

Insuffisance rénale chronique: le point sur la dialyse

Johannes Trachsler, Patrice M. Ambühl

Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Stadtspital Waid, Zürich

Quintessence

- L'hémodialyse et la dialyse péritonéale sont des techniques d'épuration rénale équivalentes dont le pronostic à long terme est mauvais.
- La clairance des substances de bas poids moléculaire par hémodialyse standard correspond à une filtration glomérulaire (GFR) d'environ 10 ml/min et cette clairance est approximativement de moitié par dialyse péritonéale. La clairance des molécules de poids moléculaire moyen est encore beaucoup plus basse avec les deux méthodes.
- Les dernières améliorations de l'hémodialyse incluent des dialyses prolongées quotidiennes, l'association d'hémodialyse et d'hémofiltration et l'optimisation des accès veineux.
- Les progrès de la dialyse péritonéale incluent l'utilisation de solutions de dialysat plus physiologiques, des nouvelles techniques de pose de cathéters et l'optimisation des dialyses automatisées et continues.
- Les traitements de l'anémie et de l'hyperparathyroïdie secondaire sont d'importants objectifs thérapeutiques pour les patients dialysés. Avec l'utilisation des nouveaux chélateurs des phosphates et les calcimimétiques, nous espérons assurer un meilleur contrôle de l'homéostasie hydroélectrolytique avec un impact potentiel sur le pronostic cardiovasculaire.

Summary

Medical and technical advances in dialysis procedures: an update

- *Haemo- and peritoneal dialysis are equivalent procedures with a poor long-term prognosis.*
- *With standard haemodialysis (HD) the clearance of small molecules corresponds to a glomerular filtration rate (GFR) of approximately 10 ml/min. For peritoneal dialysis, the achievable weekly clearance is even lower (about 50%). Midsize molecular clearance is markedly worse for both procedures.*
- *Progress in improving the efficacy of haemodialysis therapy mainly involves longer treatment time and more frequent dialysis sessions, combination of haemodialysis and haemofiltration and optimisation of vascular access management.*
- *Advances in peritoneal dialysis are sought through the use of physiological dialysis solutions, new techniques for catheter placement and automated/continuous dialysate exchange.*
- *Treatment of anaemia and secondary hyperparathyroidism is an important adjunct in dialysis therapy. It is hoped that use of the newer calcium free phosphate binders and calcium sensitizers will help to improve cardiovascular outcomes.*

Introduction

Si la fonction rénale est profondément altérée, la survie n'est possible que si les fonctions

principales des reins sont substituées. Il s'agit d'assurer le maintien de l'homéostasie hydroélectrolytique, de l'élimination de produits endogènes toxiques et de la production d'hormones telles que l'érythropoïétine et d'une vitamine D biologiquement active. Les techniques de substitution rénale sont l'hémodialyse, la dialyse péritonéale et la transplantation rénale. Quelle que soit le mode de substitution rénale, la fonction de synthèse rénale doit être substituée par un traitement médicamenteux. Le présent article traite des problèmes, questions et options liées aux techniques de dialyse chronique actuelles et donne un aperçu des traitements du futur.

Mise en route d'une dialyse

Le moment optimal de la mise en route d'une dialyse chronique ne peut pas être anticipé avec certitude. L'apparition de symptômes d'urémie tels qu'anorexie, nausée ou léthargie ou la présence d'une surcharge volumique réfractaire à tout traitement, la présence de graves troubles

Tableau 1. Lexique.

Dialyse:

transport de substances par diffusion à travers une membrane semi-perméable (fig. 1B).

Filtration:

transport de substances par convection (fig. 1A).

Hémofiltration:

association des transports de substances par diffusion (dialyse) et convection (filtration).

Clairance:

élimination d'une substance du plasma (rénale ou par dialyse).

Substances de bas poids moléculaires:

molécules de poids moléculaire (PM) <500 Dalton (D), par ex. acide urique, urée, créatinine, phosphate. Elles sont bien éliminées par diffusion et utilisées comme marqueurs de la clairance d'autres petites molécules.

Substances de moyen poids moléculaire:

molécules de PM >500 D, par ex. vitamine B₁₂, elles diffusent plus lentement en raison de leur PM et leur élimination peut être améliorée par filtration. Elles représentent la majorité des substances à dialyser, très peu sont caractérisées et leur importance pathogénétique n'est pas précisée.

Substance de haut poids moléculaire:

molécules de PM >5000 D, par ex. inuline, β₂-microglobuline (importante dans la pathogenèse de l'amyloïdose secondaire à la dialyse).

