

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : POURQUOI, COMMENT, À QUI ?

Jean Sébastien SOUWEINE
Néphrocare – Centre de Néphrologie du Lez
13/10/2023



Centre de Néphrologie
du Lez

NephroCare



RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : POURQUOI ?

PLAIE ISCHÉMIQUE : EN HEMODIALYSE

SURVIE DES PATIENTS

Maladie vasculaire artérioscléreuse : 35 % des patients (en HD).

Taux d'amputation annuelle : de 4,3 à 13,8%

Survie des patients si amputation à 1 an : 50 %

si amputation en jambe ou en cuisse :

➤ à 1 an : 38%

➤ à 2 an : 20 %

RÉSULTATS DE LA REVASCULARISATION

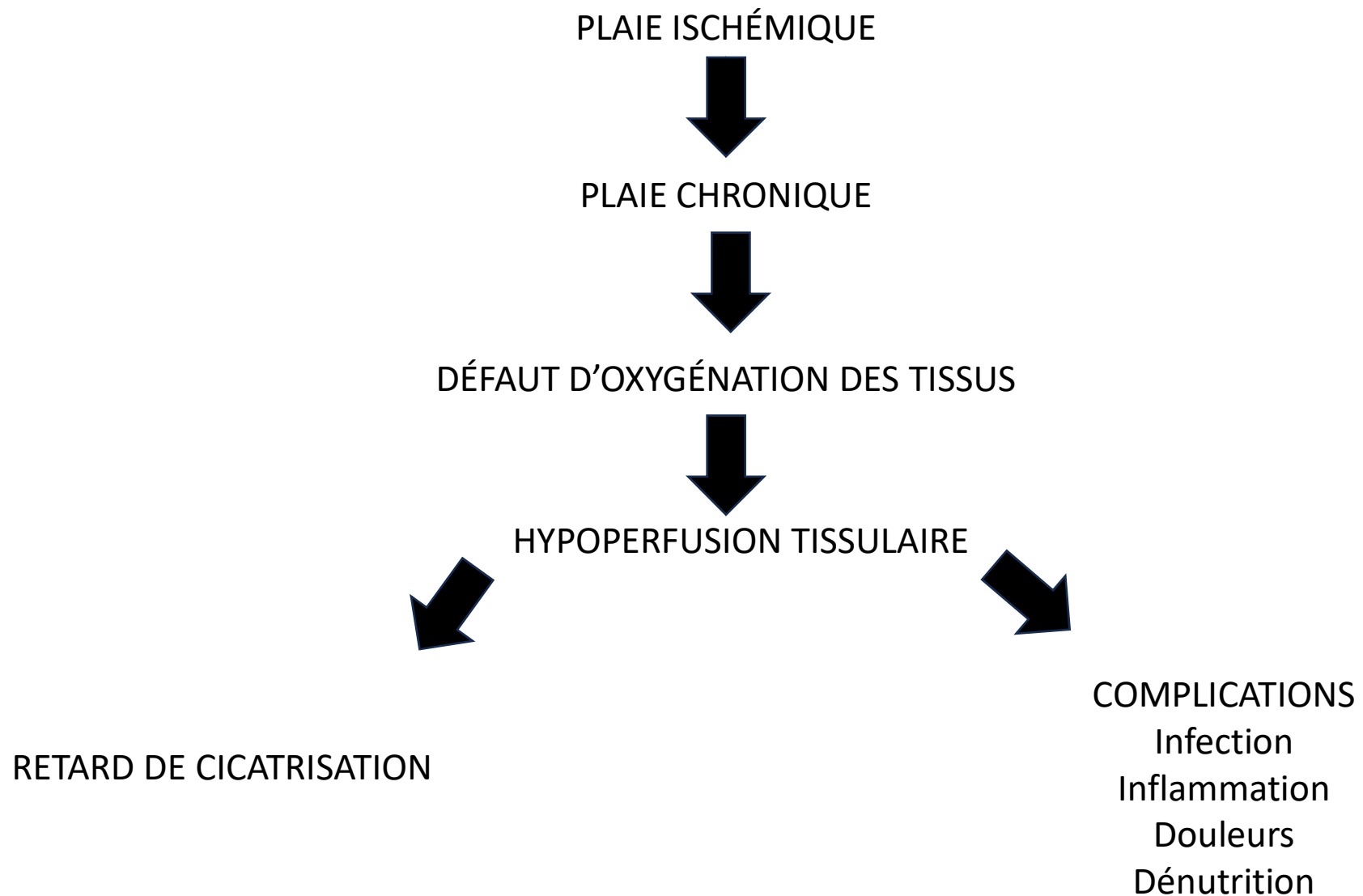
Pontage :

- taux de perméabilité à 1 an de 65 %,
- taux d'amputation de 27 %.

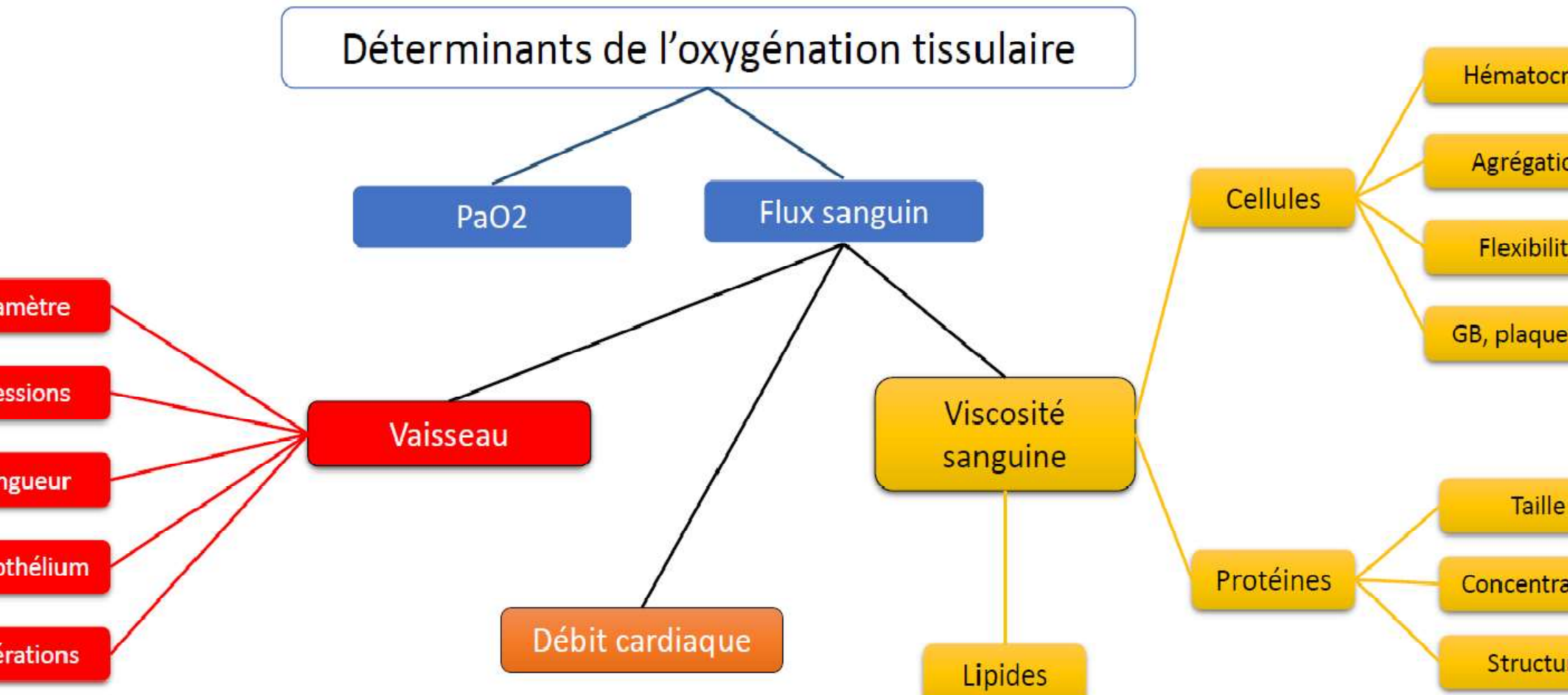
Revascularisation endovasculaire,

- taux de perméabilité à 1 an de 70 %
- taux d'amputation de 27 %.

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : POURQUOI ?



RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : POURQUOI ?



RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : POURQUOI ?

DANS LA MACROCIRCULATION LA FLUIDITÉ DU SANG DÉPEND DU DIAMÈTRE DU VAISSEAU QU'IL TRAVERSE

e Hagen-Poiseuille

The diagram shows the Hagen-Poiseuille equation with labels for its variables in boxes. A blue box labeled 'Vitesse d'écoulement' points to the variable Q . Three green boxes are connected to the equation: 'Rayon' points to r , 'Différence de pression' points to ΔP , and 'Viscosité' points to μ . A fourth green box labeled 'longueur' points to L .

