ efficacité des thérapies cytotoxiques)

- Echange d'1 volume de plasma = 60% macromolécules plasmatiques (75% si 1,4 volume plasmatique)
- Estimation du volume plasmatique adulte :

$$0,07 \times \text{poids (kg)} \times (1 - \text{Htc})$$

- Temps de procédure // volume d'échange : 1 vol plasmatique échangé en 1,5-2H

- Molécules retirées dans notre cas :

- IgM (75% intra-vasc -> réduction rapide via PE)
- IgG (45% intra-vasc + en 48h : 40% pré-EP renouvelés et possible rebound effect -> échanges ++ et IS// indispensables)
- Complexes immuns
- Equilibration EV->IV : 1-2%/h → 5 échanges à 7-10j d'intervalle pr retirer environ 90% des Ig

- Accès veineux : KT VC (2voies) ou 2 VP larges et durables (1>2 : flux, complications)
- Anticoagulation : Citrate / Heparine / Heparine + Citrate
- Ig PE : recommandations actuelles :
 - 5 procédures à un rythme de 1 à 1,5 échanges plasmatiques tous les 2-3j
- Dosages et monitoring labo :
 - COFO
 - Taux Ig
 - Iono
 - Coag
 - Electrophorèse des protéines plasmatiques

Alteration in Blood Constituents after a one PV Exchange

<i>Constituent</i>	<i>Decrease</i>	<i>Recovery-48hrs</i>
Clotting factors	25 – 50%	80 – 100%
Fibrinogen	63%	65%
<u>Immunoglobulins</u>	63%	45%
<u>Paraproteins</u>	20 – 30%	Variable %
Liver Enzymes	55 – 60%	100%
<u>Bilirubin</u>	45%	100%
C3	63%	60 – 100%
Platelets	25 – 30%*	75 – 100%

* Apheresis instrument dependent

- Fluides utilisés pour l'échange :
 - Colloïdes (5%albumine) :
 - Déplétion Ig et facteur des coagulation
 - Diminution des réactions anaphylactiques
 - Cristalloïdes
 - Hyperviscosité
 - Mélange des deux :
 - majorité des cas
 - Ratio : 60-80% colloïde et 20-40% cristalloïde
 - PFC : rares indications (PTT-PTT SHU- MAT)
 - >> Complications : Réactions anaphylactoïdes, TRALI, infections, paresthésies/crampes<Citrate
 - Pas de déplétion Ig et CF

4.3. Indications

- Choix de TPE : principe généraux :

Il faut que la molécule à retirer soit :

- Ait un haut poids moléculaire -> HD / HDF non efficaces
- Ait un T1/2 suffisamment long -> clairance extra-corporelle plus rapide que l'endogène
Ex : IgG : 21jours
- Soit hautement toxique et/ou résistante aux thérapies conventionnelles

ASFA recommendations

TABLE I. Indications for Therapeutic Apheresis—ASFA 2010 Categories^a

Category	Description
I	Disorders for which apheresis is accepted as first-line therapy, either as a primary standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment. [Example: plasma exchange in Guillain-Barré syndrome as first-line standalone therapy; plasma exchange in myasthenia gravis as first-line in conjunction with immunosuppression and cholinesterase inhibition].
II	Disorders for which apheresis is accepted as second-line therapy, either as a standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment. [Example: plasma exchange as standalone secondary treatment for acute disseminated encephalomyelitis after high-dose IV corticosteroid failure; extracorporeal photopheresis added to corticosteroids for unresponsive chronic graft-versus-host disease]
III	Optimum role of apheresis therapy is not established. Decision making should be individualized. [Example: extracorporeal photopheresis for nephrogenic systemic fibrosis; plasma exchange in patients with sepsis and multiorgan failure].
IV	Disorders in which published evidence demonstrates or suggests apheresis to be ineffective or harmful. IRB approval is desirable if apheresis treatment is undertaken in these circumstances. [Example: plasma exchange for active rheumatoid arthritis].

^aThe description of the ASFA categories have been amended and simplified in comparison to the Third and Fourth Edition of the Special Issue [1,16]. Category P, which was introduced in the Fourth Edition, has been eliminated.

En ce qui nous concerne :

Autoimmune hemolytic anemia: warm autoimmune hemolytic anemia; cold agglutinin disease	Warm autoimmune hemolytic anemia	TPE	III	2C
	Cold agglutinin disease (life threatening)	TPE	II	2C
Cryoglobulinemia	Severe/symptomatic	TPE	I	1B
	Secondary to Hepatitis C virus	IA	II	2B

4.4. Complications :

- Dépendent essentiellement de :
 - EG patient
 - Nombre d'échanges plasmatiques
 - Le fluide de remplacement
 - Accès veineux
- HYPOTENSION
 - < diminution du volume IV (+/- 200mL cst / <15% TBV)
 - < hypoCa++ < citrate
 - R/
 - Trend
 - Infusion supplémentaire de liquide de remplacement/bolus
 - Ralentir la procédure
 - Augmenter retour
 - Monitoriser TA pendant (par 15')