Efficience de la dialyse:

définie par la clairance de l'urée par rapport à son volume de distribution (= eau corporelle totale).


électrolytiques (hypo- ou hypernatrémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie) ou d'acidose métabolique requièrent la mise en route d'une substitution rénale. Les symptômes urémiques ne se manifestent souvent que très progressivement et ne sont pas spécifiques. Il est donc difficile de définir précisément le début d'une urémie et d'en apprécier la gravité. Ainsi les patients en insuffisance rénale même avancée sont souvent difficiles à motiver pour se préparer à une technique de dialyse. Le bénéfice en matière de morbidité et de mortalité d'un début de dialyse avant la manifestation de symptômes urémiques n'a jamais été prouvé jusqu'ici. Les recommandations internationales évoquent qu'une dialyse soit mise en route dès que la filtration glomérulaire passe en dessous de 10 ml/min/1,73 m², sauf pour des patients euvolemiques, absolument asymptomatiques et en bon état nutritionnel [1]. En réalité cependant, une dialyse est souvent mise en route plus tard. Une grande étude randomisée est en cours en Australie et en Nouvelle-Zélande (IDEAL Trial), comparant l'initiation d'une dialyse relativement tardivement avec une filtration glomérulaire aux alentours de 5-7 ml/min comparée avec une mise en dialyse précoce avec une filtration glomérulaire aux alentours de 10-14 ml/min.

Hémodialyse ou dialyse péritonéale?

L'hémodialyse (HD) et la dialyse péritonéale (DP) sont des techniques de substitution rénale équivalentes ayant chacune leurs avantages et inconvénients propres. Il n'y a pas d'études comparatives randomisées entre HD et DP car elles sont pratiquement irréalisables. Aucun avantage consistant n'a pu être mis en évidence pour l'une ou l'autre méthode de substitution rénale en ce qui concerne la survie qui reste mauvaise à long terme pour les deux modalités de traitement, avec une mortalité de 15-20/100 années-patients [2]. La nécessité de devoir passer de la DP à l'HD est nettement plus fréquente que l'inverse. Les raisons en sont l'échec technique plus fréquent de la DP, par ex. suite à des infections de sonde/péritonites, à une dysfonction de la sonde ou à une surcharge liquidienne incontrôlable. Les avantages et contre-indications de ces deux techniques ont été récemment présentés dans cette rubrique [3].

Hémodialyse

L'hémodialyse est le traitement le plus courant de l'insuffisance rénale terminale dans de nombreux pays. Les raisons associées à un excès de morbidité, mortalité et mauvaise qualité de vie par HD sont nombreuses: le syndrome urémique

résiduel non contrôlé, les variations cycliques de volume et électrolytiques, le contact du sang avec la circulation extracorporelle et les surfaces synthétiques, les troubles électrolytiques (hyperphosphatémie, hyperparathyroïdie) et de l'équilibre acidobasique (acidose métabolique). Les conséquences de ces déséquilibres sont une morbidité et une mortalité cardiovasculaires et infectieuses augmentées, une inflammation chronique et une malnutrition. Le syndrome urémique résiduel résulte de l'élimination insuffisante de produits endogènes [4]. Une dialyse standard fonctionnant correctement pendant 3 fois 4 heures par semaine correspond approximativement à une GFR de 10 ml/min pour les petites molécules (voir le lexique au tableau 1 ). L'élimination de substances de poids moléculaire moyen à élevé est encore nettement moins bonne. L'élimination des petites molécules assure la survie à court terme mais la clairance altérée des plus grosses molécules contribue probablement au mauvais pronostic à long terme d'une HD. Une relation entre taux plasmatique pré-dialyse des substances de poids moléculaire moyen tel que la β_2 -microglobuline et la mortalité a pu être démontrée [5]. Les tentatives d'optimisation de l'élimination des toxines urémiques et des problèmes techniques de dialyse sont des objectifs d'amélioration pour la communauté des néphrologues.