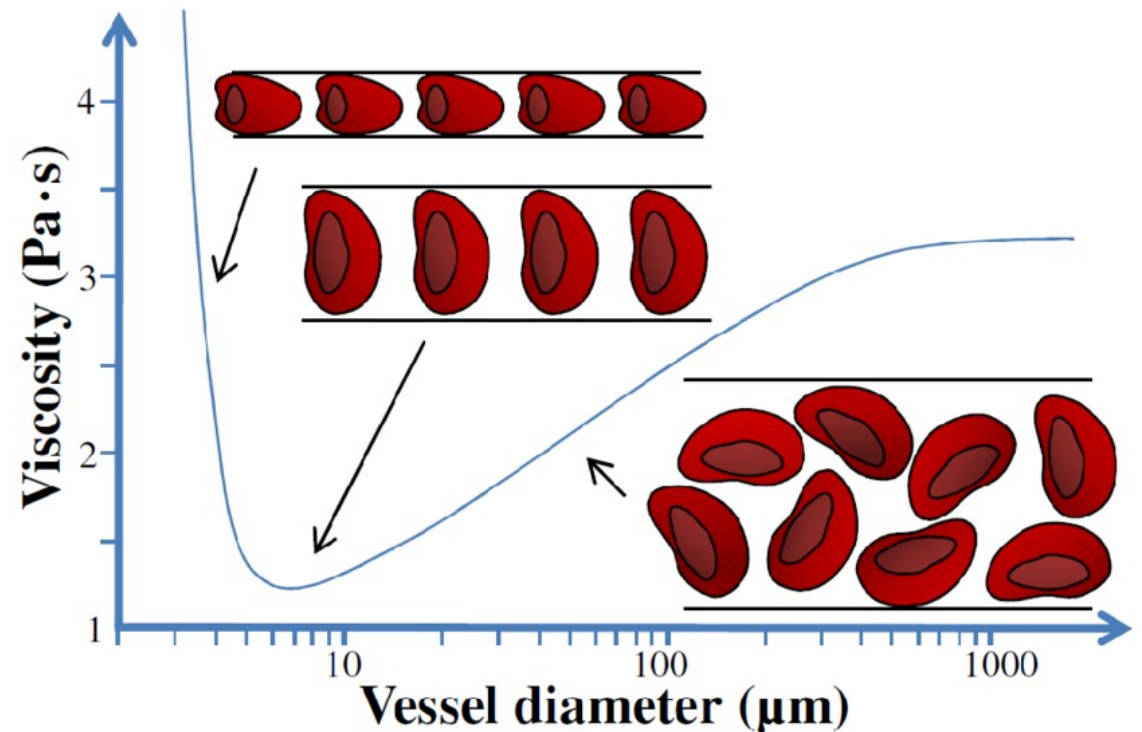
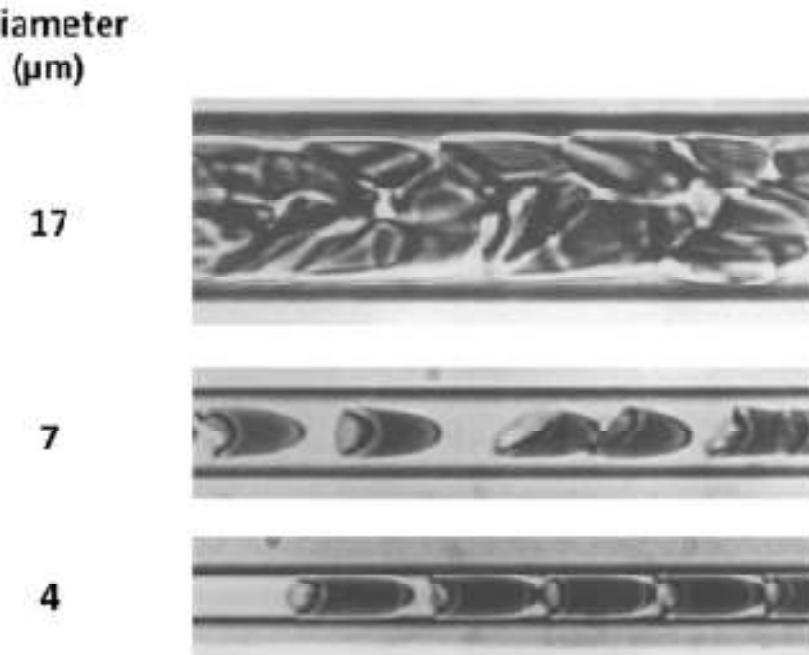
$$Q = \frac{(\pi r^4) \cdot \Delta P}{8\mu \cdot L}$$

→ Agir sur le diamètre des vaisseaux

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : POURQUOI ?

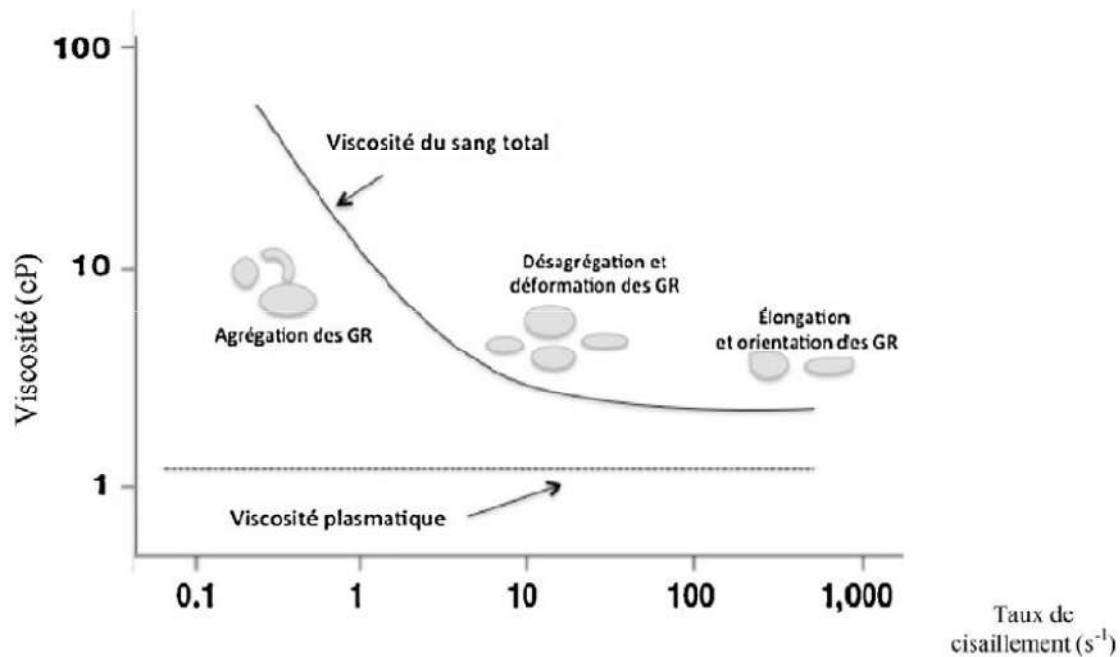
DANS LA MICROCIRCULATION L'ÉCOULEMENT DU SANG : EFFET FÅHRÆUS LINDQVIST

- Vaisseaux de diamètre $< 0,3$ mm (artérioles, capillaires...)
- Les GR s'organisent en une lame axiale à écoulement rapide
- Le plasma est en périphérie



RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : POURQUOI ?

DANS LA MICROCIRCULATION LA RÉSISTANCE À L'ÉCOULEMENT DU SANG EST DÉPENDANTE DE LA VISCOSITÉ PLASMATIQUE



Viscosité plasmatique
Agrégation/déformabilité érythrocytes

Viscosité plasmatique

- Protéines: Fibrinogène, α_2 macroglobuline, IgM
- Lipides: VDL c, LDL c, HDL c

Agrégation GR

- Taux de fibrinogène ++
- Formation de liens électrostatiques entre les GR

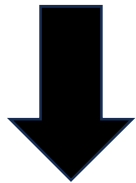
➔ Agir sur la viscosité plasmatique

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : POURQUOI ?

