



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2013

FACULTE DE PHARMACIE

L'EAU ET LES LIQUIDES DE DIALYSE DANS LE
TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RENALE
CHRONIQUE TERMINALE.

THESE

Présentée et soutenue publiquement
Le 27 juin 2013

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Edouard Kunegel
Né le 25 octobre 1988 à Epinal (88)

Membres du Jury

Président du jury :

Pr. Philippe Maincent, *Faculté de Pharmacie* (Nancy)

Directeur de thèse:

Dr. Alain Ragon, *Praticien hospitalier à l'hôpital de la Conception* (Marseille)

Juges :

Dr. Emmanuel Ranfaing, *Pharmacien responsable de l'ALTIR* (Vandoeuvre-lès-Nancy)

Mme Veliana Todorova, *Responsable Marketing et Scientifique, Gambro* (Colombes)

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

**Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique
Hospitalier :**

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ENSEIGNANTS	Section CNU*	Discipline d'enseignement
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire
MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biologie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements,

À mon président du jury,

Monsieur le Pr Philippe MAINCENT, Professeur de Pharmacie Galénique à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Laboratoire de Pharmacie Galénique,

Qui m'a fait l'extrême honneur de présider à son jugement.

J'ai eu le privilège de bénéficier de son enseignement au cours de mes études. Ses connaissances et sa pédagogie ont fait mon admiration.

Je lui en suis infiniment reconnaissant et le prie de trouver ici l'expression de ma plus haute considération.

À mon directeur de thèse,

Monsieur le Dr Alain RAGON, Pharmacien Hospitalier, Responsable du Laboratoire des eaux du Pôle Uro-Néphrologie de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille,

Qui m'a accueilli avec bienveillance dans son laboratoire et m'a fait bénéficier de son enseignement. J'ai admiré ses connaissances étendues et la précision de ses raisonnements. Je lui suis infiniment reconnaissant de l'intérêt et de la gentillesse avec laquelle il a suivi l'élaboration de cette thèse.

Qu'elle soit pour lui le témoignage de ma profonde reconnaissance et que ce travail soit pour moi l'occasion de lui exprimer toute mon amitié.

Aux membres du Jury,

À monsieur le Dr Emmanuel RANFAING, Pharmacien responsable de l'ALTIR (Association Lorraine pour le Traitement de l'Insuffisance Rénale),

Un maître de stage fabuleux, qui m'a fait l'honneur de me confier ce travail, et qui m'a guidé au cours de sa réalisation. J'espère avoir été digne de la confiance qu'il m'a accordée et que cette thèse est finalement à la hauteur de ses espérances.

Qu'il trouve ici l'expression de toute mon amitié et de ma profonde considération.

À madame Veliana TODOROVA, Responsable Marketing et Scientifique dans la société Gambro,

Elle m'a fait l'honneur de s'intéresser à mon travail, je la remercie très vivement pour la contribution active qu'elle a apportée à sa réalisation. Je la remercie de l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant de juger ce travail. Qu'elle trouve ici l'expression de toute ma gratitude.

À mes maîtres de stage,

À monsieur le Dr Thierry HOLVECK, Pharmacien titulaire de la Pharmacie de la Primatiale

Qui a su au cours de ces six mois m'inculquer l'esprit et la rigueur de la pharmacie. Je lui exprime toute ma reconnaissance.

À monsieur le Dr Professeur LEMAIRE, Pharmacien titulaire de la Pharmacie des Vosges,

Qui a su au cours de ces nombreux stages m'introduire au métier d'officine. Je le remercie pour tout le temps qu'il m'a consacré

Je dédie cette thèse :

À ma mère, pour m'avoir toujours poussé plus haut, **et mon père** pour me soutenir dans mes ambitions.

À mes grands parents qui ont toujours été présents pour moi.

À ma grande sœur qui a su veiller sur moi, et partager ses conseils avisés. Et dont l'éloignement géographique ne ternira jamais notre complicité.

À toute ma famille

Pour votre soutien et votre affection, je vous aime infiniment.

À monsieur Olivier Vuibert, qui a su me consacrer de son précieux temps afin de mieux m'expliquer certains détails concernant les nouvelles techniques de dialyse à domicile. Je le remercie grandement.

À Marine pour sa gentillesse et l'aide qu'elle m'a apportée en me prêtant ses compétences de radiologue.

À Vincent pour avoir accepté de relire et de corriger ma thèse, malgré « les mots compte triple ».

Je tiens à vous remercier tous de l'aide que vous m'avez procurée.

À tous mes amis qui ont su m'apporter tant de joie :

À Caroline, pour toute sa douceur et son affection, et pour tous les moments passés ensemble.

À Mathias, un colloc' en or, qui a su supporter mon caractère bien trempé...

À Marc, sans aucun doute mon meilleur pote de la fac.

À Léo, David et Antoine, mes « poulpes » avec qui j'ai passé de si bons moments.

À Pauline et Sophie, qui on su avec énormément d'humour me faire apprécier ces dernières années en fac de pharma.

À Loris, Kevin et Arthur, mes super potes « musicos ».

À Lucile, qu'on passe encore de nombreux bons moments ensemble.

À Michaël, en bon binôme de révisions je te souhaite du courage pour la suite.

À Lola, Nico et Alessandro, qui malgré la distance, gardent une place très importante pour moi.

Et enfin merci à Jimi Hendrix pour m'avoir soutenu lors de ces longues nuits d'écriture.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	1
LE REIN :	2
I. ORGANISATION RENALE.....	3
I.1. <i>L'anatomie fonctionnelle des reins:</i>	3
II. FONCTIONS.....	6
IRC : INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	7
I. DEFINITION :	7
II. EPIDEMIOLOGIE EN FRANCE DE L'IRC :	7
III. ETIOLOGIE DE L'IRC :	8
IV. PHYSIOPATHOLOGIE :	9
V. LES STADES DE L'IRC ET LES CLASSIFICATIONS :	10
VI. EVALUATION DE LA FONCTION RENALE :	12
VI.1. <i>Qu'est ce que la clairance rénale ?</i>	12
VI.2. <i>Comment l'estime t'on ?</i>	12
PRINCIPES GENERAUX DE L'EPURATION EXTRARENAL	20
I. HISTOIRE DE L'HEMODIALYSE.....	21
II. MŒURS ET TRAITEMENT DE L'IRC.....	24
III. LES TECHNIQUES DE DIALYSE	28
III.1. <i>La dialyse péritonéale :</i>	28
III.2. <i>L'hémodialyse, l'hémofiltration</i>	30
IV. TOXINES UREMiques ET EVALUATION DE L'EFFICACITE DE LA DIALYSE:	37
IV.1. <i>Signes cliniques de l'urémie :</i>	37
IV.2. <i>Toxines urémiques :</i>	37
IV.3. <i>Efficacité d'épuration de la dialyse</i>	41
V. ETAT NUTRITIONNEL DU PATIENT ET REGIME DU DIALYSE:.....	41
V.1. <i>Hyperkaliémie</i>	42
V.2. <i>Hyperphosphorémie</i>	43
V.3. <i>Aspects nutritionnels et diététiques des différentes techniques de dialyse</i>	44
LA QUALITE DE L'EAU ET DES FLUIDES DE DIALYSE :	46
I. LES ACTEURS DE LA STANDARDISATION DE LA QUALITE :	47
I.1. <i>Qu'est ce que la Pharmacopée Européenne ?</i>	48
I.2. <i>Qu'est ce que L'AAMI ?</i>	48
I.3. <i>Qu'est ce que L'AFNOR ?</i>	48
I.4. <i>Qu'est ce que l'ISO ?</i>	48
II. CONTAMINATION CHIMIQUE :	49
II.1. <i>Standards de la qualité chimique :</i>	49
III. CONTAMINATION MICROBIENNE :	53
III.1. <i>Quelles bactéries ?</i>	53
III.2. <i>Quelles levures et champignons microscopiques?</i>	54
III.3. <i>Quels virus ?</i>	55
III.4. <i>Les sources de contamination ?</i>	56

III.5. Qu'est ce qu'un Pyrogène ?	56
III.6. Les standards de la qualité microbienne :	62
METHODE DE DETECTION DES CONTAMINANTS MICROBIENS:	65
I. ESSAI IN VIVO :	65
II. L'ESSAI DES ENDOTOXINES BACTERIENNES : (EEB)	67
II.1. Qu'est ce que la limule ?	67
II.2. Méthode au facteur C recombinant :	71
III. SILKWORM LARVAE PLASMA	72
IV. MONOCYTE ACTIVATION TEST (MAT)	73
V. LA CULTURE BACTERIENNE	73
V.1. Le milieu gélosé	74
V.2. La température d'incubation :	74
V.3. Le temps d'incubation :	75
VI. ATP-METRIE :	75
VII. PREVENTION INFECTIEUSE CHEZ LE PATIENT	77
VII.1. Vaccins de l'hépatite B	77
VII.2. Vaccins antigrippaux	78
VII.3. Vaccins de l'hépatite A	79
VII.4. Vaccin Pneumococcique :	80
VII.5. En aparté - Polémique de la vaccination et de la maladie rénale :	80
VII.6. Vaccination et technique de dialyse	80
STANDARD INTERNATIONAUX DE LA PURETE DES EAUX DE DIALYSE	82
I. LE CHLORE ET LES CHLORAMINES	83
I.1. Le chlore libre	83
I.2. Le chlore résiduel combiné	84
IMPORTANCE DU FLUIDE DE DIALYSE :	86
I. COMMENT EST PRODUIT LE LIQUIDE D'HEMODIALYSE ?	86
II. LES SOLUTIONS CONCENTREES POUR HEMODIALYSE	86
II.1. Les différentes formules de solutions concentrées de dialyse:	87
III. PASSAGE DU DIALYSAT VERS LE SANG	87
UNE TECHNIQUE A PART : L'HEMODIALYSE QUOTIDIENNE A DOMICILE :	90
I. L'HEMODIALYSE QUOTIDIENNE :	90
II. L'HEMODIALYSE A DOMICILE :	90
III. LES TECHNIQUES D'HEMODIALYSE QUOTIDIENNE A DOMICILE :	91
III.1. A haut débit :	91
III.2. A bas débit	91
TRAITEMENT DE L'EAU POUR HEMODIALYSE	95
I. UNE MEME BASE : L'EAU DE DISTRIBUTION	95
II. CIRCUIT DU TRAITEMENT DE L'EAU POUR HEMODIALYSE :	96
II.1. Le prétraitement (préfiltration)	97
III. TRAITEMENT	103
III.1. Osmose inverse	103
III.2. La Bi-Osmose inverse :	103

III.3. Déionisation :.....	104
IV. TRAITEMENT PAR ULTRAVIOLETS (UV)	106
V. ULTRAFILTRATION DANS LES GENERATEURS DE DIALYSE :.....	106
VI. SUIVI DU TRAITEMENT DE L'EAU ET MAITRISE DE LA PROLIFERATION BACTERIENNE :.....	109
VI.1. Le suivi	109
VI.2. La désinfection :.....	111
VII. EXIGENCES FINALES DE LA QUALITE DES FLUIDES DE DIALYSE	114
CONSEQUENCES CLINIQUES D'EAUX ET DE LIQUIDES DE DIALYSE DE FAIBLE QUALITE ?	116
I. CONSEQUENCES CLINIQUES D'UNE CONTAMINATION D'ORIGINE BACTERIENNE :.....	116
I.1. Manifestations aiguës.....	116
I.2. Manifestations chroniques :.....	121
I.3. Comment prévenir ces manifestations cliniques dues à une contamination microbienne ?	125
II. CONSEQUENCES CLINIQUES D'UNE CONTAMINATION CHIMIQUE.	127
II.1. Les ions naturellement présents dans le dialysat:	128
II.2. Les « éléments-traces » contaminant l'eau de dialyse	132
II.3. L'usage de désinfectants et la contamination du dialysat:.....	136
CONCLUSION GENERALE.....	139
BIBLIOGRAPHIE	140

« Le talent n'est presque rien et l'expérience est tout, que l'on acquiert à force de modestie et de travail. »

Patrick Süskind, 1988

« Toute chose est possible tant qu'elle ne s'est pas avérée impossible – et même en ce cas, elle ne l'est peut être que provisoirement. »

Pearl Buck, 1961

INTRODUCTION GENERALE

Joseph-Nicolas Comhaire (1778-1837), à la fin du XVIIIème siècle, à partir de ses nombreuses expériences de néphrectomies canines, commente une excellente tolérance à la suppression d'un rein et observe que la mort par binéphrectomie n'est pas immédiate.

Grâce à ses expériences, il est alors apparu évident que les reins n'étaient qu'indirectement indispensables à la vie et que leur suppléance était possible.

Seules trois méthodes de traitement, aujourd'hui, s'offrent au patient insuffisant rénal chronique (IRC) en phase terminale : la dialyse péritonéale, l'hémodialyse, et la transplantation rénale.

L'esquisse de ces techniques sera dessinée au fil de ce travail, avec un focus particulier sur l'hémodialyse, méthode à ce jour encore la plus utilisée.

À ses débuts, les résultats proposés par cette procédure, assortis d'une lourde mortalité, étaient peu concluants. Jusque dans les années 1960, l'hémodialyse n'était utilisée que brièvement pour le traitement de l'insuffisance rénale aiguë (IRA). Le besoin de purifier l'eau de dialyse n'était alors, pas évident. Ce n'est que plus tard, que l'amélioration de la technique permit de soigner efficacement les signes associés à la maladie.

Avec les années 1970 et l'expansion de la technique dans des centres spécialisés, les premiers signes de bactériémie et de réactions pyrogéniques post-dialyse ont été observés. L'exposition chronique de patients dialysés à un dialysat de qualité insuffisante fut responsable de l'apparition de nouveaux maux. La dialyse a amélioré le pronostic et la qualité de vie des patients insuffisants rénaux chroniques (IRC), mais au prix de nouvelles complications.

Les professionnels de santé rattachés au monde de la dialyse se sont appliqués au quotidien à l'amélioration de ces techniques, de manière à en diminuer les répercussions sanitaires potentielles.

Notre travail ne portera que sur les fluides pour hémodialyse et leur qualité, puisque leur fabrication extemporanée est sous la responsabilité seule du pharmacien en charge du traitement de l'eau. À l'inverse des poches de dialysat en dialyse péritonéale qui sont d'origine industrielle garantissant ainsi une reproductibilité de produits de haute qualité, les liquides de dialyse sont fabriqués extemporanément et nécessitent la mise en place d'un système d'assurance de qualité pour garantir une sécurité sanitaire optimale.

Cette thèse débutera par une approche globale de l'anatomie, de la physiologie rénale, puis d'un rappel de la définition de l'insuffisance rénale chronique (IRC), de manière à resituer l'intérêt de la dialyse dans le traitement du stade terminal de la maladie. À partir d'ouvrages de référence et de normes internationales sera ensuite détaillée la place de l'eau dans la fabrication extemporanée du dialysat. La question de la recherche de la contamination bactérienne du dialysat, grâce aux techniques issues des travaux de biologie moléculaire, sera également abordée. La philosophie du traitement de l'eau de dialyse sera enfin développée afin de laisser place, pour finir, aux répercussions cliniques pouvant s'observer en cas d'une contamination du liquide de dialyse.

LE REIN :

Le système urinaire se compose de deux reins, les uretères, la vessie et l'urètre.

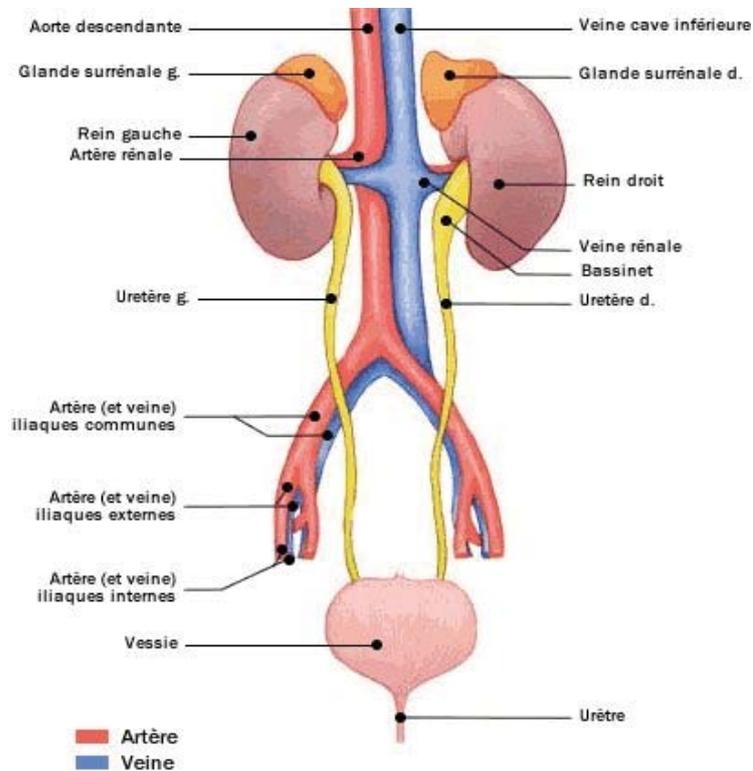


Image 1 : Schématisation de l'appareil urinaire [1]

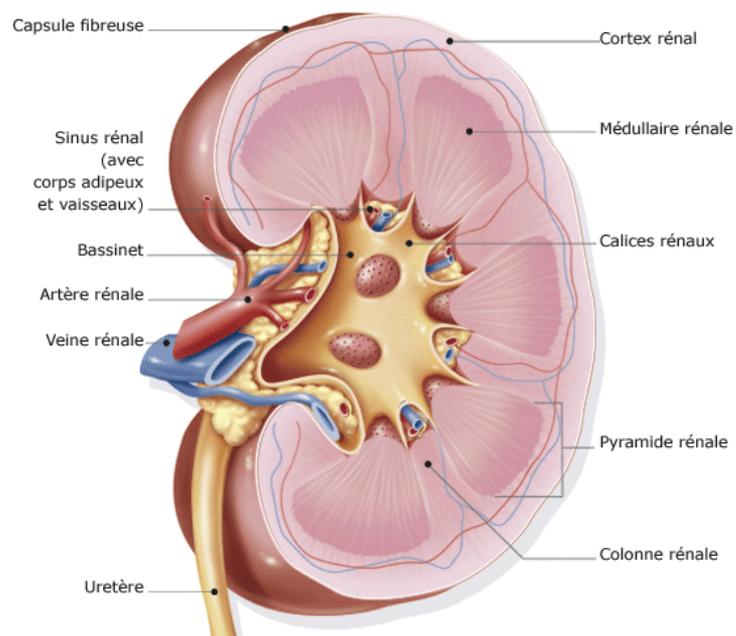


Image 2 : Coupe sagittale du rein gauche [2]

I. ORGANISATION RENALE

Afin de comprendre comment le rein est capable de gérer l'homéostasie du milieu sanguin, il est nécessaire de resituer son organisation.

I.1. L'ANATOMIE FONCTIONNELLE DES REINS:

Les reins, au nombre de deux, sont situés de part et d'autre de la colonne vertébrale dans la partie supérieure de la fosse lombaire. Chacun d'eux pèse approximativement 150 g chez un homme adulte.

Le rein droit est en général situé un peu plus bas que le gauche ; cela est dû à l'importance du lobe droit du foie.

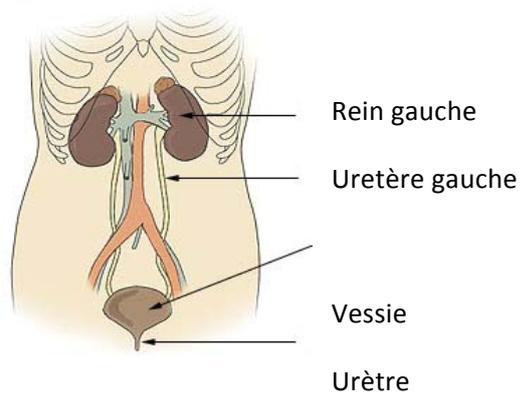


Image 3 : Situation anatomique des reins [3]

Le rein a une forme de haricot : il comporte un bord externe convexe et un bord interne concave. Il mesure environ 10 cm de long pour 5 cm de large et 2,5 cm d'épaisseur [4]. Sa structure est enrobée d'une capsule fibreuse lisse [5].

À la coupe sagittale, chaque rein présente deux zones ; l'une périphérique, pâle : la corticale, et l'autre centrale, plus foncée, pyramidale : la médullaire [6].

La médullaire est elle-même divisée en deux régions, une région externe faisant suite au cortex et une région interne, qui se prolonge par la papille.

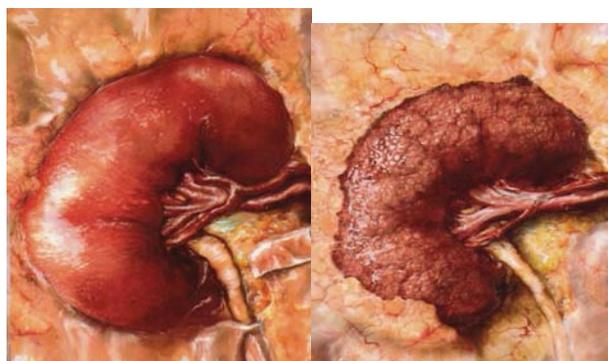


Image 4 : Représentation d'un rein sain à gauche et d'un rein pathologique (glomérulonéphrite) à droite [7].

I.1.1. LE NEPHRON :

Le rein humain se compose d'environ 1,2 Million d'unités structurofonctionnelles excrétrices : les néphrons. Chacun des néphrons est fonctionnel indépendamment des autres néphrons. Ils ont comme

rôle d'élaborer l'urine à partir du plasma sanguin, pour l'évacuer dans les voies urinaires. Chaque néphron se compose d'un glomérule et d'un tube rénal.

Le glomérule situé dans le cortex rénal, est en fait un système complexe de capillaires glomérulaires contenu dans une enveloppe : la capsule de Bowman. Entre la capsule et le réseau de capillaires circule l'ultrafiltrat glomérulaire qui s'écoule vers la lumière du tube rénal.

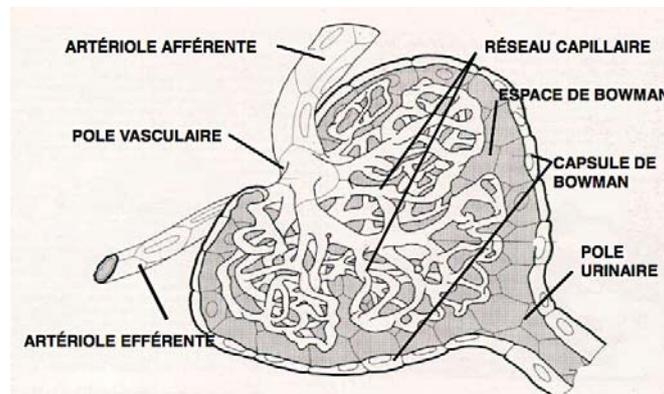


Image 5 : Schématisation de la structure d'un glomérule [8]

En résumé, le glomérule possède un pôle vasculaire : artériole afférente qui se dissocie en un réseau de capillaires puis ressort en une artériole efférente ; et un pôle urinaire communiquant avec le tube contourné proximal [5].

Le tubule, ou tube urinifère, faisant suite au glomérule, est constitué d'une seule couche d'épithélium polarisé s'appuyant sur la membrane basale du côté périrubulaire.

Chaque tubule est subdivisé en :

- un tube proximal, constitué de :
 - o une partie contournée adjacente au glomérule et dont le parcours est parallèle à la surface rénale,
 - o une partie droite, « *pars recta* », qui pénètre en profondeur, perpendiculairement à la surface du rein,
- une anse de Henlé ;
- un tube contourné distal ;
- un tube collecteur :
 - o un tube collecteur cortical relié directement à l'anse de Henlé,
 - o un tube collecteur médullaire qui conflue avec les autres tubes médullaires, pour aboutir à de larges canaux collecteurs qui s'ouvrent au niveau de la papille et acheminent l'urine définitive dans les calices.

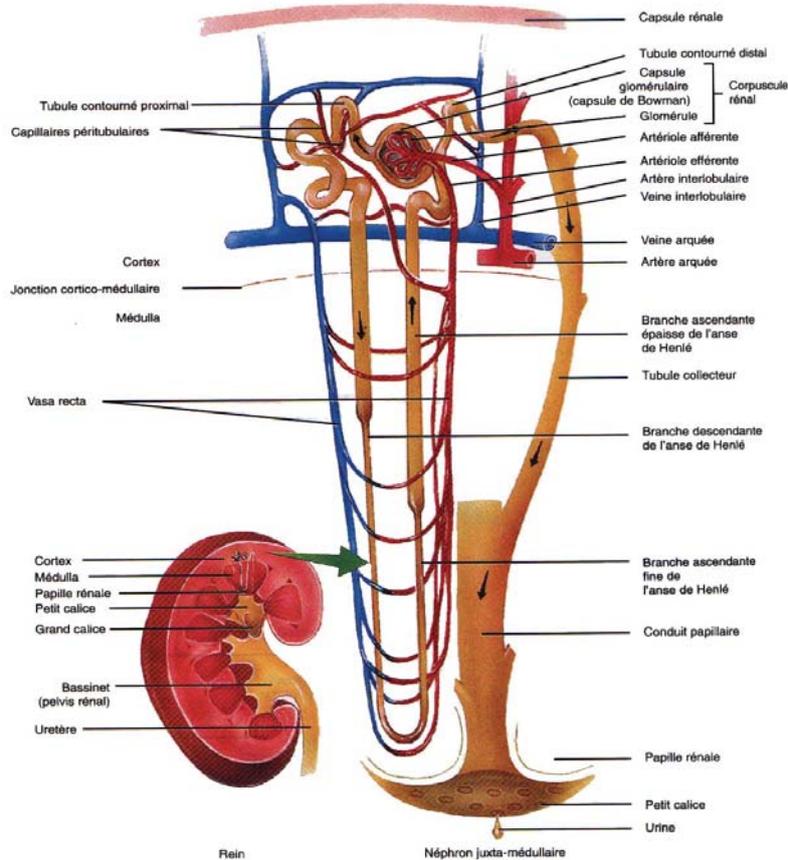


Image 6 : Schéma de la structure d'un néphron [9]

I.1.2. LA CIRCULATION RENALE

Chez l'homme le débit sanguin rénal est de 600 mL/min/rein. La perfusion des deux reins représente 25% du débit cardiaque au repos. Seulement 20% de ce débit plasmatique rénal est filtré par les flocculus glomérulaires [5] [10].