Les stratégies d'amélioration de l'efficacité de la dialyse sont différentes pour les substances de poids moléculaire bas et moyen. La clairance des petites molécules dépend de la fonction du shunt, du débit sanguin et de celui du dialysat, des propriétés du filtre et de la durée de la dialyse. Le plus grand potentiel d'amélioration se situe au niveau du temps, car les petites toxines urémiques peuvent effectivement être extraites du plasma, mais il leur faut un certain temps pour passer des compartiments les plus profonds de l'organisme dans le plasma. Avec la baisse rapide de leur concentration sérique au début de la dialyse, le gradient de concentration avec le dialysat diminue lui aussi rapidement, ce qui ralentit la diffusion. Après la fin de la dialyse, leur concentration sérique remonte sous l'effet de leur efflux des compartiments profonds. Une brève dialyse quotidienne (la durée hebdomadaire restant la même) augmente la clairance des petites molécules par exploitation du gradient de concentration initialement plus élevé. Une prolongation de chaque séance de dialyse (par ex. 3 fois 8 heures au lieu de 3 fois 4 heures par semaine) permet aux toxines de bas poids moléculaire de diffuser pendant plus longtemps hors des compartiments profonds dans le plasma, à partir duquel elles peuvent être éliminées.

La clairance des substances de poids moléculaire moyen a pu être améliorée par les filtres «high-flux» à pores élargis. La diffusion efficace dans la dialyse conventionnelle l'est cependant peu pour les substances plus volumineuses, car la vitesse

de diffusion diminue avec l'augmentation du poids moléculaire (fig. 1A [6]). Le transport par convection des substances est plus efficace: l'ultrafiltrat (eau avec toutes les substances en solution pouvant passer les pores des filtres) est extrait et remplacé par une solution de substitution (fig. 1B [6]). Cette technique appelée hémofiltration

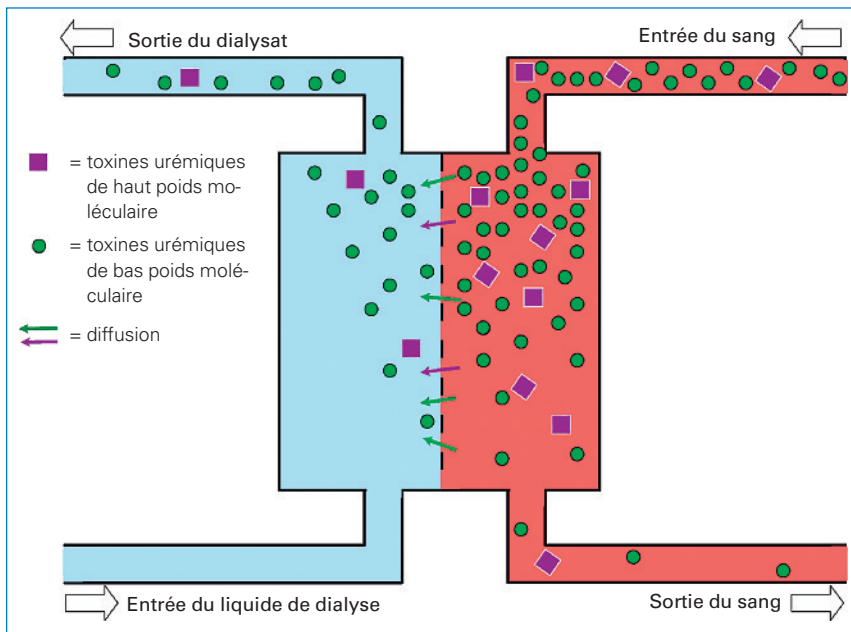


Figure 1A

Hémodialyse. Le transport de substances par diffusion repose sur le mouvement thermique des molécules. Le flux suit le gradient de concentration. Il n'y a pas de diffusion de liquide à travers la membrane. Les petites substances diffusent plus rapidement que les grosses.