AMELIORER L'OXYGENATION TISSULAIRE

GESTION DE LA MACROCIRCULATION

AUGMENTER LE DIAMETRE DU
VAISSEAU



PEC CHIRURGICALE



GESTION DE LA MICROCIRCULATION

AGIR SUR LA VISCOSITE



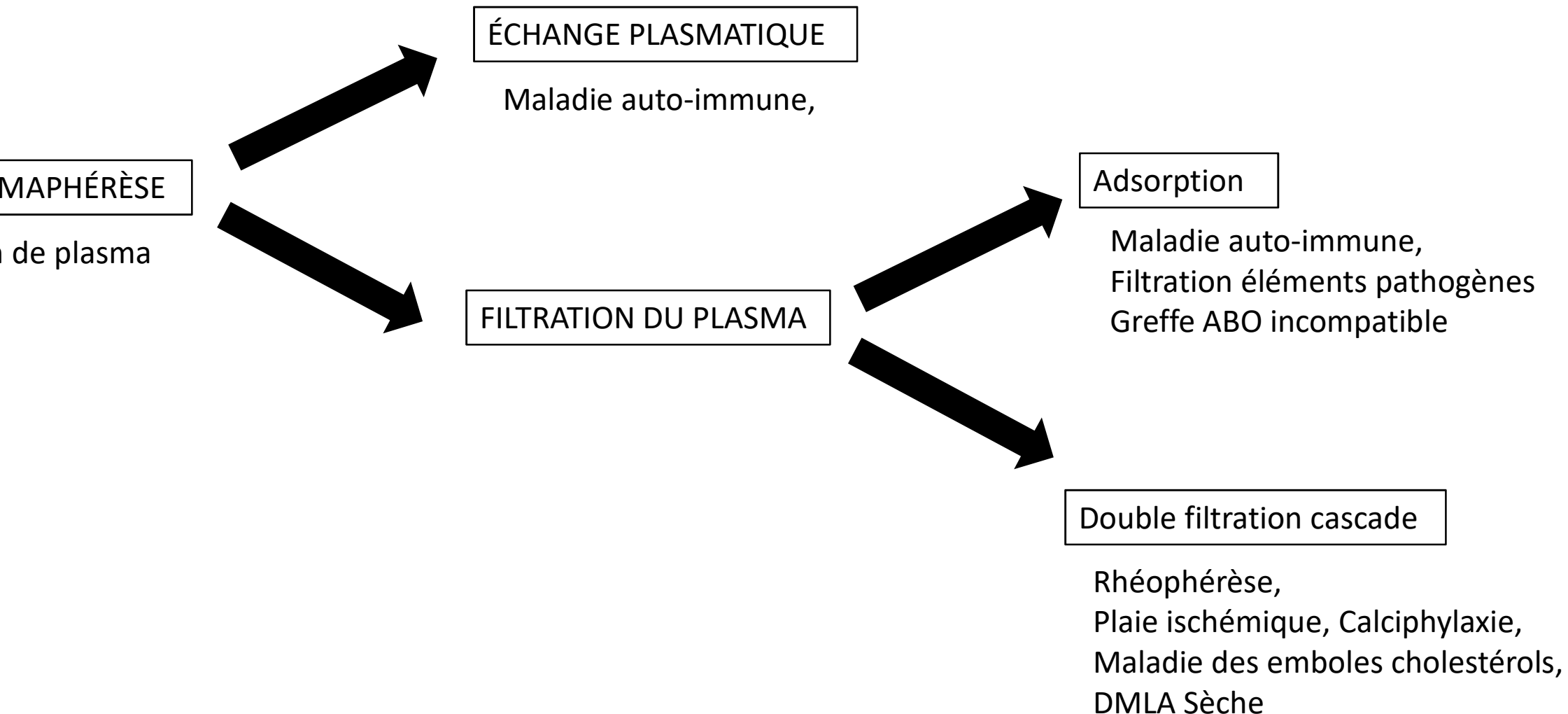
RHEOPHERESE pour épurer les
molécules responsables de
l'hyperviscosité ?

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES :

COMMENT ?

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : COMMENT ?

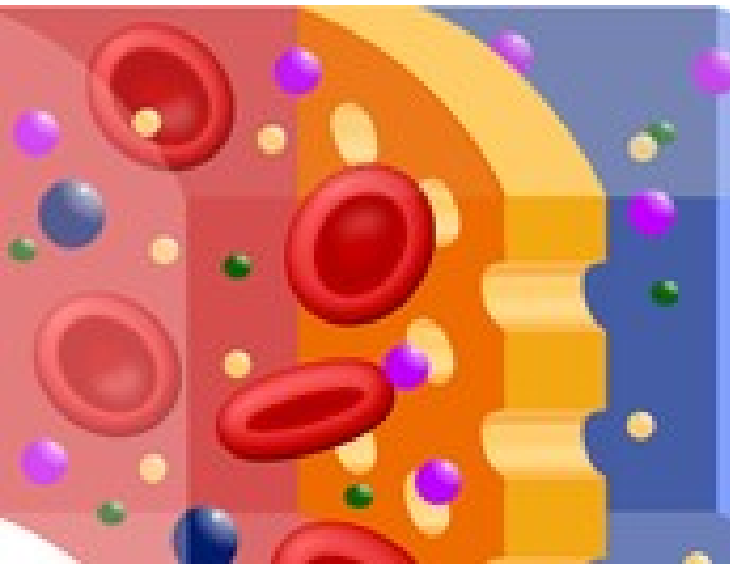
LES DIFFÉRENTES TECHNIQUES D'APHÉRÈSE



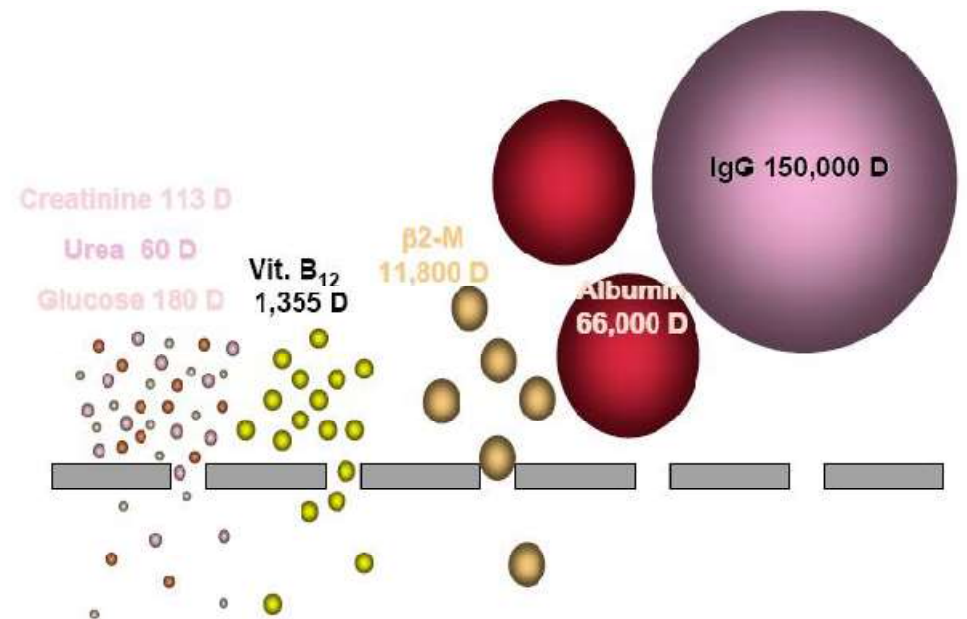
RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : COMMENT ?