I.1.2.1. RESEAU ARTERIEL

Le rein est richement vascularisé et c'est au niveau des capillaires glomérulaires que s'effectue l'ultrafiltration sanguine. Mais bien avant ces microstructures, l'artère rénale principale vient pénétrer au niveau du hile rénal et se ramifier en plusieurs petites artères interlobaires, qui à leur tour, forment des artérioles afférentes pénétrant dans les glomérules.

La vascularisation d'un néphron est donc assurée par une artériole afférente, qui pénètre dans la capsule de Bowman au pôle vasculaire. Cette artériole se subdivise en capillaires formant le glomérule, et ils s'anastomosent pour former l'artériole efférente. Cette dernière se ramifie en un réseau important de capillaires : les capillaires péri-tubulaires, qui entourent les tubes contournés proximaux et distaux.

I.1.2.2. RESEAU VEINEUX

Les réseaux de capillaires péri-tubulaires se regroupent en des veinules corticales profondes, qui se connectent soit sur les veines périphériques étoilées, soit sur les veines corticales interlobulaires. Les veines étoilées se jettent dans les veines interlobulaires qui, à leur tour, drainent les veines arquées en profondeur (au niveau médullaire externe).

Les veines arquées se regroupent en une seule veine rénale qui aboutit elle aussi au niveau du hile [6] [11].



Image 7 : La circulation rénale: elle représente 25% du débit cardiaque de repos soit 1,2 L de sang/minute [7]

II. FONCTIONS

Le rein est un organe multifonctionnel. Il a plusieurs rôles :

- l'épuration du sang et l'excrétion urinaire :
 - o excrétion de nombreux produits de catabolisme (élimination des déchets endogènes),
 - o excrétion de xénobiotiques (détoxification et élimination des déchets exogènes, comme des médicaments),
 - o rôle d'homéostasie : par le maintien des volumes de fluide et du maintien des équilibres : hydro-électrolytique et acido-basique de l'organisme ;
- des fonctions endocrines :
 - o synthèse d'érythropoïétine :
 - glycoprotéine synthétisée par l'épithélium vasculaire des capillaires péri-tubulaires rénaux (90 %) et par le foie (10 %), qui stimule la prolifération et la différenciation des érythroblastes,
 - o synthèse de rénine :
 - hormone qui participe à la régulation des volumes extracellulaires et de la pression artérielle (place importante dans le système rénine-angiotensine-aldostérone),
 - la rénine est formée au niveau des artérioles afférentes [10],
 - o fonctions d'hydroxylation de la 25-hydroxy cholécalférol, en 1,25-dihydroxy cholécalférol, forme active de la vitamine D ;
- Fonctions de métabolisme et de catabolisme :
 - o fonction de néoglucogénèse jusqu'à 20 % en cas de jeûne, sous le contrôle de l'insuline et des catécholamines [12].

Le rein est un organe particulièrement fragile, car très perfusé du fait de sa fonction de filtration. Il est donc l'un des premiers (avec le foie) à être exposé de manière importante aux xénobiotiques présents dans le sang. D'autre part, les xénobiotiques peuvent être amenés à former des métabolites toxiques lors de leur élimination, ou à précipiter lors de l'acidification des urines, et diminuer ainsi progressivement ses capacités fonctionnelles [10].

IRC : INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

I. DEFINITION :

L'Insuffisance rénale Chronique (IRC) est une dégradation progressive et irréversible des fonctions rénales, secondaires à des lésions du parenchyme rénal.

Celle-ci aboutit à une rétention de produits de dégradation du métabolisme (diminution de l'excrétion) et à une altération des fonctions endocrines et tubulaires.

Classiquement, on définit un patient comme étant insuffisant rénal chronique s'il souffre d'insuffisance rénale depuis plus de trois mois consécutifs [13].

Il faut prévenir, dépister, traiter et accompagner au long cours les populations à risque, afin de préserver au maximum leurs fonctions rénales.

Le déclin de la fonction rénale évolue inévitablement, en l'absence de prise en charge précoce, vers l'insuffisance rénale terminale, qui nécessite le recours à l'épuration extra-rénale ou à la transplantation rénale.



Image 8 : Situation anatomique d'un greffon rénal [7]

Cependant, l'IRC ne s'installe que si l'atteinte rénale est bilatérale. Un seul rein est capable d'assurer la totalité des fonctions d'épuration. C'est pourquoi un patient transplanté possède classiquement trois reins : deux reins atrophiés inefficaces et le greffon, qui supporte à lui seul les fonctions rénales [14].

II. EPIDEMIOLOGIE EN FRANCE DE L'IRC :

En France, près de deux millions de personnes souffrent d'insuffisance rénale chronique. Il est cependant très difficile d'établir un bilan exact quant à la prévalence de la maladie dans le pays, en raison de l'absence de registre national. Et la maladie rénale étant silencieuse, sa prévalence et son incidence restent largement sous-évaluées.

Le réseau REIN (Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie) estime, d'après une étude menée en 2010 sur 23 départements Français, que le stade terminal de la maladie touche 67 270 patients, dont 37 429 seraient traités par dialyse et le reste par greffe rénale. Deux tiers des patients seraient des hommes. [15]

Si l'on considère les techniques de suppléance existantes (outre la greffe – chiffres de 2007) : l'hémodialyse conventionnelle concernerait 85 % des patients ; 9,3 % des IRC au stade terminal utiliseraient la dialyse péritonéale (tous types confondus) et 5,7 % des patients seraient concernés par

l'hémodiafiltration et l'hémodiafiltration. Ces chiffres soulignent l'importance des techniques d'hémodialyse [16].

La population de patients atteints d'insuffisance rénale chronique devrait encore augmenter avec : le vieillissement de la population, l'amélioration du suivi et de la prise en charge des patients transplantés et dialysés, ainsi que l'augmentation de la prévalence du diabète et de l'hypertension (deux causes majeures de l'insuffisance rénale).

III. ETIOLOGIE DE L'IRC :

La majorité des IRC découle d'une néphropathie chronique, qui progresse à long terme vers l'insuffisance rénale terminale.

Il peut s'agir de néphropathies :

- vasculaires (néphropathies vasculaires) :
 - o néphroangiosclérose :
 - due à une hypertension artérielle ancienne,
 - o sténose artérielle localisée dans les reins :
 - due à une plaque d'athérome accompagnée d'une hypertension ;
- glomérulaires (glomérulopathies primitives) :
 - o maladies auto-immunes :
 - diabète,
 - amylose,
 - lupus...
- interstitielles (néphropathies interstitielles) :
 - o avec reins harmonieux :
 - toxiques : sels de lithium, plomb, cisplatine,
 - biologique : hyperuricémie, hypokaliémie, hypercalcémie,
 - héréditaire : polykystose, acidose tubulaire, drépanocytose,
 - o avec reins disharmonieux [13].

IV. PHYSIOPATHOLOGIE :

Tableau 3-8. Incidence 2010 par néphropathie initiale (par million d'habitants)
2010 incident rates, by primary diagnosis
(counts, percentages, crude and standardized rates per million population)

Maladie rénale initiale	n	%	Taux brut	Taux standardisé	Intervalle de confiance à 95% du taux standardisé
Glomérulonéphrite primitive	1 019	10,8	16	16	[15- 17]
Pyélonéphrite	383	4,1	6	6	[5- 7]
Polykystose	579	6,1	9	9	[8- 10]
Néphropathie diabétique	2 035	21,6	32	32	[31- 33]
Hypertension	2 168	23,0	34	34	[33- 36]
Vasculaire	111	1,2	2	2	[1- 2]
Autre	1 527	16,2	24	24	[23- 25]
Inconnu	1 614	17,1	26	25	[24- 27]
Données manquantes	3	0,0			

Image 9 : Incidence en 2010 des maladies rénales initiales [15]

D'après l'étude réalisée en 2010 par le réseau REIN on remarque que près de la moitié des cas d'IRC ont débuté par une néphropathie diabétique (21,6%) ou hypertensive (23%).

Tableau 3-9. Distribution des patients incidents selon la maladie rénale initiale et le sexe
Incident counts and percentages, by primary diagnosis and gender

Maladie rénale initiale	Total		Hommes		Femmes	
	n	%	n	%	n	%
Glomérulonéphrite primitive	1 019	10,8	706	12,1	313	8,7
Pyélonéphrite	383	4,1	235	4,0	148	4,1
Polykystose	579	6,1	320	5,5	259	7,2
Néphropathie diabétique	2 035	21,6	1 218	20,9	817	22,7
Hypertension	2 168	23,0	1 442	24,7	726	20,2
Vasculaire	111	1,2	71	1,2	40	1,1
Autre	1 527	16,2	876	15,0	651	18,1
Inconnu	1 614	17,1	967	16,6	647	18,0
Total	9 436	100	5 835	100	3 601	100

Image 10 : Incidence en 2010 répartie en fonction du sexe du patient et de la maladie rénale.[15]

La première anomalie physiopathologique apparaissant lors d'une néphropathie est l'augmentation de la pression capillaire intra-glomérulaire, due à un débit sanguin rénal élevé. Ces anomalies sont secondaires à la vasodilatation de l'artériole afférente et à la vasoconstriction de l'artériole efférente glomérulaire. C'est à ce stade qu'apparaîtra la micro-albuminurie (normo-albuminurie < 30 mg/24 h).

Parallèlement à ces troubles hémodynamiques, va se produire une diminution de la perméabilité des capillaires glomérulaires, par épaissement de leur membrane basale, et un réaménagement de la structure de celle-ci (réduction du nombre des charges membranaires négatives). L'hyperglycémie va aboutir à une hypertrophie de la matrice extracellulaire par suractivation des cellules mésangiales. Cette modification du mésangium aboutira à une glomérulosclérose [17].

Les cellules mésangiales constituent un tissu : le mésangium, tissu interstitiel qui entoure le réseau de capillaires anastomosés du glomérule. Les cellules mésangiales sont des fibroblastes aux propriétés macrophagiques et sécrétrices (*i. e.* prostaglandines, collagène). Elles permettent ainsi de maintenir et de renouveler la structure glomérulaire. Par leurs propriétés contractiles, elles régulent le flux sanguin des capillaires [11].

L'hypertension aboutira, quant à elle, à une néphroangiosclérose.

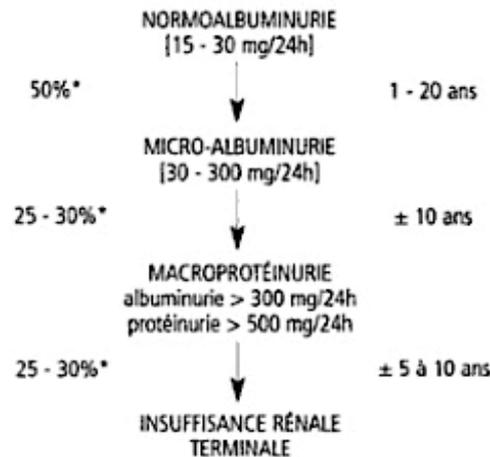


Image 11 : Historique commun aux néphropathies diabétiques et hypertensives [17]

L'insuffisance rénale est une maladie insidieuse et silencieuse, évoluant sur plusieurs années. Le premier marqueur « précoce », témoignant de la souffrance rénale, est la microalbuminurie. La maladie évolue progressivement vers une macroprotéinurie, due chez le diabétique à des hyperglycémies à répétition, à une hypertension artérielle et à une dyslipidémie concomitante.

Récemment, un facteur génétique a été mis en évidence : une inactivation du gène codant pour la kallibréine (enzyme phare du système kallibréine-kinine) en serait responsable. De cette manière, la kallibréine ne pourrait plus produire les kinines (connues pour leurs effets vasodilatateurs et antithrombotiques).

En temps normal, le système kallibréine-kinine est activé prématurément au cours du diabète dans le but de protéger le rein des risques de l'hyperglycémie. Son inactivation génétique accélérerait l'évolution de la maladie rénale [18].

V. LES STADES DE L'IRC ET LES CLASSIFICATIONS :

L'IRC est une maladie progressive et silencieuse dont le diagnostic à longterm a été exclusivement biologique.

Selon la National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI), pour être qualifié d'insuffisant rénal, il faut présenter des anomalies structurelles ou fonctionnelles du rein, même pour un débit de filtration glomérulaire (DFG) supérieur à 90 mL/mn/1,73 m², ou avoir un DFG inférieur à 60 mL/mn/1,73 m² pendant plus de trois mois [19].

Tableau 1 : Classification NKF/KDOQI (2002) de la maladie rénale chronique et de la sévérité de l'IRC

Stade	Définition	DFG (mL/min/1,73m ²)
Stade 1	Maladie rénale*	≥ 90
Stade 2	IRC légère	60 > DFG > 89
Stade 3	IRC modérée	30 > DFG > 59
Stade 4	IRC sévère	15 > DFG > 29
Stade 5	IRC terminale	<15 ou dialyse

* Persistance > 3 mois de marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie, microalbuminurie (Diabète de type 1), hématurie, leucocyturie, anomalies morphologiques à l'échographie ou histologiques. [19] [20].

Selon L'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé), ancienne branche de la Haute Autorité de Santé (HAS), il n'y a plus que 4 stades d'IRC :

Tableau 2 : Classification ANAES (2002) de la maladie rénale chronique et de la sévérité de l'IRC

Stade	Définition	DFG (mL/min/1,73m ²)
Stade 1	Maladie rénale*	≥60
Stade 2	IRC modérée	30 > DFG > 59
Stade 3	IRC sévère	15 > DFG > 29
Stade 4	IRC terminale	<15 ou traitement de suppléance

* Persistance > 3 mois de marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie, microalbuminurie (Diabète de type 1), hématurie, leucocyturie, anomalies morphologiques à l'échographie ou histologiques. [19], [20]

L'ANAES définit l'IRC comme étant une persistance d'une anomalie des marqueurs sanguins pendant plus de trois mois, quel que soit le DFG, et est indiscutable en cas de DFG inférieur à 60 mL/mn/1,73 m² [19].

Depuis les définitions de l'IRC de l'ANAES et du NKF KDOQI, datant toutes les deux de 2002, une appréciation plus récente a été établie en 2010 : la classification KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Cette dernière prend en compte une part non négligeable de l'évaluation de la fonction rénale : le diagnostic clinique, ainsi que l'ACR (Ratio Albuminurie/Créatininurie).

Tableau 3 : Classification KDIGO, d'après Levey et al., 2005

Diagnostic	DFG (mL/min/1,73 m ²)	Albuminurie (ACR, mg/g)
Diabète	≥90	<30
Hypertension	60-89	
Maladie glomérulaire	45-59	30-299
Autres maladies	30-44	
Transplanté	15-29	>300
Inconnu	<15	

Les recommandations actuelles de la HAS pour la classification et la prise en charge ne reposent que sur deux indicateurs: le DFG¹ et la protéinurie.

En résumé, pour chacune de ces classifications, il est établi que pour un DFG inférieur à 60 mL/mn/1,73 m², le patient est considéré comme insuffisant rénal chronique, avec ou sans marqueur d'atteinte rénale. Et pour un DFG supérieur, il est nécessaire de prendre en compte l'état pathologique du patient.

Selon les recommandations de la Société de néphrologie de janvier 2009, il est nécessaire de classer un patient dialysé en stade D (sans stade), et en fonction du DFG d'un patient transplanté rénal : 1T, 2T, 3T, 4T, 5T.

VI. EVALUATION DE LA FONCTION RENALE :

Le DFG mesure l'évaluation de la fonction rénale et indirectement le nombre de néphrons qui restent fonctionnels. Du fait de sa complexité et de son coût, il a fallu développer des techniques d'estimation de la mesure du DFG [21].

VI.1. QU'EST CE QUE LA CLAIRANCE RENALE ?

« La clairance rénale d'une substance est le volume de sérum totalement épuré de cette substance lors de son passage par le rein. C'est la somme des clairances par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Elle est exprimée en mL par min. [22]

La clairance de cette substance est égale au DFG si cette substance n'est pas sécrétée, ni réabsorbée dans les tubules. Le débit filtré est alors égal au débit excrété. » D'après [19], page 11.

« La clairance d'une substance représente le volume virtuel de sang ou de plasma totalement épuré de cette substance par unité de temps. C'est un volume théorique » D'après [5], page 265.

Le résultat de cette clairance est normalisé en étant rapporté à 1,73 m² (surface corporelle moyenne d'un adulte), permettant ainsi la comparaison pour des sujets de poids et de taille différents.

VI.2. COMMENT L'ESTIME T'ON ?

Communément on se sert de la créatinine pour l'estimation du DFG, car il s'agit d'un produit de catabolisme de la créatine musculaire éliminé essentiellement par voie rénale et de concentration constante d'un jour à l'autre [14] [19].

Il existe deux grandes méthodes pour obtenir la clairance à la créatine :

- recueil des urines des 24 heures et dosage de la créatinine ;
- estimation à partir de la créatininémie via différentes formules.

En pratique, le recueil urinaire est difficile. C'est pourquoi la méthode la plus utilisée est l'estimation du DFG par l'application de formules.

VI.2.1. COCKCROFT ET GAULT :

La plus populaire des formules d'estimation de la créatine, datant de 1976, permet d'estimer la clairance de la créatine par la mesure de la créatininémie :

¹ NB : La valeur normale du DFG chez un adulte jeune est de 120mL/min/1,73m² de surface corporelle. [14]

$$\text{Clairance (mL.min}^{-1}\text{)} = \frac{[140 - \text{\grave{a}ge (ann\acute{e}es)] * poids(kg) * K}{\text{cr\acute{e}atinin\acute{e}mie (\mu mol.L}^{-1}\text{)}}$$

avec : K=1,23 chez l'homme ; K=1,04 chez la femme

La formule de Cockcroft et Gault (CG), ne prenant en compte que la cr\acute{e}atinin\acute{e}mie, le poids, l'\grave{a}ge et le sexe, doit id\ealement \^etre corrig\ee par la surface corporelle moyenne (1,73m²).

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{[140 - \text{\grave{a}ge (ann\acute{e}es)] * poids(kg) * K}{\text{cr\acute{e}atinin\acute{e}mie (\mu mol.L}^{-1}\text{)}} * \frac{1,73}{\left[\frac{\text{poids(kg). taille(cm)}{3600}\right]^{0,5}}$$

avec : K=1,23 chez l'homme ; K=1,04 chez la femme

Cette formule n'est cependant pas applicable pour :

- Les patients ob\eses (surestimation de la fonction r\enale) ;
- Les sujets \^ag\es de plus de 65 ans (sous-estimation de la fonction r\enale) ;
- Les sujets jeunes (surestime la fonction r\enale en cas de diminution du DFG) [21] ;
- La femme enceinte ;
- Les patients cirrhotiques avec ascite ;
- Toute pathologie aigue (IRA entre autres) [14].

La concentration s\erique de cr\eaatine \eaant directement li\ee \a la masse musculaire du patient, il est \evident que si l'on se base sur ce poids chez les cas particuliers cit\es pr\ec\edemment, on est loin de la masse musculaire moyenne d'un individu adulte (35 % et 28 % de la masse corporelle respectivement chez l'homme et la femme).

VI.2.2.SCHWARTZ :

La formule de Schwartz permet de calculer la clairance \a la cr\eaatine, \a partir de la cr\acute{e}atinin\acute{e}mie et de la taille, chez les enfants n'ayant pas encore termin\e leur pubert\e. Elle s'adapte ainsi le mieux \a ce panel de patient, \evitant ainsi le recueil parfois difficile des urines de 24 heures.

$$\text{Clairance (mL.min}^{-1}\text{)} = \frac{K * \text{Taille (cm)}}{\text{cr\acute{e}atinin\acute{e}mie (\mu mol.L}^{-1}\text{)}}$$

avec : K= 29 chez le pr\ematur\e ; K= 40 chez le nouveau n\e \a terme et de moins de 1an ; K= 49 si enfant de 1 \a 12 ans ; K= 49 si fille de 13 \a 21 ans ; K= 62 pour les gar\cons de 13 \a 21 ans. [14]

VI.2.3.MDRD:

Cette formule issue de l'\acute{e}tude « MDRD » (Modification of the Diet in Renal Diseases), men\ee en 1999 sur 1070 patients afin d'\evaluer l'effet d'un r\egime hypoprot\eeique sur la r\egression de la maladie r\enale, permet d'estimer de mani\ere plus fiable qu'avec la formule de Cockcroft et Gault le DFG \a partir de la cr\eaatine s\erique [19].

Cela est, notamment, une cons\eqence de la standardisation des analyses par la spectrom\etrie de masse par dilution isotopique (IDMS) qui a \ete mise en place afin d'am\eliorer la pr\ecision et la reproductibilit\e du dosage de la cr\acute{e}atinin\acute{e}mie [21]. La formule de Cockcroft et Gault (CG), \etablie \a

partir de dosages de la créatine sérique non standardisée IDMS, et non indexée par la surface corporelle ne présente pas la même fiabilité des résultats des dosages de créatininémie.

Dans la pratique la formule MDRD simplifiée est plus fiable que la formule de CG, car redéfinie avec la créatininémie IDMS et indexée directement par la surface corporelle moyenne de 1,73 m².

$$DFG (mL/min/1,73m^2) = 186,3 * \left[\frac{\text{créatininémie}(\mu\text{mol. L}^{-1})}{10} \right]^{-1,154} * [\text{âge (années)}]^{-0,203} * K$$

Avec : K= 1 chez l'homme ; K= 0,742 chez la femme ; K= 0,95 si le dosage de créatininémie est calibré par rapport à la méthode de référence IDMS ; si individu à la peau noire multiplier par 1,212

Dans sa version originale le MDRD comprend également l'albuminémie et l'urémie [14] [23]. C'est Levey en 2000 qui a simplifié cette équation [19].

VI.2.4.CKD-EPI

Comme la formule du MDRD a été considérée comme manquant de précision, Levey en 2009 a proposé une nouvelle formule du CKD-EPI, basée sur une étude de 8254 participants et révéifiée sur près de 4000 patients. Cette formule ne peut s'appliquer qu'avec des dosages standardisés IDMS.

$$DFG(mL/min/1,73m^2) = 141 * \min(S_{cr}/K, 1)^\alpha * \max(S_{cr}/K, 1)^{-1,209} * 0,993^{\text{âge}} * 1,018(\text{si femme}) * 1,159(\text{si sujet afro - américain})$$

Avec S_{cr}= créatinine sérique ; K=0,7 (femme) ou 0,9 (homme) ; α=-0,329(femme) ou -0,411(homme) ; min indique le minimum de S_{cr}/K ou 1 ; max indique le maximum de S_{cr}/K ou 1 [19].

VI.2.5.INTERFERENCES POUVANT EXISTER LORS D'UN TRAITEMENT MEDICAMENTEUX.

Le foie et les reins sont les deux principales voies d'élimination de l'organisme. Bien qu'ils ne constituent que 0,5 % du poids de l'organisme, les reins reçoivent 25 % du débit cardiaque, donc près de ¼ des quantités de drogues dissoutes dans le sang y circulent. Les reins éliminent environ 60 % des médicaments et / ou de leurs métabolites ; lorsqu'il existe une altération de la fonction rénale, le comportement des médicaments peut être profondément modifié par une diminution de leur excrétion [24].

Il est important de noter que les patients diagnostiqués IRC souffrent de plusieurs pathologies et sont donc polymédicamentés. C'est pourquoi il est nécessaire de prendre en compte la néphrotoxicité des médicaments entrant dans leur traitement, ainsi que la possible interférence entre les molécules dosées et les médicaments présents dans le sang.

VI.2.5.1. NEPHROTOXICITE

L'utilisation de médicaments néphrotoxiques chez un IRC ne doit se faire qu'en cas de dernier recours, et sous surveillance du DFG. C'est le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), sels de platine, produits de contraste iodés, certains antibiotiques... (voir Tableau 4) [25].

La néphrotoxicité se manifeste par une protéinurie, une hématurie, une augmentation de l'urémie et de la créatininémie. Elle peut être dose-dépendante, fonction du temps d'exposition à la substance toxique, à l'association médicamenteuse, ou même favorisée par l'âge du patient [26].

Les effets néfastes des médicaments néphrotoxiques ne concernent souvent qu'une partie restreinte du néphron (voir Image 12). Cela résulte des caractéristiques inhérentes au médicament vis-à-vis de son transport, de son volume de distribution, de son affinité cellulaire (e. g. la fixation aux lipides)...