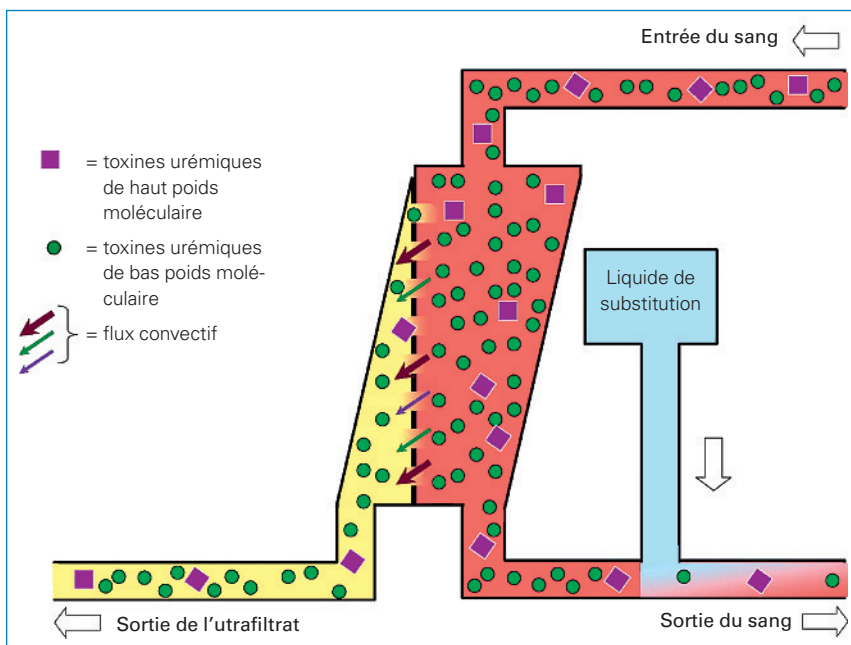


Figure 1B

Hémofiltration. Le transport de substances par convection repose sur un flux liquide donné par un gradient de pression. Les particules en solution suivent et passent plus ou moins bien la membrane du filtre selon la taille de la molécule et le diamètre des pores. L'ultrafiltrat obtenu est remplacé par une solution de substitution (sur le cliché après le filtre par postdilution).

est utilisée depuis longtemps déjà aux soins intensifs dans la substitution de la fonction rénale en continu dans l'insuffisance rénale aiguë. Pour le traitement chronique intermittent, cette technique avec les tout nouveaux appareils de dialyse peut être combinée au transport de substances par diffusion, et c'est l'hémodiafiltration. Une autre option est l'adsorption de grosses toxines par des anticorps présents dans le filtre de dialyse. Cette technique n'a toutefois pas encore fait son entrée en routine clinique.

Les données sur un bénéfice clinique d'une meilleure efficacité de la dialyse sont contradictoires. Une grande étude pilote randomisée n'est pas parvenue à démontrer une diminution du risque de mortalité par l'amélioration de la clairance des petites molécules avec une prolongation de la durée des dialyses, ni par l'amélioration de la clairance des molécules de taille moyenne avec les filtres «high flux» [6]. D'autre part, des études d'observations suggèrent qu'une dialyse quotidienne ou prolongée permet d'obtenir d'excellents résultats dans le contrôle de la tension artérielle, de l'hypertrophie ventriculaire gauche, de l'anémie rénale, des taux de phosphate sérique, de l'état de nutrition et même de la qualité de vie. De grandes études randomisées sont actuellement en cours dans le but de répondre à cette importante question de l'efficacité et du mode optimal de dialyse ainsi que de la place de l'hémofiltration. L'impact économique des stratégies de dialyse quotidienne ou prolongée est important et requiert une évaluation attentive.

Pour ce qui est des voies d'abord vasculaires, la fistule artérioveineuse native, sans recours à du matériel étranger, s'est avérée nettement supérieure aux shunts synthétiques ou cathéters à demeure tunnésés. S'il y a une fistule AV fonctionnelle au début de la dialyse, il est possible d'éviter de mettre en place un cathéter de dialyse temporaire, grevé de davantage de complications infectieuses et d'une mortalité plus importante. La planification de la voie d'abord vasculaire doit donc se faire rapidement, en collaboration avec le médecin traitant, le néphrologue et le chirurgien vasculaire.

Le contact du sang avec du matériel étranger tel que les membranes des filtres déclenche une réaction inflammatoire avec activation du système du complément, de la cascade de la coagulation et de mécanismes cellulaires. Les toutes nouvelles membranes «biocompatibles» sont en matériaux synthétiques agissant moins comme stimulus inflammatoire que les anciennes en cellulose. Pendant une séance de dialyse, le sang est au contact de quelque 120 litres de dialysat. Cette grande quantité de dialysat fait que même de petites impuretés (par ex. toxines bactériennes) provoquent une réaction inflammatoire. Ce qui peut être corrigé par de l'eau «ultrapure», ayant une concentration bactérienne et endotoxinique extrêmement basse, et par des systèmes de

dialyse fermés. Un exemple est le système «GENIUS», dans lequel l'appareil de dialyse comprend un réservoir avec une solution de dialyse préparée au centre. Ce système n'a pas besoin d'être raccordé à une conduite circulaire, il est donc mobile et peut par conséquent être utilisé sans problème aux soins intensifs.