FILTRATION DU PLASMA → DOUBLE FILTRATION CASCADE → RHÉOPHÉRÈSE

EFFET TAMIS : SÉLECTIVITÉ DES MOLÉCULES PAR LA TAILLE



PlasmaFilter

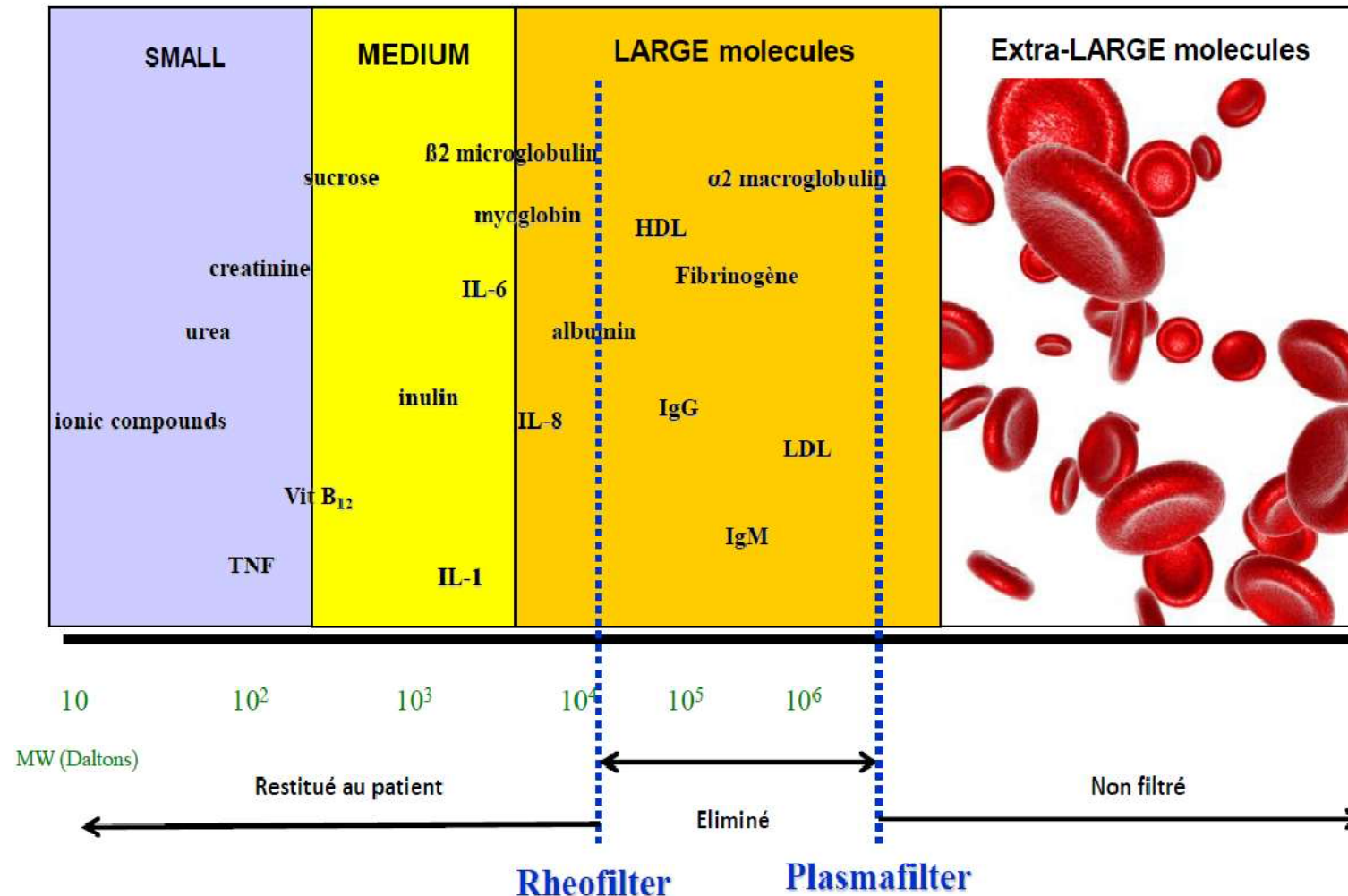


Rheofilter

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : COMMENT ?

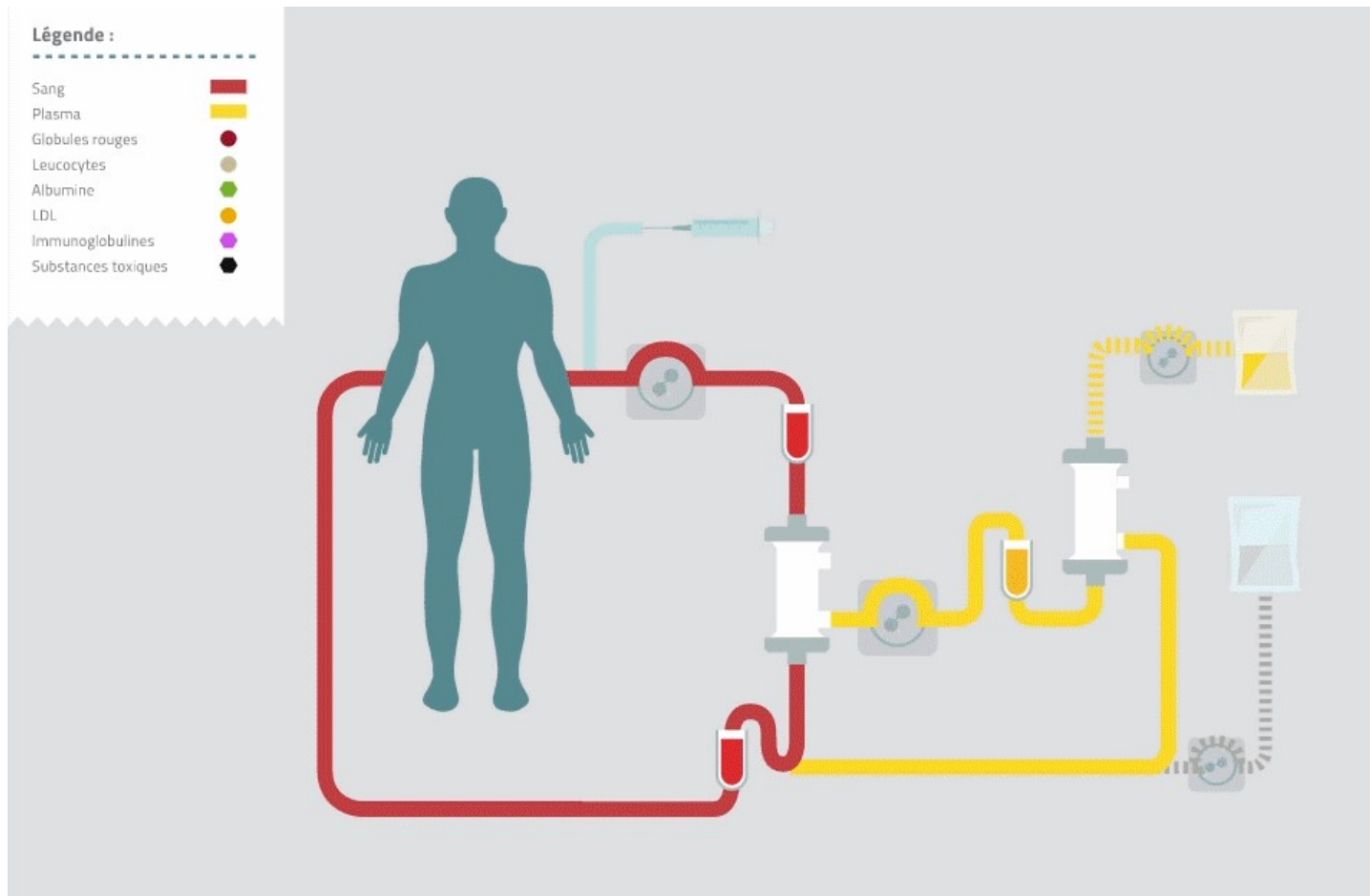
FILTRATION DU PLASMA → DOUBLE FILTRATION CASCADE → RHÉOPHÉRÈSE

ELIMINATION DE MOLÉCULES DE HAUT POIDS MOLÉCULAIRE



RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : COMMENT ?

FILTRATION DU PLASMA → DOUBLE FILTRATION CASCADE → RHÉOPHÉRÈSE



PlasmaFilter

Rheofilter

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : COMMENT ?

LA RHÉOPHÉRÈSE ÉPURE LES PROTÉINES RESPONSABLES DE LA VISCOSITÉ PLASMATIQUE
(A-2 MACROGLOBULINE, CHOLESTÉROL, ET FIBRINOGENÈ)

TABLE 4. *Influence of Rheopheresis on low density lipoprotein (LDL)-cholesterol, fibrinogen, immunoglobulin M (IgM), α_2 -macroglobulin, and total protein (mean pre- and post-treatment levels and mean percentage reduction)*

