

Les accès vasculaires dans l'immuno-modulation par apherèse

B. Branger

Département médecine interne et néphrologie, CHU de Nîmes

Résumé • Summary

Nous présentons notre expérience d'accès vasculaire dans l'immuno-modulation basée sur dix-neuf ans d'aphérèse thérapeutique totalisant 2538 séances chez 142 patients différents.

Ces patients sont répartis suivant six groupes selon d'une part le type de voie d'accès vasculaire, d'autre part suivant le nombre de séances réalisées: se répartissent ainsi le groupe I moins de 5 séances sur cathéter fémoral, groupe II moins de 5 séances sur cathéter sous-clavier, groupe III 6 à 21 séances sur cathéter sous-clavier, groupe IV 6 à 21 séances sous cathéter jugulaire interne, groupe V plus de 21 séances sous plus de trois mois de traitement sous cathéter jugulaire interne tunnelisé, groupe VI fistule artérioveineuse.

Pour chacun de ces patients le nombre d'effets secondaires: infection, dysfonction, coagulation, sont notés. Les résultats se répartissent comme suit:

	Groupe I	Groupe II	Groupe III	Groupe IV	Groupe V	Groupe VI
Nombre de patients	51	25	32	15	13	14
Age moyen	52	50	50	47	47	46
Nombre moyen de séances par patient	3,5	4,7	17	18	58	42
Nombre d'événements indésirables rapportés	8	4	14	3	8	12

L'ensemble de ces données est discuté et permet de conclure à la grande tolérance des cathéters jugulaires internes tunnelisés qui dans leur utilisation à moyen terme ont très peu de complication d'ordre infectieux, par contre ces complications deviennent plus fréquentes sur l'utilisation à long terme, mais restent en deçà des complications de thromboses observées sur les fistules artérioveineuses.

Mots clés: Accès vasculaire – Apherèse – Cathéter – Complications.

Since 1982, we realized 2538 apheresis sessions in 142 different patients. We analyzed the vascular access of these patients.

According to the estimate number of sessions we divided this population in 6 groups: group I: less than 5 sessions = femoral vein catheter, group II: subclavian vein catheter less than 5 sessions; group III: 6 to 21 sessions with same catheter, group IV: internal jugular vein catheter (IJVC) for same session number, group V: patients on IJVC undergo more than 21 session or treated during more than 3 months, groupe VI long term treated patients with arterio-venous fistula.

We analyse the number of patients in each groups, the mean number of session and the absolute number of recorded adverse events such as local or systemic infection, clotting, catheter dysfunction.

Résultats are as follow:

	Group I	Group II	Group III	Group IV	Group V	Group VI
Patients nb	51	25	32	15	13	14
Age	52	50	50	47	47	46
Session nb/patients (mean)	3,5	4,7	17	18	58	42
Event nb	8	4	14	3	8	12

Our study shows clearly the advantage of IJVC compared to either subclavian way in middle duration apheresis as in long term when compared to arterio venous fistula.

Key words: Apheresis – Central venous catheter – Internal jugular vein.

L'accès veineux pour hémodialyse ou aphérèse thérapeutique a toujours été un point crucial dans le développement des techniques d'épuration extra-rénale.¹

Nous avons développé depuis 1982 une technique d'aphérèse thérapeutique par filtration dont l'indication recouvre les indications habituellement reconnues dans le Registre français d'échange plasmatique² et dans la littérature internationale.³ Le Registre français d'aphérèse indique que dans 70% des séances la veine périphérique est l'abord vasculaire, les voies veineuses centrales concernent 19,4% et les fistules artérioveineuses 8,7% des patients,² mais aucune analyse détaillée en rapport avec la voie veineuse n'est donnée, pas plus que dans d'autres publications. C'est la raison pour laquelle nous avons analysé nos résultats. Le choix de la filtration était naturel pour notre spécialité néphrologique, corroboré par les travaux de Gurland⁴ faisant état de la même efficacité de cette technique comparée à la centrifugation.