Dialyse péritonéale

Pour la dialyse péritonéale, un liquide est perfusé dans la cavité péritonéale par une sonde à demeure. Le péritoine est irrigué par des capillaires et fonctionne comme une membrane de dialyse de l'organisme même entre le sang et le dialysat. Ce dernier contient du glucose ou une autre substance osmotique et est renouvelé 4-5 fois par jour, avec un volume de 1,5-2,5 l selon la morphologie du patient. Potassium, urée et autres produits organiques diffusent du sang dans le dialysat, pendant que l'eau en excès filtre dans la cavité péritonéale en suivant le gradient osmotique avant d'être pompée par la sonde. Une variante bien établie est la dialyse péritonéale automatisée, avec une machine («cycler») qui échange le liquide de dialyse à intervalles plus rapprochés pendant la nuit. La cavité péritonéale reste au contact du cycler par la sonde pendant tout ce temps.

Les objectifs actuels de la dialyse péritonéale visent à optimiser son efficacité et à réduire ses problèmes. Ces problèmes incluent les infections et dysfonctions de sonde et l'altération de la membrane péritonéale en cas de traitement prolongé. Dans la dialyse péritonéale, les facteurs importants pour la diffusion que sont le débit sanguin et les caractéristiques du filtre ne peuvent être influencés et le facteur temps est déjà exploité au maximum. La seule variable pouvant être améliorée est donc le débit du dialysat. Dans la DP conventionnelle manuelle, un équilibre de concentration entre sang et dialysat est atteint à la fin d'une période de remplissage pour les substances de bas poids moléculaire, et il n'y a dès lors plus de diffusion. Ceci diminue l'efficacité de la dialyse. Avec un échange continu, le gradient de concentration peut être maintenu constant et la clairance des petites molécules considérablement augmentée. Cette méthode est appelée dialyse péritonéale «continuous-flow», a été développée il y a 30 ans avec des appareils automatisés de type «cycler» [7]. Hormis les problèmes techniques évoqués non résolus, la question de l'importance clinique de cette forme de dialyse en continu reste encore ouverte. Dans d'anciennes études, une clairance de l'urée plus élevée n'a pas démontré une meilleure survie. Ceci est éventuellement lié au fait que la clairance de l'urée n'est pas un bon marqueur de l'efficacité de la DP. En comparaison d'une HD, la DP assure une clairance de l'urée que de moitié et

pourtant les résultats à long terme de la DP ne sont pas bien différents comparé à l'HD.

Un problème majeur de la DP est celui des altérations de la membrane péritonéale et de ses capacités de transport, dont est responsable en partie du moins la composition non physiologique des liquides de dialyse conventionnels. Leur concentration en glucose est très élevée, leur pH est bas et leur substance tampon est le lactate. Le glucose surtout pose un problème particulier, qui à pH bas est partiellement métabolisé en produits de dégradation du glucose «glucose degradation products» (GDP). Ces derniers peuvent altérer les protéines organiques. Des études in vitro et in vivo montrent que le contact avec ce dialysat standard est associé à une atteinte des cellules mésothéliales, un épaississement de la membrane péritonéale et une vasculopathie des vaisseaux péritonéaux. A long terme, ceci peut diminuer l'efficacité de la dialyse. De nouvelles solutions «biocompatibles», avec un glucose mieux conservé et un pH physiologique, ont eu une influence bénéfique sur les marqueurs de la fonction péritonéale, sans bénéfice clinique prouvé pour l'instant [8]. Peuvent être utilisées en lieu et place du glucose des substances osmotiques telles que l'icodextrine, un polymère de glucose synthétique de haut poids moléculaire dérivé de l'amidon glucidique, ou des acides aminés. En plus de l'économie de glucose, l'icodextrine présente l'avantage d'être résorbée plus lentement en raison de sa taille, et donc de conserver plus longtemps son effet osmotique. La solution d'acides aminés améliore peut-être la situation nutritionnelle. Mais ces substances n'ont pas encore fait la preuve d'un bénéfice clinique.

Un problème pratique assez fréquent est celui des dysfonctions de sonde, dont l'extrémité intrapéritonéale doit être située dans le petit bassin. Une condition importante d'une mise en place efficace est l'expérience de l'opérateur. Des poses par laparoscopie ou péritonéoscopie peuvent augmenter les chances de succès, qui permettent par ex. de libérer des adhérences. Ajoutons que ces techniques n'ont eu aucun effet significatif sur les infections, la durée de vie des sondes et la mortalité.