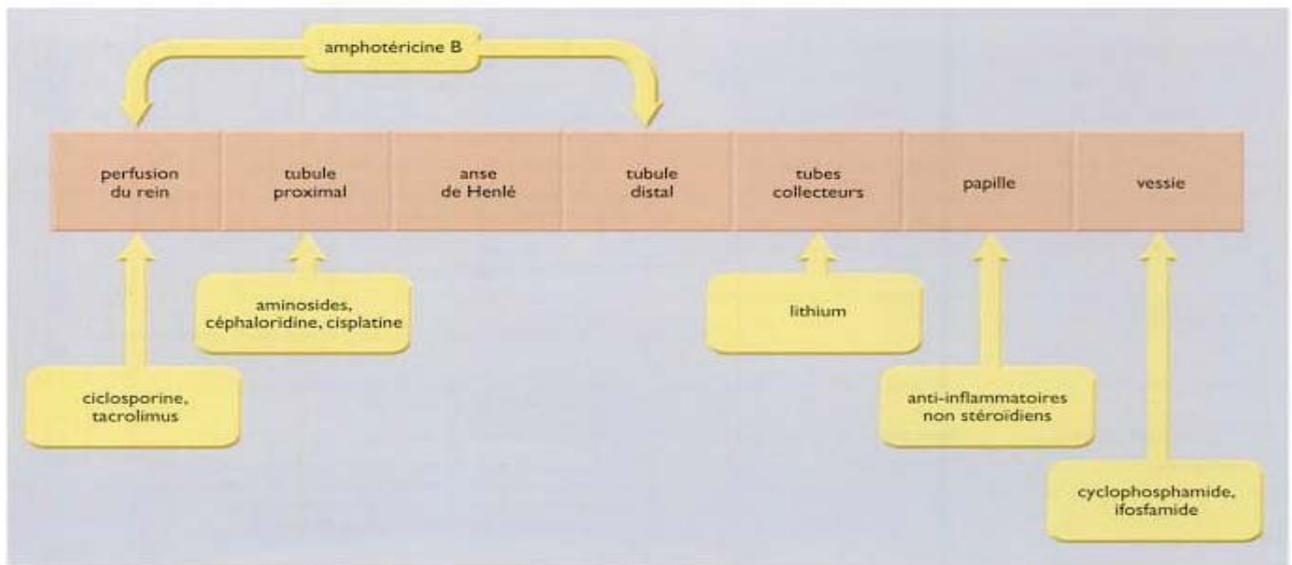


Image 12 : Lieux d'action primaires de quelques médicaments néphrotoxiques [27]

Tableau 4 : Exemple de Médicaments et Toxiques environnementaux dits « néphrotoxiques »

Catégories impliquées	Exemples et toxicités
Médicaments	
Antibiotiques	Aminoglycosides : - IRA en 7 à 10 jours - Toxicité : tubulopathie aigüe Céphalosporines de 1 ^{ère} génération C1G : - Toxicité : atteinte tubulaire proximale Cotrimoxazole : - IRA organique par néphropathie interstitielle Glycopeptides Amphotéricine B Polymyxines Sulfamides : - IRA obstructive
Anticancéreux	Cisplatine, mitomycine C, Streptozocine - Toxicité tubulaire
Immunosuppresseurs	Methotrexate, Cyclosporine... - Toxicité : IRA obstructive par vasoconstriction rénale et hypoperfusion

	glomérulaire
Diurétiques	Thiazidiques, Anti-aldostérone - IRA fonctionnelle par hypovolémie ou aggravation IRC
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IEC)	Aggravation d'une IR en cas de sténose des artères rénales.
Produits de contrastes Iodés	- Toxicité tubulaire
AINS et antalgiques	Aspirine, Ibuprofène... - Toxicité : Tubulo-interstitielle, par mécanisme immuno-allergique Phénacétine (retirée dans les années 80) : - « Néphropathie analgésique » Paracétamol - IRA par nécrose tubulaire aigüe
Antiviraux	Foscarnet, cifodovir, IFN, ddC, saquinavir, ritonavir, nelfinavir... - IRA organique par atteinte tubulaire Indinavir - IRA obstructive par précipitation tubulaire (lithiase)
Sels de Lithium	- IRC tubulo-interstitielle
Toxiques environnementaux	
Métaux Lourds	Cadmium, ... - Toxicité tubulaire
Dérivés Halogénés	- Toxicité tubulaire (Atteinte des cellules tubulaires proximale)
Mycotoxines	Orellanine (<i>Cortinarius orellanus</i> , <i>Cortinarius speciosissimus</i> ...) - IRA par nécrose de l'épithélium tubulaire puis fibrose évoluant en IRC Amatoxines, Phallotoxines, Phalloïdines, Phallolysines (<i>Amanita phalloides</i> , <i>Lepiota cristata</i> ...) - IRA Acide 2-amino-4,5- hexadiénoïque (<i>Amanita proxima</i> ...) - IRA réversible
Liquide antigel	Ethylène glycol - Tubulopathie avec concrétions d'oxalate de calcium
Pesticides et herbicides	Dinitro-orthocrésol (herbicide)

[10] [24] [25] [27] [28] [29] [30] [31] [32]

VI.2.5.2. LES MECANISMES TOXIQUES

Les principaux mécanismes toxiques impliqués sont de trois types :

- insuffisance rénale aigüe, par vasoconstriction due à une inhibition de la synthèse des prostaglandines ;

- insuffisance rénale chronique irréversible par destruction des néphrons ;
- néphrite interstitielle réversible à l'arrêt du traitement [25].

IRA fonctionnelle (prérénale)	IRA organique (rénale)	IRA obstructive (postrénale)
<ul style="list-style-type: none"> • Hypovolémie : <ul style="list-style-type: none"> - hypoalbuminémie (malabsorption, dénutrition, syndrome néphrotique) - déshydratation extracellulaire, (déficit sodé, diarrhées, hypercalcémie) • Bas débit (état de choc) : baisse du débit de filtration glomérulaire après IEC si sténose artérielle rénale 	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte tubulaire : <ul style="list-style-type: none"> - infectieuse (sepsis, choc) - iatrogène (aminoside, pentamidine, amphotéricine B, foscarnet, aciclovir, cidofovir, antiprotéase, antinéoplasiques, ténofovir, produits iodés...) • Néphropathie interstitielle : <ul style="list-style-type: none"> - allergique (cotrimoxazole) - infectieuse (staphylocoque, infections opportunistes) - néoplasique (lymphome, sarcome de Kaposi) • Formes aiguës ou rapidement progressives des atteintes glomérulaires : essentiellement HIVAN et microangiopathie thrombotique 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperuricosurie secondaire à une chimiothérapie antinéoplasique • Cristaux de sulfamides (sulfadiazine) • Cristaux d'indinavir

Image 13 : Exemples des principaux mécanismes d'IRA chez les patients infectés par le VIH. [28]

VI.2.5.3. NATURE DE LA TOXICITE :

La toxicité peut être de quatre types :

1. Hémodynamique :

- par diminution de la perfusion rénale touchant directement la filtration glomérulaire (ex : AINS).

2. Toxicocinétique :

- par une forte exposition des reins aux xénobiotiques, et l'accumulation de certains dans les cellules tubulaires via les protéines cellulaires (ex : métaux lourds) ou via les transporteurs OAT1 et OAT2 ²(ex : céphalosporine), ou cas particulier des aminosides par liaison aux bordures en brosses des cellules tubulaires.

3. Métabolique par le biais des cellules :

- Tubulaires :
 - o douées d'une capacité de métabolisme des xénobiotiques (via des cytochromes), pouvant créer de nouveaux métabolites électrophiles mais directement toxiques (direct ou immunoallergique) (ex : alcènes) ;
- Médullaires :
 - o exprimant la prostaglandine H synthase, impliquée dans des réactions de co-oxydation des xénobiotiques (ex : paracétamol).

² OAT1 : Organic Anion Transporter 1
OAT2 : Organic Anion Transporter 2

4. Mitochondriale :

- par toxicité directe sur les mitochondries, les cellules ne pouvant plus fournir d'énergie par la voie mitochondriale de glycolyse aérobie passeront à la voie cytoplasmique de glycolyse anaérobie générant beaucoup d'acide lactique, puis entraînant la mort de la cellule (ex : métaux lourds, herbicides DNOC³, antirétroviraux) [33].

VI.2.5.4. RECOMMANDATIONS

Afin de limiter la néphrotoxicité de certaines classes médicamenteuses, des recommandations ont été mises en place, comme par exemple pour prévenir la néphrotoxicité des aminosides :

- la prise quotidienne unique ;
- la réduction du nombre de jours de traitement ;
- éviter la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ;
- l'adaptation de la posologie à la clairance de la créatine.

Ces recommandations peuvent être applicables pour les autres molécules citées précédemment, et enfin, il est souvent indiqué d'assurer une diurèse abondante et alcaline pour corriger tout état d'acidose ou de déshydratation, ou même de maintenir un état d'hyperhydratation en cas d'usage de cisplatine par exemple [34].

VI.2.5.5. DOSAGES PLASMATIQUES

Il est nécessaire de rappeler que certains médicaments peuvent modifier les taux plasmatiques de créatinine et/ou d'urée, sans pour autant affecter la fonction rénale. Les mécanismes impliqués peuvent :

- Augmenter la créatininémie :
 - o par inhibition compétitive de la sécrétion tubulaire de la créatinine
 - ex : triméthoprime, probénécide...
 - o en interférant dans les dosages biologiques de la créatine plasmatique
 - ex : acide ascorbique, lévodopa...
- Diminuer la créatininémie :
 - o en diminuant la masse musculaire du patient après un usage au long cours
 - ex : les corticostéroïdes
- Augmenter l'urémie :
 - o en augmentant le catabolisme urémique
 - ex : les corticostéroïdes, tétracyclines
 - o en interférant dans les dosages biologiques
 - ex : tétracyclines...
- Diminuer l'urémie :
 - o en interférant dans les dosages biologiques
 - ex : acide ascorbique, lévodopa...

³ DNOC : 4,6 Dinitro-ortho-crésol

VI.2.5.6. ADAPTATION POSOLOGIQUE DES MEDICAMENTS CHEZ L'IR :

Afin d'éviter les accidents iatrogéniques chez ces patients souvent polymédicamentés, il est nécessaire de prendre en compte leurs modifications physiologiques pouvant influencer directement sur le devenir du médicament dans l'organisme, c'est-à-dire sur les quatre phases (absorption, distribution, métabolisme, élimination) de la pharmacocinétique des médicaments.

La posologie et le plan de prise chez les patients insuffisants rénaux requièrent d'être modifiés et contrôlés par dosage sérique. En cas d'épuration extrarénale, l'adaptation posologique est nécessaire, car la plupart des médicaments sont éliminés par la dialyse [34].

L'absorption des médicaments est rarement bouleversée, néanmoins l'homéostasie sanguine peut influencer sur celle-ci par l'accumulation des toxines urémiques qui peuvent modifier l'état d'ionisation des molécules. La prise concomitante de pansements gastriques, de sels de calciums ou un état d'hypochlorémie, fréquents chez les IR, peut modifier la biodisponibilité des médicaments.

La modification du taux de protéines plasmatiques, notamment l'hypoalbuminémie (souvent liée à une malnutrition et au syndrome néphrotique), peut induire des risques de surdosages. En effet, la fraction libre médicamenteuse, non liée à l'albumine, est augmentée.

Parallèlement, les toxines urémiques peuvent entrer en compétition avec le même site de fixation plasmatique de certaines molécules, pouvant ainsi accroître l'effet hypoglycémiant ou anticoagulant... voire toxique des médicaments [8] [26].

Le volume de distribution peut être augmenté chez les insuffisants rénaux, par leur incapacité à éliminer le surplus liquidien [14].

Le tableau suivant regroupe quelques molécules à forte liaison aux protéines plasmatiques, c'est-à-dire des médicaments dont 80 % du principe actif se retrouvent liés aux protéines sanguines (e. g. albumine, orosomucoïde...).

Tableau 5 : Principales molécules à forte liaison aux protéines plasmatiques [32]

Molécule	Indication thérapeutique
Digitaline	glucoside cardiotonique
Chlorpromazine	antipsychotique
Propranolol	β -bloquant non cardiosélectif
Warfarine	antithrombotique AVK
Imipramine	Inhibiteur non sélectif de la recapture de la mono-amine
Erythromycine	antibiotique macrolide
Furosémide	diurétique de l'anse
Phénytoïne	Antiépileptique
Indométacine	AINS indolique

PRINCIPES GENERAUX DE L'EPURATION EXTRARENALE

Les fonctions rénales d'épuration des déchets et de régulation hydro-électrolytique du milieu intérieur, vitales à l'organisme, peuvent être supplées chez le patient dépourvu de fonction rénale par un « rein artificiel » ou « dialyseur ».

À l'instar de l'organe, le dialyseur va permettre l'épuration plasmatique à travers une membrane dialysante. Cette membrane semi-perméable, se comportant comme un tamis, va permettre le passage des petites molécules et bloquer celui des molécules de taille ou de masse moléculaire plus élevée. C'est le cas des protéines, qui ne pourront franchir les pores membranaires. Cependant, l'emploi de certaines membranes hautement perméables (pour favoriser l'élimination des toxines urémiques) peut entraîner des pertes d'albumine.

On juge de la perméabilité des membranes à partir de la masse moléculaire pour laquelle la membrane est considérée comme strictement imperméable ; c'est le « *cut-off* » ou point de coupure de la membrane. En pratique, le *cut-off* des dialyseurs est de 5 à 20 kDa, celle des néphrons est de 50-60 kDa [35].

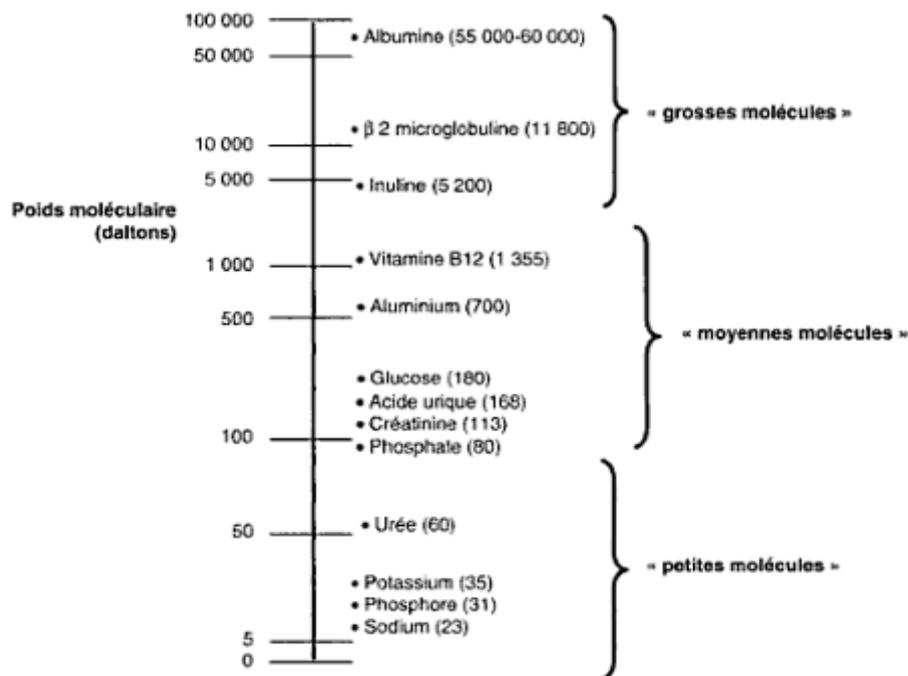


Image 14 : Poids moléculaire des principales molécules épurées en daltons (Da) [36]

Les échanges, à travers cette membrane, s'effectuent par diffusion et par convection (ultrafiltration).

Le terme « hémodialyse » regroupe l'ensemble des méthodes d'épuration extrarénale restaurant périodiquement l'homéostasie sanguine du patient urémique.

I. HISTOIRE DE L'HEMODIALYSE

Pour mieux comprendre la place qu'occupe la dialyse aujourd'hui dans le traitement de l'IRC, il est utile d'en esquisser la genèse, qui remonte aux années 1910.

On serait tenté de penser que la dialyse péritonéale est apparue avant l'hémodialyse, mais ce n'est pas le cas.

Abel, Rowntree et Turner ont développé le premier « rein artificiel » en se basant sur les travaux de Graham, qui a découvert et posé un nom sur le phénomène de « dialyse », en 1854.

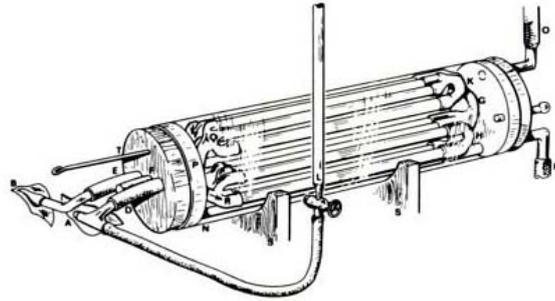


Image 15 : Le premier rein artificiel (dialyseur) développé par Abel, Rowntree et Turner en 1913. [37]

La première description du procédé d'hémodialyse sur des animaux vivants est alors publiée en 1913 par le trio américain de Baltimore.

Mais c'est l'Allemand Georg Haas, en 1925, qui, après quelques expérimentations sur des chiens, s'adonne au premier essai sur un jeune patient urémique. N'ayant pas eu vent des travaux de ses confrères américains en raison du contexte de la Première Guerre mondiale, il développe son propre rein artificiel. Le dialyseur utilisé alors est composé d'une série d'ampoules en verre contenant des tubes de collodion qui, à la manière des capillaires, sont perméables aux constituants du plasma, mais non aux protéines. Le liquide servant de dialysat était une solution saline, l'anticoagulant de l'hirudine non purifiée.

L'héparine est découverte depuis 1922, mais ne sera utilisée sur des patients humains que dans les années 1940. Georg Haas avait au préalable stérilisé son dialyseur dans de l'alcool à 60°. Respectant l'adage d'Hippocrate « *primum non nocere* » et n'étant pas sûr de la pureté chimique de l'hirudine utilisée, Haas décida de réduire ses dialyses à seulement 30 à 60 minutes. Les tentatives d'épuration sanguine étaient malheureusement trop courtes pour observer d'éventuels effets thérapeutiques [38]

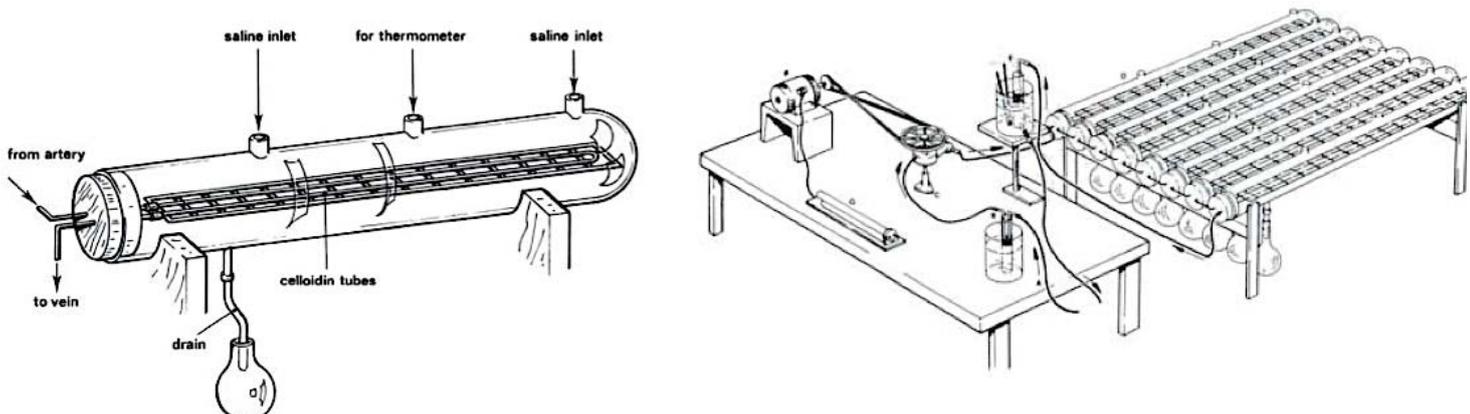


Image 16 : Schéma du dialyseur (à gauche) et du générateur de dialyse (à droite), développé par Georg Haas en 1923 [32]

C'est aux Pays-Bas, en 1945, que Willem Kolff connaît le premier succès thérapeutique de l'hémodialyse auprès d'une patiente IRC de 73 ans. Le rein artificiel mis au point par Kolff ressemblait plus à un tambour de machine à laver baignant dans une solution électrolytique qu'aux dialyseurs actuels, mais a permis à cette patiente de survivre 26 jours. Un réseau de tubes en cellophane dans lequel circulait le sang du patient permettait, avec les phénomènes de diffusion et de convection, d'éliminer les toxines urémiques.

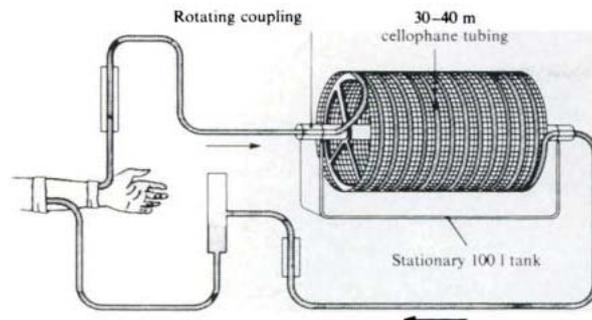


Image 17 : Le "Travenol", développé par Willem Kolff et Hendrik Berk en 1942 [37]

Entre 1954 et 1962, des modèles de son rein artificiel furent expédiés aux hôpitaux des États-Unis. Kolff, qui est actuellement reconnu comme étant le père des organes artificiels, a travaillé sur les premiers poumons artificiels en 1948, puis sur le premier cœur artificiel en 1957, alors que son générateur de dialyse : le « Travenol » était en plein essor.

Pour obtenir un débit suffisant, le sang était ponctionné au niveau d'une artère de l'avant-bras puis le sang une fois épuré des toxines urémiques par dialyse était rendu au patient par une veine. Cela avait notamment comme inconvénient d'épuiser le capital veineux des patients et n'était possible que pour pratiquer quelques traitements dans le cadre du traitement de l'insuffisance rénale aiguë.

En 1960, Scribner, un néphrologue américain de Seattle, a rendu l'hémodialyse chronique possible grâce à l'apparition du *shunt* artério-veineux. Le *shunt* de Quinton-Scribner est constitué de deux canules en téflon connectées par un tube raccord en Silastic®. Les canules sont introduites respectivement dans une artère (radiale ou tibiale) et dans une veine (de l'avant-bras ou une veine saphène interne).

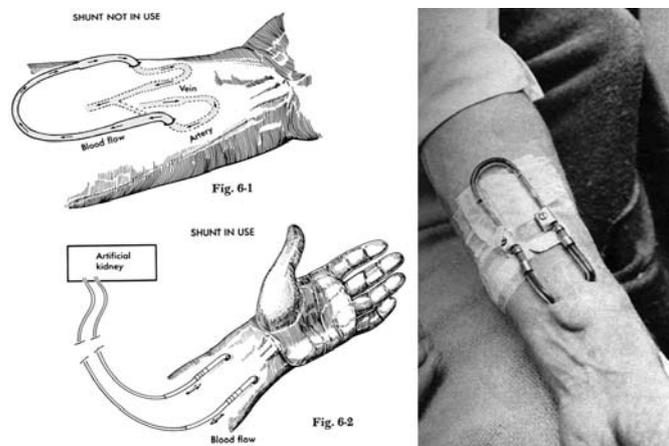


Image 18 : Shunt artério-veineux de Scribner [39]

En 1966, Cimino et Brescia créent ensemble la fistule artério-veineuse (FAV) qui révolutionne l'hémodialyse. La FAV est l'anastomose entre une artère et une veine, le plus souvent au niveau de l'avant-bras ou au pli du coude (entre la veine céphalique et artère radiale). Celle-ci va permettre d'augmenter considérablement le débit veineux et de dilater la veine, la rendant ainsi plus facile d'accès. Elle aura également l'avantage par rapport au *shunt* apparent de Scribner de diminuer le risque infectieux [40].

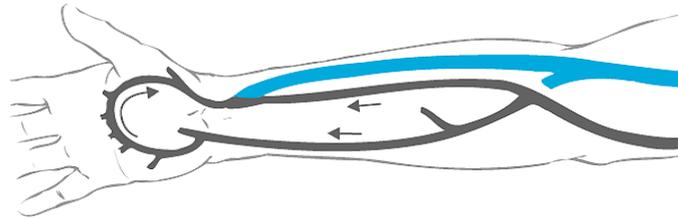


Image 19 : Fistule artério veineuse entre la veine radiale superficielle (céphalique) en bleu, et l'artère radiale en noir.

Une évolution technologique considérable a eu lieu dans les années 1970 avec le développement des premiers dialyseurs à capillaires. C'est à la même époque que les premiers centres de dialyse font leur apparition en France.

1977 est l'année d'apparition des maîtriseurs d'ultrafiltration permettant de réguler plus précisément les pertes de poids liquidiennes des malades au cours d'une séance de traitement.

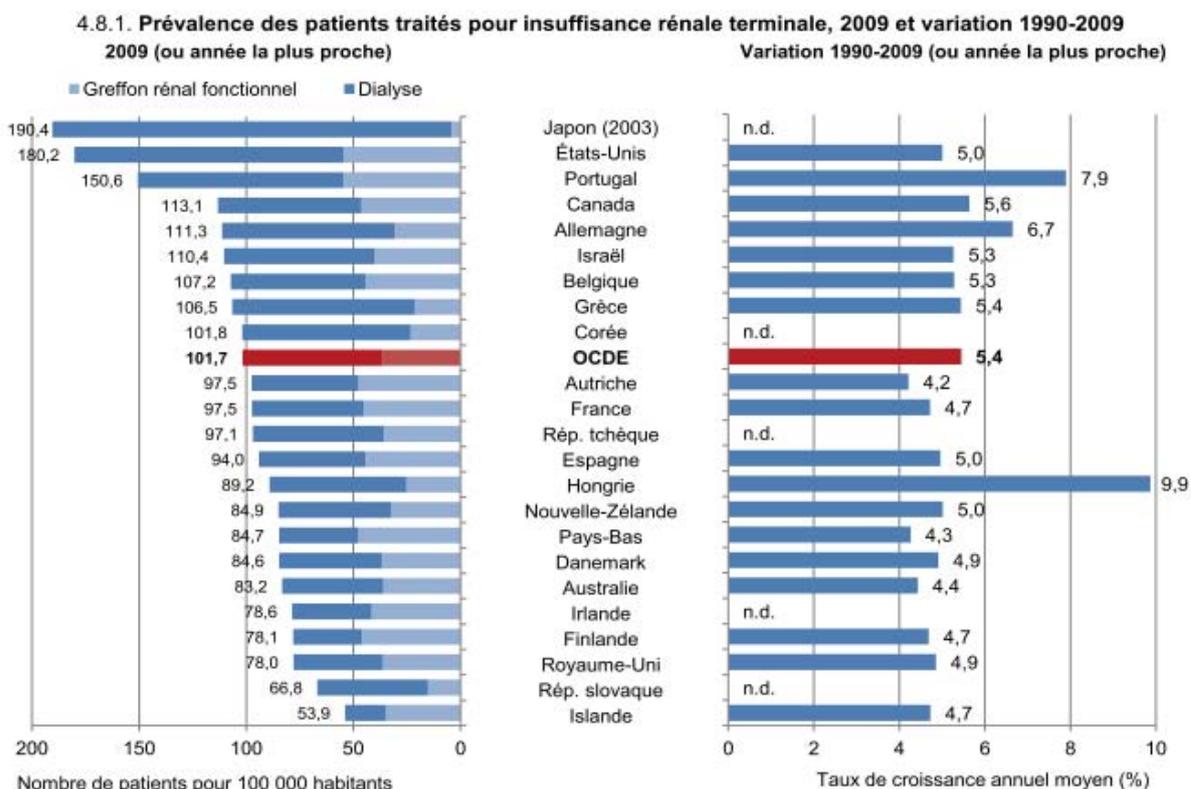
En parallèle, 1978 est l'année de la simplification de la DPCA (dialyse péritonéale continue ambulatoire) grâce au Dr Oreopoulos, qui améliora cette technique développée quelques années plus tôt en utilisant le péritoine comme membrane dialysante. Ce néphrologue canadien, d'origine grecque, eut l'idée de connecter le cathéter péritonéal à un sac plastique plutôt qu'à de grands bocal en verre (comme à l'origine), faisant de la dialyse péritonéale ce qu'elle est devenue aujourd'hui. Les patients pouvaient subir les dialyses à domicile, s'affranchissant ainsi d'appareils volumineux, tout en réduisant le risque infectieux lié aux bocal en verre grâce à l'utilisation de sacs à usage unique [41].

