

Vingt ans de recherche dans le domaine de l'hémodialyse : la contribution du Service de Néphrologie de l'Hôpital Erasme

Twenty years of research in the field of haemodialysis : the contribution of the Nephrology Department of Erasme Hospital

C. Tielemans

Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale, Hôpital Erasme, U.L.B.

RESUME

Cet article résume la contribution du Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale de l'Hôpital Erasme à la recherche dans le domaine de l'hémodialyse au cours des vingt dernières années. L'essentiel concerne d'une part, les infections et les défenses immunitaires du patient dialysé, d'autre part, la biocompatibilité des circuits d'hémodialyse et les réactions indésirables aux matériaux qui les constituent.

Rev Med Brux 2008 ; 29 (Suppl) : S 15-8

ABSTRACT

This article summarizes the contribution of the Department of Nephrology, Dialysis, and renal Transplantation to the research in the field of haemodialysis during the last twenty years. The most important contributions are devoted, on the one hand, to the infections and immune defenses of the dialysis patient, on the other hand, to the biocompatibility of the materials used for haemodialysis and to the adverse reactions of the patient to these materials.

Rev Med Brux 2008 ; 29 (Suppl) : S 15-8

Keys words : Haemodialysis, immune defenses, infections (bacterial), biocompatibility, allergy, anaphylactoid reactions

Cette brève revue de la recherche au sein du Service de Néphrologie de l'Hôpital Erasme dans le domaine de l'hémodialyse débute en 1989, date de l'arrivée de l'auteur à l'Hôpital Erasme et début de sa collaboration avec le Professeur J.L. Vanherweghem. Cette revue se limitera à trois grandes lignes de force : les infections et les défenses immunitaires chez le patient dialysé ; la biocompatibilité des circuits de dialyse ; les réactions indésirables, notamment anaphylactiques aux matériaux constituant ces circuits. Quelques contributions diverses seront également mentionnées.

LES INFECTIONS ET LES DEFENSES IMMUNITAIRES DU PATIENT HEMODIALYSE

Jusqu'à la fin des années 80, les infections bactériennes représentaient une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients hémodialysés. Ce risque infectieux élevé était attribué à un déficit immunitaire induit par l'urémie et la dialyse.

Cependant, peu avant mon arrivée à Erasme, j'avais soumis pour publication des résultats démontrant que la surcharge en fer due aux transfusions multiples jouait un rôle majeur dans la susceptibilité des patients hémodialysés aux infections bactériennes. En effet, le risque d'infection bactérienne et de septicémie augmentait avec le taux de ferritine. L'augmentation du risque était déjà significative pour des taux de ferritine compris entre 500 et 1000 $\mu\text{g/L}$. De manière étonnante, J.L. Vanherweghem avait fait la même découverte de son côté. Alors que nous n'avions aucune connaissance de nos travaux respectifs, nos publications dans ce domaine apparaissaient quasi en même temps^{1,2,3}. L'équipe de J.L. Vanherweghem montrait également que la surcharge en fer altérait la phagocytose des bactéries⁴. De notre côté, nous avons également montré que le traitement des patients atteints d'hémossidérose par la desferrioxamine, un chélateur du fer, réduisait fortement le risque infectieux^{2,5}. A la suite de ces travaux, nous avons été invités à rédiger un article de revue sur les troubles du métabolisme du

fer dans l'urémie⁶ ainsi que sur les infections⁷. L'arrivée de l'érythropoïétine, permettant la correction de l'anémie du patient urémique, allait permettre de se passer désormais des transfusions sanguines, et allait faire disparaître petit à petit l'hémোসidérose du nombre des complications du patient dialysé.

Nous avons également montré qu'une immunothérapie orale avec des extraits bactériens (Broncho-Vaxom[®], Laboratoire OM, Genève Suisse) permettait de réduire de façon significative l'incidence des infections respiratoires pendant la saison endémique⁸.

LA BIOCOMPATIBILITE DES CIRCUITS DE DIALYSE

La « biocompatibilité » étudie les interactions entre le sang du patient hémodialysé (éléments figurés, protéines, etc.) et les différents composants du circuit de dialyse, en ce compris les lignes à sang, la membrane de dialyse, les stérilisants, les pompes à sang, le dialysat, etc.

