

QUELLES MÉTHODES DE SUPPLÉANCE AU STADE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE TERMINALE ?

M. MOONEN (1), X. WARLING (2)

RÉSUMÉ : L'insuffisance rénale chronique terminale est un réel problème de santé publique. Une prise en charge restant trop souvent tardive est délétère pour le devenir du patient dialysé et s'accompagne d'un surcoût pour la société. Après avoir dressé le panorama de l'insuffisance rénale chronique terminale en Belgique, les auteurs décrivent les différentes techniques de suppléance rénale actuellement disponibles : l'hémodialyse, la dialyse péritonéale et la transplantation rénale.

MOTS-CLÉS : *Insuffisance rénale chronique - Dialyse - Hémodialyse - Dialyse péritonéale - Transplantation rénale*

CHOOSING A MODALITY FOR RENAL REPLACEMENT THERAPY

SUMMARY : End-stage renal disease is a real public health problem. The late referral of patients with chronic renal failure may adversely affect outcomes of dialysed patients and include an additional cost for the society. In this article, the authors review end-stage renal disease in Belgium, and then describe the different modalities of renal replacement therapy currently available: hemodialysis, peritoneal dialysis and kidney transplantation.

KEYWORDS : *End-stage renal disease - Dialysis - Haemodialysis - Peritoneal dialysis - Kidney transplantation*

INTRODUCTION

Dans le monde, plus de 500 millions de personnes (soit près d'un adulte sur 10) souffrent d'une affection rénale chronique; parmi ceux-ci, plusieurs millions meurent chaque année de complications cardio-vasculaires, première cause de mortalité des patients insuffisants rénaux chroniques. Lorsque la fonction rénale est profondément altérée, un traitement de suppléance devient nécessaire afin d'assurer une homéostasie suffisante pour être compatible avec la vie. Si, dans nos pays industrialisés, ces soins lourds sont accessibles à tout le monde, ils représentent toutefois une lourde charge financière. Dans beaucoup d'autres pays, l'idée même de ce type de traitement reste dans le domaine du rêve inaccessible.

La maladie rénale chronique évolue souvent insidieusement, et malgré les campagnes de sensibilisation et de dépistage précoce des facteurs de risques et des signes évocateurs d'une maladie rénale, près de 50% des patients arrivent au stade de la suppléance rénale sans jamais avoir eu de suivi néphrologique (1, 2). Ceci est d'autant plus vrai dans la population âgée qui est de plus en plus nombreuse (3). Ce problème de la «référence tardive» du patient au néphrologue est grevé de lourdes conséquences médicales puisqu'il est bien établi que la qualité de la survie du patient en dialyse est directement en relation avec le suivi spécialisé du patient et la préparation adéquate à une technique de suppléance (4).

Le recours aux techniques de suppléance de la fonction rénale s'impose lorsque la filtration

glomérulaire est proche des 10 ml/min/1,73m². On est amené à débiter plus tôt si le patient est diabétique ou si apparaissent des troubles métaboliques ou cliniques non contrôlables médicalement. La meilleure technique qui rend le patient libre de système artificiel est la transplantation rénale; malheureusement, tout le monde ne peut en bénéficier. Les autres patients et ceux en attente de transplantation vont être traités soit par hémodialyse, soit par dialyse péritonéale.

L'INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE EN BELGIQUE

D'après les deux registres linguistiques de l'insuffisance rénale terminale en Belgique (Groupement des Néphrologues Francophones de Belgique – GNFB et son pendant Néerlandophone - NBVN), la population d'insuffisants rénaux terminaux est en constante croissance (5). Le nombre total de patients bénéficiant d'un traitement substitutif de l'insuffisance rénale terminale (recensés au 31 décembre de chaque année) a crû de 30% entre 2000 et 2005 (Tableau I). Cette augmentation (6% par an) est la même que celle qui avait été démontrée pour la période 1999-2003. Pour la première fois en 2005, le nombre d'insuffisants rénaux terminaux dépasse les 10.000 dans notre pays. Ces chiffres sous-estiment toutefois la prévalence et l'incidence réelle de l'insuffisance rénale terminale, car les patients dont l'insuffisance rénale terminale n'a pas été diagnostiquée, ceux identifiés mais non référés, et ceux, identifiés et référés mais qui ont refusé le traitement substitutif, ou à qui ce dernier n'a pas été proposé pour raisons médicales spécifiques, ne sont pas comptabilisés.