Jusqu'à la fin des années 1970, la pureté chimique de l'eau utilisée dans les séances de dialyse n'était que la seule préoccupation. Ce n'est que plus tard, dans les années 1980, qu'il a été question de pureté bactériologique avec l'utilisation généralisée des « cartouches de bicarbonate en poudre » dans la fabrication du dialysat.

Depuis, la connaissance scientifique sur les effets cliniques et métaboliques des différents contaminants chimiques et bactériens de l'eau de dialyse, au même titre que l'avancée technique du traitement de l'eau, n'a fait que croître [37] [42] [43].

II. MŒURS ET TRAITEMENT DE L'IRC

Au stade terminal de la maladie, les seuls traitements se présentant au patient sont la dialyse ou la greffe. Le premier se révèle à long terme très onéreux et contraignant, l'autre, s'il n'y a pas de rejet, améliore considérablement la qualité de vie, mais le nombre de dons d'organes n'est malgré tout pas assez suffisant pour répondre à la demande.

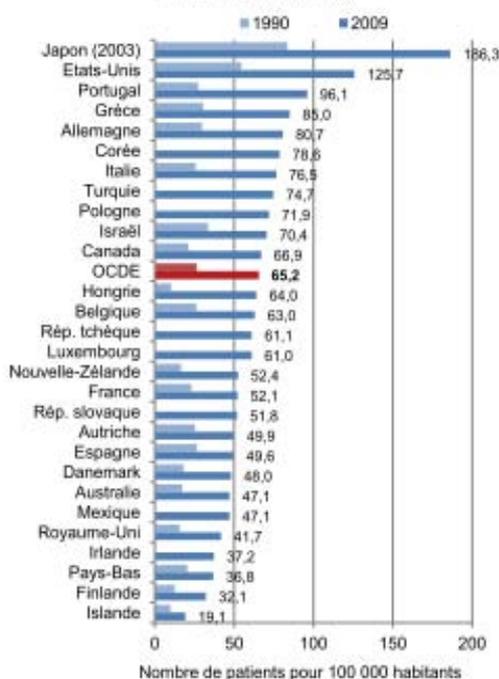


Informations sur les données concernant Israël : <http://dx.doi.org/10.1787/888932315602>
 Source: Base de données de l'OCDE sur la santé 2011.

Image 20 : Prévalence des patients traités pour insuffisance rénale terminale [44]

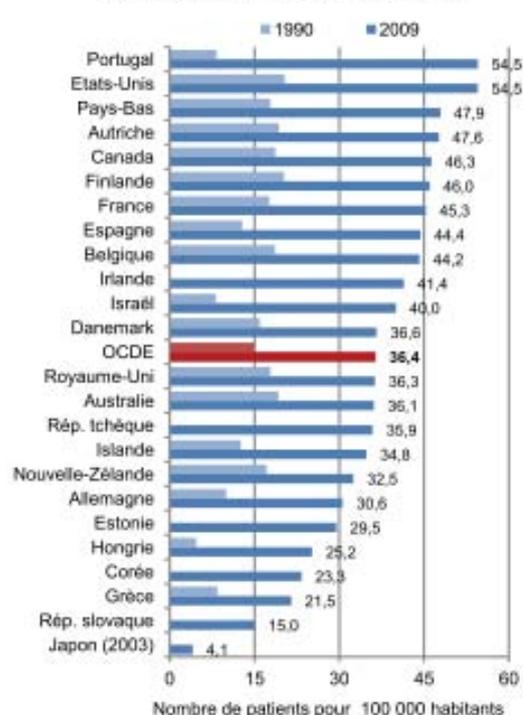
En se basant sur les données de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économique), les pays ayant les taux les plus élevés d'insuffisance rénale terminale sont le Japon et les États-Unis, qui présentent respectivement 190 et 180 patients atteints d'IRC terminale pour 100 000 habitants [44].

4.8.2. Prévalence des patients dialysés, 1990 et 2009 (ou année la plus proche)



Informations sur les données concernant Israël :
<http://dx.doi.org/10.1787/888932315602>
 Source: Base de données de l'OCDE sur la santé 2011.

4.8.3. Prévalence des patients vivant avec un rein greffé, 1990 et 2009 (ou année la plus proche)



Informations sur les données concernant Israël :
<http://dx.doi.org/10.1787/888932315602>
 Source: Base de données de l'OCDE sur la santé 2011.

Image 21 : À gauche, prévalence des patients dialysés (1990-2009); À droite Prévalence des patients vivant avec un rein greffé (1990-2009)

Le Japon présente les taux les plus faibles de greffe du fait du problème éthique posé aux Japonais quant à la profanation des cadavres. À la manière de l'Égypte ancienne, l'intégralité du corps du défunt est importante : c'est « un principe philosophique et religieux inaliénable » [45]. Cela explique les taux les plus élevés de dialyse.

Au contraire, le Portugal, les États-Unis et les Pays-Bas présentent les taux de transplantation les plus élevés, avec environ 50 personnes greffées pour 100 000 habitants. En France, le taux de transplantation est proche de ce dernier chiffre.

Les pays scandinaves (Pays-Bas, Finlande, Danemark...) ont décidé de privilégier la greffe à la dialyse en investissant plus de moyens financiers dans les médicaments immunosuppresseurs, permettant d'éviter le rejet de l'organe du donneur chez le patient greffé. Jugeant plus sûre la voie de la greffe, ces pays mirent en place un système économique et sanitaire très particulier. Toute personne touchée par une maladie rénale voit sa biocompatibilité avec ses proches testée, et le donneur est alors suivi médicalement toute sa vie aux frais des assurances [45].

Le recours aux donneurs vivants est une situation très hétérogène quant à la répartition européenne : elle représente près de 40 % des prélèvements dans les pays scandinaves (100 % en Islande [46], 54 % aux Pays-Bas [45]), contre à peine 10 % dans les pays comme la France, qui ont privilégié le prélèvement d'organe de donneurs décédés.

Cependant, les résultats d'une étude sur la répartition mondiale des transplantations rénales menée en 2009 sont nettement faussés par le trafic d'organes qui, dans les « pays pauvres », représente 100 % des donneurs vivants (voir le graphique suivant) [46].

Près de 95 % des transplantations rénales en France sont faites à partir de donneurs en état de mort cérébrale. Dans ces conditions, le donneur décédé est un sujet jeune (moins de 60 ans) et ne présentant pas de diabète, d'hypertension artérielle, de cancer ou de maladies infectieuses [24]. En tenant compte des donneurs décédés de mort cérébrale et cardiaque, on compte en 2011 un taux global de prélèvements de 25 par million d'habitants (pour une population de 65,1 millions d'habitants). Selon l'agence de la biomédecine, en 2011 : « 335 donneurs [vivants] (5,1 pmh) ont permis la réalisation de 302 greffes de rein (10 % des greffes rénales) ». Les donneurs vivants ont en général un lien de parenté avec le receveur : il s'agit le plus fréquemment de parents donnant à leurs enfants (36 %), de membres d'une même fratrie (33 %) ou de conjoints (26 %). Les femmes représentent 61 % des dons totaux [47] [48] [49].

La technique privilégiée pour le prélèvement d'organe est la cœlioscopie, moins mutilante pour le donneur.

Les chirurgiens peuvent réaliser une greffe de rein à trois niveaux :

- dans la fosse iliaque droite préférentiellement ou dans la fosse iliaque gauche
- au milieu du pelvis.

La difficulté majeure réside dans le manque cruel d'organe à transplanter.

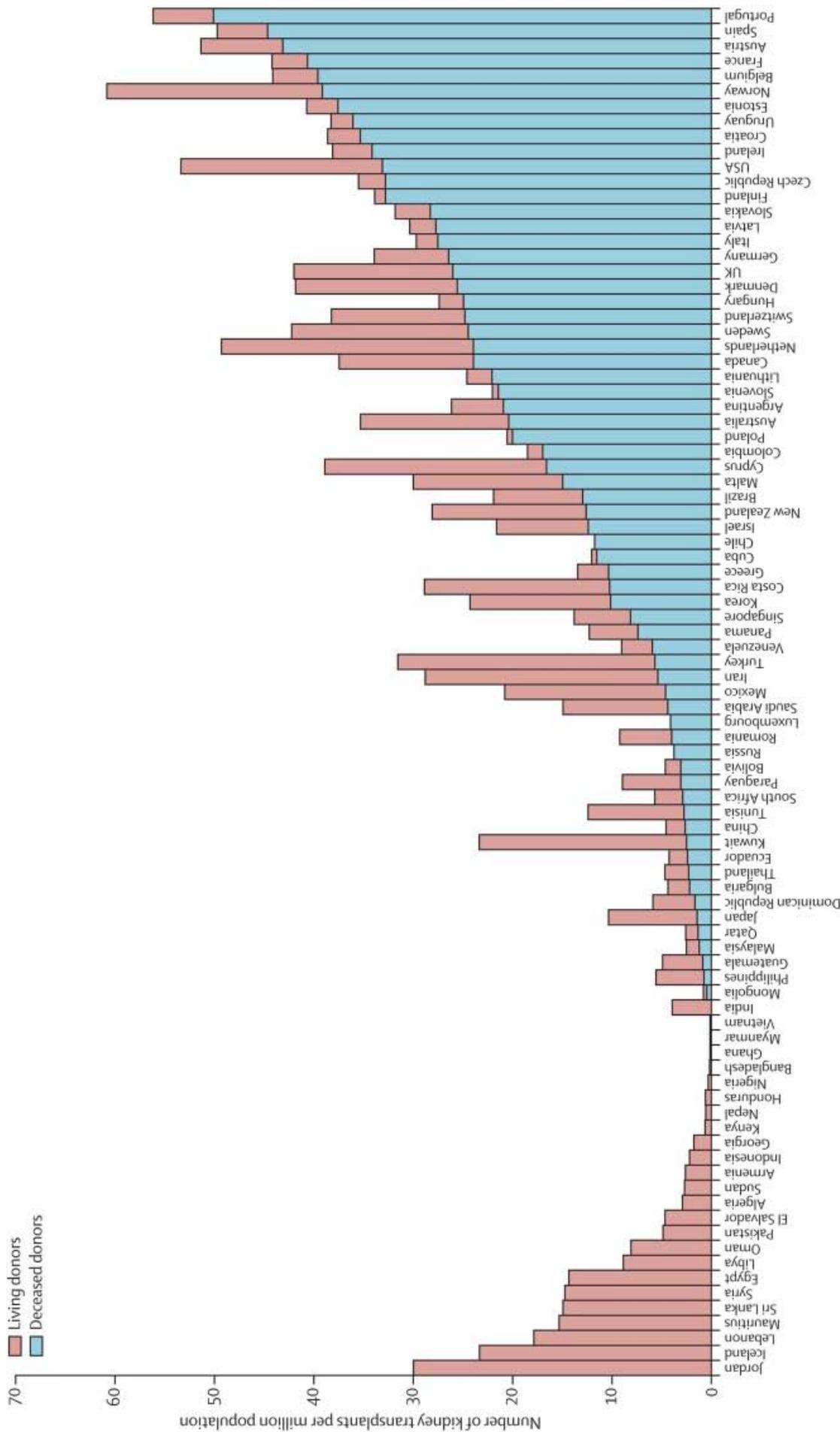


Image 22 : Répartition entre le nombre de donneurs vivants(living) et le de donneurs décédés (deceased) lors de transplantations rénales en fonction des pays en 2009 [34]

III. LES TECHNIQUES DE DIALYSE

L'insuffisance rénale terminale peut être traitée par plusieurs stratégies thérapeutiques, dont le choix va dépendre de « l'état médical », de la situation « socioprofessionnelle » et du choix du patient [50].

Il existe deux grandes techniques de dialyse, l'une utilisant le péritoine comme membrane dialysante dans le cas de la dialyse péritonéale, l'autre une membrane semi-perméable artificielle perfusée par une circulation sanguine extracorporelle avec un débit sanguin ne dépassant pas 500 mL/mn (généralement 300 mL/mn).

Il est nécessaire de noter que l'hémodialyse est un traitement intermittent, alors que la dialyse péritonéale chronique ambulatoire (DPCA) est une technique qui nécessite d'être permanente en raison d'une capacité d'épuration plus lente.

La plupart du temps, le patient souhaite éloigner sa famille de la maladie en choisissant l'hémodialyse en centre. En effet, en dialyse péritonéale de type DPCA, le rapport à la maladie est différent : elle rapproche le patient considérablement du domicile avec le port constant d'un cathéter et la nécessité de dialyser toutes les quatre heures, sans intervalle de temps libre comme dans l'hémodialyse. De plus, il n'est pas donné à n'importe quel patient de bénéficier de dialyse péritonéale automatisée (DPA), ou d'hémodialyse à domicile. Il est nécessaire d'avoir l'espace disponible pour aménager une chambre spéciale, et d'être autonome :

« [...] ceux qui se dialysent chez eux ont, en général, un niveau d'instruction plus élevé que ceux qui optent pour l'hémodialyse en centre. » [51]

III.1. LA DIALYSE PERITONEALE :

Cette méthode de dialyse est considérée comme plus douce, car elle ne nécessite pas de circulation extracorporelle du sang (ce qui évite le besoin d'un traitement anticoagulant), se servant du péritoine comme membrane filtrante. Le dialysat contenu dans une poche remplit l'abdomen du patient, à l'aide d'un cathéter qui est logé jusque dans le cul de sac de Douglas. Le liquide contenu dans la cavité péritonéale après quelques heures est chargé en toxines et en déchets protéiques. Il contiendra également l'excès d'eau qui n'est plus éliminé et sera donc évacué par le cathéter dans une poche vide. Il faut noter que contrairement à l'hémodialyse, la dialyse péritonéale permet de ralentir le plus souvent la perte de la diurèse.

Les échanges entre le sang du patient et le dialysat sont principalement basés sur l'osmose et la diffusion, grâce à l'hyperosmolarité de la solution de dialyse.

On distingue deux méthodes de dialyse :

- La dialyse péritonéale continue ambulatoire ou DPCA, technique manuelle où le patient doit être autonome pour assurer le remplissage et la vidange du péritoine. Cette technique se fait tout au long de la journée. Après chaque remplissage de l'abdomen, le patient est libre pour quatre à six heures.
- La dialyse péritonéale automatisée ou DPA, au cours de laquelle un appareil s'occupe d'injecter et de drainer les liquides tout au long de la nuit. Le patient ne doit dialyser que la nuit [52].

La qualité des solutions de dialyse péritonéale ne sera pas traitée dans cette thèse.

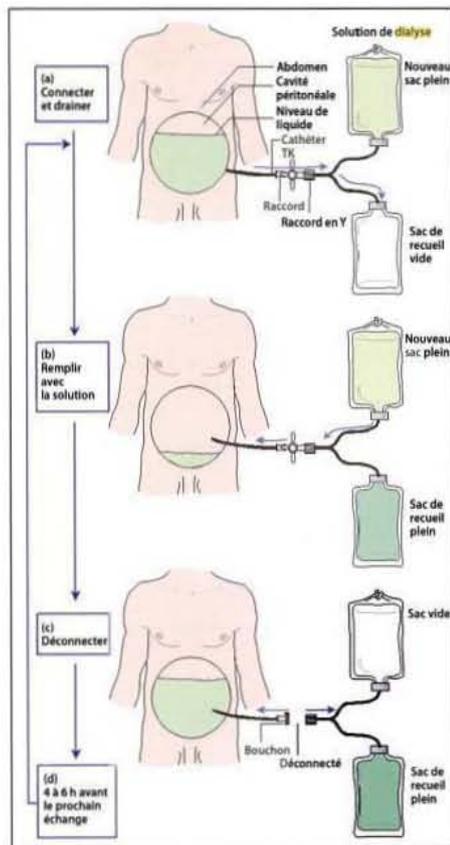


Fig. 65 Dialyse péritonéale continue ambulatoire : (a) un raccord en Y, avec un sac de recueil et un sac de solution de dialyse, est connecté au cathéter de Tenckhoff (TK). Le dialysat est drainé dans le sac de recueil. (b) Le raccord en Y est ouvert pour laisser s'écouler la solution de dialyse. (c) Le raccord en Y est déconnecté. Le patient est libre pour 4 à 6 h.

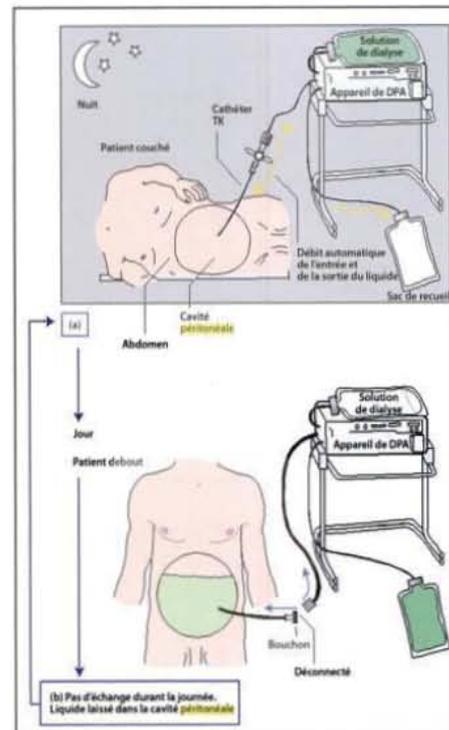


Fig. 66 Dialyse péritonéale automatisée : (a) à son coucher, le patient connecte son cathéter à l'appareil avec suffisamment de solution de dialyse pour la nuit. L'appareil administre et draine le liquide automatiquement au cours de la nuit. (b) À son réveil, le patient déconnecte le cathéter. Le liquide reste dans la cavité péritonéale. Le patient est libre jusqu'à son coucher.

Image 23 : Dialyse péritonéale continue ambulatoire (à gauche); Dialyse péritonéale automatisée (à droite) [52]

III.2. L'HEMODIALYSE, L'HEMOPHILTRATION

Les flux liquidiens dépendent des gradients de concentration ou des gradients de pression pouvant s'exercer de part et d'autre d'une membrane.

L'épuration extrarénale ne déroge pas à cette règle en utilisant une circulation extracorporelle qui privilégie ou combine ces deux phénomènes de gradient. Elle se base sur deux techniques :

- l'hémodialyse : régie par des échanges principalement diffusifs ;
- l'hémofiltration : dépendant, elle, d'échanges uniquement convectifs [36].

III.2.1. MECANISMES DE TRANSFERT

III.2.1.1. PHENOMENE DE CONVECTION :

Ce phénomène de convection, également appelé ultrafiltration, est entièrement basé sur un gradient de pression hydrostatique. L'eau plasmatique qui va traverser la membrane va emporter avec elle des substances dissoutes. Cette « eau plasmatique » est appelée l'ultrafiltrat et elle a une constitution en électrolytes proche de celle du plasma [36].

Ce phénomène d'ultrafiltration ou convection s'effectue du compartiment sanguin vers le dialysat. Si le transfert s'opère dans l'autre sens (du dialysat vers le sang), il est alors appelé rétrofiltration.

III.2.1.2. PHENOMENE DE DIFFUSION :

Le phénomène de diffusion, quant à lui, est régi par un gradient de concentration, ne laissant passer au travers de la membrane que les petites molécules, en allant du compartiment le plus concentré vers le moins concentré. On a un transport passif de solutés allant du sang vers le dialysat, sans passage de solvant.

On appelle rétrodiffusion un transfert passif de solutés se faisant du dialysat vers le sang.

La diffusion repose donc sur la probabilité qu'une molécule rencontre et traverse un pore de sa taille. Évidemment, plus ce soluté est petit, et plus sa concentration est importante, plus il aura de chance d'être transporté au travers la membrane.

Le phénomène de diffusion, lui, répond à la Loi de Fick [53]:

$$\frac{dm}{dt} = -D \cdot \frac{dc}{dx} \cdot S$$

- $\frac{dm}{dt}$ désigne le flux diffusif de matière, masse diffusant en fonction du temps (Kg/s)
- $\frac{dc}{dx}$ désigne le gradient de concentration (dc) en fonction de la distance de diffusion (dx), ou « gradient de concentration pondérale » [53] (Kg/m⁴)
- D est le coefficient de diffusion (m²/s)
- S désigne la surface d'échange (m²)

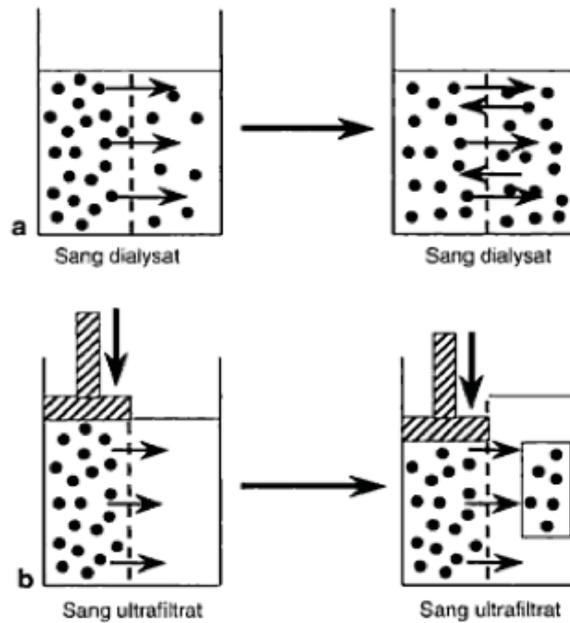


Figure 1 Les deux principes physicochimiques d'échanges au cours des techniques d'épuration extrarénale.

a. Diffusion : échange par gradient de concentration. Les solutés passent du compartiment le plus vers le moins concentré, jusqu'à égalisation des concentrations entre les 2 compartiments.
b. Convection : échange par gradient de pression. Le solvant entraîne passivement les solutés à travers la membrane tant que la pression transmembranaire est maintenue.

Image 24 : Les phénomènes de diffusion (en haut) et de convection (en bas) [36]

III.2.1.3. PHENOMENE D'ADSORPTION

L'adsorption est un phénomène passif mettant en jeu un adsorbant et une substance adsorbée. L'adsorbant est un composé insoluble, comme les membranes de dialyse hydrophobes. Les substances habituellement adsorbées sont de nature protéique : avec l'albumine, la fibrine, la β 2-microglobuline, des cytokines (IL-1, TNF α) et des fragments du complément activés. L'homocystéine, qui est fortement liée aux protéines, peut également se retrouver adsorbée par les membranes.

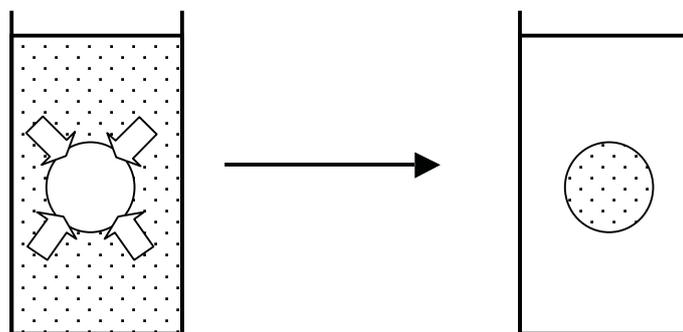


Image 25 : Le principe de l'adsorption

III.2.1.4. PHENOMENE D'OSMOSE

L'osmose concerne, elle, le flux de solvant emporté par diffusion : on aura un passage d'eau allant du milieu le moins concentré vers le plus concentré. Le transfert d'eau va s'effectuer sous l'effet d'une différence de pression osmotique.