Traitements d'appoint

Un traitement d'appoint par médicaments est nécessaire chez la plupart des dialysés, quel que soit le choix du mode de dialyse. Le traitement de l'anémie rénale et du métabolisme des sels minéraux sont prioritaires. De grandes études randomisées ont montré, aussi bien pour les dialysés que pour les patients en pré-dialyse, que la valeur cible des taux d'hémoglobine (Hb) sous traitement d'érythropoïétine devait se situer entre 11 et 12 mg/dl et qu'une normalisation du taux d'Hb s'accompagnait d'un risque accru de com-

plications cardiovasculaires. Les taux augmentés de parathormone, phosphate et calcium (ce dernier iatrogène par ligands du phosphate à base de calcium) sont associés à une morbidité et une mortalité cardiovasculaires accrues, probablement par accélération des calcifications vasculaires. Les valeurs cibles des recommandations internationales ne peuvent être atteintes chez la plupart des dialysés. De grands espoirs sont placés dans des ligands du phosphate sans calcium, comme le sevelamer ou le lanthanum. Le sevelamer n'a toutefois donné aucune diminution statistiquement significative de la mortalité globale dans une étude randomisée de 3,5 ans [9]. Le cinacalcet, un calcimimétique, potentialise le feed-back négatif du calcium extracellulaire sur les parathyroïdes et abaisse de ce fait la concentration sérique de la parathormone. Dans une étude récemment publiée, les valeurs cibles de parathormone, calcium et phosphate ont pu être atteintes avec le cinacalcet chez une partie nettement plus grande de patients [10]. Mais il n'y a encore aucune étude démontrant l'impact clinique du contrôle de l'homéostasie du calcium par le cinacalcet.

Perspectives

Une nouvelle option thérapeutique, déjà testée dans études cliniques de phase I/II, est le rein bioartificiel [11]. Une technique d'hémofiltration est couplée à un bioréacteur contenant des cel-

lules tubulaires humaines. Contrairement à la substitution rénale conventionnelle et en plus de l'élimination de produits métaboliques endogènes, cette technique a fait preuve d'une activité métabolique et endocrinologique (tubulaire) chez 10 patients en insuffisance rénale aiguë.

Résumé

Les méthodes de dialyse sont des techniques de substitution rénale bien établies et utilisées à large échelle. La survie à long terme est mauvaise et nettement inférieure à celle observée après transplantation rénale. En sont probablement responsables une élimination insuffisante de toxines endogènes, les troubles persistants du métabolisme des sels minéraux et de l'équilibre acidobasique, de même que des facteurs propres à la dialyse elle-même. Ces problèmes sont abordés avec l'optimisation permanente des techniques de dialyse établie. De nouvelles techniques avec composants biologiques, dont le rein «bioartificiel», sont en phase de recherche mais encore loin d'une utilisation clinique à large échelle.

Remerciements

Nous remercions le Dr Titus Morger, Spécialiste FMH en Médecine interne, Volketswil, qui a bien voulu lire le manuscrit et nous faire part de ses commentaires et critiques.

Références

- 1 NFK-DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy 2000. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(Suppl 1): S65-136.
- 2 Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J, Canaud B, Hecking E, Locatelli F et al. Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *NDT.* 2004;19:108-20.
- 3 Elsässer H, Hoyer N, Dickenmann M. Planification d'une substitution rénale: que faut-il savoir? *Forum Med Suisse.* 2008;8(5):70-4.
- 4 Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med.* 2007;357:1316-25.
- 5 Cheung et al. Serum β_2 Microglobulin levels predict Mortality in Dialysis Patients: Results of the HEMO Study; *JASN.* 2006;17:546-55.
- 6 Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002;347:2010-9.
- 7 Freida P, Issaad B. Continuous flow peritoneal dialysis: assesment of fluid and solute removal in a high-flow model of "fresh dialysate single pass". *Perit Dial Int.* 2003; 23(4): 348-55.
- 8 Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C. The Euro-Balance Trial: The effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int.* 2004;66:408-18.
- 9 Suki WN, Zabaneh J, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;72:1130-7.
- 10 Messa P, Macario F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, von Albertini B, et al. The OPTIMA Study: Assessing a New Cinacalcet (Sensipar/Mimpara) Treatment Algorithm for Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:36-45.
- 11 Humes HD, Weitzel WF, Bartlett RH, Swaniker FC, Paganini EP, Luderer JR, et al. Initial clinical results of the bioartificial kidney containing human cells in ICU patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2004;66:1578-88.

Correspondance:
 PD Dr Patrice M. Ambühl
 Division de Néphrologie
 et Dialyse
 Stadtspital Waid
 Tièchestr. 99
 CH-8037 Zurich
patrice.ambuehl@waid.zuerich.ch