En 2000, la néphropathie diabétique et la néphropathie vasculaire représentaient à elles deux 42% des nouveaux cas de prise en charge

(1) Néphrologue, (2) Chef de Service, Service de Néphrologie-Immunologie-Maladies infectieuses - CHR Citadelle, Liège

Tableau I. Progression de la prévalence et de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale en Belgique entre 2000 et 2005. IRCT = Insuffisance Rénale Chronique Terminale. (Données du rapport commun du GNFB et du NBVN pour le Collège de Néphrologie - Année 2007)

| | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | Croissance |
|------------------------|------|------|------|------|------|-------|------------|
| Patients en traitement | 7972 | 8464 | 8961 | 9369 | 9906 | 10371 | + 30% |
| Nouveaux cas | 1545 | 1709 | 1782 | 1748 | 1894 | 1857 | + 20% |

en traitement de suppléance rénale. En 2005, ces deux étiologies atteignaient les 50% (5). C'est l'incidence de la néphropathie vasculaire qui a progressé le plus (+ 58% en 5 ans); l'accroissement pour la néphropathie diabétique est inférieur (+ 27% en 5 ans). Historiquement, la néphropathie diabétique était la première cause de prise en charge en traitement de suppléance rénale, mais, en 2002, la néphropathie vasculaire l'a détrônée. Depuis, cette tendance s'est confirmée dans notre pays. Les autres causes d'insuffisance rénale chronique terminale (50%) se partagent entre les glomérulonéphrites chroniques, les néphropathies tubulo-interstitielles chroniques, les néphropathies héréditaires et malformatives et les néphropathies secondaires (5).

En 2005, les modalités thérapeutiques de suppléance rénale étaient de 40,3% de patients vivant grâce à une transplantation, 53,5% bénéficiant d'hémodialyse (75% dialyses hospitalières et 25% auto-dialyses) et 6,2% traités par dialyse péritonéale. Le pourcentage des patients traités soit par la transplantation, soit par des méthodes de dialyse alternative (auto-dialyse ou dialyse péritonéale) est en progression au cours des dernières années (+ 3% entre 2000 et 2005). Cette progression est d'autant plus importante que le vieillissement de la population pouvait faire craindre l'évolution inverse (Fig. 1).

L'HÉMODIALYSE

L'hémodialyse est une technique de suppléance intermittente (minimum 3 séances de 4 heures par semaine) qui utilise une membrane semi-perméable artificielle extracorporelle. L'un des côtés de cette membrane reçoit le sang venant du patient, l'autre côté est en contact avec un liquide aux propriétés physico-chimiques proches de celles du plasma (bain de dialyse ou dialysat) qui circule à contre-courant. Les échanges s'effectuent entre le sang et le bain de dialyse au travers de cette membrane selon 2 principes fondamentaux : la diffusion et la convection.

LA DIFFUSION

Il s'agit d'un transfert passif de solutés entre le sang et le dialysat. Ce transfert est bidirectionnel : du sang vers le dialysat pour l'élimination des toxines en excès (urée, créatinine, potassium, phosphore,...), mais aussi du dialysat vers le sang pour l'apport en solutés manquants (calcium, bicarbonate,...). Ce transfert passif s'opère selon un gradient de concentration (du plus concentré au moins concentré), et c'est donc principalement de l'importance de ce gradient que dépendront le sens et l'amplitude du transfert. Toutefois, d'une part, la taille, le poids moléculaire et la charge électrique des solutés et, d'autre part, la surface, le diamètre des pores et l'épaisseur de la membrane déterminent aussi la qualité du transfert. Les molécules de faibles poids moléculaires sont donc les cibles privilégiées.