Notre choix a été volontairement celui d'un système de cathéter unique avec double pompe basé sur les travaux préliminaires de l'école belge⁵ qui potentiellement permettait de limiter le traumatisme veineux et donc limiter en conséquence le risque infectieux ainsi que le risque de thrombose des veines habitées par le cathéter. Ce choix systématique d'un système à aiguille unique a donc imposé la nécessité d'un cathéter de diamètre important afin d'éviter le plus possible les phénomènes de recirculation.⁶

Dans ce travail nous présentons notre expérience acquise depuis 1982 sur plus de 2500 séances d'hémaphérèse réalisées chez 142 patients différents dont certains ont pu être traités pendant plus de sept ans par ce moyen.

Matériel et méthode

L'enquête rétrospective a été réalisée sur les dossiers des patients ainsi qu'un fichier sur base Excel tenu en temps réel conjointement avec la tenue des fiches adressées par Minitel au centre de recueil national du Registre national d'hémaphérèse de la Société française d'hémaphérèse. Les éléments suivants ont été retenus : âge du patient, sexe, poids, pathologie impliquant le traitement par aphérèse thérapeutique, les traitements associés notamment corticoïdes, les effets secondaires observés pendant la période de traitement : infection, thrombose, dysfonctionnement du circuit notamment hémolyse par débit insuffisant, enfin dysfonctionnement en dehors des séances, thrombose des cathéters ou des fistules artérioveineuses, inflammation des orifices d'urgence ou épisodes fébriles signalés. L'infection est définie comme une culture bactérienne positive quelle que soit son origine : orifice du cathéter, hémoculture. La thrombose recouvre les thromboses complètes (occlusions) ou non complètes (hémolyse, débit insuffisant avec ou sans hémolyse).

Le matériel utilisé a été stable pendant toute la période considérée, cathéter sous clavier : cathéters hémoclave distribués par les laboratoires Vygon (5 à 11, rue Adeline, 95440 Ecouen), cathéters jugulaires interne tunnelisés distribués par les laboratoires Hemotech (Parc technologie, 19 avenue de l'Europe, 31526 Ramonville-Ste-Agne Cedex). Toutes les interventions mises en place de cathéters ou créations de fistules artérioveineuses ont été réalisées sous anesthésie locale soit par les internes du service soit par les médecins seniors soit par des chirurgiens vasculaires. Pour ce qui est de la mise en place des voies veineuses centrales, depuis 1992 nous avons utilisé systématiquement le système de guidage continue par sonde Doppler pulsée, procédure décrite dans cette revue en 1994.⁷

La répartition des patients en six groupes s'est faite comme suit :

- groupe I moins de 5 séances sur cathéter fémoral ; groupe II moins de 5 séances sur cathéter sous-clavier ; groupe III 6 à 21 séances sur cathéter sous-clavier ; groupe IV 6 à 21 séances sous cathéter jugulaire interne ; groupe V plus de 21 séances sous plus de trois mois de traitement sous cathéter jugulaire interne tunnelisé ; groupe VI fistule artérioveineuse. L'analyse statistique a été faite par le logiciel Statview 5.

Résultats

Les résultats globaux sont indiqués sur les tableaux suivants :

- Tableau I : résultats généraux indiquant la répartition des patients, leur âge, le nombre de session moyen par patient, ainsi que le nombre global d'événements indésirables tels que nous les avons définis.

- Tableau II : indique le pourcentage des patients atteints de maladie auto-immune et sous corticothérapie suivant les différents groupes ainsi que le nombre d'épisodes infectieux ainsi que le nombre de complications mécaniques (thrombose) par séance et par patient.

Tableau I : Résultats pour les patients traités par aphérèse thérapeutique.

	Groupe I	Groupe II	Groupe III	Groupe IV	Groupe V	Groupe VI
Nombre de patients	51	25	32	15	13	14
Age moyen	52	50	50	47	47	46
Nombre moyen de séances par patient	3,5	4,7	17	18	58	42
Nombre d'événements indésirables rapportés	8	4	14	3	8	12

Tableau II : Répartition des maladies auto-immunes, de la corticothérapie (en % de patients par patient et par groupe) et fréquence des complications (% par patient et par séance).

	Groupe I	Groupe II	Groupe III	Groupe IV	Groupe V	Groupe VI
Maladie auto-immune	92	84	78	93	69	66
Corticothérapie	17,5	18,1	62,5	53,3	53,7	42,8
Complications Infectieuses par patient et par séance	5,7	3	2,9	0,27*	1,06	0,6
Thrombose par patient et par séance	17,1	8,2	4,1	1,3	0,31*	2,19

*Différence significative Mann Withney $p < 0,01$ par rapport aux autres groupes.