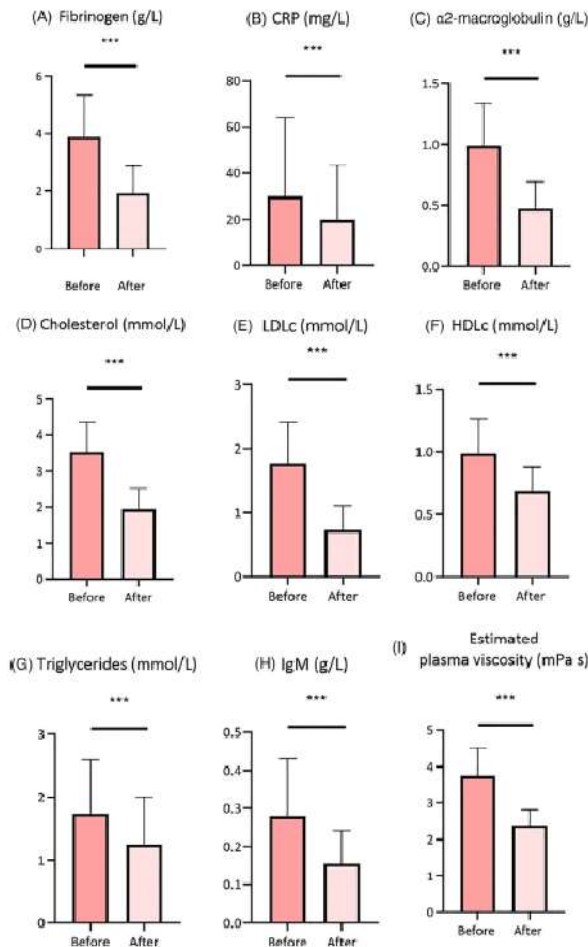
Parameter	Pre-treatment	Post-treatment	Mean percentage reduction
LDL-cholesterol (mg/dL)	97.02 $\pm$ 24.03 $n_1 = 11$; $n_2 = 45$	46.14 $\pm$ 15.64 $n_1 = 10$; $n_2 = 32$	56.74 $\pm$ 17.00
Fibrinogen (mg/dL)	450.65 $\pm$ 109.78 $n_1 = 12$; $n_2 = 101$	224.90 $\pm$ 68.03 $n_1 = 10$; $n_2 = 87$	48.31 $\pm$ 9.98
IgM (mg/dL)	69.32 $\pm$ 41.01 $n_1 = 10$; $n_2 = 28$	29.80 $\pm$ 14.27 $n_1 = 9$; $n_2 = 19$	53.02 $\pm$ 41.98
α_2 -macroglobulin (mg/dL)	147.09 $\pm$ 60.32 $n_1 = 12$; $n_2 = 31$	75.84 $\pm$ 23.16 $n_1 = 7$; $n_2 = 10$	52.41 $\pm$ 8.33
Total Protein (g/dL)	7.69 $\pm$ 4.11 $n_1 = 12$; $n_2 = 39$	5.31 $\pm$ 0.43 $n_1 = 4$; $n_2 = 7$	19.80 $\pm$ 4.68

Values are given as mean + SD; n_1 : number of patients; n_2 : number of available values. Plasma concentrations were measured before (pretreatment) and after (post-treatment) Rheopheresis.

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : COMMENT ?

LA RHÉOPHÉRÈSE RÉDUIT LA VISCOSITÉ PLASMATIQUE EN ÉPURANT LES PROTÉINES DE HAUTS POIDS MOLÉCULAIRES

Effet immédiat



Effet à long terme (10 séances)

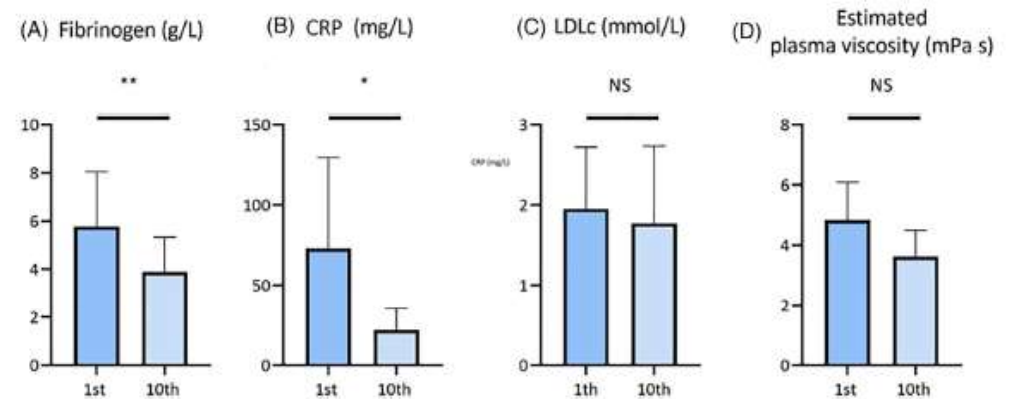


FIGURE 4 Long-term effect of rheopheresis sessions: in a subgroup of 10 patients, values before the first session and before the 10th session of rheopheresis of fibrinogen (A), CRP (B), LDLc (C), and estimated plasma viscosity (D). Bars represent mean values, and error bars represent SD. Wilcoxon paired test was used. CRP, C-reactive protein; HDLc, high-density lipoprotein cholesterol; LDLc, low-density lipoprotein cholesterol; NS, not significantly different; * $P < .05$; ** $P < .001$.

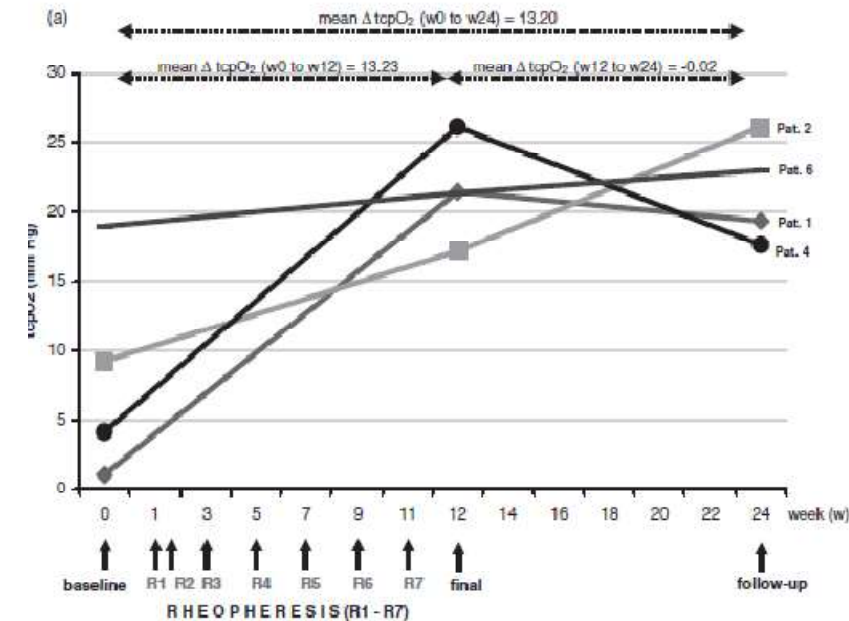
RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : COMMENT ?

LA RHÉOPHÉRÈSE AMÉLIORE L'OXYGÉNATION TISSULAIRE

TABLE 5. Results of $tcPO_2$ measurements in patients with improved, unchanged and deteriorated wound healing

number	improved				unchanged		deteriorated	
	1	2	4	6	5	8	3	7
mm Hg)								
week 0)	1.1	9.2	4.1	19	3.8	9.1	9	1.2
k 12)	21.5	17.2	26.2	21.4	23.3	20	2	3.6
(week 24)	19.4	26.2	17.6	23	no value	24	no value	no value
mm Hg)								
0-12)	20.4	8	22.1	2.4	19.5	10.9	-7	2.4
12-24)	-2.1	9	-8.6	1.6	no value	4	no value	no value
0-24)	18.3	17	13.5	4	no value	14.9	no value	no value
PO_2 (mm Hg)								
week 0-12)	13.23 $\pm$ 9.57				15.20 $\pm$ 6.08		-2.30 $\pm$ 6.65	

Wilcoxon test for matched pairs; Values are given as mean $\pm$ S.D.



R.Klingel Ther Apher 2003

R.Klingel Ther Apher 2005

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : COMMENT ?

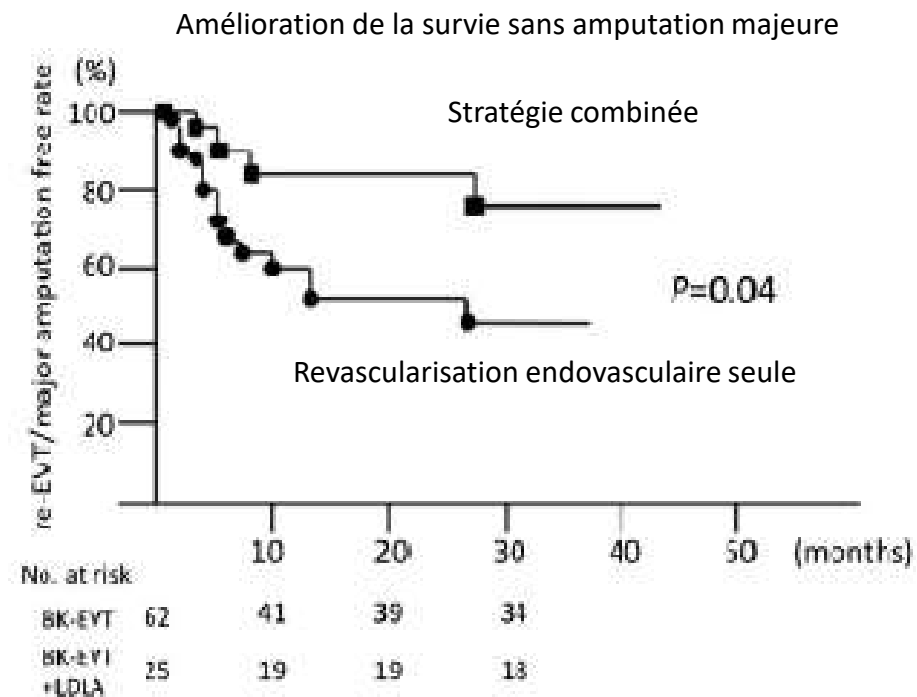
RHÉOPHÉRÈSE : Améliore la survie sans amputation ?