LA CONVECTION

Il s'agit d'un transfert actif de solvant accompagné de certains solutés du sang vers le dialysat. Le transfert dépend d'un gradient de pression positive (pression transmembranaire – PTM) qui pousse l'eau du secteur où la pression est la plus forte vers le secteur où la pression est la plus faible. Ce phénomène permet une soustraction hydrique appelée l'ultrafiltration. Outre la PTM, le débit d'ultrafiltration dépend également de la perméabilité hydraulique et de la surface de la membrane.

L'hémodialyse associe ces deux mécanismes simultanément et permet donc d'épurer le sang des toxines et des ions accumulés, de restituer l'équilibre de certains solutés et de soustraire l'eau en excès. Selon l'importance d'un de ces principes physiques par rapport à l'autre, toute une série de «techniques» d'hémodialyse peuvent être proposées (Fig. 2). Chacune d'entre elles a ses spécificités, ce qui permet de personnaliser le traitement pour chaque patient.

Le contact du sang avec les membranes artificielles et le circuit extracorporel nécessite une anti-coagulation et est responsable de réactions de type inflammatoire libérant une cascade de cytokines qui entraînent, chez le patient, une

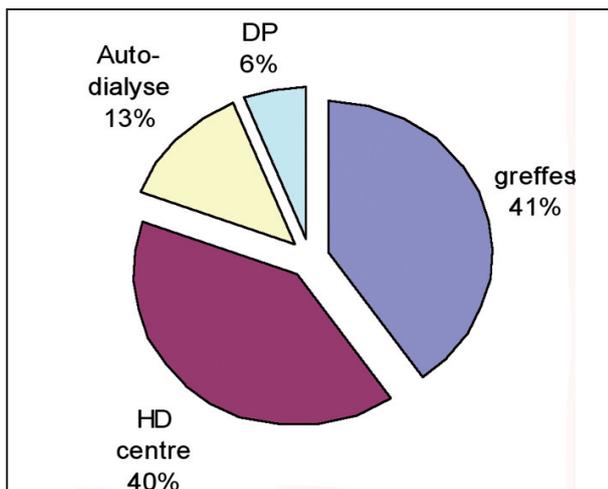


Figure 1. Répartition des modalités de suppléance de la fonction rénale en Belgique en 2005. (HD = Hémodialyse, DP = Dialyse Péritonéale). Données GNFB et NBV rapport commun 2007.

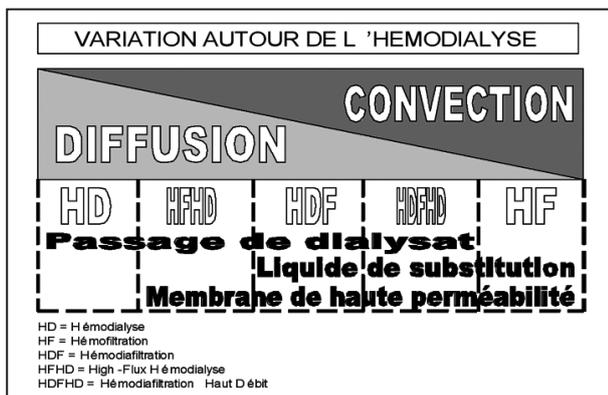


Figure 2. Les mécanismes de diffusion et de convection peuvent être utilisés seuls ou associés selon différentes proportions. Cela permet d'obtenir une variété de modalités dérivées de l'hémodialyse s'adaptant ainsi aux contraintes hémodynamiques et aux besoins spécifiques de chaque patient.

série d'effets indésirables (hypotension artérielle, fièvre, malaise,...). Cette réaction liée au contact du sang avec un agent extérieur est connue sous le terme de «biocompatibilité» ou plus correctement «bio-incompatibilité». Ce phénomène était surtout fréquent à l'époque des membranes en cellulose et dérivés. Actuellement, grâce aux développements bio-technologiques et nano-technologiques, les nouvelles membranes synthétiques sont non seulement très biocompatibles, mais possèdent aussi des propriétés physiques variables et très précises (tailles des pores, formes des pores, tissage des fibres,...) permettant de proposer au patient la membrane la plus adaptée à ses besoins. Les possibilités d'échanges et de filtration de ces nouvelles membranes ont permis le développement d'autres techniques d'épuration (High-Flux hémodialyse, Hémodiafiltration, Hémodiafiltration à haut débit,...)