L'analyse détaillée du groupe I est la suivante : ce groupe a concerné pour l'essentiel des pathologies donnant lieu à un nombre volontairement limité de séances, notamment la quasi totalité des syndromes de Guillain et Barré (30) les myasthénies en période préopératoire (12), deux intoxications médicamenteuses et

une maladie anémie hémolytique un patient ayant des anticoagulants circulant par auto-anticorps, une multinévrite, une crise thyro-toxique, un syndrome d'hyperviscosité, une poussée lupique.

Le groupe II concerne les pathologies suivantes: syndrome Guillain Barré (8), myasthénies (6), maladie de Behçet (1), maladie de Wegener (2), vascularite (2), névrite optique (1) purpura thrombotique thrombocytopénique (1), rhabdomyolyse après injection intraveineuse de cocaïne (1), insuffisance aiguë du myélome (1), un syndrome d'hyperviscosité (1), purpura thrombotique thrombocytopénique (1).

Le groupe III qui concerne 32 patients qui se répartissent comme suit: glomérulonéphrite rapidement progressive par prolifération endo-extracapillaire prédominante (1), maladie de Wegener (4), purpura thrombotique thrombocytopénique (3), syndrome hémolytique et urémique (2), myasthénie (2), lupus érythémateux (1), maladie de Bayler (1), cirrhose biliaire primitive (1), pemphigoïde bulleuse (5), maladie de Behçet (1).

Le groupe IV a concerné les pathologies suivantes: glomérulonéphrite proliférative extra-capillaire idiopathique (5), syndrome de Goodpasture (2), maladie de Wegener (2), myasthénie (3), cryoglobulinémie (3).

Le groupe V: l'étiologie des affections ayant donné au traitement par aphérese thérapeutique se répartit comme suit: glomérulonéphrite rapidement progressive (7), maladie de Waldenström avec hyperviscosité (2), hypercholestérolémie essentielle (2), maladie de Wegener (2).

Le groupe VI: glomérulonéphrite extra-capillaire (5), myélome (4), lupus érythémateux (4), maladie de Behçet (1).

Pour le groupe V, les deux patientes traitées pour hypercholestérolémie essentielle ont bénéficié depuis janvier 2000 de l'adjonction d'un manchon de Dacron sous-cutané, manchon ligaturé autour du cathéter par un fil non résorbable tressé, ligature située sur le dispositif rigide raccordant la portion sous-cutanée en silastic et la portion extra-cutanée résorbable. Cette mise en place a été réalisée sous antibioprophylaxie: nétromycine 2 mg/kg en une seule injection et céfazoline 1 g intraveineuse directe. Ces deux patientes depuis respectivement 18 et 24 mois n'ont présenté aucun épisode infectieux tant systémique qu'orificiel.

■ Discussion

Cette enquête rétrospective permet toutefois, par son caractère monocentrique et la connaissance précise des patients, de retirer un certain nombre d'enseignements. Par ailleurs la durée d'analyse, près de vingt ans, implique des changements d'attitude thérapeutique. Nous avons ainsi depuis 1987 utilisé systématiquement la double filtration cascade d'après les travaux des Japonais,⁸ qui nous a permis ainsi d'éviter l'utilisation de protéines étrangères à une période où celles-ci étaient remarquablement dangereuses. Par ailleurs depuis cette évolution nous avons conservé cette technique de double cascade avec héparinisation continue et utilisation systématique d'un système à aiguille unique pour les raisons déjà développées.

En outre jusqu'en 1995 nous pratiquions régulièrement la réutilisation des ces filtres suivant une technique publiée en 1986⁹ et que nous avons définitivement abandonnée après la circulaire DGS-SQ 3 du 29 décembre 1994 émise par la Direction des hôpitaux français. Aucune différence dans le nombre d'événements indésirables n'a été observée entre les périodes avant et après cette date.

Enfin les voies d'accès vasculaires ont été maîtrisées depuis le début pour ce qui est des cathéters fémoraux et des fistules artérioveineuses (1982-1983), par contre il a fallu, attendre 1985 pour que nous implantions des cathéters sous-claviers chez des patients bénéficiant d'aphérese thérapeutique et 1986 pour que ces patients bénéficient également de cathéters jugulaires internes.