Durant l'hémodialyse sur des membranes celluloseuses (telles la cuprophane », CU, ou l'acétate de cellulose, CA) mais pas sur des membranes synthétiques (telle la polyacrylonitrile AN69, AN69), on observe une profonde granulocytopenie qui est maximale à 15 minutes et se corrige en fin de dialyse. Après coloration avec des anticorps monoclonaux fluorescents, nous avons étudié par cytométrie de flux en cours de dialyse l'expression par les leucocytes de différentes molécules impliquées dans l'adhérence cellulaire, notamment CD11b. Avec la CU et la CA, on observe qu'après 15 minutes la densité du CD11b à la surface des granulocytes et des monocytes a augmenté d'un facteur 2 à 3. Avec l'AN69, on observe une surexpression significative de CD11b à la surface des monocytes, maximale en fin de dialyse. En bref, l'expression de CD11b par les granulocytes et les monocytes donne une image en miroir du nombre des granulocytes et monocytes circulants. La modulation de cette molécule d'adhérence fournit donc une explication moléculaire potentielle à la séquestration des leucocytes durant la dialyse sur différentes membranes⁹.

Les produits d'activation du complément et l'hémodialyse sur CU favorisent la production par les monocytes de cytokines pro-inflammatoires et augmentent la réponse de ces derniers aux endotoxines (LPS). Il a été montré que les produits d'activation du complément et la dialyse sur CU (mais pas sur AN69) induisaient une surexpression de CD14 à la surface des monocytes¹¹. Or, le CD14 est un récepteur de haute affinité pour le complexe LPS-LPS binding protein. La surexpression de CD14 pourrait constituer un des mécanismes moléculaires expliquant l'augmentation de la sensibilité des monocytes au LPS et leur production accrue de cytokines.

La phagocytose dans une population de patients hémodialysés ne présentant pas de surcharge en fer a

également été étudiée. Dans cette population sélectionnée, la capacité de phagocytose des neutrophiles ainsi que leur production intracellulaire de radicaux libres oxygénés (permettant de tuer les bactéries phagocytées) est parfaitement normale. Il a aussi été montré que durant l'hémodialyse sur CU il y a une stimulation de la phagocytose, qui est secondaire à l'activation du complément. De plus, nous avons rapporté une augmentation de la production de radicaux libres, tant durant l'hémodialyse sur AN69 que sur CU, que nous avons pu mettre en rapport avec la production de *platelet-activating factor*.¹¹

Certains travaux ont suggéré que la contamination bactérienne du dialysat pourrait stimuler de façon répétée la réaction inflammatoire du patient hémodialysé et augmenter ainsi la morbidité au long terme de ces patients. Pour tester cette hypothèse, des hémodialyses *in vitro* ont été réalisées avec des circuits miniaturisés. Nous avons comparé l'effet sur la réaction inflammatoire du dialysat ultrapur (UP, stérile et apyrogène) et de dialysat contaminé (NS, concentration en endotoxine 97 ± 22 EU/ml), avec une membrane en CU et en AN69. Avec aucune des 2 membranes, nous n'avons trouvé de différence entre le dialysat UP et NS, ni en ce qui concerne l'activation du complément, ni l'expression de différentes molécules d'adhérence à la surface des leucocytes, ni la sécrétion ou la production de cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, les produits bactériens du dialysat – du moins aux concentrations rencontrées en pratique clinique, ne semblent pas traverser les membranes de dialyse et n'activent pas la réaction inflammatoire¹².

En 1994, deux publications suggéraient que les patients dialysés dans le cadre d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) auraient un moins bon pronostic s'ils étaient dialysés sur une membrane celluloseuse plutôt qu'une membrane synthétique. Une revue critique de ces travaux révélait cependant de nombreuses imperfections méthodologiques¹³. Dès lors, nous avons conduit une étude monocentrique, prospective, randomisée chez 159 patients présentant une insuffisance rénale aiguë nécessitant le recours à l'hémodialyse. Après stratification pour l'âge, le sexe et un score de gravité de la maladie (score Apache II), les patients ont été randomisés chronologiquement entre une membrane de dialyse en CA ou une membrane synthétique (polysulfone). Nous n'avons trouvé aucune influence de la membrane de dialyse sur la survie, le nombre de dialyses nécessaires, ni le délai s'écoulant avant la récupération de la fonction rénale (modèle de Cox ajusté). Seule la sévérité initiale de la maladie influençait la mortalité.¹⁴ Nos résultats ont été retrouvés par plusieurs autres groupes.