(Fig. 2). Ces techniques permettent d'améliorer certains paramètres de co-morbidité du patient dialysé comme l'instabilité hémodynamique, la clairance des moyennes molécules, le contrôle lipidique, ... (6, 7). Les patients les plus instables (personnes âgées, décompensés cardiaques, ...) peuvent maintenant bénéficier de traitements respectant mieux leur fragilité. Malgré les effets bénéfiques démontrés de ces membranes et de ces techniques sur la co-morbidité des patients, aucune supériorité en termes de mortalité n'a encore pu être prouvée par rapport à l'hémodialyse conventionnelle. Actuellement, seule la «dose» de dialyse (nombre d'heures par semaine) et «l'efficacité» de l'épuration (qualité de l'épuration) ont montré un impact sur la survie des patients (8-12).

Des avancées technologiques importantes ont également amélioré les qualités et les possibilités des moniteurs de dialyse. Ces machines «nouvelle génération» assurent une sécurité optimale tout au long des traitements. Différents programmes intégrés améliorent la tolérance hémodynamique du patient (profil d'ultrafiltration, profil de concentration de sodium dans le bain de dialyse,...). Les machines «plus intelligentes» bénéficient d'un système de rétrocontrôle adaptant en ligne les paramètres de programmation en fonction de la surveillance du traitement (évolution de l'hémococoncentration du sang, évolution de la pression artérielle,...).

Vu l'amélioration constante de la sécurité des traitements, de plus en plus de patients valides s'investissent directement dans leur traitement. Ils prennent en charge le montage, la programmation et le démontage de leur moniteur de dialyse. Ils assurent eux-mêmes la surveillance de leurs paramètres et les plus hardis procèdent même à la ponction de leur fistule artériovoineuse. C'est ce qu'on appelle l'auto-dialyse. L'implication du personnel médical et paramédical étant nettement réduite, les coûts en sont diminués. Autre avantage, le patient bénéficie d'une plus grande liberté horaire, ce qui est plus conciliable avec les activités socio-professionnelles. Afin de parfaire leur autonomie, un petit nombre de patients optent pour l'hémodialyse à domicile. Avec ces techniques alternatives, la qualité de vie et les facteurs de co-morbidité de ces patients à l'autonomie accrue est améliorée. (13, 14).

LA DIALYSE PÉRITONÉALE

La dialyse péritonéale (DP) est une technique d'épuration extra-rénale alternative à l'hémo-

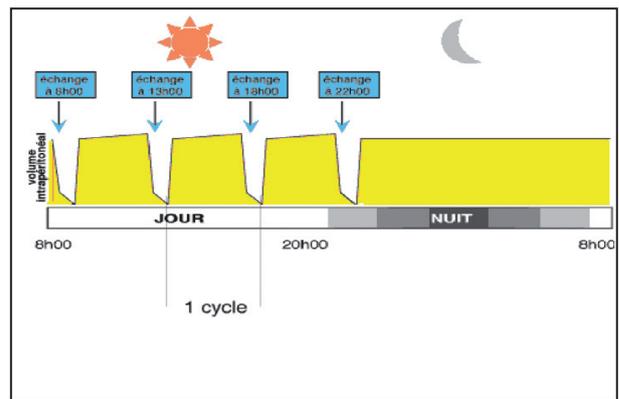
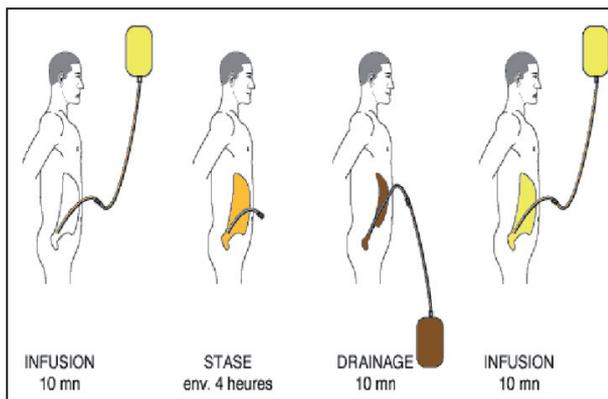


Figure 3. Dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA). (a) La cavité péritonéale est remplie et drainée alternativement par les lois de la gravité. (b) Evolution du volume intrapéritonéal au cours d'un nycthémère.