Enfin l'évolution des pathologies traitées s'est faite suivant l'épidémiologie. En effet dans les premières années, nous traitions de très nombreux lupus érythémateux que nous ne voyons plus depuis 1990. De la même manière les pemphigoïdes qui étaient une excellente indication au traitement par échange plasmatique dans les années 84, ne l'ont plus été dès les années 87. Enfin si le syndrome de Guillain et Barré était et reste une indication où le traitement par aphérese thérapeutique est tout à fait performant, nous ne voyons plus depuis 1996 que de rares cas rebelles au traitement par immunoglobulines intraveineuses. Enfin certaines étiologies comme la myasthénie ont vu leur indication évoluer d'un traitement de fond ou de poussée gravissime vers un traitement préopératoire systématique permettant d'éviter de graves décompensations après thymectomie.

L'ensemble des complications que nous avons chiffré n'a pas tenu compte d'une exceptionnelle complication liée à la technique concernant une patiente cryoglobulinémique pour laquelle nous n'avions pas réchauffé suffisamment le plasma, à l'origine d'une agrégation plaquettaire et secondairement d'un syndrome hémorragique très sévère que nous avons présenté et publié dans les *Annales de médecine interne* en 1992.¹⁰

Avec une incidence significativement plus basse de complications infectieuses grâce au cathéter jugulaire interne tunnelisé dans le groupe IV et le taux remarquablement faible de complications mécaniques de type thrombose dans le groupe V, l'accès vasculaire veineux profond par cathéter jugulaire interne tunnelisé est clairement la meilleure voie d'abord chez nos patients, voire supérieure même à la fistule artérioveineuse grevée d'un taux extrêmement élevé de thromboses malgré plusieurs reprises chirurgicales spécialisées. Ainsi nous illustrons dans le domaine de l'immuno-modulation par aphérese thérapeutique, les bénéfices déjà constatés par Bernard Canaud, créateur de la technique,¹¹ technique que nous avons développée¹² chez notre population d'hémodialysés chroniques. Dans les indications d'aphérese thérapeutique au long cours telles que nous les posons dans les hypercholestérolémies essentielles, l'interposition d'un manchon de Dacron paraît être une solution tout à fait sûre, bien tolérée par les patients et qui devrait permettre de réduire encore la fréquence d'infection chez ces patients.

Il était par ailleurs intéressant de voir si soit les maladies ayant donné lieu à l'indication de séance d'aphérese thérapeutique, soit les traitements associés, pouvaient avoir une incidence sur ces complications: le tableau II ne confirme pas ces données puisque la répartition des maladies auto-immunes est relativement homogène, peut-être un peu plus faible dans les groupes V et VI sans que cela atteigne la significativité. Quant à la corticothérapie, elle est également distribuée de manière pratiquement égale en dehors des affections telles que myasthénie ou syndrome de Guillain et Barré qui sont les gros effectifs des groupes I et II. Pour ce qui est du syndrome de Guillain et Barré, pour un certain nombre d'infections survenues chez des patients particulièrement fragiles dans un contexte de soins intensifs, il n'a pas été possible de savoir effectivement quel avait été, de tous les facteurs en

cause, le facteur prépondérant. Il faut noter que dans les pathologies qui bénéficient d'un traitement d'immuno-modulation par aphérèse, le taux d'hémoglobine en général est normal. Cet hématokrite normal était pour nous une des explications à la thrombose fréquente des fistules artérioveineuses dans cette population (comparativement aux hémodialysés anémiques). Cela peut être également soulevé chez les patients du groupe I dont la fréquence des complications tant infectieuses que thrombotiques est la plus élevée.

Cette technique d'aphérèse thérapeutique sur cathéter unique à haut débit, nous autorise des débits d'extraction plasmatique supérieurs à 50 ml/min ce qui permet le plus souvent de traiter une masse plasmique et demie en moins de deux heures. Ainsi le traitement ambulatoire de la quasi-totalité de ces patients peut être réalisé, améliorant ainsi le confort de ces patients. Ceci réduit également le risque de survenue d'infections nosocomiales.

Les faits qui puissent expliquer l'avantage du cathéter jugulaire interne tunnelisé par rapport au cathéter sous-clavier sont d'une part, un trajet sous-cutané beaucoup plus long avec un matériau plus souple permettant d'éviter la propagation des infections. Un diamètre interne plus large et l'absence de rétrécissement conique à l'extrémité distale des cathéters jugulaires permettant de limiter les phénomènes d'occlusion partielle ou de thrombose du cathéter. Il s'agit peut-être plus de phénomènes en rapport avec le matériau qu'avec le site d'implantation.