Étude rétrospective multicentrique
 Patients hémodialysés
 AOMI avec ischémie critique / lésions sous-gonales
 62 : revascularisation endovasculaire
 25 : revascularisation endovasculaire + LDL apherese

TABLE 3. *Death and the cause of death*

	Treatment		P
	BK-EVT monotherapy (N = 62)	BK-EVT + LDLA (N = 25)	
Death, N (%)	26 (42.0)	8 (32.0)	0.54
Cause of death, N (%)			0.96
Heart failure	9 (34.6)	3 (37.5)	
Sepsis	11 (42.3)	4 (50.0)	
Others	6 (23.1)	1 (12.5)	

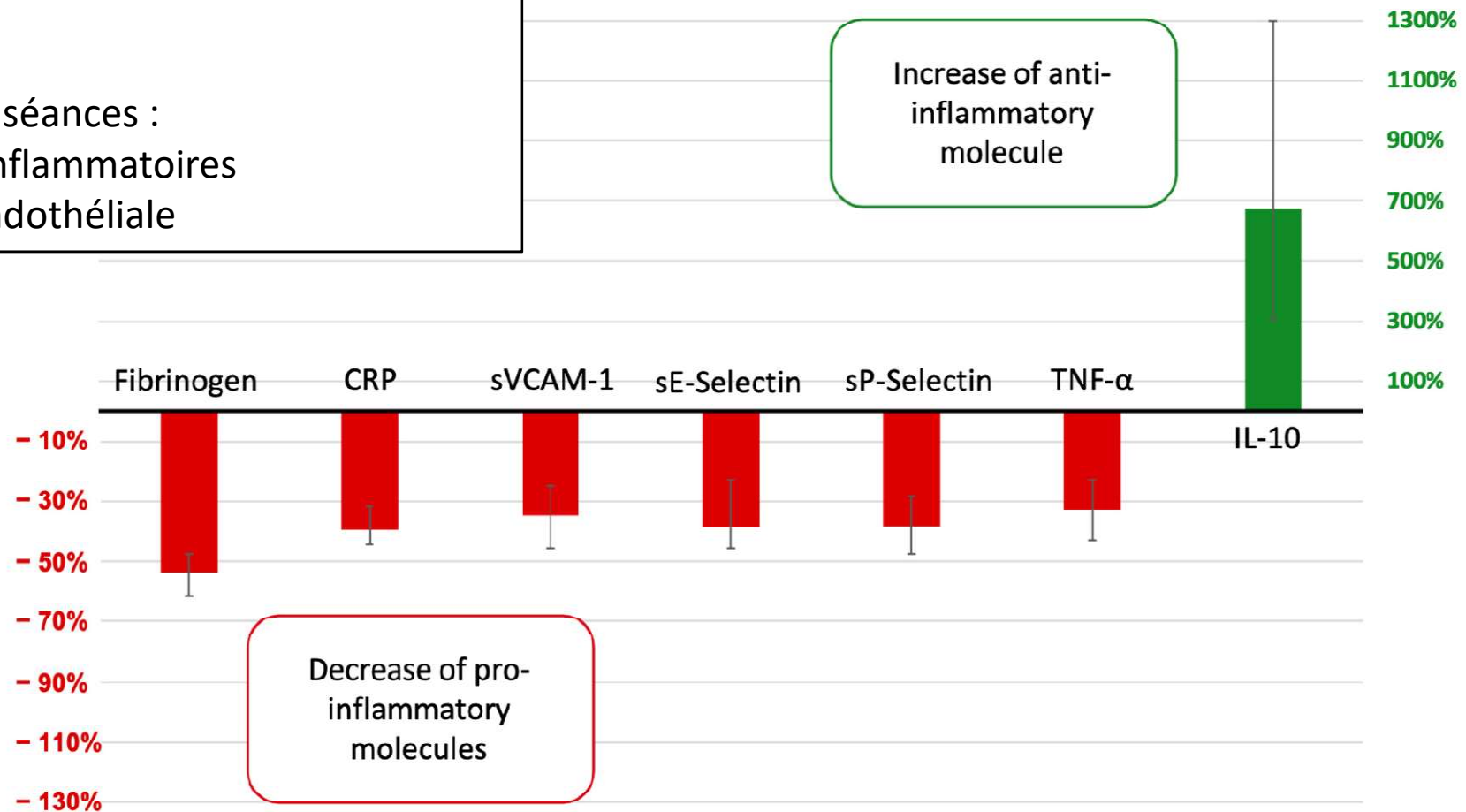
BK, below knee; EVT, endovascular therapy; LDLA, low-density lipoprotein.



RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : COMMENT ?

RHÉOPHÉRÈSE : Effet systémique ?

Étude prospective monocentrique
Patients hémodialysés (13 Rheo +/ 10 Rheo -)
RACOMI
Calciphylaxie
Évaluation après 18 séances :
Des marqueurs inflammatoires
De la fonction endothéliale



Amélioration de la balance anti Inflammatoire

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : COMMENT ?

LA RHÉOPHÉRÈSE :

- Améliore la viscosité sanguine
 - Améliore l'oxygénation tissulaire
 - Potentiellement a un impact systémique ?
-



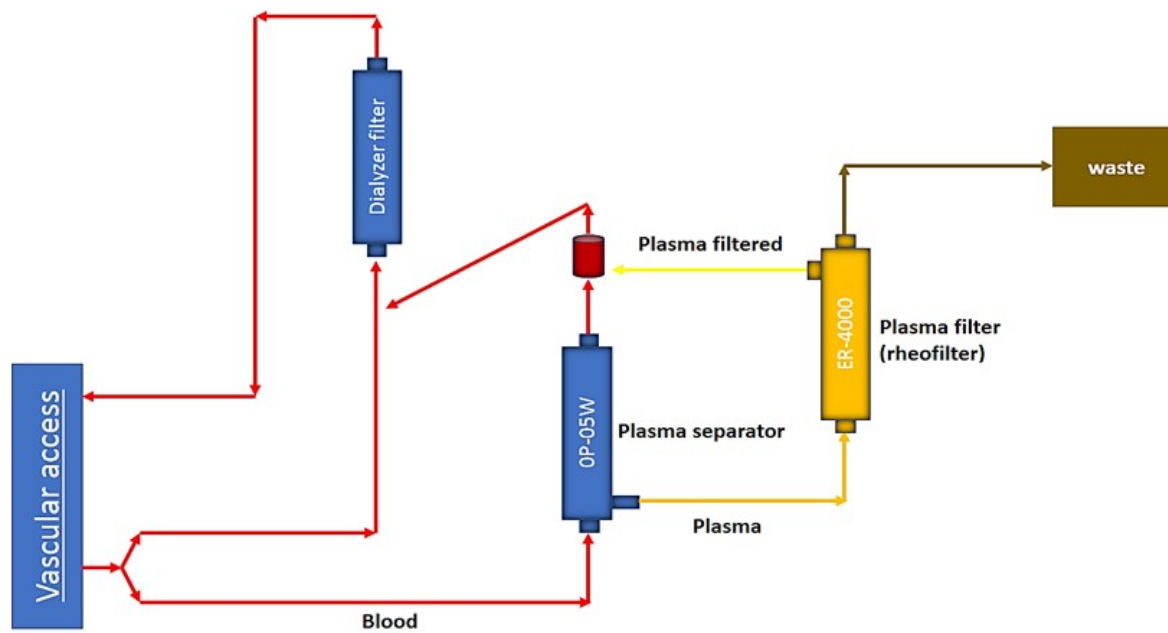
RHEO-PAD
PHRC-Π

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES :

A QUI ?

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : A QUI ?

COUPLAGE RHEO / HD



RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : A QUI ?