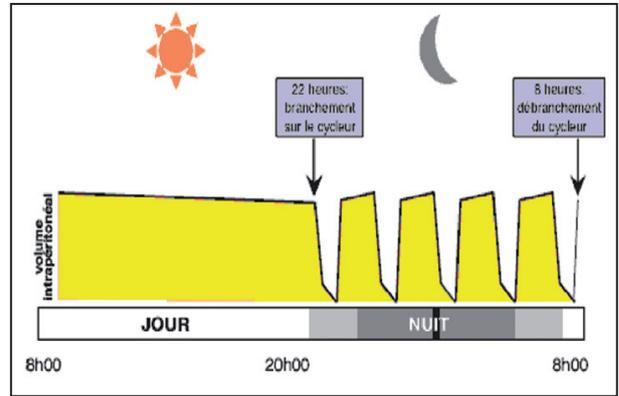
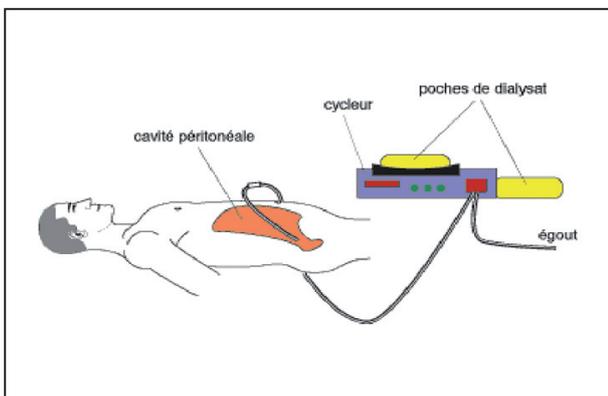


Figure 4. Dialyse péritonéale automatisée (DPA). (a) C'est un cycleur qui va alternativement remplir et ensuite drainer la cavité péritonéale le plus souvent pendant la nuit. (b) Evolution du volume intrapéritonéal au cours d'un nycthémère.

dialyse (HD). Elle permet au patient une prise en charge du traitement de l'insuffisance rénale terminale à domicile soit de manière autonome, soit avec l'aide d'une tierce personne (membre de la famille, infirmière à domicile, ...).

L'introduction par un cathéter permanent d'un dialysat dans la cavité péritonéale va permettre d'obtenir un équilibre métabolique et ionique par diffusion des solutés selon un gradient de concentration de part et d'autre d'une membrane semi-perméable naturelle représentée par la membrane péritonéale. Les échanges s'effectuent bi-directionnellement entre les vaisseaux péritonéaux et le dialysat. L'ultrafiltration est obtenue grâce à la présence d'agents osmotiques (glucose ou dérivés) dans le liquide. L'adaptation de la concentration en agent osmotique va déterminer l'importance de l'ultrafiltration.

Cette technique d'épuration extra-rénale s'adresse préférentiellement à des patients autonomes chez qui une possibilité de transplantation rénale peut être envisagée. L'usage régulier de hautes concentrations de glucose en intra-péri-

tonéal altère de manière lentement progressive et irréversible les propriétés physico-chimiques de la membrane péritonéale (fibrose) rendant parfois difficile la poursuite des dialyses après quelques années. Des développements récents de solutions de plus en plus bio-compatibles ont permis de ralentir la survenue de ces altérations morphologiques et fonctionnelles; toutefois, cette complication prévisible doit être prise en compte lorsque l'on propose la technique à un patient.

La dialyse péritonéale est une technique plus douce que l'hémodialyse compte tenu du temps d'échange sang/dialysat prolongé. Il en résulte une meilleure tolérance hémodynamique et un contrôle métabolique et ionique plus lent, mais très constant. De par ces caractéristiques, la DP est devenue une option intéressante pour la prise en charge des patients âgés (même institutionnalisés) ou pour les patients souffrant de décompensation cardiaque chez qui l'hémodynamique limite souvent l'ultrafiltration rapide telle que proposée par l'HD.