■ Conclusion

L'analyse rétrospective sur dix-neuf ans de plus de 2500 séances d'aphérèse thérapeutique chez 142 patients différents, a permis de mettre en évidence un avantage significatif de la voie veineuse jugulaire interne tunnelisée sous forme de cathéter en silicone unique tant dans les indications de moyen que de long terme par rapport à l'ensemble des autres voies veineuses profondes, cathéters fémoraux, cathéters sous-claviers ainsi que par rapport aux fistules artérioveineuses dans les indications chroniques. Cet avantage permet ainsi de réaliser des séances d'immuno-modulation à haut débit bien tolérées par les patients qui sont dans leur quasi-totalité traités de façon ambulatoire. Ceci est particulièrement sensible pour les patients atteints d'hypercholestérolémie essentielle chez qui la quantité de plasma épuré doit être de l'ordre de 5 à 6 litres, objectif que nous pouvons atteindre en moins de deux heures avec notre technique de cascade filtration sur cathéter jugulaire interne tunnelisé.

Adresse de correspondance :

Dr B. Branger
Département médecine interne et néphrologie
CHU de Nîmes
5, rue Hoche
F-30029 Nîmes Cedex 4



Références

1. Kambic HE, Nose Y. Historical perspective on plasmapheresis. *Therapeutic Apheresis* 1997 ; 1 : 83-108.
2. Korach JM, Guillemin L, Petitpas D, Berger P, Chillet P and the French Registry Study Group. Apheresis registry in France: Indication technique and complications. *Therapeutic Apheresis* 2000 ; 4 : 207-10.
3. Kaplan AA. A practicable guide to therapeutic plasma exchange. Malden USA: Blackwell Science Inc 1999.
4. Gurland HJ, Lysaght MJ, Samtleben W, Schmidt B. A comparison of centrifugal and membrane based apheresis formats. *Int J Artif Organs* 1984 ; 7 : 35-8.
5. Hilderson J, Van Waelegem J, Van Egmond J, Van Haelst JP, Schelstaete K, Ringoir S. Single needle vs double needle dialysis. *Dialysis and Transplantation* 1974 ; 3 : 10-6.
6. Bambauer R, Jacobs G. Recirculation in single-needle plasmapheresis and single needle hémodialysis. Agishi T, Kawamura A, Mineshima M, VSP Utrecht, Tokyo. *Therapeutic Plasmapheresis* 1993 ; 12 : 687-91.
7. Branger B, Zabadani B, Vecina F, Juan JM, Dauzat M. Guidage continue des fonctions veineuses profondes par les nouvelles sondes Doppler pulsé efficacité, sécurité. *Néphrologie* 1994 ; 15 : 137-40.
8. Agishi T, Kaneko I, Hasui Y, Hayasaka Y, Sanaka T, Ota K, Abe M, Ono T, Kawai S, Yamane K. Double filtration plasmapheresis. *Trans Am Soc Artif Organs* 1980 ; 26 : 406-9.
9. Branger B, Durand L, Oules R, Malric B, Balducchi JP. Reliable re-use of plasmafilters: Use of pulsatile flow with heat and sodium hypochloride: A 2 years experience. *WB. Saunders. Life support Systems* 1986 ; 4 (Suppl. 2) : S341-S3.
10. Branger B, Gris JC, Vecina F, Oules R, Schved JF, Balmes P, Fourcade J. Severe bleeding after cascade filtration apheresis for type II cryoglobulinemia-related rapidly progressive glomerulonephritis. *Ann Med Interne* 1992 ; 143 : 91-2.
11. Canaud B, Beraud JJ, Joyeux H, Mion C. Interest of jugular vein cannulation using 2 silastic catheters. *Nephron* 1986 ; 43 : 133-8.
12. Branger B, Zabadani B, Vecina F, Oules R, Granolleras C, Ramperez P, Deschodt G, Fourcade J. Cathéters jugulaires tunnelisés chez l'hémodialysé chronique: bilan d'un centre à propos de 101 cas. *Néphrologie* 1994 ; 15 : 73-6.