Ce phénomène est réversible en appliquant une pression dépassant la pression osmotique sur le compartiment contenant le liquide le plus concentré. Le passage de l'eau se fera du compartiment le plus concentré vers le moins concentré. Afin d'obtenir des débits efficaces, il faut que la pression appliquée P soit au moins égale à deux fois la pression osmotique π .

$$\pi = c.R.T$$

- c, la concentration molaire volumique du soluté (mol.m^{-3})
- R, la constante des gaz parfaits ($8,32 \text{ KJ.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$)
- T, la température en degrés Kelvin (K)

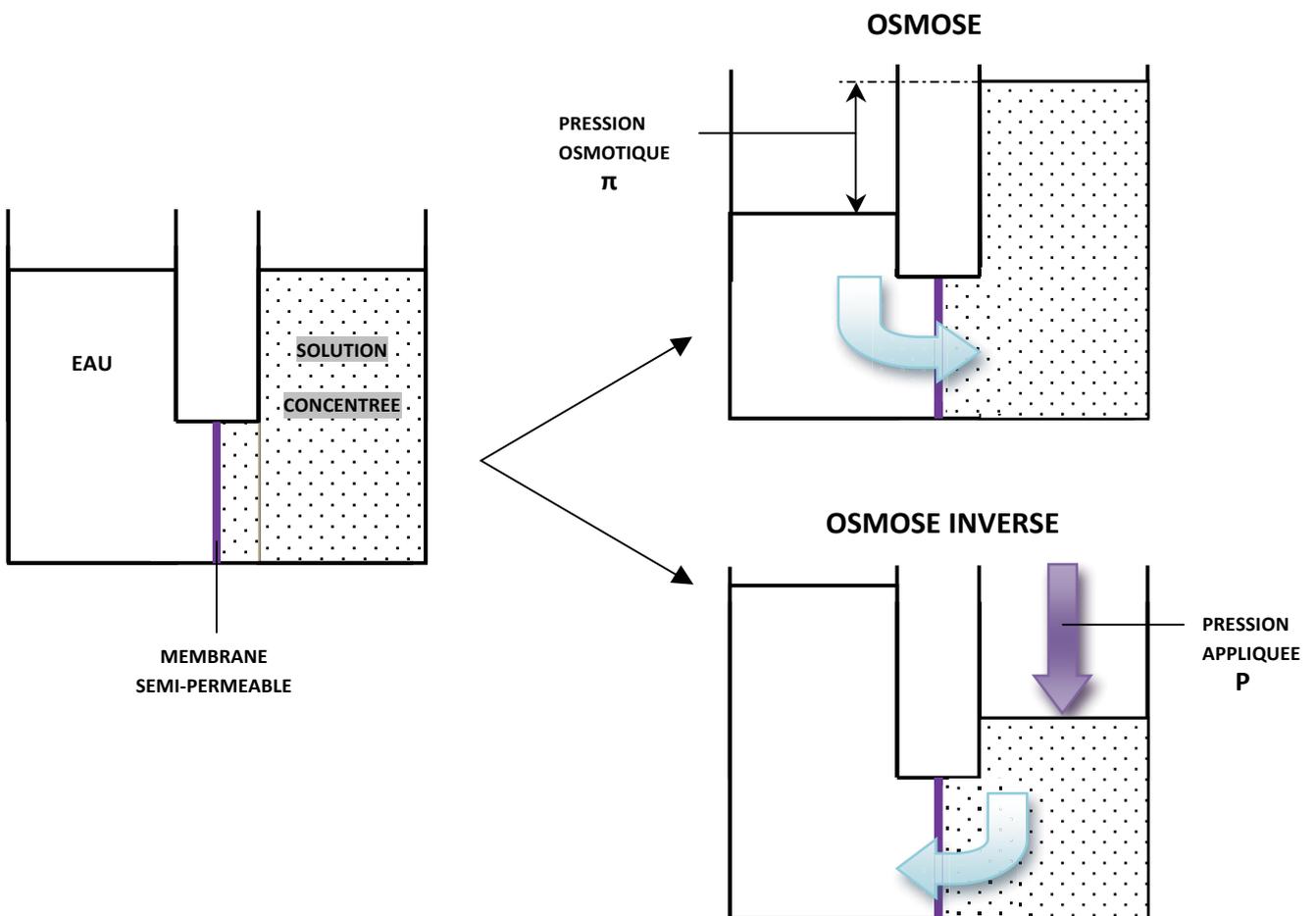


Image 26 : Le principe de l'osmose (en haut à droite), et de l'osmose inverse (en bas à droite)

III.2.2. LES TECHNIQUES D'HEMODIALYSE

III.2.2.1. HEMODIALYSE CONVENTIONNELLE

Le transfert des solutés en hémodialyse conventionnelle est basé majoritairement sur le phénomène de diffusion, alors que, en réponse à l'ultrafiltration, le sodium et l'eau se déplacent selon un mode essentiellement convectif [54].

Cette technique d'épuration fait appel à une circulation sanguine extracorporelle. Le sang⁴ du patient sera prélevé au niveau d'une voie d'abord ; le plus souvent, il s'agit d'une fistule artério-veineuse (FAV) : anastomose entre une veine et l'artère radiale de l'avant-bras, le but de celle-ci étant d'augmenter le débit veineux, et de faciliter la ponction.

Pour qu'une dialyse soit efficace, elle requiert un débit sanguin d'au moins 400 à 500 mL/min au niveau du point de ponction (ce qui permet d'obtenir un débit sanguin de 300 à 400 mL/min dans le circuit extra-corporel), d'où la nécessité d'utiliser une veine « à haut débit », facile d'accès : les FAV [43].

Puis, le sang circulera au sein de lignes pour être distribué aux pompes qui vont l'envoyer dans le dialyseur. Le sang ainsi épuré sera renvoyé au patient.

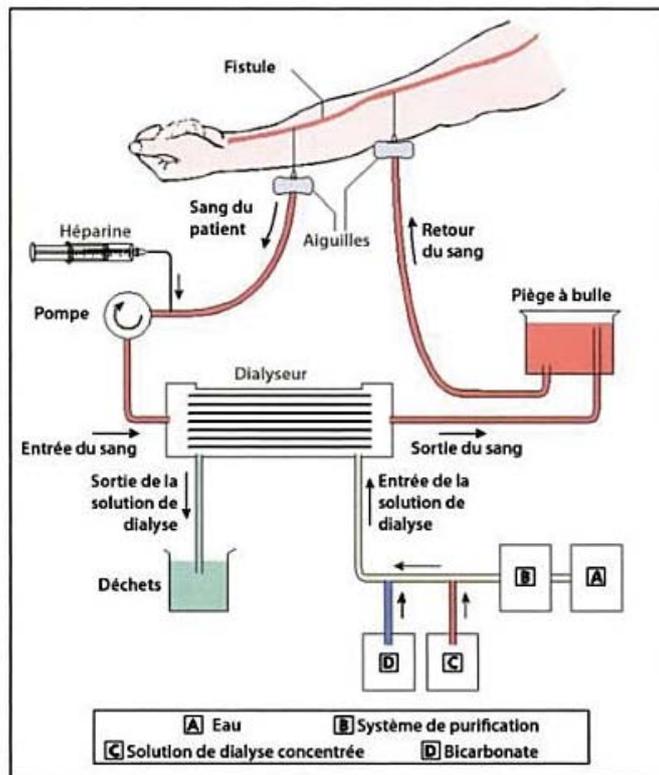


Image 27 : Circulation extracorporelle en hémodialyse [52]

⁴ NB : le sang circulant dans le circuit de dialyse devra être hépariné afin de prévenir sa thrombose au niveau des fibres du dialyseur. Ce qui aboutirait à un colmatage de celui-ci, donc à la réduction de la surface d'échange entre le dialysat et le sang, et par conséquent à une réduction de ses performances d'épuration.

La circulation sanguine, l'épuration, ainsi que la perte liquidienne du sang sont assurés par le moniteur-générateur d'hémodialyse. Il produit de façon extemporanée et continue le dialysat (et / ou le liquide de substitution).

Le rythme des pompes conduira à un débit régulier le sang du patient, qui sera transporté dans le dialyseur. Dialyseur qui grâce à sa membrane semi-perméable va purifier le sang des toxines urémiques et réguler les désordres hydroélectrolytiques, phosphocalciques et acidobasiques, à la manière des reins humains. La création d'un gradient de pression hydrostatique entre le sang du malade et le liquide de dialyse permettra d'assurer l'élimination du surplus en eau du patient.

L'amélioration de la qualité de la dialyse peut se faire en modifiant certains paramètres :

- Augmentation des durées et fréquences de la dialyse
 - o Durée : de 6 à 8 heures
 - o Fréquence : quotidienne [55]
 - o Modifier ces paramètres serait parfait, mais plus difficile à mettre en œuvre sur les plans logistiques et économiques. La durée habituelle est d'environ 12 à 15 heures par semaine, soit 3 séances de 4 à 5 heures par semaine [56].
- Augmentation de la performance de la dialyse
 - o La pression transmembranaire et le débit d'ultrafiltration sont proportionnels l'un à l'autre. Une solution aqueuse suit une relation linéaire, quant au sang, à débit constant, il suit une relation logarithmique. À un certain débit d'ultrafiltration, une couche protéique va commencer à tapisser la membrane de dialyse et ainsi réduire les échanges. C'est ce qui se traduit sur le graphique suivant par une asymptote horizontale pour une pression transmembranaire (PTM) supérieure à 300 mmHg.

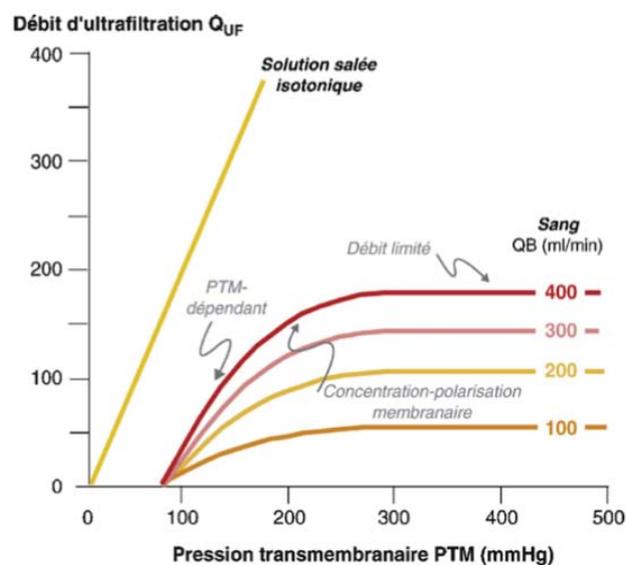


Image 28 : Relation entre débit d'ultrafiltration et pression transmembranaire existant en hémodialyse [57]

- o L'augmentation du débit sanguin (de 400 à 500 mL/mn) permettrait d'augmenter le débit d'ultrafiltration. Cela permet aussi d'améliorer la perméabilité hydraulique de la membrane en augmentant les forces de cisaillement et de friction, diminuant ainsi la couche protéique se formant à la surface de la membrane [57].

- Augmenter la tolérance hémodynamique
 - o Utiliser un bain de dialyse à concentration en sodium élevée (148-160 mmol/L)
 - o Diminuer la température du dialysat à 35° C. Ce refroidissement peut cependant se révéler douloureux pour le patient.
 - o Étaler la restitution de la perte de poids liquidienne par convection sur l'ensemble de la séance à l'aide d'un maîtreur d'ultrafiltration et en adaptant la post-dilution ou la pré-dilution [55].

L'hémodialyseur est donc l'outil à l'interface entre le patient et l'appareillage d'hémodialyse.

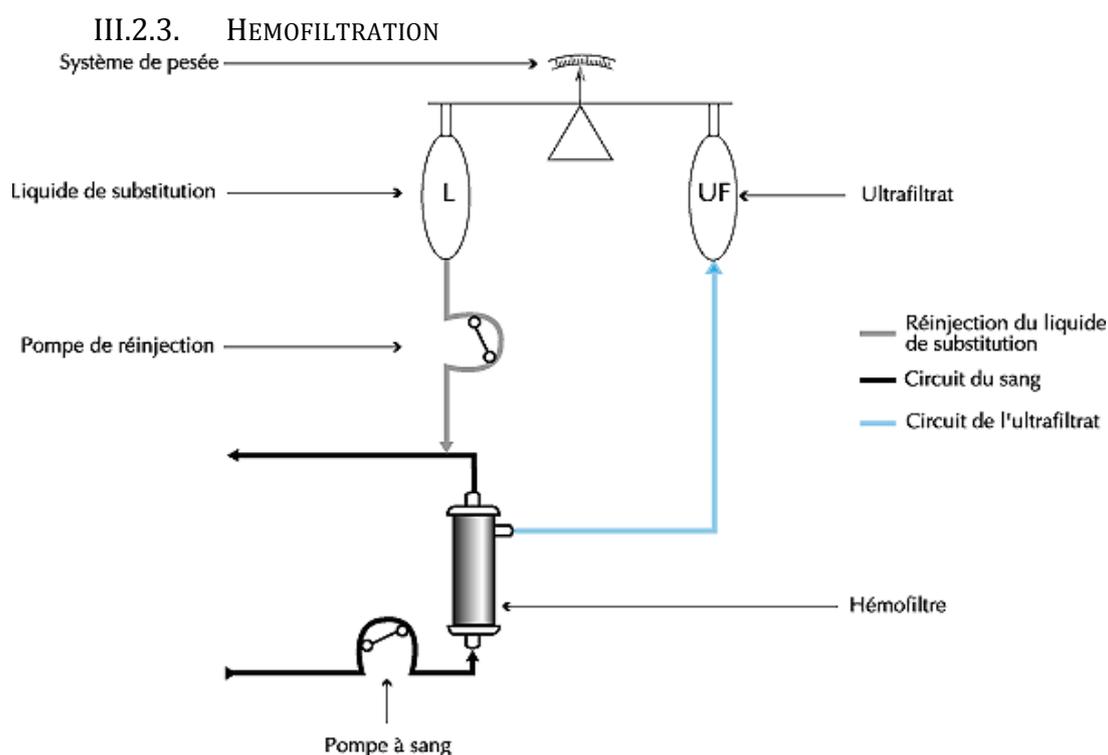


Image 29 : Hémofiltration. Illustration du principe de l'hémofiltration en mode postdilution (réinjection du liquide de substitution à la sortie de l'hémofiltre).[35]

Cette technique fût développée dans les années 1970 afin de favoriser l'élimination des « moyennes molécules »⁵. L'élimination des substances dissoutes se fait par ultrafiltration du sang au travers d'une membrane de haute perméabilité hydraulique, sous l'effet d'une forte pression hydrostatique. Le transfert des solutés dans l'hémofiltration est donc un phénomène purement convectif. Le nom de cette technique provient du dispositif stérile qui contient la membrane filtrante : l'hémofiltre. Cette méthode ne requiert pas de dialysat et elle peut éliminer les molécules dissoutes de masse inférieure à 5 200 Da [50].

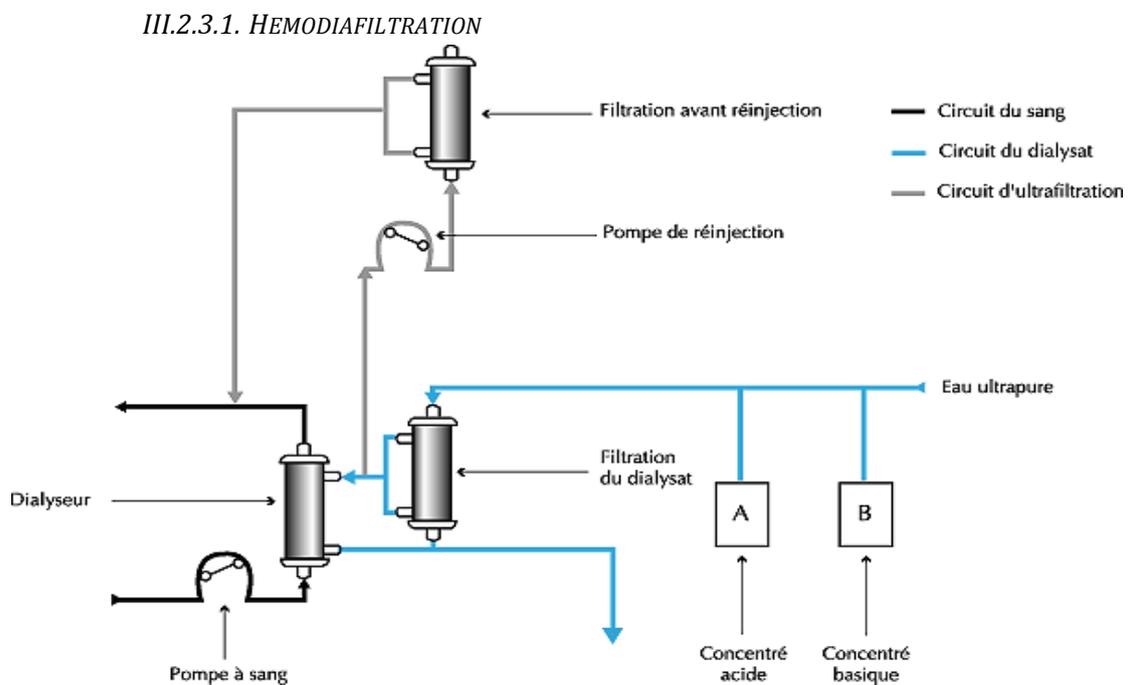
Afin d'obtenir une épuration suffisante des toxines urémiques, 30 à 40 litres de plasma doivent être ultrafiltrés à travers cette membrane dialysante, à chaque séance (ce qui représente 3 à 4 heures). La balance volémique du patient est alors maintenue par réinjection dans le circuit sanguin d'une solution

⁵ La notion de « moyennes molécules » se rapporte aux toxines urémiques. Voir partie suivante : « Toxines urémiques et évaluation de l'efficacité de la dialyse »

de substitution. Celle-ci a une composition voisine du dialysat utilisé en hémodialyse conventionnelle. L'ion bicarbonate est alors généralement remplacé par l'ion lactate⁶ afin d'avoir une composition équivalente à l'ultrafiltrat plasmatique normal [29] [58].

Le liquide réinjecté se doit en plus d'être stérile et apyrogène, ce qui vaut à cette technique d'être relativement coûteuse. La réinjection est alors effectuée en post-dilution (c'est-à-dire à la sortie de l'hémofiltre), ou en pré-dilution (à l'entrée de l'hémofiltre). Le débit d'injection sera le même que celui d'ultrafiltration, « diminué du débit correspondant à la perte de poids désirée » [54].

La pré-dilution a l'inconvénient de diminuer les concentrations en toxines urémiques sanguines, réduisant ainsi l'efficacité de la membrane filtrante. Pour contrer ce problème, il faut augmenter le volume plasmatique filtré (et donc augmenter également le volume de liquide réinjecté). L'avantage notable de la technique de pré-dilution est de diminuer l'hématocrite du liquide traversant l'hémofiltre (par effet de dilution), réduisant ainsi les risques de colmatage des fibres filtrantes par thrombose [35].



Phénomène mixte de diffusion / convection, il combine en effet les avantages de l'hémodialyse et de l'hémofiltration, assurant ainsi une extraction efficace des déchets de petite taille par diffusion, et ceux plus lourds par convection. L'hémodiafiltration requiert à la fois un dialysat et un liquide de réinjection produit extemporanément à partir du dialysat, afin de rendre cette technique économiquement viable.

Cette technique « en ligne » nécessite une double ultrafiltration du dialysat [35].

⁶ Le lactate conduit lors de son métabolisme aérobie à la régénération du bicarbonate [58].

IV. TOXINES UREMiques ET EVALUATION DE L'EFFICACITE DE LA DIALYSE:

Il existe un lien direct entre la fonction rénale d'épuration et l'accumulation plasmatique de toxines urémiques. Le rein étant le siège de nombreuses régulations métaboliques, toutes les manifestations cliniques observées chez le patient insuffisant rénal chronique ne peuvent être expliquées par la seule accumulation des toxines urémiques. Mais en ne se focalisant que sur la fonction excrétrice qui est émulée par la dialyse, on peut évaluer l'efficacité d'épuration par l'excrétion des toxines sanguines et notamment urémiques.

IV.1. SIGNES CLINIQUES DE L'UREMIE :

Les toxines urémiques qui se voient éliminées par les reins sains se retrouvent concentrées dans le sang des patients insuffisants rénaux ; apparaissent alors de multiples complications. L'urémie chronique serait responsable de nombreuses altérations métaboliques et nutritionnelles, aboutissant au long terme à une malnutrition calorico-protéique [59]. Anorexie, nausée, vomissements sont les premiers symptômes, puis apparaît un dégoût progressif et persistant pour la viande, provoquant ainsi une diminution des apports alimentaires [24, p. 107]. Insomnies, crampes (en dehors des séances de dialyses), signes d'impatience en position couchée sont fréquents et gênent le repos. Si la dialyse est adéquate, ces signes de neuropathie doivent disparaître [24].

Il faut aussi préciser que les états de malnutrition, notamment protéique, peuvent être dus aux faibles connaissances du patient vis-à-vis des désordres nutritionnels liés à l'urémie, ou à un contexte socio-économique défavorable, à la dépression, voire plus rarement à la prise fréquente de stupéfiants ou à l'alcoolisme [59].

IV.2. TOXINES UREMiques :

La dialyse ne pouvant suppléer que les fonctions excrétrices du rein, il est intéressant de noter que malgré les débuts très rudimentaires de la dialyse, des améliorations cliniques exceptionnelles des malades urémiques furent observés [50].

Les solutés urémiques peuvent être classés en petites molécules hydrosolubles, et en moyennes molécules et composés liés aux protéines [60]. Ces métabolites que l'on doit retrouver dans les urines s'accumulent dans le corps des insuffisants rénaux, et inhibent plusieurs fonctions biochimiques et physiologiques. On ne peut parler de « toxine urémique » que si ces molécules possèdent un véritable effet clinique, sinon il est préférable de parler de « soluté urémique » [60].

Quatre critères préétablis par Bergström et Fürst en 1978 dans *Uraemic Toxins*, mais plus récemment repris par R. Vanholder [60], doivent être respectés pour établir un traitement efficace de l'IRC :

1. Il est nécessaire de pouvoir identifier de manière qualitative et quantitative la molécule. Si l'on ne connaît pas la structure de celle-ci, on ne peut pas la qualifier de toxine urémique [60] ;
2. Leurs taux plasmatiques et/ou tissulaires diffèrent significativement chez les patients / animaux urémiques. Ils peuvent augmenter fortement dans le cas des toxines, mais on peut aussi les définir par une concentration trop basse en molécules exerçant un effet biochimique. Exemple du sélénium et du zinc qui sont « soi-disant des toxines » mais dont leur toxicité réside dans la diminution de leurs taux sanguins [60] (page 373) ;
3. Une concentration trop élevée est en lien direct avec l'état clinique urémique. La logique voudrait que plus l'on enlève de ces toxines, plus l'effet est positif sur le patient, or il est paradoxal de noter que l'on ne peut pas se débarrasser de certaines de ces molécules. C'est le

cas de l'homocystéine qui se retrouve liée aux protéines, pour laquelle on n'a pas de preuve de sa toxicité, car on ne peut pas l'éliminer, alors qu'il s'agit bien d'une toxine urémique [60] ;

4. Les concentrations utilisées expérimentalement in vivo ou in vitro pour étudier l'urémie doivent reproduire la concentration réelle pour reconnaître et démontrer la toxicité de la molécule sur l'homme ou l'animal. La plupart du temps, les taux utilisés sont bien supérieurs à ceux rencontrés au sein de l'organisme.

Les scientifiques ont tenté récemment de répertorier les molécules urémiques connues. Le groupe de travail EUTox (European Uremic Toxin Work Group), créé en octobre 1999 et composé désormais de 24 instituts de recherche Européen, a examiné 857 publications parues entre 1966 et 2003, pour en isoler 90 molécules dont les effets in vivo ont été prouvés [61].

Parmi les composés isolés, 68 avaient un poids inférieur à 500 Da, 12 avaient un poids supérieur à 12 000 Da, et les 22 autres étaient comprises entre celles-ci. Vingt-cinq d'entre elles étaient liées aux protéines, et la plupart d'entre elles, à part la leptine et le rétinol, appartiennent aux petites molécules (< 500 Da). Le panel de concentration de rétention des solutés urémiques est très développé et varie du ng/L au g/L, mais cela ne reflète en rien la toxicité des molécules : « [...] Ce ne sont pas nécessairement les molécules les plus concentrées qui exercent le plus de toxicité. » [60, p. 374].

Les petites molécules avec un poids inférieur à 500 Da sont hydrosolubles, donc facilement éliminées par hémodialyse, car il y a passage du sang vers le liquide de dialyse au travers d'une membrane en partie hydrophile. C'est le cas par exemple de l'urée, marqueur le plus connu de l'urémie.

D'autres molécules souvent délaissées, car difficiles à éliminer (malgré les pores présents dans les membranes dialysantes), sont les molécules liées aux protéines.