LES REACTIONS INDESIRABLES AUX MATERIAUX DES CIRCUITS D'HEMODYALYSE

Des réactions aiguës d'hypersensibilité, survenant au début de la séance d'hémodialyse ont été rapportées dès 1975. Elles sont occasionnellement mortelles. Les plus fréquentes sont des réactions

allergiques, dues à des IgE acquises et reconnaissant spécifiquement l'oxyde d'éthylène, un gaz qui fut longtemps employé pour stériliser les filtres de dialyse et les lignes à sang^{15,16}.

En 1990, pour la première fois un type inconnu de réactions spécifiques à la membrane de dialyse en AN69^{17,18} a été décrit. Il s'agit de réactions anaphylactoïdes ne nécessitant pas d'exposition préalable à l'AN69. Les réactions sont généralement sévères et surviennent dans les 5 premières minutes, voire dans les premières secondes de dialyse. Un œdème majeur des muqueuses de la face en est la principale caractéristique mais peut s'accompagner des autres manifestations de l'anaphylaxie.

En comparant les différents cas, il a été montré que la survenue de la réaction nécessitait à la fois l'exposition à l'AN69 et un traitement concomitant par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Le mécanisme physiopathologique suivant a été proposé : l'AN69 ayant une charge de surface électronégative, active la phase contact de la coagulation ce qui entraîne, notamment, la production de bradykinine. Or celle-ci est principalement catabolisée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Si l'activité de cette enzyme est bloquée par un IEC, la BK produite au contact de la membrane ne peut être catabolisée, s'accumule et provoque la réaction anaphylactique. Cette hypothèse physiopathologique a largement été confirmée depuis.

En outre, ce type de réaction anaphylactoïde, chez des patient sous IEC, a été rapporté dans d'autres situations cliniques où le sang du malade est directement exposé à une surface électronégative : filtre de plasmaphérèse, charbon de bois, filtre de déleucocytation pour la transfusion, fibrinolyse utilisant le t-pa.

La compréhension de ces réactions a permis par la suite au fabricant de modifier l'AN69 de manière à prévenir cet effet secondaire grave. En effet, le traitement de surface de l'AN69 par une solution cationique a permis de rendre la surface électropositive (AN69ST) et d'éviter toute réaction indésirable.

Enfin, l'AN69ST portant désormais une charge électropositive, nous avons fait l'hypothèse qu'elle pouvait adsorber l'héparine. Nous avons montré qu'en effet le pré-traitement de la membrane par une solution physiologique héparinée permettait ensuite de dialyser sans anticoagulation systémique, ce qui est particulièrement précieux chez des patients à haut risque hémorragique¹⁹.

Une cinquantaine de décès sont survenus de manière épidémique fin 2001 au cours d'hémodialyses sur un filtre de dialyse en diacétate de cellulose (Althane®), fabriqué par la firme Baxter. Un groupe de 6 experts a été désigné pour en élucider la cause.²⁰ Nous avons montré la présence dans certains de ces filtres de résidus de perfluorocarbène (PF-5070), un