TOLERANCE DE LA RHEOPHERESE

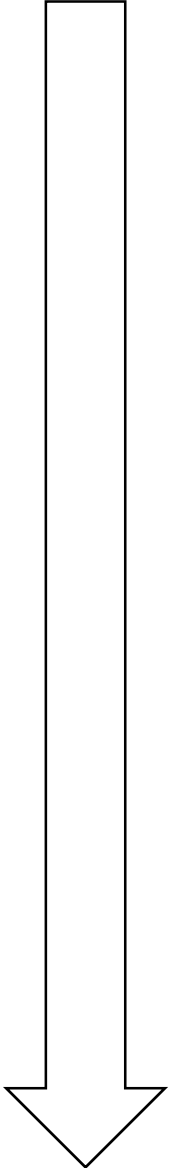
TABLE 3. *Summary of side-effects observed during a total of 103 documented rheopheresis treatments*

	Number	Percent		Number	Percent
Side-effects			Cases with intervention/interruption/termination		
Hypotension	2	1.94%		1	0.97%
Dizziness	1	0.97%		0	0.00%
Chills	1	0.97%		1	0.97%
Total	4	3.88%		2	1.94%
Venous access problems (puncture/blood flow)			Cases with intervention/interruption/termination		
	10	9.71%		1	0.97%
Therapy terminations; mean treated plasma volume: 60.47% of target volume (due to side-effects, venous or technical problems)					
	2	1.94%			

Hypotension : 13, 5 % (245 seances)
Pas d'effet secondaires malgré le couplage HD/Rheo

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : A QUI ?

NOS PRATIQUES

- 
- DÉPISTAGE DES PLAIS
 - PEC PLAIE ET CICATRISATION : CONSULTATIONS DÉDIÉES / DR GERI
 - EVALUATION DE LA MACROCIRCULATION : DOPPLER / DR BRISOT
 - STAFF PLURIDISCIPLINAIRE DE PLAIE ET CICATRISATION :
 - Néphrologue
 - Médecin vasculaire
 - Médecin plaie et cicatrisation
 - Chirurgien vasculaire (Dr PECHER)
 - ORIENTATION DE LA PRISE EN CHARGE :
 - Optimisation du traitement médical (AAP, statine) ?
 - Indication à un traitement chirurgical ?
 - Mise en place d'un traitement par Rhéophérese ?
 - RÉÉVALUATION RÉGULIÈRE
 - SUIVI MENSUEL EN STAFF

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : A QUI ?

DISCUSSION MEDICO CHIRURGICALE

INDICATION

Patients en hémodialyse chronique
AOMI stade III/IV de la classification de Leriche
Non revascularisable
Ou en association avec une revascularisation
Optimisation du traitement médical (au moins un antiagrégant plaquettaire, statine)

CONTRE INDICATION

- Infection du membre non contrôlée par antibiothérapie
- Infection systémique en cours de traitement
- Trouble de l'hémostase majeur avec saignement récent
- Cirrhose avec trouble de la crase sanguine

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : A QUI ?

PROBLEME DE LA TEMPORALITE

Diagnostic

Revascularisation chirurgicale

RHEOPHERESE ? Qd débiter ? Qd arrêter ?

Evaluation de la
Macrocirculation

Suivi

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES :

CONCLUSION

~~A QUI PROPOSER UN TRAITEMENT PAR RHEOPHERESE ?~~

Technique non invasive pour les patients déjà hémodialysés

Peu de complications

POURQUOI NE PAS PROPOSER LA RHÉOPHÉRÈSE ?

Place dans la séquence thérapeutique ?

Efficace ?

Personnels formés

Interet du couplage HD / rheo

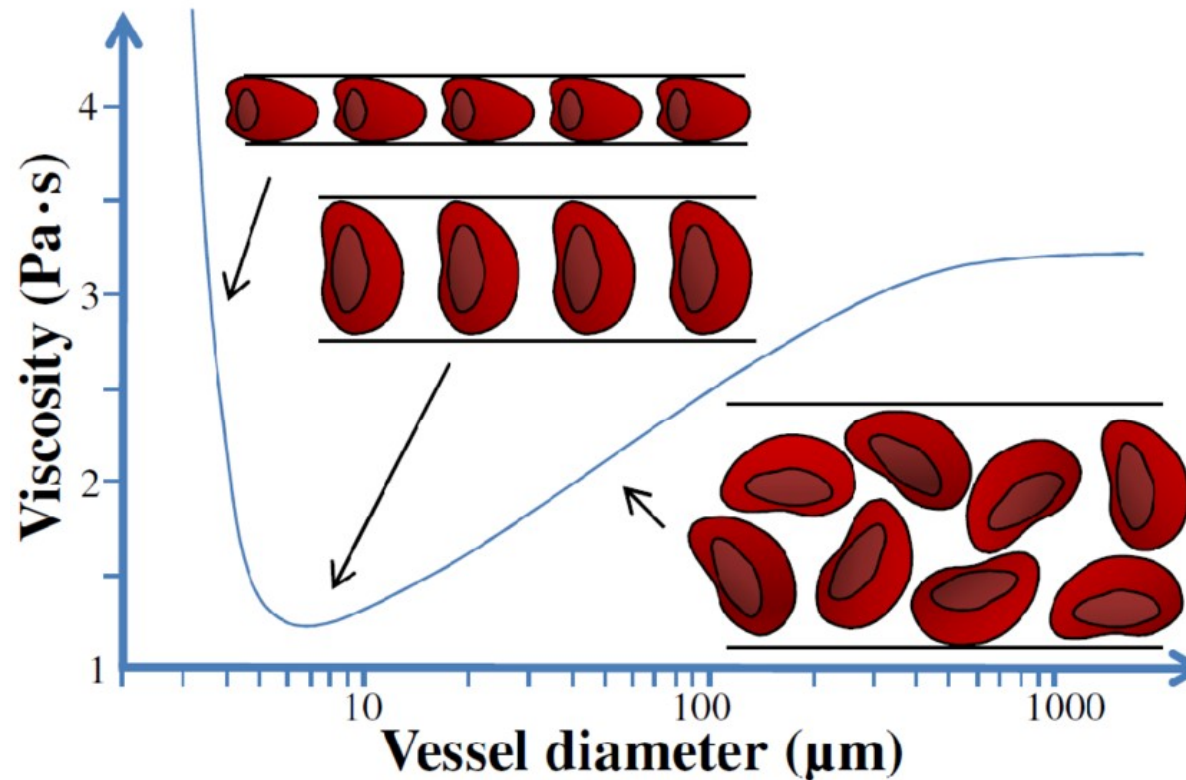
RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES :

MERCI DE VOTRE ATTENTION

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : POURQUOI ?

PLAIE ISCHÉMIQUE : DÉFAUT D'OXYGÉNATION DES TISSUS

EFFET FÅHRÆUS–LINDQVIST



En microcirculation la résistance à l'écoulement du sang est dépendante de la viscosité
➔ Agir sur la viscosité sanguine

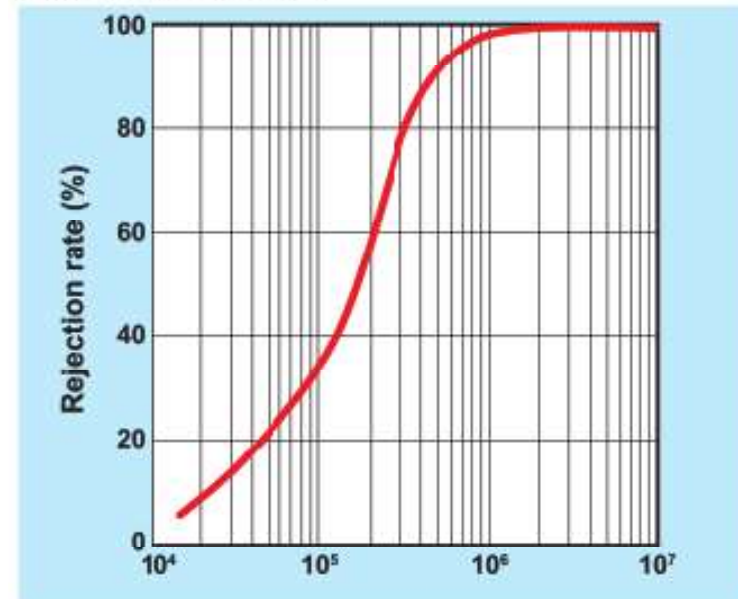
RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : COMMENT ?