DEUX GRANDS MODES DE TRAITEMENT INTRA-PÉRITONÉAUX PEUVENT ÊTRE PROPOSÉS :

- La dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) (Fig. 3a, b) : elle consiste en une stase permanente de liquide intra-péritonéal. Le liquide est renouvelé manuellement 4 à 5 fois par 24 heures. Chaque manipulation complète demande environ une demi-heure. Une organisation rigoureuse et une bonne gestion de son temps sont nécessaires pour garantir une bonne efficacité. La multiplication des manipulations limite l'utilisation de la technique chez les patients non-autonomes et entraîne une augmentation du risque infectieux

- La dialyse péritonéale automatisée (DPA) (Fig. 4a, b) : elle nécessite un cycleur automatisé permettant des échanges plus courts, mais répétés au cours de la nuit. Cette technique peut être complétée par une stase prolongée en journée. La technique demande une préparation et une connexion en soirée (environ une demi-heure). La déconnexion du matin, le rangement du matériel et le soin du cathéter demandent le même temps. Cette méthode offre une plus grande souplesse horaire pour les patients conservant une activité sociale ou professionnelle normale. Il s'agit d'une technique intéressante pour l'intégration en soins à domicile ou en MRS (limitation des interventions).

La complication aiguë la plus fréquente de la DP est la survenue d'une infection intra-péritonéale (péritonite). Ces infections sont dues soit à une contamination directe par un cathéter souillé ou un site d'émergence infecté, soit à des erreurs de manipulations responsables de fautes de stérilité. Lors de l'instauration du traitement, un apprentissage attentif (règles de stérilité, soins du cathéter et de son émergence, utilisation correcte du cycleur et des poches de dialysat,...) est organisé. Une attention particulière est portée sur la détection précoce des signes évocateurs d'une péritonite : douleurs abdominales, constipation, liquide de drainage trouble, fièvre. Des évaluations biologiques mensuelles et des tests semestriels de qualité et d'adéquation de la dialyse permettent un contrôle optimal de l'évolution du patient.

Cette technique alternative nous permet actuellement de prendre en charge environ 6% des patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale. Les progrès nombreux et récents en termes de solutions de dialyse, de cathéters et de cycleurs devraient, à l'avenir, accroître encore ce nombre en élargissant les indications de la technique.

LA TRANSPLANTATION RÉNALE

Avec les schémas d'immunosuppression utilisés aujourd'hui, l'incidence du rejet aigu s'est considérablement réduite, avec une survie du greffon à un an supérieure à 90%. Ce succès est lié essentiellement à l'utilisation des anticalcineurines (cyclosporine et tacrolimus). Le schéma actuel d'immunosuppression est basé sur une quadrithérapie : induction par des anticorps mono- ou poly-clonaux, puis traitement associant les anticalcineurines, les antimétabolites inhibiteurs de la synthèse des purines (mycophénolate mofétyl et mycophénolate sodique), et les corticoïdes.

Si la survie du greffon à un an est excellente, par contre, à moyen et à long termes, les résultats restent plus décevants (+/- 70% de survie du greffon à 5 ans). Ceci est dû essentiellement au développement sur le greffon rénal, de la «dysfonction chronique du greffon», qui est la conséquence à la fois d'épisodes infra-cliniques de rejets et de la néphrotoxicité des anticalcineurines (15). Afin de réduire l'incidence de cette «dysfonction chronique du greffon», de nouveaux schémas immunosuppresseurs sont étudiés, utilisant notamment les inhibiteurs du signal de prolifération (mTOR) que sont le sirolimus et l'évérolimus, avec diminution des doses, voire arrêt des anticalcineurines (16).