liquide utilisé lors du procédé de fabrication pour détecter des fuites dans les capillaires du dialyseur. A la température du corps le PF-5070 devient gazeux et occupe un volume beaucoup plus grand, occasionnant ainsi le décès du patient par embolie gazeuse. Ceci a pu être reproduit dans un modèle animal²⁰.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tielemans C, Lenclud C : Respective role of haemosiderosis and Desferrioxamine therapy in the infectious risk of haemodialyzed patients. *Q J Med* 1988 ; 68 : 573-4
2. Tielemans C, Lenclud C, Wens R, Collart F, Dratwa M : Critical role of iron overload in the increased susceptibility of haemodialysis patients to bacterial infections. *Beneficial Effects of Desferrioxamine. Nephrol Dial Transplant* 1989 ; 4 : 883-7
3. Waterlot Y, Cantinieaux B, Hariga C, De Martelaere E, Vanherweghem JL, Fondu P : Impaired phagocytic activity of neutrophils in patients receiving haemodialysis: the critical role of iron overload. *Br Med J* 1985 ; 291 : 501-4
4. Flament J, Goldman M, Waterlot Y, Dupont E, Wybran J, Vanherweghem JL : Impairment of phagocyte oxidative metabolism in hemodialyzed patients with iron overload. *Clin Nephrol* 1986 ; 25 : 227-30
5. Tielemans C, Boelaert J, Vergauwe P, Van Roost G, Segaeert M, Van Frachen B, Lenclud C : Desferrioxamine does not increase the risk for bacteremia in hemodialysis patients. *Nephron* 1989 ; 53 : 276-7
6. Tielemans C, Goldman M, Vanherweghem JL : Disorders of iron metabolism in the uremic patient. *Seminars in Dialysis* 1989 ; 2 : 163-71
7. Vanherweghem JL, Tielemans C, Goldman M, Boelaert J : Infections in chronic hemodialysis patients. *Seminars in Dialysis* 1991 ; 4 : 240-4
8. Tielemans C, Gastaldello K, Husson C, Marchant A, Delville JP, Vanherweghem JL, Goldman M : Efficacy of oral immunotherapy on respiratory infections in hemodialysis patients : a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nephrol* 1999 ; 51 : 153-60
9. Tielemans C, Delville JP, Husson C, Madhoun P, Lambrechts A, Goldman M, Vanherweghem JL : Adhesion molecules and leukocyte common antigen on monocytes and granulocytes during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1993 ; 39 : 158-65
10. Marchant A, Tielemans C, Husson C, Gastaldello K, Schurmans T, De Groote D, Duchow J, Vanherweghem JL, Goldman M : Cuprophane haemodialysis induces upregulation of LPS receptor (CD14) on monocytes: role of complement activation. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 657-62
11. Gastaldello K, Husson C, Wens R, Vanherweghem JL, Tielemans C : Role of complement and platelet-activating factor in the stimulation of phagocytosis and reactive oxygen species production during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 1638-46
12. Tielemans C, Husson C, Schurmans T, Gastaldello K, Madhoun P, Delville JP, Marchant A, Goldman M, Vanherweghem JL : Effects of ultrapure and non sterile dialysate on the inflammatory response during in vitro hemodialysis. *Kidney Int* 1996 ; 49 : 236-43
13. Tielemans C, Gastaldello K, Melot C, Kahn RJ, Vanherweghem JL : La biocompatibilité de la membrane d'hémodialyse influence-t-elle le pronostic de l'insuffisance rénale aiguë ? *Néphrologie* 1998 ; 19 : 89-91
14. Gastaldello K, Melot C, Kahn RJ, Vanherweghem JL, Tielemans C : Comparison of cellulose diacetate and polysulfone

membranes in the outcome of acute renal failure. A prospective randomised study. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 224-30

15. Tielemans C, Goldman M, Vanherweghem JL : Réactions d'hypersensibilité immédiate en hémodialyse. *Actualités Néphrologiques Jean Hamburger. Hôpital Necker. Médecine-Sciences, Flammarion, Paris* 1992 ; 301-15
16. Vanherweghem JL, Goldman M, Tielemans C : Eosinophilia in chronic dialysis. *Seminars in Dialysis* 1990 ; 3 : 171-7
17. Tielemans C, Madhoun P, Lenaers M, Schandene L, Goldman M, Vanherweghem JL : Anaphylactoid reactions during hemodialysis on AN69 membranes in patients receiving angiotensin converting-enzyme inhibitors. *Kidney Int* 1990 ; 38 : 982-4
18. Tielemans C, Vanherweghem JL, Blumberg A, Cuvelier R, De Fremont JF, Dehout F, Dupont P, Richard C, Stolear JC, Wens R : ACE inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membrane dialysis. *Lancet* 1991 ; i : 370-1
19. Tielemans C, Neyens S , Warnimont M, Husson C, Muiz MC, Pradier O, Nortier J : The membrane AN69 ST allows to dialyze

without systemic anticoagulation (abstract). Congress of the American Society of Nephrology and of the International Society of Nephrology, San Francisco, 14-17 October 2001

20. Canaud B, Aljama P, Tielemans C, Gasparovic V, Gutierrez A, Locatelli F : Pathochemical Toxicity of Perfluorocarbon-5070, a Liquid Test Performance Fluid Previously Used in Dialyzer Manufacturing, Confirmed in Animal Experiment. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1819-23

Correspondance :

C. TIELEMANS
Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale
Hôpital Erasme
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : ctielema@ulb.ac.be