Solute	C _N	C _U	C _{MAX}	MW	Ref	Group
Adrenomedullin ng/L	13.2±4.6/ <u>17</u>	41.8±19.7/ <u>29</u>	81.2	5729	⁵⁴	Peptides
Atrial natriuretic peptide ng/L	28.0±12.2/ <u>23</u>	202.0±117.3/ <u>27</u>	436.6	3080	⁵⁵	Peptides
β ₂ -microglobulin mg/L	<2.0	55.0±7.9/ <u>10</u>	100.0 ^a	11818	^{53,56}	Peptides
β-endorphin ng/L	<173.3/ <u>10</u>	301.5/ <u>22</u>	492.0 ^a	3465	²²	Peptides
Cholecystokinin ng/L	<20.0	45.9±32.3/ <u>38</u>	131.5 ^a	3866	⁵⁷	Peptides
Clara cell protein (CC16) mg/L	<0.1	3.3±2.0/ <u>112</u>	12.5 ^a	15800	⁵³	Peptides
Complement factor D mg/L	1.9±0.5/ <u>5</u>	19.8±4.1/ <u>5</u>	26.0 ^a	23750	⁵⁸	
Cystatin C mg/L	<1.6	11.8±3.0/ <u>112</u>	20.0 ^a	13300	⁵³	Peptides
Degranulation inhibiting protein I ^c μg/L	321.7±59.7/ <u>23</u>	713.7±390.0/ <u>125</u>	1631.4 ^a	14100	^{59 b}	Peptides
Delta-sleep inducing peptide μg/L	—	1.5±0.9/ <u>7</u>	3.3	848	⁶⁰	Peptides
Endothelin ng/L	20.8±3.8/ <u>23</u>	63.0±33.2/ <u>12</u>	129.4	4283	⁵⁵	Peptides
Hyaluronic acid μg/L	<124.0/ <u>86</u>	215.0±257.0/ <u>184</u>	1843.0 ^a	25000	⁶¹	Peptides
Interleukin-1β ng/L	<160.0/ <u>15</u>	428.0±134.0/ <u>29</u>	1700.0	32000	⁶²	Cytokines
Interleukin-6 ng/L	13.3±3.1/ <u>28</u>	92.3±117.9/ <u>230</u>	328.1	24500	⁶³	Cytokines
κ-Ig light chain mg/L	34.0±15.0/ <u>15</u>	70.0±60.9/ <u>104</u>	287.0 ^a	25000	⁶⁴	Peptides
λ-Ig light chain mg/L	31.0±11.2/ <u>15</u>	87.0±60.9/ <u>104</u>	328.0 ^a	25000	⁶⁴	Peptides
Leptin μg/L	8.4±6.7/ <u>56</u>	72.0±60.6/ <u>8</u>	490.0 ^a	16000	^{45,46}	Peptides
Methionine-enkephalin ng/L	<18.3/ <u>10</u>	32.2/ <u>22</u>	75.5 ^a	555	²²	Peptides
Neuropeptide Y ng/L	<80.0	64.9±25.5/ <u>19</u>	115.9	4272	⁵⁷	Peptides
Parathyroid hormone μg/L	<0.06	1.2±0.6/ <u>10</u>	2.4	9225	⁶⁵	Peptides
Retinol-binding protein mg/L	<80	192.0±78.0/ <u>112</u>	369.2 ^a	21200	⁵³	Peptides
Tumor necrosis factor-α ng/L	13.3±3.0/ <u>28</u>	114.0±147.0/ <u>230</u>	408.0	26000	^{63,66}	Cytokines

Abbreviations are: C_N, normal concentration; C_U, mean/median uremic concentration; C_{MAX}, maximal uremic concentration; MW, molecular weight; ref, reference. The underlined numbers behind the slash point to the number of data on which the means or medians have been obtained. No underlined number indicates that no data about the number of samples were available. No number indicates that no n value was given. Normal values are reported as mean ± SD, or in the case of a single value as a maximum (accompanied by <); uremic values are reported as mean ± SD or, in the case of a single value, as a median.

^a C_{MAX} values are original data (all other values were calculated as mean + 2 SD based on C_U)

^b S Schmalldienst, Vienna: personal communication

^c Degranulation inhibiting protein I corresponds to angiogenin

Image 31 : Liste des solutés urémiques appartenant aux « Moyennes molécules » (>500Da) [46]

Solute	C _N	C _U	C _{MAX}	MW	Ref	Group
2-methoxyresorcinol μg/L	—	19.6±81.2/ <u>17</u>	322.0 ^a	140	²⁰	Phenols
3-deoxyglucosone mg/L	0.3±0.1/ <u>30</u>	1.7±1.0/ <u>27</u>	3.5	162	³⁴	AGE
CMPF mg/L	7.7±3.3/ <u>7</u>	61.0±16.5/ <u>15</u>	94.0 ^a	240	³⁵	
Fructoselysine mg/L	—	58.1±10.8/ <u>10</u>	79.7	308	¹⁰	AGE
Glyoxal μg/L	67.0±20.0	221.0±28.0/ <u>20</u>	277.0	58	³⁶	AGE
Hippuric acid mg/L	<5.0	247.0±112.0/ <u>7</u>	471.0	179	³⁷	Hippurates
Homocysteine mg/L	<1.7/ <u>24</u>	8.1±1.6/ <u>7</u>	26.4 ^a	135	^{38,39,40}	
Hydroquinone μg/L	—	50.6±84.7/ <u>17</u>	286.0 ^a	110	²⁰	Phenols
Indole-3-acetic acid μg/L	17.5±17.5/ <u>7</u>	875.0±560.0/ <u>42</u>	9076.9 ^a	175	^{41,42}	Indoles
Indoxyl sulfate mg/L	0.6±5.4/ <u>40</u>	53.0±91.5/ <u>20</u>	236.0	251	³⁵	Indoles
Kinurenine μg/L	<391/ <u>7</u>	686.4±178.9/ <u>21</u>	952.6	208	⁴³	Indoles
Kynurenic acid mg/L	<1.0	—	9.5 ^a	189	⁴⁴	Indoles
Leptin μg/L	8.4±6.7/ <u>56</u>	72.0±60.6/ <u>8</u>	490.0 ^a	16000	^{45,46}	Peptides
Melatonin ng/L	26.5±7.1/ <u>35</u>	175.8±130.2/ <u>13</u>	436.2	126	⁴⁷	Indoles
Methylglyoxal μg/L	47.0±12.0/ <u>15</u>	110.0±18.0/ <u>20</u>	146.0	72	³⁶	AGE
N ^ε -(carboxymethyl)lysine mg/L	1.1±0.3/ <u>24</u>	4.3±1.3/ <u>44</u>	6.9	204	¹¹	AGE
p-cresol mg/L	0.6±1.0/ <u>12</u>	20.1±10.3/ <u>20</u>	40.7	108	⁴⁸	Phenols
Pentosidine μg/L	51.6±18.8/ <u>19</u>	896.0±448.0/ <u>24</u>	2964.0 ^a	342	⁴⁹	AGE
Phenol mg/L	0.6±0.2/ <u>12</u>	2.7±3.9/ <u>10</u>	10.5	94	⁴⁸	Phenols
P-OHhippuric acid mg/L	—	18.3±6.6/ <u>13</u>	31.5	195	⁵⁰	Hippurates
Putrescine μg/L	21.1±7.9/ <u>10</u>	77.4±27.3/ <u>25</u>	132.0	88	⁵¹	Polyamines
Quinolinic acid mg/L	0.1±0.05/ <u>10</u>	1.5±0.9/ <u>54</u>	3.3	167	⁵²	Indoles
Retinol-binding protein mg/L	<80	192.0±78.0/ <u>112</u>	369.2 ^a	21200	⁵³	Peptides
Spermidine μg/L	—	97.2±45.0/ <u>25</u>	187.2	145	⁵¹	Polyamines
Spermine μg/L	—	18.2±16.2/ <u>25</u>	66.7 ^a	202	⁵¹	Polyamines

Abbreviations are: C_N, normal concentration; C_U, mean/median uremic concentration; C_{MAX}, maximal uremic concentration; MW, molecular weight; ref, reference; CMPF, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionic acid; AGE, advanced glycation end products. The underlined numbers behind the slash point to the number of data on which the means or medians have been obtained. No underlined number indicates that no data about the number of samples were available. Normal values are reported as means±SD, or in the case of a single value as a maximum (accompanied by <); uremic values are reported as means±SD.

^a C_{MAX} values are original data (all other values were calculated as mean + 2 SD based on C_U).

Image 32 : Liste des solutés urémiques appartenant aux « molécules liées aux protéines » [61]

Solute	C _N	C _U	C _{MAX}	MW	Ref	Group
1-methyladenosine $\mu\text{g/L}$	17.1±5.1/ <u>10</u>	104.0±56.2/ <u>17</u>	216.4	281	12	Ribonucleosides
1-methylguanosine $\mu\text{g/L}$	13.7±16.9/ <u>10</u>	41.6±23.8/ <u>17</u>	89.2	297	12	Ribonucleosides
1-methylinosine $\mu\text{g/L}$	13.5±3.9/ <u>10</u>	620.4±203.4/ <u>14</u>	1027.2	282	12	Ribonucleosides
ADMA mg/L	0.2±0.06/ <u>6</u>	1.6±1.2/ <u>10</u>	7.3 ^a	202	13,14	Guanidines
α -keto-l-guanidinovaleric acid $\mu\text{g/L}$	<30.2/ <u>66</u>	—	140.4 ^a	151	15	Guanidines
α -N-acetylarginine $\mu\text{g/L}$	18.1±24.8/ <u>16</u>	328.3±142.6/ <u>13</u>	4580.0 ^a	216	16,17	Guanidines
Arab(in)itol mg/L	<0.6/ <u>33</u>	15.0±9.0/ <u>12</u>	33.0	152	18,19	Polyols
Argininic acid $\mu\text{g/L}$	<77.0/ <u>66</u>	80.5±56.0/ <u>11</u>	197.8 ^a	175	15,16	Guanidines
Benzylalcohol mg/L	—	27.0±50.7/ <u>17</u>	187.9 ^a	108	20	
β -guanidinopropionic acid $\mu\text{g/L}$	<3.3/ <u>24</u>	28.8±18.3/ <u>29</u>	65.4	131	21	Guanidines
β -lipotropin ng/L	<55.3/ <u>10</u>	62.7/ <u>22</u>	108.8 ^a	461	22	Peptides
Creatine mg/L	9.7±3.3/ <u>24</u>	134.0±30.3/ <u>29</u>	235.8 ^a	131	21	Guanidines
Creatinine mg/L	<12.0/ <u>23</u>	136.0±46.0/ <u>19746</u>	240.0 ^a	113	23,24	Guanidines
Cytidine $\mu\text{g/L}$	<468.0	683.3±287.8/ <u>7</u>	1263.6 ^a	234	25	Purines
Dimethylglycine $\mu\text{g/L}$	<381.1/ <u>33</u>	576.8/ <u>18</u>	1040.3 ^a	103	26	
Erythritol mg/L	<0.7/ <u>33</u>	9.8±14.0/ <u>12</u>	37.0 ^a	122	18,19	Polyols
γ -guanidinobutyric acid $\mu\text{g/L}$	<3.6/ <u>24</u>	33.3±16.0/ <u>30</u>	1750.0 ^a	145	27,17	Guanidines
Guanidine $\mu\text{g/L}$	<11.8/ <u>16</u>	172.9±83.8/ <u>13</u>	800.0 ^a	59	16,17	Guanidines
Guanidinoacetic acid $\mu\text{g/L}$	222.3±79.6/ <u>24</u>	383.8±143.9/ <u>29</u>	693.8 ^a	117	21	Guanidines
Guanidinosuccinic acid mg/L	0.03±0.01/ <u>16</u>	6.5±3.4/ <u>13</u>	47.0 ^a	175	16,17	Guanidines
Hypoxanthine mg/L	1.5±0.5/ <u>145</u>	2.0±1.6/ <u>65</u>	5.3	136	28,29	Purines
Malondialdehyde $\mu\text{g/L}$	257.7±81.7/ <u>30</u>	428.8±170.4/ <u>16</u>	769.6	71	30	
Mannitol mg/L	<1.3/ <u>33</u>	26.0±25.0/ <u>12</u>	76.0	182	18,19	Polyols
Methylguanidine $\mu\text{g/L}$	<7.3/ <u>24</u>	773.8±508.8/ <u>5</u>	1820.0 ^a	73	21,17	Guanidines
Myoinositol mg/L	<10.0/ <u>8</u>	94.0±69.0/ <u>12</u>	232.0	180	18	Polyols
N ² ,N ² -dimethylguanosine $\mu\text{g/L}$	9.0±4.7/ <u>10</u>	236.4±89.7/ <u>14</u>	415.8	311	12	Ribonucleosides
N ⁴ -acetylcytidine $\mu\text{g/L}$	57.0±17.1/ <u>10</u>	159.6±30.8/ <u>14</u>	221.2	285	12	Ribonucleosides
N ⁶ -methyladenosine $\mu\text{g/L}$	18.5±8.4/ <u>10</u>	70.3±53.3/ <u>17</u>	176.9	281	12	Ribonucleosides
N ⁶ -threonylcarbamoyladenine $\mu\text{g/L}$	35.5±27.2/ <u>10</u>	378.0±151.2/ <u>17</u>	680.4	378	12	Ribonucleosides
Orotic acid mg/L	0.5±1.4/ <u>30</u>	6.7±16.0/ <u>22</u>	38.7	174	31	Pyrimidines
Orotidine mg/L	1.2±1.6/ <u>30</u>	20.2±13.5/ <u>22</u>	47.2	288	31	Pyrimidines
Oxalate mg/L	0.3±0.1/ <u>8</u>	4.9±1.4/ <u>8</u>	7.6	90	32	
Phenylacetylglutamine mg/L	<4.7	53.3±44.7/ <u>6</u>	120.6 ^a	264	33	
Pseudouridine mg/L	0.5±5.8/ <u>30</u>	13.1±21.4/ <u>7</u>	86.6 ^a	244	25,31	Ribonucleosides
SDMA $\mu\text{g/L}$	76.1±21.0/ <u>66</u>	640.3±212.1/ <u>38</u>	1232.2 ^a	202	15	Guanidines
Sorbitol mg/L	<0.4/ <u>33</u>	3.1±2.1/ <u>12</u>	7.3	182	18,19	Polyols
Taurocyamine $\mu\text{g/L}$	<52.2/ <u>24</u>	—	121.8 ^a	174	17	Guanidines
Threitol $\mu\text{g/L}$	<319.6/ <u>33</u>	990.0±920.0/ <u>12</u>	5697.4 ^a	122	18,19	Polyols
Thymine mg/L	—	2.8±4.2/ <u>22</u>	11.2	126	31	Pyrimidines
Uracil $\mu\text{g/L}$	<224.0	252.0±154.6/ <u>7</u>	448.0 ^a	112	25	Purines
Urea g/L	<0.4/ <u>23</u>	2.3±1.1/ <u>16</u>	4.6 ^a	60	24	
Uric acid mg/L	<67.2	83.4±44.5/ <u>7</u>	146.7 ^a	168	25	Purines
Uridine mg/L	1.5±1.3/ <u>30</u>	9.8±11.4/ <u>22</u>	32.6	244	31	Pyrimidines
Xanthine mg/L	0.5±1.4/ <u>180</u>	1.5±0.8/ <u>65</u>	3.0	152	28,29	Purines
Xanthosine $\mu\text{g/L}$	23.9±12.8/ <u>10</u>	96.6±62.9/ <u>11</u>	222.4	284	12	Ribonucleosides

Abbreviations are: C_N, normal concentration; C_U, mean/median uremic concentration; C_{MAX}, maximal uremic concentration; MW, molecular weight; ref, reference; ADMA, asymmetrical dimethylarginine; SDMA, symmetrical dimethylarginine. The underlined numbers behind the slash point to the number of data on which the means or medians have been obtained. No underlined number indicates that no data about the number of samples were available. Normal values are reported as means±SD, or in the case of a single value as a maximum (accompanied by <); uremic values are reported as means±SD or, in the case of a single value, as a median.

^a C_{MAX} values are original data (all other values were calculated as mean + 2 SD based on C_U)

Image 33 : Liste des solutés urémiques appartenant aux « petites molécules solubles » (<500 Da) [61]

IV.3. EFFICACITE D'EPURATION DE LA DIALYSE

L'index Kt/V reflète l'efficacité d'épuration d'une séance d'hémodialyse.

Une dialyse est considérée comme efficace pour une valeur de Kt/V > 1,2.

Kt/V peut être écrite des manières suivantes :

$$Kt/V \text{ total} = Kt/V \text{ résiduel} + Kt/V \text{ dialyse}$$

$$Kt/V \text{ total} = \ln(Co/C1)$$

$$Kt/V \text{ résiduel} = \frac{\text{Clairance de l' Urée} * 1440 * 7}{V * 1000}$$

$$Kt/V \text{ dialyse} = \frac{Du / Su * Dv * 7}{V * 1000}$$

avec : K = clairance du dialyseur pour l'urée ; t = durée effective de la séance d'hémodialyse ; Co = concentration de l'urée sanguine avant la séance d'hémodialyse ; C1 = concentration de l'urée sanguine à la fin de la séance d'hémodialyse ; Su = urée sérique (mg/dL) ; Du = urée dialysée (mg/dL) ; Dv = volume dialysé (mL) ; V = volume de distribution de l'urée (L), ce qui équivaut environ à 60 % du poids corporel.

D'après [62] [63]

V. ETAT NUTRITIONNEL DU PATIENT ET REGIME DU DIALYSE:

L'excès de consommation protéique peut être délétère chez les sujets insuffisants rénaux. Aussi, afin de limiter la sclérose glomérulaire survenant suite à la maladie rénale, des règles hygiéno-diététiques ont été établies.

Cependant, le régime hypoprotéique de 0,8 g/kg/jour, qui est préconisé chez les patients insuffisants rénaux et ayant pour but de ralentir le déclin de la fonction rénale en limitant les apports en phosphore, peut, à long terme, s'avérer néfaste. En effet, la diététique trop contraignante des malades aboutit fréquemment à une perte de l'appétit. Or, il ne faut pas que l'apport journalier en protides soit inférieur à 0,6 g/kg/jour [20]. Il semble également exclu de recommander un apport protidique inférieur à 1 g/kg/jour chez les patients de plus de 80 ans [64].

« Ce type de régime permet de réduire l'apport en phosphore, ce qui pourrait contribuer à ralentir la progression de l'insuffisance rénale. » D'après [64, p. 136], page 136

Le risque de dénutrition est un facteur de risque de morbi-mortalité, qui est marqué par une diminution nette de l'albuminémie pouvant atteindre 35 g/L en dehors de pathologie aiguës. Un taux de cholestérol inférieur à 4 mmol/L (1,5 g/L), peut être un autre signe de dénutrition.

La dénutrition peut mettre en jeu la vie du patient [64], c'est pourquoi il est nécessaire, en plus du suivi de la courbe de poids, de doser chaque mois l'albuminémie et le cholestérol total.

LIPIDES ET LIPOPROTEINES		
Bilan lipidique normal chez un patient sans facteur de risque		
Se Cholestérol total	4,10 – 5,20 mmol/L	1,6 – 2,0 g/L
Se Triglycérides	0,4 – 1,70 mmol/L	0,35 – 1,50 g/L
Se Cholestérol HDL	> 1,0 mmol/L	> 0,4 g/L
Se Cholestérol LDL	< 4,1 mmol/L	< 1,60 g/L
PROTEINES		
Se Protéines	65 – 80 g/L	
Se Albumine	38-48 g/L	

Tableau 6 : Extrait des valeurs biologiques usuelles chez l'adulte, tiré du Concours d'internat en Pharmacie (2009)

Le régime hypoprotéique suivi par les insuffisants rénaux peut être responsable de ces signes de dénutrition, mais il peut s'agir également d'un hypercatabolisme protidique. Il est nécessaire de suivre ce catabolisme par un index Kt/V [24, p. 108].

L'hypercatabolisme protidique serait stimulé « par une acidose métabolique et des difficultés d'adaptation à une restriction protéique, qui résulteraient d'une insuffisance d'efficacité de l'insuline pour induire une synthèse protéique » [50]. Les complications liées à un catabolisme protéique excessif peuvent être redoutables, combinant ainsi une amyotrophie, ostéoporose, rupture du talon d'Achille, lésions cutanées, ostéonécrose aseptique de la tête fémorale...

La réduction de la masse musculaire suivant l'hypercatabolisme entraîne une réduction considérable du pool musculaire de créatine et de phosphocréatine, et par conséquent une diminution de l'excrétion urinaire de créatine, faussant ainsi les calculs d'estimation de la fonction glomérulaire.

V.1. HYPERKALIEMIE

Les entrées et sorties journalières de potassium de l'organisme sont de 100 mmol/j. Les entrées sont représentées par l'apport alimentaire qui est généralement de 3 à 5 g/j. Les sorties sont essentiellement rénales, réglées par l'aldostérone.

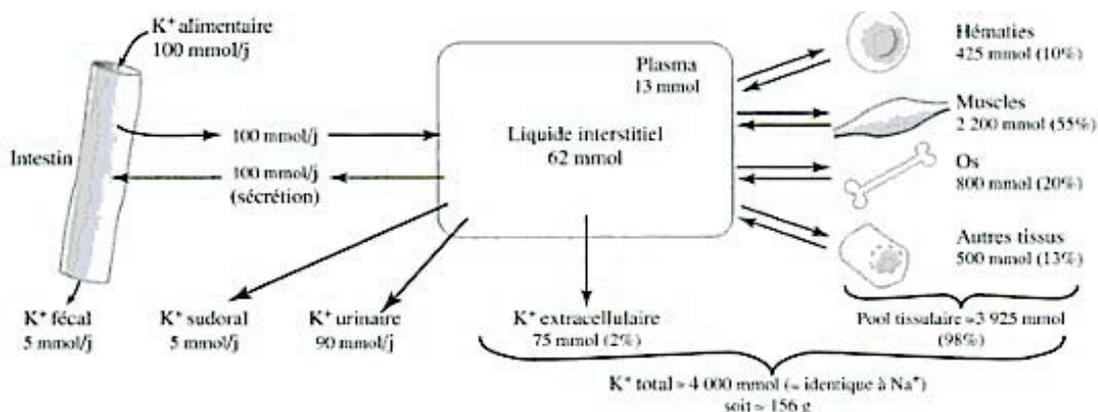


Image 34 : Bilan de potassium chez l'adulte [65]

L'aldostérone est un minéralocorticoïde surrénalien, stimulant l'excrétion du K⁺ ou H⁺ en échange de Na⁺, au niveau du tube contourné distal des néphrons. En cas d'insuffisance rénale, les néphrons ne sont plus en mesure de tenir ce rôle d'excrétion, ce qui aboutit à une hyperkaliémie qui peut être en partie corrigée par l'alimentation.

$K \geq 500$	$500 \leq K \leq 100$	$100 \leq K \leq 10$	$K \leq 10$
Fruits secs et oléagineux	Bananes 400	Farines de blé, maïs ⁽²⁾ 108	Beurre
Abricots 1 400	Noix de coco 400	Pain 132	Huile
Pruneaux 800	Abricots 300	Biscuits 140	Margarine
Figues 800	Cassis 300	Riz cuit 31	Sucre
Dattes 600	Kiwis 300	Tapioca 20	Amidon
Châtaignes 700	Cerises, mirabelles 250	Les autres fruits 120	Fécule
Cacahuètes 700	Raisin, pêches, prunes 200	(pommes, poires, agrumes)	Mais
Pommes de terre 450	Melons, figues, groseilles 230	Bière 38	Riz
Légumes verts ¹ 500 à 600	Viandes 300	Vin 90	
Légumes secs > 1 000	Abats 250	Eaux minérales variable	
Extraits de viande 7 200	Poissons 300 à 400	Lait 150	
Cacao 1 900	Crustacés 300 à 400	Lait de femme 60	
Nesquik 680	Légumes	Fromage 90-150	
Extrait de café 5 000	(non cités dans la 1 ^{re} colonne) ⁽¹⁾ .. 350	Œuf 150	
Nescafé 4 550	Chocolat (au lait ou non) 400		
Ricoré 3 000	Tonimalt 410		
Nescoré 3 511	Lait concentré 420		
Levure de boulangerie 649			

1 La cuisson des légumes fait perdre 50 % de K⁺. Le trempage favorise aussi la diffusion.
2 Selon le taux d'extraction la teneur varie ; ainsi la fécule ne contient plus de K⁺ (< 2)

Image 35 : Teneur en potassium de certains aliments en mg/100 [65]

Le régime hyposodé conseillé en cas d'IRC (en moyenne 6 g de sel par jour), ne doit pas faire l'objet de l'utilisation de sels de régimes (KCl), dont la teneur potassique peut s'avérer dangereuse pour le patient.

La distribution cellulaire en K⁺ étant directement corrélée au H⁺, une hyperkaliémie va de pair avec une acidose, et une hypokaliémie va de pair avec une alcalose. L'insuffisant rénal présente généralement un tableau d'hyperkaliémie avec acidose, hyperphosphorémie et hypocalcémie.

V.2. HYPERPHOSPHOREMIE

La consommation journalière de phosphore est de 600 à 900 mg en moyenne. Son élimination rénale est de l'ordre de 900 mg par jour et elle varie en fonction de la concentration plasmatique [65].

La phosphorémie normale est de 0,80 à 1,40 mmol/L [66]. Sa filtration glomérulaire est diminuée chez l'insuffisant rénal chronique. Il est donc courant que les patients IRC présentent une hyperphosphorémie.

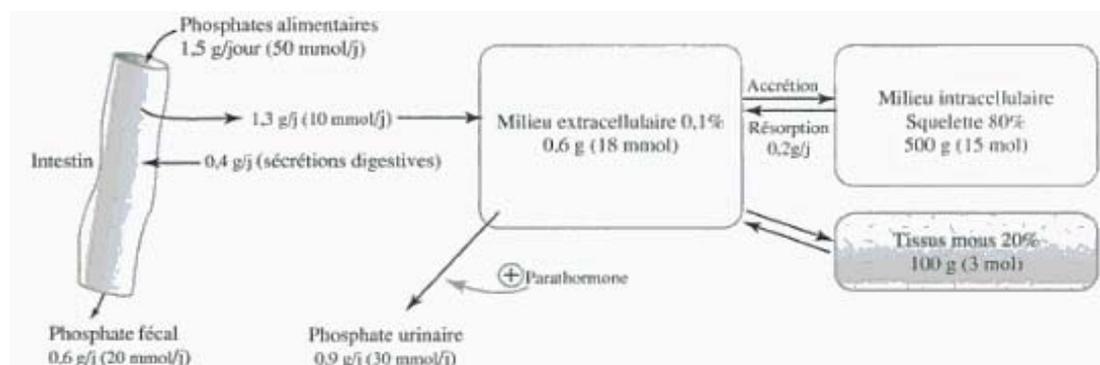


Image 36 : Bilan des phosphates chez l'adulte [65]

Composante du tableau de l'ostéodystrophie rénale, l'hyperphosphorémie donne lieu à :

- Une hyperparathyroïdie secondaire :
 - o L'hypersécrétion de parathormone est stimulée par « le couple » hyperphosphorémie-hypocalcémie. Cet hyperparathyroïdisme va stimuler l'activité des ostéoclastes, et aboutir à une ostéite fibreuse.
- Une diminution de synthèse rénale de la forme active la vitamine D (1,25(OH)₂ D3) par un déficit d'hydroxylation en 1α.
 - o Ce qui va aboutir à terme à une ostéomalacie, à cause d'une diminution de l'absorption digestive du calcium.
- Une diminution de la fraction ionisée du calcium sanguin.