Le second souci est le manque de greffons disponibles, avec pour bénéficiaire d'une greffe rénale, un délai d'attente moyen de +/- 3 ans. Plusieurs solutions sont envisagées afin de réduire ce délai (17) :

1. Stimuler le recours aux donneurs vivants.
2. Favoriser le don d'organe croisé («cross transplantation»).
3. Recours à des donneurs d'organe à cœur non battant («non heart beating donor»).
4. Greffe de reins de donneurs âgés, à des receveurs âgés, éventuellement greffe des 2 reins pour un seul receveur (bi-greffe).
5. Xénotransplantation, freinée actuellement suite à l'incertitude quant au risque de transmission de virus «endogène» de l'animal, en l'occurrence le porc, vers le receveur.
6. Pour les receveurs immunisés et hyperimmunisés, tentative de désensibilisation par différentes techniques (anticorps monoclonaux, plasmaphérèse ...).
7. Greffe ABO incompatible, en diminuant le taux des anticorps anti-ABO du receveur par différentes techniques (splénectomie, plasmaphérèse ...).

En résumé, si la survie du greffon rénal à un an est excellente, des progrès sont indispensables pour améliorer la survie à moyen et long termes de ce greffon, notamment en modifiant les schémas actuels d'immunosuppression. Par ailleurs, il existe plusieurs pistes, qui devraient permettre de rapidement augmenter significativement le pool de donneurs de reins et d'organes en général.

CONCLUSION

L'insuffisance rénale terminale reste une maladie chronique sévère qui altère fortement la qualité de vie des patients qui en sont atteints quelle que soit la technique de suppléance rénale utilisée. L'accent doit être mis sur la détection et la prévention de la maladie rénale chronique. La prise en charge précoce des patients par un néphrologue permet de les préparer correctement à ces différents traitements qui ne sont pas concurrentiels, mais complémentaires. La transplantation rénale reste le traitement de choix de cette pathologie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lameire N, Wauters JP, Teruel JL, et al.— An update on the referral pattern of patients with end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl*, 2002, **80**, 27-34.
2. Shin SJ, Kim HW, Chung S, et al.— Late referral to a nephrologist increases the risk of uremia-related cardiac hypertrophy in patients on hemodialysis. *Nephron Clin Pract*, 2007, **107**, 139-146.
3. Schwenger V, Morath C, Hofmann A, et al.— Late referral—a major cause of poor outcome in the very elderly dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, **21**, 962-967.
4. Huisman RM.— The deadly risk of late referral. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, **19**, 2175-2180.
5. Données du rapport commun du GNFB et du NBVN pour le Collège de Néphrologie - Année 2007.
6. Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, et al.— Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, **18**, 1616-1622.
7. Karamperis N, Jensen D, Sloth E, Jensen JD.— Comparison of predilution hemodiafiltration and low-flux hemodialysis at temperature-controlled conditions using high calcium-ion concentration in the replacement and dialysis fluid. *Clin Nephrol*, 2007, **67**, 230-239.
8. Held PJ, Levin NW, Bovbjerg RR, et al.— Mortality and duration of hemodialysis treatment. *JAMA*, 1991, **265**, 871-875.
9. Charra B, Caemard E, Ruffet M, et al.— Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int*, 1992, **41**, 1286-1291.
10. Collins AJ, Ma JZ, Umen A, et al.— Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis*, 1994, **23**, 272-282.
11. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al.— Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 2010-2009.
12. Chauveau P, Nguyen H, Combe C, et al.— Dialyzer membrane permeability and survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2005, **45**, 565-571.
13. Finkelstein FO, Finkelstein SH, Wuerth D.— Effects of home hemodialysis on health-related quality of life measures. *Semin Dial*, 2007, **20**, 265-268.
14. Hodge MH.— Longer and better lives for patients ... and their centers : a strategy for building a home hemodialysis program. *Hemodial Int*, 2008, **12**, 1-5.
15. Nankivell BJ, Chapman JR.— Chronic allograft nephropathy. *Transplantation*, 2006, **81**, 643-654.
16. Etienne J, Toupance O, Thierry A, Al Najjar A.— The DICAM randomized study (abstract). *Am J Transplant*, 2007, **7**, S207.
17. Néphrologie et thérapeutique : *Perspectives sur les indicateurs et les stratégies au long cours post transplantation rénale*, 2008, **4**, 169-S222.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr M. Moonen, Service de Néphrologie, CHR Citadelle, 4000 Liège, Belgique.