- DYS-PNEE
 - < TRALI (si PFC)
 - < OAP (surcharge volémique)
 - < EP / EG : RARE
 - < Bronchospasme allergique (si PFC -> anti-H1 +/- adré +/- GC / rarement albumine (si // IEC) -> changer d'albumine)
 - < bioincompatibilité membranaire complément-médiée / hypersensibilité à l'oxyde d'éthylène utilisé comme stérilisant de membrane
- TRALI (Tranfusion Related Lung Injury)
 - < Infusion d'Ac anti-HLA classe I ou II OU Ac anti-neutrophiles d'un donneur de plasma
 - Agglutination de GB dans la circulation pulmonaire -> OP non cardiogénique + dyspnée aigüe, hypotension, cyanose,..
 - Dans les 6h suivant l'administration du PFC
 - R/ supportif
 - Mortalité : 10-15%

- HYPOCALCEMIE < CITRATE

- Se lie au Ca^{++} ionisé plasmatique -> chute
- Paresthésies/engourdissement péri-oral et/ou distal
+ grave : tétanie, prolongation QT, arythmies
- Monitoring ECG et biologique (Ca^{++} ionisé), surtout chez patients à risque (hypersensibilité au citrate / p+ altérés cognitivement et pédiatriques)
- Prophylaxie et R/ : 1 ampoule 10 ml de chlorure/gluconate de Ca^{++} IV
15' post début PE, répété si >1h de PE
! IV lente : R contractures musculaires involontaires

- ALCALOSE METABOLIQUE < CITRATE

- Si IR concomittante
- < métabolisme du citrate : production de HCO_3^- et excrétion defect
- R/ DY

- ANOMALIES DE LA COAGULATION

- < utilisation de colloïde / cristalloïdes -> diminution non substituée de facteurs de coagulation
- Par échange plasmatique : PTT  30%, INR doublé.
- Retour à la normale endéans les 4h
- Monitoring coag, surtout si échanges multiples et rapprochés
- Penser à remplacer 1L de fluide par PFC si troubles de la coagulation et/ou risques de saignement importants (ex :post-PBR)

- INFECTIONS

Si no PFC

- <  complément et Ig -> théoriquement : R plus élevé
- MAIS : R < IS, plus que PE
- Monitoring IgG si schéma PE agressif : doit être > 500 mg/dl
- Si <500 mg/dl : R/ IVIG 100-400 mg/kg

Si PFC

- R de transmission virale (1 PVE < 10-15U PFC < 10-15 donneurs ≠ !)
- Prophylaxie vaccination anti-HBV si nombreux échanges et p+ à risque

- REACTIONS ANAPHYLACTIQUES < PFC
 - Majeure cause de mortalité < plasmaphérèse
 - 21% des patients
 - Fièvre, hypoTA, urticaire, wheezing
 - Rarement : collapsus
 - < p+ avec déficit en IgA < auto-Ac anti-IgA, qui réagit avec IgA du donneur -> idéalement : PFC de donneur déficitaire en IgA → pratiquement quasi infaisable → utilisation d'autres fluides de remplacement
 - R/ habituel (adré etc)
- REACTIONS ALLERGIQUES (urticariennes uniquement)
 - R/ stop PE et observation et/ou diphenhydramine

- HYPOKALIEMIE
 - < remplacement par albumine
 - Provoque dilution ->  25% en post-PE
 - Risque : arythmies
 - R/ 4 mEq K⁺ /L d'albumine
- ENLEVEMENT INVOLONTAIRE DE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX AUTRE
 - Surtout les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques
 - ! Cyclophosphamide et azathioprine, Rituximab (pas GC)
 - Les administrer APRES PE

- DYSFONCTIONS DE KT
 - Infection
 - douleur
 - dommages nerveux
 - thrombose
 - Perforation
 - Hématomes < dissection
 - Fistules AV
 - Vérifier positionnement du KT (et fonctionnement)

- PROBLEMES < PRISE D IEC
 - Flush, hypoTA, crampes abdominales (/ autres S abdo)
 - Si albumine + IEC dans les 24-30h précédant le PE
 - Cause peu claire. Rôle de la kinin ?
 - R/ ne pas prendre les IEC dans les 24h précédent si toléré et/ou changer de lot d'albumine (≠ [kinin])

4.5. Mortalité

- 0,03 à 0,05%
- Surtout : complications cardiaques (arythmies) et pulmonaires (PFC>ô)
- Autres :
 - Réaction anaphylactique
 - Complications vasculaires
 - Hépatite
 - Sepsis
 - Thromboses

Discussion

Descriptive analysis :

- PE accepté comme R/ de CBM
- MAIS : Pas de large Multicenter RCT prouvant sa plus grande efficacité vs placebo ou vs ô IS