En cas d'hyperphosphorémie rebelle, une réduction de l'apport journalier en phosphore peut être envisageable. Ceci peut être obtenu en limitant la consommation de produits laitiers, et en préférant l'usage de poudre de carbonate de calcium pour traiter le déficit en apport calcique du patient. Le carbonate de calcium, pris au moment des repas, a également la propriété de complexer le phosphore présent dans le tube digestif, le rendant ainsi « inabsorbable » [24] [64].

De même que pour le sodium, la consommation d'aliments riches en phosphore ou en potassium devra être évitée.

	Teneur en phosphore (mg/100 g)
Produits laitiers	800 à 1 100 Lait en poudre 400 à 800 Fromages
Céréales	800 à 1 000 Germe de blé, céréales
Produits carnés	600 à 800 Ris de veau 400 à 500 Foie, cervelle
Végétaux	600 à 800 Poudre de cacao 350 à 600 Pistaches, amandes, noix de cajou, cacahuètes
Œufs	500 à 600 Jaune d'œuf
Poissons, mollusques, crustacés	350 à 500

Cette liste ne tient pas compte de l'absorption digestive des aliments, qui peut varier notablement pour les céréales, ni de la présence d'additifs éventuels.
Les sodas et tous les produits contenant des acidulants et des conservateurs sont également riches en phosphate.
Des tableaux plus complets de composition des aliments peuvent être consultés sur les sites de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (www.afssa.fr) et du US national agricultural library (www.nal.usda.gov)

Image 37 : Liste des aliments les plus riches en phosphore[67]

V.3. ASPECTS NUTRITIONNELS ET DIETETIQUES DES DIFFERENTES TECHNIQUES DE DIALYSE

Pour terminer, il est intéressant de noter que la dialyse a aussi des effets néfastes sur la situation nutritionnelle du patient. En effet, une perte protéique inévitable allant jusqu'à dix grammes par jour se produit en dialyse péritonéale, par diffusion au travers du péritoine vers la solution de dialyse. Cette perte, très faible en hémodialyse, se trouve malheureusement compensée par un déficit allant jusqu'à douze grammes d'acide-aminés par séances [62] .

À l'inverse de l'hémodialyse, qui a tendance à favoriser l'hypoglycémie, la dialyse péritonéale peut, en cas d'utilisation de poches hypertoniques, induire une hyperglycémie [59].

Il est également intéressant de préciser que l'apport calorique du dialysat a été estimé à 400-900 calories par jour, par l'absorption du glucose [68].

Afin d'assurer l'homéostasie chez le patient insuffisant rénal, il est nécessaire que la dialyse et les liquides de dialyse utilisés répondent à toutes les exigences de qualité requises, permettant ainsi au patient d'être en bonne santé et de pouvoir pallier aux éventuelles fluctuations de mauvaises habitudes de vie.

LA QUALITE DE L'EAU ET DES FLUIDES DE DIALYSE :

Un homme sain consomme près de 14 litres d'eau par semaine (à raison de deux litres d'eau par jour en moyenne). Un patient hémodialysé, quant à lui, est exposé chaque semaine, à raison de 3 séances de 4 à 6 heures de dialyse avec un débit de 500mL/min, à près de 400 L d'eau. Soit pour un an de dialyse à près de 20 m³ d'eau, contre 0,8 m³ chez un homme sain.

Les contaminants présents dans l'eau ingérée ne pourront entrer dans le sang que s'ils sont absorbés par le tube digestif. Alors que cette eau chez le patient hémodialysé va entrer en contact presque direct avec le sang du patient au sein de la membrane de l'hémodialyseur, les contaminants n'auront qu'à la traverser pour se diffuser dans le sang du patient.

Dans les années 1960, on ne connaissait pas encore le besoin de purifier l'eau utilisée en dialyse. On utilisait donc de l'eau potable [69]. À cette époque, l'hémodialyse n'en était qu'à ses prémices, et la mortalité des quelques patients hémodialysés était très élevée.

Dans les années 1970, la qualité chimique de l'eau était la principale priorité, avec la mise en évidence de nombreux effets indésirables liés à une concentration trop élevée de métaux et d'ions. Des pathologies aiguës ou chroniques comme des encéphalopathies liées à des taux élevés d'aluminium, des acidoses métaboliques liées aux sulfates, etc., sont ainsi mises en évidence [70].

Tableau 7 : Relation entre contaminants chimiques de l'eau pour hémodialyse et des effets toxiques potentiels. D'après [71]

Contaminant	Effets toxiques	Concentration toxique
Aluminium	Encéphalopathie Ostéopathie, Anémie	60 µg/L
Calcium Magnésium	Syndrome de l' « eau dure » : nausée, vomissements, céphalée, myalgie, flush, troubles tensionnels	88 mg/L (calcium)
Chloramines	Hémolyse, anémie, méthémoglobinémie	0,25 mg/L
Cuivre	Nausée, céphalée, frisson, fièvre, hépatopathie, hémolyse, anémie	0,5 mg/L
Fluor	Ostéoporose, ostéomalacie	1 mg/L
Nitrate	Hémolyse, méthémoglobinémie, cyanose, nausée, hypotension	21 mg/L
Sodium	Hypertension, œdème pulmonaire, tachycardie, vomissement, céphalée, insuffisance respiratoire, crise, coma, mort	300 mg/L
Sulfates	Nausée, vomissement, acidose métabolique	200 mg/L
Zinc	Nausée, vomissement, fièvre, anémie	0,2 mg/L

Cependant, P. J. A. Robinson et S. M. Rosen, en 1971, s'interrogèrent sur les réactions fébriles faisant suite aux séances d'hémodialyse, constatant 450 accès de fièvre chez 468 patients-mois suivis pendant deux ans et demi. Des hémocultures ont pu mettre en évidence la présence de nombreuses bactéries Gram négatives dans les liquides de dialyse, suggérant implicitement, à l'époque, l'existence des endotoxines [72].

La qualité de l'eau n'est donc pas limitée à la qualité microbiologique ; il est tout aussi bien que les colloïdes, les métaux lourds, les substances organiques et inorganiques soient absents.

Les contaminants de l'eau peuvent être classés en trois catégories :

- Chimique : inorganique (les ions : Mg, Ca, Fl...) et organique (pesticides, fertilisants...);
- Microbiologique (microorganismes et endotoxines) ;
- Les particules responsables de la turbidité de l'eau (argile, silice, sable, fer).

Déjà en 1987, J. Bommer et E. Ritz dans leur article « Water Quality, A Neglected Problem In Hemodialysis », s'inquiétaient de la qualité de l'eau en hémodialyse, notamment en raison de la possibilité que les eaux du réseau municipal puissent être contaminées par des métaux lourds et des déchets organiques pouvant se retrouver ainsi dans l'eau utilisée dans les centres de dialyse. D'autant plus que l'utilisation actuelle de cartouches de bicarbonates et de membranes de dialyse hautement perméables nécessite une vigilance accrue sur la qualité de l'eau utilisée.

La plupart des effets indésirables aigus, comme les crampes musculaires, les maux de tête et la fièvre, peuvent être attribués à de petites particules appelées endotoxines. Elles ne sont rien d'autres que des morceaux de membranes de bactéries Gram négatif, pouvant traverser la membrane de dialyse, et qui ont la faculté d'activer les interleukines-1 (IL-1).

L'interleukine-1, l'une des nombreuses cytokines induite par les déchets bactériens, est considérée comme la cause des effets indésirables aigus. Et la part de responsabilité des IL-1 dans le développement d'effets indésirables, comme l'amyloïdose, est sujet de débats scientifiques [73] [74] .

Une eau de mauvaise qualité n'est pas la seule à pouvoir avoir des effets néfastes sur l'organisme, la qualité des matériaux utilisés est également très importante. L'utilisation d'une tuyauterie en plomb, ou cuivre est, par exemple, inappropriée pour transporter de l'eau de dialyse. Ces problèmes de bioincompatibilité sont aussi rencontrés avec certains matériaux des membranes de dialyseurs. Memoli et ses collaborateurs en 1992, ont étudié la synthèse d'interleukine-6 et la libération de bêta-2-microglobuline⁷ au niveau de 3 types d'échantillons de sang de patient en utilisant des qualités différentes de membranes de dialyse. Les échantillons de sang provenaient de 10 patients hémodialysés, 7 patients en stade d'IRC terminal, et 8 sujets « sains ». Les traitements choisis mettaient en jeu des membranes à base de cuprophane ou à base de polyméthylméthacrylate. Les taux sanguins d'IL-6 étaient significativement plus élevés chez tous les échantillons traités par les membranes à base de cuprophane dont la bioincompatibilité est maintenant reconnue [76].

I. LES ACTEURS DE LA STANDARDISATION DE LA QUALITE :

De nombreuses organisations professionnelles de la santé ont établi des limites supérieures pour la contamination chimique et bactériologique des eaux de dialyse.

⁷ La Bêta-2-microglobuline est une composante du complexe majeur d'histocompatibilité de type 1, éliminée par le rein et présente sur quasiment toutes les cellules nucléées de l'organisme. Son accumulation au sein de différents organes serait responsable de l'amyloïdose.[75] (Voir section « Amylose à bêta-2 microglobuline »)

L'Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) et la Pharmacopée Européenne ont proposé leurs recommandations principales et ont diffusé des normes pour la qualité de l'eau de dialyse.

I.1. QU'EST CE QUE LA PHARMACOPEE EUROPEENNE ?

La Pharmacopée Européenne fut créée le 22 juillet 1964 par les 6 pays fondateurs de l'Europe que sont la France, l'Allemagne, l'Italie, la Belgique, les Pays-Bas et le Luxembourg, accompagnée de deux autres pays : la Grande Bretagne (dans la CEE depuis 1973), et la Suisse. Elle réunit à ce jour les 27 pays de l'UE, et 10 autres pays membres, et 23 pays dits « observateurs ». Les monographies de la Pharmacopée Européenne, se substituent aux pharmacopées nationales et ont force de loi pour tous les pays membres. [77]

I.2. QU'EST CE QUE L'AAMI ?

L'« Association pour l'avancement de l'instrumentation médicale » (Association for the Advancement of Medical Instrumentation) est une organisation à but non lucratif créée en 1967. Son objectif est d'établir des consensus sur l'avancement de la technologie médicale. Elle promeut ainsi des standards dans des domaines variés [78].

La qualité de l'eau utilisée en dialyse a été mondialement revue, car considérée insuffisante. Cette mission a été confiée à des organismes français de certification, comme l'AFNOR, ou mondiaux comme ISO (International Standard Organisation).

I.3. QU'EST CE QUE L'AFNOR ?

L'Association française de normalisation est initialement un organisme français de normalisation créé en 1926. Désormais, le groupe AFNOR, fruit de la fusion entre les associations AFNOR et AFAQ⁸ en 2004, représente la France auprès des instances de normalisation européennes (CEN⁹) et internationales (ISO).

L'AFNOR s'organise autour de quatre grands domaines de compétences : la normalisation, la certification, l'édition de solutions et services d'information technique et professionnelle et la formation [79].

La norme NF S93-315 « Fluides pour hémodialyse – Exigences et recommandations aux utilisateurs » de novembre 2008, veille à normaliser la qualité du dialysat. Car la qualité du traitement du patient dépend de cette qualité, qui est tributaire de la capacité des acteurs de la santé à mettre en œuvre les moyens techniques nécessaires.

I.4. QU'EST CE QUE L'ISO ?

L'« Organisation Internationale de Normalisation » (International Organization for Standardization), créée en 1947, s'est spécialisée dans la publication de normes internationales couvrant un panel important de domaines (de l'agroalimentaire aux technologies informatiques).

Cet organisme de normalisation est composé de plus de 164 États membres, représentés par leurs organisations nationales de normalisation, dont le siège se situe à Genève (Suisse) [80].

⁸ AFAQ : Association française pour l'amélioration de la qualité.

⁹ CEN : Comité Européen de Normalisation.

La norme ISO 23500:2011 guide les professionnels de santé dans la préparation des fluides pour hémodialyse et des liquides de substitution (pour HDF et HF « en ligne »), afin qu'ils atteignent la qualité recommandée.

Les exigences de la qualité des liquides de dialyse portent sur quatre plans : chimique, physique (température, pH), bactériologique, pyrogénique (endotoxines).

II. CONTAMINATION CHIMIQUE :

Une eau non purifiée contient entre autres de nombreuses particules de sable, de poussières, d'argile, de colloïde de silice, de particules ferreuses, responsables de sa turbidité, de la même façon que les substances organiques et inorganiques.

Les contaminants chimiques sont représentés par les sels inorganiques de calcium, de fer, d'aluminium... et les contaminants organiques dérivent des substances naturelles comme les tannins, des polluants d'origine agricole comme les pesticides, et de la pollution industrielle dérivant des alcaloïdes [81].

Cependant, le degré de contamination de l'eau provenant du réseau municipal est sujet aux variations locales et saisonnières.

Des erreurs rares mais inévitables, dues à l'intervention humaine, telles que : l'utilisation d'un produit inapproprié, une erreur technique ou un mauvais choix thérapeutique lors des séances de dialyse, peuvent induire des effets notables. Par exemple, l'utilisation lors d'une séance d'un concentré de dialyse n'ayant pas une concentration de potassium appropriée peut provoquer une hyperkaliémie ou une hypokaliémie.

Un traitement de l'eau de dialyse inadéquat, un contrôle et un assainissement insuffisant du réseau local de traitement d'eau, ou une surveillance inappropriée de l'eau du réseau municipal, peuvent conduire, elles aussi, à une contamination de l'eau de dialyse.

Il est important de noter qu'à la différence des médicaments, les liquides de dialyse sont utilisés directement après leur production. Il est donc nécessaire de veiller sans cesse à la qualité de l'eau qui sera utilisée pour les séances de dialyse [82].

II.1. STANDARDS DE LA QUALITE CHIMIQUE :

II.1.1. CE QUE SUGGERENT LA PHARMACOPEE EUROPEENNE ET L'AAMI :

L'AAMI et la Pharmacopée Européenne ont chacune fixé des recommandations pour la qualité de l'eau utilisée dans la préparation des fluides de dialyse (regroupées dans le Tableau 8).

La classification des contaminants inorganiques est généralement divisée en plusieurs catégories.

Tableau 8 : Standards chimiques pour l'eau utilisée dans la préparation des fluides de dialyse, d'après [81] [83]

Contaminant	Concentration maximale (mg/L = ppm)	
	AAMI	Pharmacopée Européenne 7.0
Substances incluses dans les fluides de dialyse :		
Calcium	2 (0,1 mEq/L)	2
Magnésium	4 (0,3 mEq/L)	2
Potassium	8 (0,2 mEq/L)	2
Sodium	70 (3.0 mEq/L)	50
Substances toxiques régulées par le Safe Drinking Water Act:		
Arsenic	0,005	-
Barium	0,01	-
Cadmium	0,001	-
Chrome	0,014	-
Plomb	0,005	-
Mercure	0,0002	0,001
Sélénium	0,09	-
Argent	0,005	-
Autres substances identifiées comme toxiques en dialyse :		
Aluminium	0,01	0,01
Ammonium	-	0,2
Chloramines	0,10	-
Chlorures libres	0,5	50
Chlore total disponible	-	0,1
Cuivre	0,1	-
Fluorures	0,2	0,2
Nitrate	2,0	2,0
Sulfate	100	50
Zinc	0,1	0,1
Métaux lourds	-	0,1
NB : l'essai global des métaux lourds de la pharmacopée européenne correspond à la formation de plusieurs sulfures (Ar, Ag, Sb, Bi, Cd, Cu, Sn, Hg, Pb) dont la formation ne doit pas être plus importante que celle provoquée par une solution de 0,1 mg/L de plomb		

II.1.2. CE QUE SUGGERE LA NORME AFNOR NF S93-315 :

La rédaction de la norme AFNOR « Fluides pour hémodialyse – Exigences et recommandations aux utilisateurs » a été motivée par la rigueur liée à la préparation extemporanée des fluides pour hémodialyse, et notamment sur la répercussion de la qualité du dialysat sur l'état de santé du patient (en terme de durée de survie et de qualité de vie).

Cette norme distingue les exigences de qualité: de dialysat, de dialysat « ultrapur »¹⁰, de « liquides injectés produits en ligne et entrant dans le circuit extracorporel» (c'est à dire les liquides de substitution, d'amorçage, de restitution, qui remplacent les poches de liquide physiologique).

Les préconisations de cette norme portent sur la nature et la fréquence des contrôles à réaliser. Elle indique également que les valeurs chimiques mesurées doivent s'approcher de la valeur théorique à « ± 2,5 % pour le sodium, et ± 5 % pour les autres éléments » [84]

II.1.3. CE QUE SUGGERE LA NORME ISO 23500:2011 :

La contamination chimique des eaux de dialyse ne doit pas excéder les données contenues dans les tableaux 9 et 10. L'utilisateur du système de traitement d'eau doit alors être capable de fournir une eau de dialyse de cette qualité. Il doit être aussi capable de démontrer que son système de traitement respecte la norme ISO 13959:2009 au moment de son installation.

Tableau 9 : Taux maximaux autorisés de toxiques chimiques et des électrolytes des fluides de dialyse, dans les eaux de dialyse, d'après ISO 23500:2011 et ISO 13959:2009.

Contaminant	Concentration maximale (mg/L)
Contaminants avec une toxicité documentée en Hémodialyse	
Aluminium	0,01
Chlore total	0,1
Cuivre	0,1
Fluorures	0,2
Plomb	0,005
Nitrate	2 (équivalent à 9 mg/L de NO ₃)
Sulfate	100
Zinc	0,1
Electrolytes normalement présents dans les fluides de dialyse	
Calcium	2 (0,05mmol/L)
Magnésium	4 (0,15 mmol/L)
Potassium	8 (0,2 mmol/L)
Sodium	70 (3,0 mmol/L)
NB:	
Le pharmacien a l'entière responsabilité de s'assurer de la qualité des liquides de dialyse.	
Le lecteur est prié de se référer à la dernière version ISO 13959 pour s'assurer qu'il n'y a pas de changement à ce tableau.	

¹⁰ Remarque : l'adjectif « ultrapur » utilisé pour désigner la qualité d'un liquide suggère que ce liquide possède une plus grande pureté chimique et microbiologique. Il serait plus exact d'utiliser le terme qui désigne la technique utilisée pour augmenter uniquement la qualité microbiologique du liquide et parler de liquide « ultrafiltré » .

Tableau 10 : Taux maximaux autorisés des éléments traces dans l'eau pour hémodialyse, d'après ISO 23500:2011 et ISO 13959:2009.

Contaminant	Concentration maximale (mg/L)
Antimoine	0,006
Arsenic	0,005
Barium	0,1
Beryllium	0,0004
Cadmium	0,001
Chromium	0,014
Mercure	0,0002
Sélénium	0,09
Silver	0,005
Thallium	0,002

NB:
Le lecteur est prié de se référer à la dernière version ISO 13959 pour s'assurer qu'il n'y a pas de changement à ce tableau.

La norme ISO 23500:2011 considère que : « The individual devices shall produce water that at a minimum, meets the requirements of this clause » [85]. Par conséquent, il est primordial que chaque centre de dialyse, ou que chaque patient installé en hémodialyse à domicile, possède un système de traitement le plus performant qu'il soit, et que ce dernier puisse être suivi régulièrement par des analyses.

La norme ISO 23500:2011 suggère que la fréquence de suivi est fonction du système de validation du traitement de l'eau. Ainsi, pour un système de traitement d'eau qui fonctionne correctement et donne une eau de qualité stable, l'analyse des contaminants chimiques doit se faire au moins une fois par an, à l'exception du chlore total, qui devrait être dosé au moment de la pratique de chaque séance de traitement:

« Testing for total chlorine should be performed at the beginning of each treatment day prior to the patient's initiating treatment. » [85] (sections 7.2.1. et 7.3.5.)

(Le test du chlore total doit être effectué au début de chaque journée de traitement, avant même d'initier le traitement d'un patient)

À cette date, aucune limite officielle pour les concentrations de toxiques, comme les hydrocarbures aromatiques, les pesticides, les engrais, n'a été encore stipulée.

Bénédicte Allard et Dominique Tricard ont tenté en 2003 d'établir une méthode de référence pour analyser les risques sanitaires liés aux pesticides dans les eaux de dialyse. Cette démarche qui s'appuie sur les recherches de l'OMS n'a, a priori, pas fait apparaître de problème tant que l'eau de distribution alimentant le traitement de l'eau de dialyse ne dépasse pas 0,1 mg/L de substance pesticide [86].

III. CONTAMINATION MICROBIENNE :

Les levures, champignons filamenteux et bactéries naturellement présents dans l'eau courante, peuvent polluer l'eau utilisée en hémodialyse. Il est courant de retrouver des bactéries Gram négatif, ou des mycobactéries atypiques¹¹ [87][88].

Il a été décrit, notamment dans un hôpital brésilien, des contaminations par des algues bleues-vertes produisant de la Microcystine-LR, une dangereuse toxine hépatique, qui a été ainsi responsable de la mort de plusieurs patients entre le 20 février et le 19 avril 1996 [89].

Les virus, quant à eux, nécessitent une cellule pour compléter leur cycle de multiplication, c'est pourquoi il est rare d'observer une infection virale après une hémodialyse.

Des substances biologiquement actives sécrétées par les bactéries vivantes, comme les exotoxines, ou des produits de lyse bactérienne, comme les endotoxines ou les peptidoglycanes, peuvent se retrouver dans l'eau et les liquides de dialyse. Il est possible de retrouver de fortes concentrations de ces substances bactériennes même si la contamination bactérienne est faible. Elles ont la capacité de pénétrer la membrane de dialyse et d'activer la production de cytokines une fois dans le sang.

TYPES OF WATER MICROORGANISMS THAT HAVE BEEN FOUND IN DIALYSIS SYSTEMS

Gram-Negative Water Bacteria

Pseudomonas spp.
Flavobacterium spp.
Enterobacter cloacae
Klebsiella pneumoniae
Burkholderia cepacia complex
Pseudomonas aeruginosa
Ralstonia pickettii
Serratia liquefaciens
S. marcescens
Stenotrophomonas maltophilia

Nontuberculous mycobacteria

Mycobacterium chelonae
M. abscessus
M. mucogenicum
M. fortuitum
M. goodii
M. scrofulaceum

Fungi

Candida parapsilosis
C. albicans
Phialemonium curvatum

Image 38 : Exemple de microorganismes pouvant être retrouvés dans les eaux de dialyse [90].

III.1. QUELLES BACTERIES ?

De nombreuses études ont tenté de renseigner le type de microorganismes pouvant se développer dans le dialysat. E. Klein et son équipe, dans les années 1990, ont réalisé une étude sur 51 centres américains sur les risques potentiels d'une infection bactérienne ou fongique liée à l'hémodialyse. Cette étude a démontré que les bactéries retrouvées dans les échantillons étaient presque exclusivement des bactéries Gram négatives, dont 50% appartiennent au genre *Pseudomonas* [91].

¹¹ « Atypique » met en évidence les différences de caractéristiques microbiologiques et de pouvoir pathogène par rapport aux Mycobactériums classiques telles que *Mycobacterium tuberculosis*, *M. Bovis*, *M. Leprae*...

<i>Bacteria</i>	<i>Tap water</i>	<i>Softeners Deionizers Activated charcoal</i>	<i>Dialysate</i>
Gram positive	<i>Bacillus</i> sp.	<i>Bacillus</i> sp. <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Micrococcus</i> sp. <i>Staphylococcus</i> sp. <i>Streptococcus</i> sp.	<i>Bacillus</i> sp.
Gram negative	<i>Pseudomonas</i> sp. (<i>P. aeruginosa</i> , <i>P. maltophilia</i> , <i>P. cepacia</i>) <i>Flavobacterium</i> sp.	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Flavobacter</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Achromobacter</i> sp. <i>Aerobacter</i> sp. <i>Alcaligenes</i> sp.	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>Flavobacter</i> sp. <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Alcaligenes</i> sp. <i>Erwinia</i> sp. <i>Achromobacter</i> sp. <i>Aeromonas</i> sp. <i>Xanthomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Moraxella</i> sp. <i>Klebsiella</i> sp. <i>Enterobacter cloacae</i>
Anaerobic	<i>Mycobacteria</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. goodii</i> <i>M. scrofulaceum</i>	<i>Clostridium</i> sp. <i>Mycobacter</i> sp.	<i>M. chelonae</i> <i>M. chelonae-like</i>

Image 39 : Liste de bactéries pouvant être retrouvées dans les différentes qualités d'eau. Respectivement : eau du robinet (« tap water »), eau adoucie (« softeners »), eau de dialysat (« dialysate ») [92]

Les bactéries retrouvées dans l'eau potable (« tap water ») du genre *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Serratia*... n'empêchant par une eau d'être déclarée « propre à la consommation humaine » (« qui est définie comme bactériologiquement pure si dépourvue de bactéries intestinales » [59]), influencent par contre considérablement la qualité de l'eau de dialyse.

Les échangeurs ioniques (adoucisseurs et déionisateurs) et les filtres à charbon sont le lieu de prédilection des bactéries gram négatives, qui vont se développer considérablement. Naît ainsi la possibilité d'une contamination de l'eau traitée et du dialysat, en cas de défaillance du système de traitement de l'eau.

Contrairement au risque bactérien, les risques viraux et fongiques liés à la qualité de l'eau sont plus difficilement évalués.

III.2. QUELLES LEVURES ET CHAMPIGNONS MICROSCOPIQUES?

La même étude réalisée par l'équipe américaine de Klein, au sein des 51 centres de dialyse et publiée en 1990, conclue que :

« Yeast and fungi were observed in 10% and 64% of the water systems, respectively. Dialysate was contaminated by yeast and fungi in 30 % and 70 % of the centers, respectively. » [91]

(Des levures et des champignons ont été retrouvées dans les réseaux d'eau à raison de 10 % et 64 %, respectivement. Le dialysat a été contaminé dans les centres par des levures et des champignons à raison de 30 % et 70 %, respectivement.)