FILTRATION DU PLASMA → DOUBLE FILTRATION CASCADE → RHÉOPHÉRÈSE



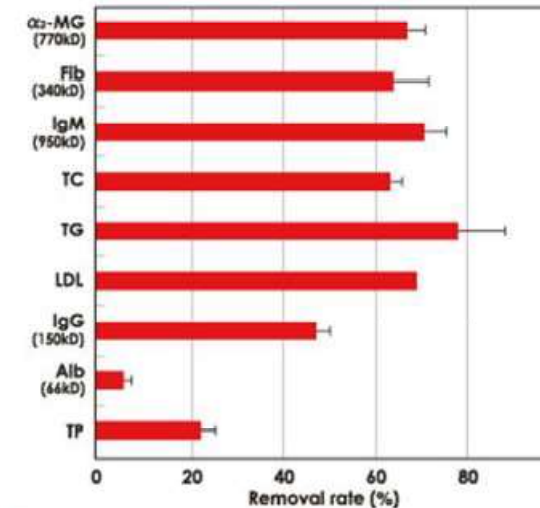
ER-4000	
Caractéristiques de la fibre	
Matériau	Copolymère d'éthylène et d'alcool vinylique (EVAL)
Diamètre interne (µm)	175
Épaisseur (µm)	40
Surface d'échange (m²)	2
Volume d'amorçage (mL)	150
Stérilisation	Rayons γ
Pression maximale	500 mm Hg
Unité de conditionnement	Boîte de 6

Cut off Curve of Rheofilter ER



in vitro data (1.0L plasma filtration)
Plasma flow rate: 30mL/min
Discard flow rate: 6mL/min

Removal Rate of plasma components with Rheofilter ER



(Data from Shinseikai Daiichi Hospital, Japan)

Conditions : *in vivo* data
Sampling : whole blood (pre/post treatment)
Blood flow rate : 100mL/min
Plasma flow rate : 25mL/min
Discard flow rate : 2.5mL/min
Treated plasma volume : 2.5L

MONTREZ LES PORTS AVEC LES MOLECULES QUI VONT PASSER A TRAVERS

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : POURQUOI ?

PLAIE ISCHÉMIQUE : DÉFAUT D'OXYGÉNATION DES TISSUS

ÉCOULEMENT DU SANG DANS LES VAISSEaux SANGUINS

Le débit dans un vaisseau est déterminé par trois facteurs :

- l'opposition à son écoulement
- la force de propulsion du sang, débit cardiaque (mL/s)
- la différence de pression du sang entre ses deux extrémités

Loi de Hagen-Poiseuille

The diagram shows the Hagen-Poiseuille equation:
$$Q = \frac{(\pi \cdot r^4) \cdot \Delta P}{8\mu \cdot L}$$
 Each variable is enclosed in a box with a line pointing to it: 'Vitesse d'écoulement' (blue box) points to 'Q'; 'Rayon' (green box) points to 'r'; 'Différence de pression' (green box) points to 'ΔP'; 'Viscosité' (green box) points to 'μ'; and 'Longueur' (green box) points to 'L'. A red circle highlights the denominator '8μ · L'.

Viscosité du sang total : surtout conditionnée par l'hématocrite.

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : POURQUOI ?

DANS LA MICROCIRCULATION

Epuration des protéines responsables de la viscosité plasmatique



Améliorer la viscosité sanguine



Améliorer l'oxygénation tissulaire

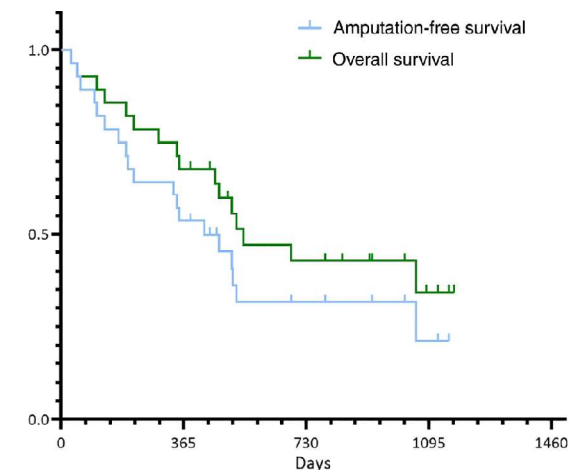
RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : POURQUOI ?

RHÉOPHÉRÈSE : Améliore la survie sans amputation ?

Etude rétrospective multicentrique
patients hémodialysés
Ulcération chronique
Retard de cicatrisation sur une amputation
mineure

Comparaison à cohorte CRITISCH (Patients HD, AOMI Stade 3, 4)
patients hémodialysés
87% de patients non revascularisable
Survie à un an sans amputation 47%

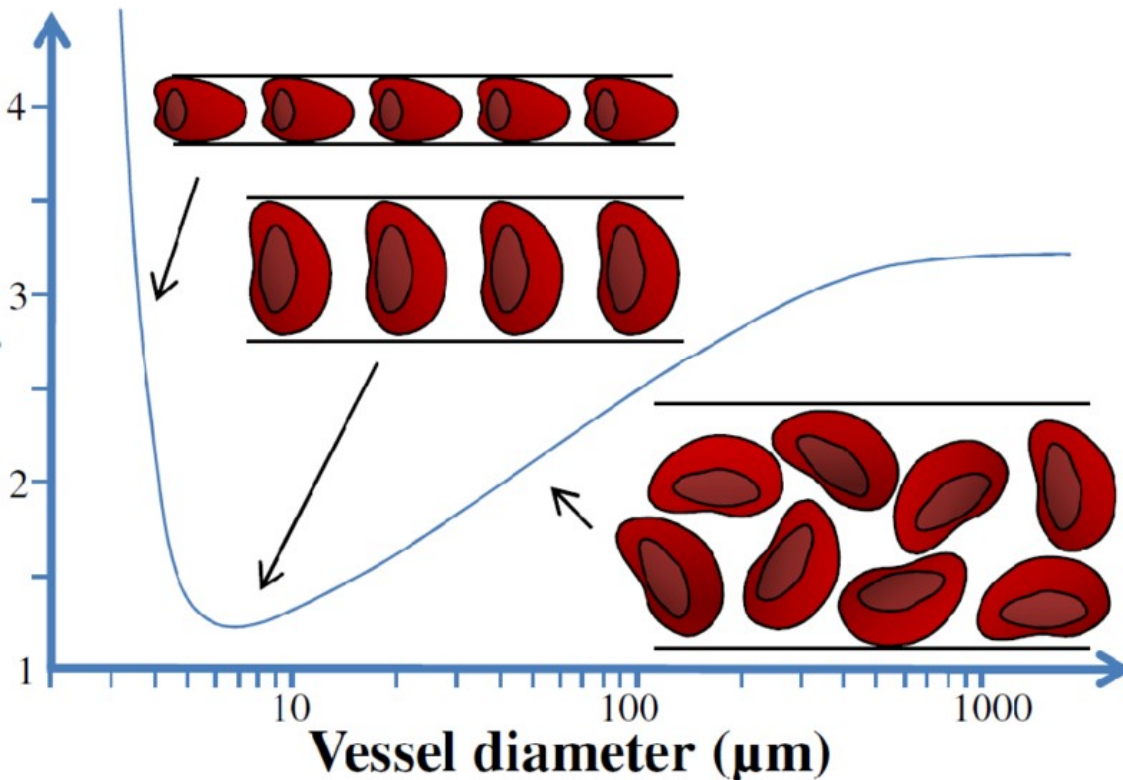
Survie à 1 an sans amputation : 53,6 %



RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : POURQUOI ?

PLAIE ISCHÉMIQUE : DÉFAUT D'OXYGÉNATION DES TISSUS

EFFET FÅHRÆUS–LINDQVIST



Viscosité plasmatique
Agrégation/déformabilité érythrocytes

Viscosité plasmatique

- Protéines: Fibrinogène, α_2 macroglobuline, IgM
- Lipides: VDL c, LDL c, HDL c

Agrégation GR

- Taux de fibrinogène ++
- Formation de liens électrostatiques entre les GR

En microcirculation la résistance à l'écoulement du sang est dépendante de la viscosité
➔ Agir sur la viscosité sanguine

RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : A QUI ?

ASPECTS PRATIQUES

DURANT LA SÉANCE D'HÉMODIALYSE:

HD conventionnelle baponcture (4 5 séances par

semaine): Protocole Calciphylaxie

Qs : 300 ml/min, UFmax = 200 ml/h

Anticoagulation: HNF

RHÉOPHÉRÈSE : BRANCHEMENT EN « SÉRIE »

Qs : 100 150 ml/min en surveillant les pressions A/V.

Anticoagulation Citrate

Extraction plasma: 20 25 %

Rejet 10%, substitution 10%

Environ 90 min de traitement

Surveillance:

- Clinique: TA ++, EVA...
- Bio:
 - ✓ Pré (CRP , coag , fg, Iono , prot , Ca, P)
 - ✓ Post(TCA+ fg, Prot)



RHÉOPHÉRÈSE DANS LES PLAIES ISCHÉMIQUES : COMMENT ?



Sélection



Diagnostic
De l'ischémie critique
chronique
Non revascularisable