L'enquête réalisée montre également qu'il n'y a pas de rapport entre les concentrations bactériennes et fongiques et celles des endotoxines :

« There was also no correlation found between the bacterial and fungal CFU per ml and the endotoxin concentration per ml (EU/ml). » [91]

(Aucune corrélation n'a été retrouvée entre les taux de bactéries et de champignons (en UFC/mL) et ceux d'endotoxines (en EU/mL))

L'espèce de champignon microscopique la plus retrouvée est *Exophiala jeanselmei* :

« *Exophiala jeanselmei* was the most prevalent species isolated from both water (31.4% of the centers) and dialysate (43.1% of the centers). » [91]

(*Exophiala jeanselmei* était l'espèce la plus retrouvée dans les échantillons d'eau (31,4% des centres) et de dialysat (43,1% des centres))

L'espèce de levure la plus isolée dans les fluides de dialyse est *Candida parapsilosis* :

« [...] *Candida parapsilosis* was isolated from six of 51 centers and was the yeast most frequently isolated [...]. » [91]

([...] *Candida parapsilosis* a été isolé sur 6 des 51 centres, et était la levure le plus souvent isolée [...])

III.3. QUELS VIRUS ?

L'eau de distribution, du moins en Europe, est quasiment dépourvue de virus. Il est extrêmement rare d'en retrouver en quantité suffisante pour craindre une quelconque prolifération. C'est la contamination fécale des eaux usées qui est responsable du développement viral. Ces virus sont alors capables de survivre plusieurs mois dans les eaux usées, l'eau du robinet, dans le sol et les fruits de mer, et peuvent résister aux méthodes classiques de traitement des stations d'épuration.

Le rapport de l'OMS intitulé « Les virus humains dans l'eau, les eaux usées et le sol », s'interroge sur le nombre d'intoxications virales pouvant être imputables à l'eau de distribution et explique que pour qu'un risque de contamination existe, il doit y avoir une « dose infectante minimale de virus ingérés » :

« [...] Dans une ville de 1 000 000 d'habitants consommant de l'eau traitée par des procédés classiques mais insuffisants pour éliminer tous les virus, on peut s'attendre à ce que la concentration de virus soit d'une unité infectante par vingt litres d'eau potable. On pourrait alors se trouver dans la situation suivante : en supposant que chaque habitant consomme à peu près un litre d'eau par jour, 50 000 individus en moyenne ingéreront quotidiennement au moins une particule infectante. Une estimation prudente, afin de tenir compte de l'immunité acquise de l'hôte et d'autres facteurs de résistance, montre que seulement 1 % des individus exposés seront infectés [...]. » [93]

En d'autres termes, un patient hémodialysé, à supposer que l'osmoseur capable de l'élimination virale n'ait pas rempli son rôle, est exposé à près de vingt unités infectantes par semaines (en se basant sur les 400 litres d'eau/semaine/patient). De plus, les patients hémodialysés ne bénéficient pas de la barrière intestinale comme protection et présentent au long terme une « dysrégulation immunitaire », ce qui augmente la proportion d'individus pouvant être infectés [93] [94] [95].

Actuellement, il n'y a pas de preuves indéniables d'infections virales liées au dialysat. Cependant, les risques infectieux liés aux expositions sanguines ne sont pas négligeables, c'est pourquoi il est vivement recommandé de vacciner les patients hémodialysés.

III.4. LES SOURCES DE CONTAMINATION ?

Les sources possibles de contamination microbienne du liquide de dialyse sont :

- L'approvisionnement en eau provenant du réseau municipal ;
- Un traitement d'eau inadapté (ex : cuves de stockage de l'eau favorisant la prolifération bactérienne) ;
- Une défaillance du système de traitement d'eau (ex : filtre bouché ou abîmé, défaut de pressurisation du système...) ;
- Le type d'appareil de dialyse utilisé ;
- Un défaut dans la désinfection des appareils et du réseau de distribution du centre de dialyse ;
- Une mauvaise manipulation et un non respect des normes d'hygiène par les professionnels de santé.

III.5. QU'EST CE QU'UN PYROGENE ?

Du grec « Pyro », le feu, et « Genesis », qui engendre.

Les pyrogènes sont des substances susceptibles de sensibiliser les centres thermorégulateurs hypothalamiques, induisant ainsi une élévation de la température corporelle. Ils peuvent être classés en pyrogènes exogènes et endogènes.

Les exogènes, auxquels appartiennent les endotoxines, peuvent aussi bien dériver des virus que des champignons, ou des mycobactéries et bactéries. Les pyrogènes endogènes, comme le TNF α ou les interleukines, proviennent, eux, du tissu animal, et sont activés in vivo par les pyrogènes exogènes [96].

Tableau 11 : Pyrogènes dérivés des bactéries retrouvés dans les liquides de dialyse (Berland, 1998), d'après "The Role of Biofilms in Device-Related Infections", [69] page 182.

Substances avec un poids moléculaire > 5kDa	Substances avec un poids moléculaire < 5 kDa
Lipopolysaccharide (>100 kDa)	Lipide A (2-4 kDa)
Peptidoglycane (1-20 kDa)	Peptidoglycane (1-20 kDa)
Exotoxine (20-70 kDa)	Muramyldipeptides (0,4-1 kDa)
ADN bactérien (>5 kDa)	Fragments d'exotoxine (<5 kDa)

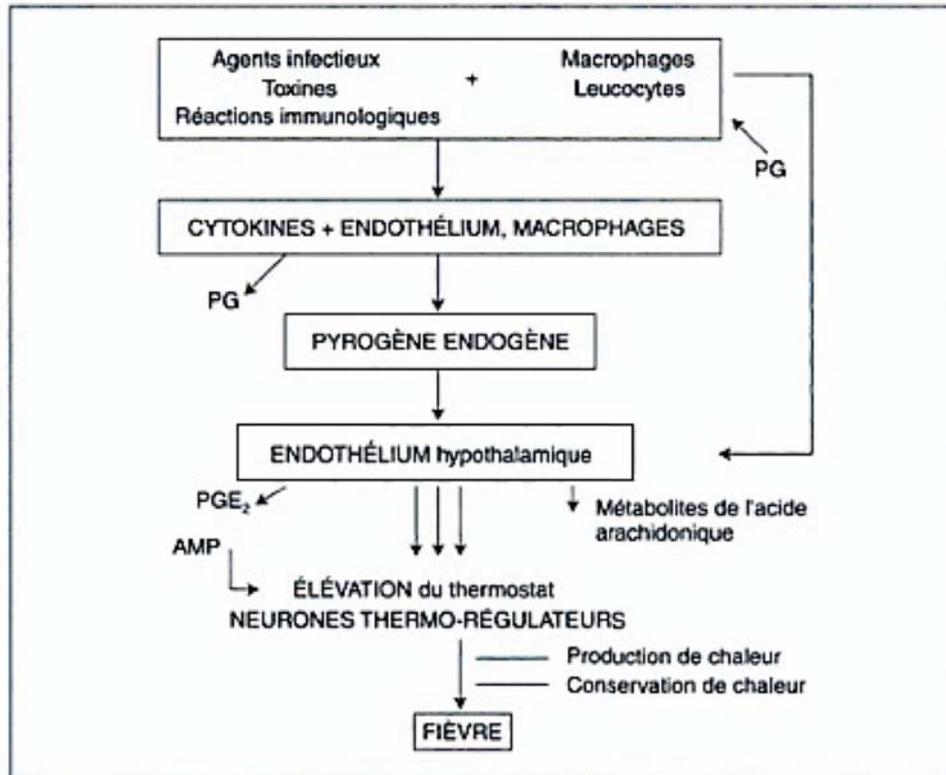


Image 40 : Physiopathologie de la fièvre [97]
PGE2 : Prostaglandine E2 ; PG : Prostaglandines

Les effets physiologiques des pyrogènes exogènes dépendent en fait des pyrogènes endogènes produits par les leucocytes en réponse à une infection. Et c'est cette sensibilité des neurones thermosensibles hypothalamiques aux pyrogènes qui aboutit à une élévation du thermostat des neurones thermorégulateurs, ce qui induit une variation du flux sanguin et une production excessive de chaleur par le corps, que l'on appelle communément la « fièvre ».

III.5.1. QU'EST-CE QU'UN PEPTIDOGLYCANE ?!

Le peptidoglycane est le constituant principal de la paroi bactérienne. Il est de faible épaisseur chez les bactéries Gram négatives et plus épais chez les bactéries Gram positives ; il a également un fort pouvoir pyrogène en particulier chez ces dernières.

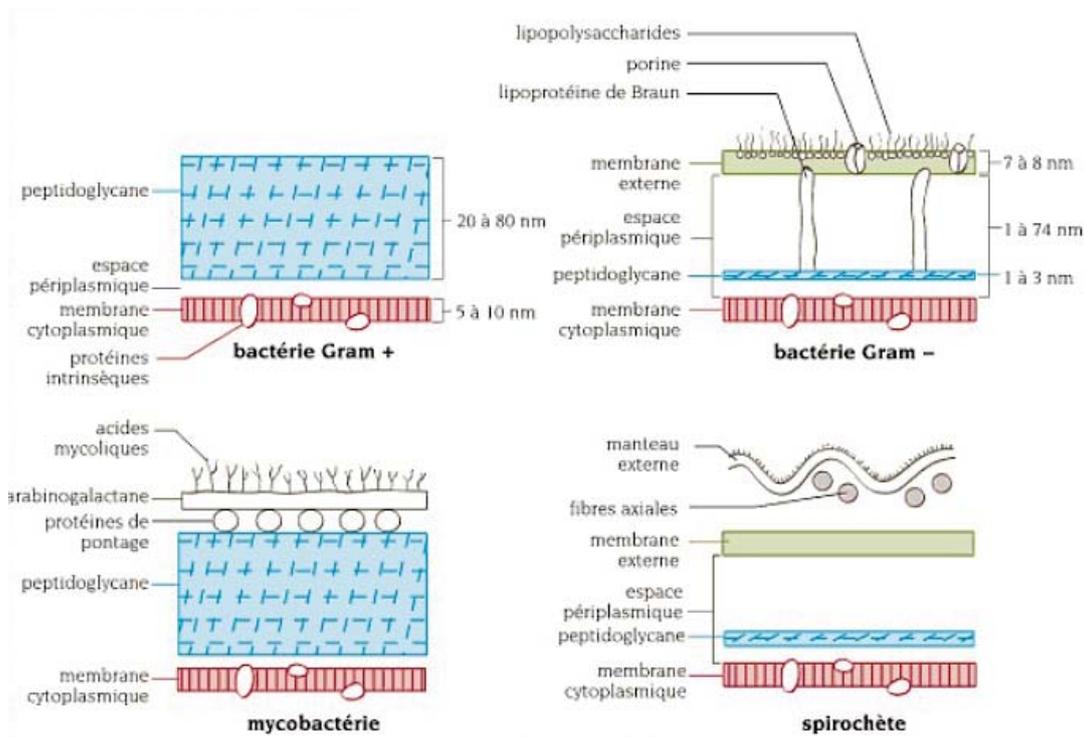


Image 41 : Divers type de parois de procaryotes [98]

L'acide muramique sous sa forme N-acétylée, principal constituant du peptidoglycane (avec la N-acétyl-glucosamine), provoque, même à de faibles concentrations, une réaction synergique en présence d'endotoxines. C'est ce qu'a prouvé l'équipe de K. Tsuchida et Y. Takemoto, en 1997, en détectant la présence de peptidoglycane et d'endotoxines dans les liquides de dialysat. Ils ont ainsi pu mettre en évidence que :

« [...] IL-1Ra¹², IL-1 beta and TNF-alpha production by PBMC¹³ increased in accordance with the concentrations of MDP¹⁴. » [99]

(La production de IL-1Ra, IL-1 bêta et de TNF-alpha par les cellules périphériques sanguines mononuclées augmente en harmonie avec les concentrations de MDP.)

; et ainsi établir finalement que les endotoxines ont longtemps été considérées comme le seul pyrogène du dialysat (« [...] the only pyrogen in dialysate »); pour finalement conclure que :

« [...] it is essential to recognize the existence of both ET (endotoxin) and PG (peptidoglycan) in investigation dialysate contamination. » [99].

([...] c'est essentiel de reconnaître à la fois l'existence des endotoxines et du peptidoglycane dans l'investigation de la contamination du dialysat.)

III.5.2. QU'EST-CE QU'UNE EXOTOXINE ?

Les exotoxines sont les produits de sécrétion de bactéries vivantes, généralement Gram positives. Ce sont des protéines thermolabiles, nécessitant parfois une activation enzymatique pour être effectives.

¹² IL-1 Ra : IL-1 receptor antagonist, soit en français : les IL-1 antagonistes du récepteur.

¹³ PBMC : Peripheral blood mononuclear cells, soit en français : les cellules périphériques sanguines mononuclées.

¹⁴ MDP : Muramyl dipeptide

La plus connue de toutes les exotoxines est la toxine botulique, produite par *Clostridium botulinum*. Elle est aussi la plus toxique. Il a été estimé que trois kilogrammes de cette toxine suffiraient à tuer tous les êtres humains [100]. La plupart de ces exotoxines possèdent une structure dimérique A-B. La sous-unité A est responsable de la toxicité et la sous-unité B permet la liaison aux récepteurs membranaires.

L'exotoxine A de *Pseudomonas aeruginosa* a été retrouvée dans du « dialysat bicarbonaté ». Il s'agit d'une protéine de 66 000 Da nécessitant une activation-clivage protéolytique en N-terminal, et dont la partie C-terminale est responsable de l'activité enzymatique. Cette exotoxine n'est pas reconnue par la technique au lysat d'amoeboocyte de limule (LAL-test), et elle induirait la production d'interleukines et de TNF α [74]. Il n'existe pas encore de dosage en routine de l'exotoxine A.

Bactéries	Toxines	exo	endo	Modes d'action
<i>Listeria monocytogenes</i>	Listériolysine O	X		Libérée dans les macrophages, destruction des phagolysosomes
<i>Escherichia coli</i> EPEC EHEC	Shiga like toxin SLT	X		Destruction des cellules matures des villosités intestinales, effet sur la vascularisation de l'intestin, d'où mauvaise absorption des fluides
	SLT	X		
ETEC EIEC	Entérotoxines LT et ST	X		Diminution de l'absorption et augmentation de la sécrétion intestinale de l'eau (AMPc)
	Entérotoxine ST	X		
<i>Shigella</i>	Toxine de Shiga LPS (lipopolysaccharides)	X	X	Action sur les macrophages, d'où hypersécrétion de médiateurs : fièvre, hypotension, coagulation, choc léthal
<i>Salmonella</i>	LPS Entérotoxine	X	X	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Toxine ST	X		
<i>Campylobacter jejuni</i>	Toxine CJT	X		Idem toxine LT de <i>E. Coli</i>
<i>Vibrio cholerae</i>	Toxine cholérique	X		Action sur les protéines Gs, d'où synthèse d'AMPc et augmentation de l'excrétion ionique et d'eau intestinale Inhibition de la réabsorption de l'eau
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Hémolysine thermost.	X		Dégradation des globules rouges
<i>Clostridium perfringens</i> A B	Entérotoxines	X		Cytotoxiques Augmentation de l'excrétion d'eau et d'ions par l'intestin
<i>Clostridium botulinum</i>		X		Neurotrophe Blocage de la transmission de l'influx nerveux au muscle
<i>Staphylococcus aureus</i>	Entérotoxine A, B, C, D E, thermorésistantes	X		Superantigènes Hyperstimulation du système immunitaire, libération d'interleukine 2 en grande quantité, d'où diarrhée et vomissement Effet final immunodépresseur
<i>Bacillus cereus</i>	Toxine émétique	X		Responsable de vomissement
	Entérotoxine	X		Diaréigène : action sur les protéines Gs

Image 42 : Exemple d'exotoxines et d'endotoxines produites par les bactéries alimentaires [98]

III.5.3. QU'EST-CE QU'UNE ENDOTOXINE ?

Les endotoxines bactériennes sont des constituants de la membrane externe des bactéries Gram négatives libérés par autolyse [101]. Elles partagent toutes une structure similaire : ce sont des lipopolysaccharides composés d'un sucre ancré sur un lipide, le lipide A.

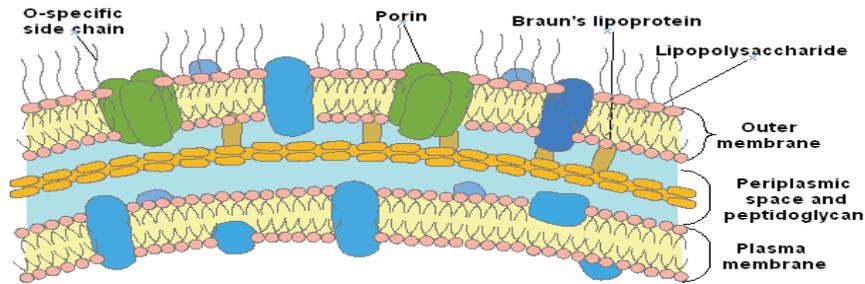


Image 43 : Enveloppe d'une bactérie Gram négative [102]

Ces substances, d'un poids moléculaire allant de 100 000 à 900 000 Da, sont thermostables (elles ne sont détruites que par la chaleur sèche à une température de 180° C pendant quatre heures), et peuvent se retrouver hydrolysées en plus petit morceaux de 2 000 Da, qui sont susceptibles de franchir la membrane de dialyse. Bien que la partie antigénique des endotoxines soit différente, leurs effets cliniques sont les mêmes.

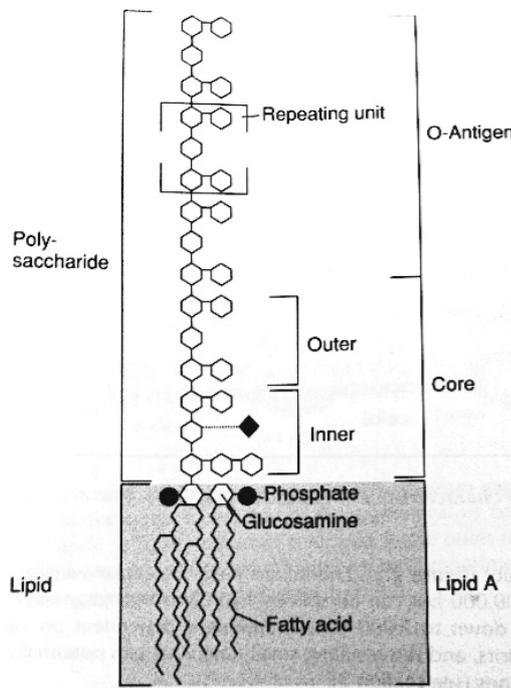


Image 44 : Architecture générale d'une endotoxine.

Le lipopolysaccharide est ancré dans la membrane bactérienne via le lipide A [74]

La partie variable saccharidique de l'endotoxine constitue la séquence antigénique reconnue par l'anticorps spécifique. Le lipide A, quant à lui, constitue une partie hautement conservée, qui permet d'ancrer le lipopolysaccharide dans la membrane externe et d'abriter l'« endotoxic principle of LPS » (le noyau responsable de l'effet endotoxique du lipopolysaccharide). Il exprime son activité biologique en activant de nombreuses cellules du système immunitaire tel que les lymphocytes B, les granulocytes et les monocytes. Il a été démontré que la forme spécifique de ce lipide lui conférait sa toxicité, et une modification partielle de sa structure peut l'inactiver, voire même lui apporter des effets antiseptiques. La capacité d'induire la production d'interleukine-6 par le lipide A fut prouvée *ex vivo* [103].

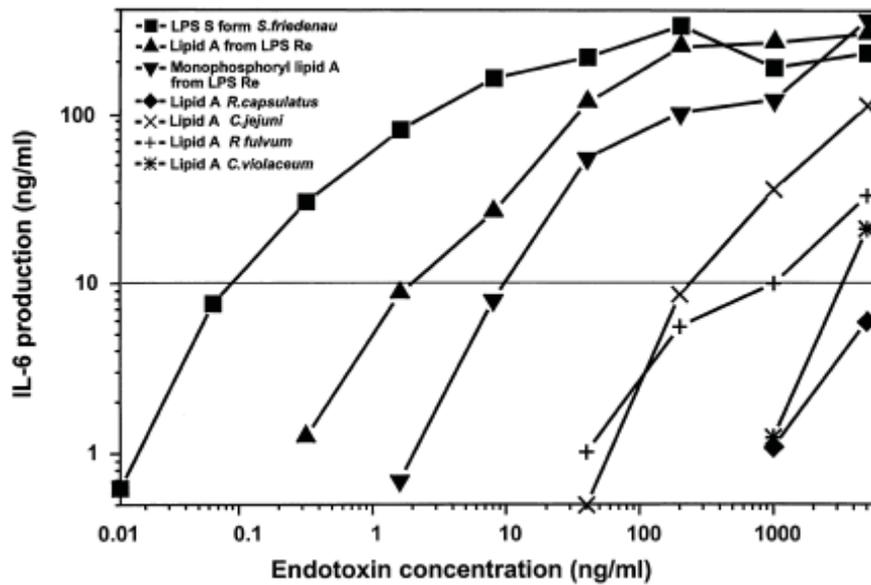
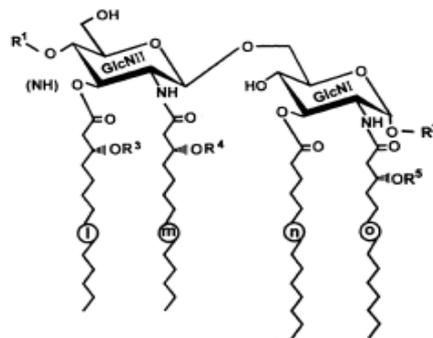


Fig. 2. Interleukin-6 production in human mononuclear cells by various lipid A and control LPS (S-form LPS from *Salmonella enterica* sv. Friedenau): dependence on endotoxin concentration. As measure of agonistic activity, the amount of endotoxin necessary to induce the production of $10 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ IL-6 was taken (horizontal line, see Fig. 3)

Image 45 : Production d'Interleukine-6 par des monocytes humains, en fonction des différents lipides A et LPS: en fonction de la concentration en endotoxines [103]



Lipid A Source	Number of carbon atoms				Nature of				
	l	m	n	o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
<i>Escherichia coli</i>									
Hexaacyl	14	14	14	14	P	P	14:0	12:0	H
Pentaacyl	14	14	14	14	P	P	H	12:0	H
Tetraacyl (406)	14	14	14	14	P	P	H	H	H
<i>Rhodobacter capsulatus</i>	10	14	10	14	P	P	<i>cis</i> Δ^5 -12:1	oxo	oxo
<i>Campylobacter jejuni</i>	14	14	14	14	P	P	16:0	14:0	H
<i>Chromobacterium violaceum</i>	10	12	10	12	P	P	H	12:0	12:0
<i>Rhodospirillum fulvum</i>	14	14	14	14	Hep	GalA	12:0	16:0	H

Image 46 : Structure biochimique du lipide A en fonction des différentes bactéries [103]

III.5.3.1. LES EFFETS PHYSIOPATHOLOGIQUES DES ENDOTOXINES :

Les endotoxines, une fois dans le sang, ont la capacité d'activer le facteur de coagulation XII : facteur de Hageman, qui va par la suite activer « les systèmes de coagulation, du complément, de fibrinolyse et kininogène ». La Pharmacopée Européenne 7^e édition de 2011 indique une valeur maximale en endotoxines de 5 UI/kg/heure dans sa monographie sur le dosage des endotoxines par le test au limulus (LAL test). Les endotoxines ont également la faculté d'être très pyrogènes. Après un temps de latence allant de trente minutes à quelques heures, il y a apparition d'une légère fièvre et d'une leucopénie. Ensuite, une augmentation plus marquée et durable de la température se fait ressentir. Elle serait provoquée par la libération massive d'une lymphokine : l'interleukine-1, et celle du TNF α libéré par les macrophages. Ces deux substances sont toutes les deux considérées comme des pyrogènes endogènes [74] [101] [104]. Par conséquent, l'action pyrogène des endotoxines n'est possible que lors d'une injection directe dans le sang, et donc ne concerne que les solutions injectables produites par l'industrie pharmaceutique et la production « en ligne » dans le cas de la technique d'hémodiafiltration.

L'élimination complète des endotoxines est une tâche très ardue : il est nécessaire de chauffer le matériel médical pendant au moins trente minutes à 250° C pour les inactiver. Cette solution ne pouvant être envisagée pour des matériels thermosensibles comme les dialyseurs ou les lignes à sang, il reste à recourir à l'ultrafiltration pour éliminer les endotoxines. La rétention des bactéries nécessite l'utilisation de microfiltres à 0,2 μ m. L'élimination des endotoxines bactériennes nécessite l'utilisation d'ultrafiltres dont la porosité est de l'ordre de 0,01 μ m [104] page 800.

III.6. LES STANDARDS DE LA QUALITE MICROBIENNE :

III.6.1. CE QUE SUGGERE LA PHARMACOPEE EUROPEENNE :

La Pharmacopée Européenne distingue les qualités de « l'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse » (01/2009:1167), et celle des « solutions concentrées pour hémodialyses » (01/2011:0128) [83]. Il n'existe pas de standard fixé pour la qualité du dialysat produit extemporanément. Sa qualité étant principalement tributaire de celle de l'eau de dilution de la solution concentrée (dilution au 1/35 ou 1/45^{ème}), son taux maximal admissible d'endotoxines est < 0,25 UI/ml.

Tableau 12 : Standards sur la qualité microbiologique et endotoxinique selon la Pharmacopée Européenne 7^e édition.[83]

Type de fluide	Contamination microbienne DGAT (Dénombrement des germes aérobies totaux)	Endotoxine bactérienne
Eau pour dilution	10 ² UFC/g	0,25 UI/mL
Solution concentrée pour hémodialyse	« Stérile »	<0,5 UI/mL

(Voir section « Standards internationaux de la pureté des eaux de dialyse »)

III.6.2. CE QUE SUGGERE LA NORME AFNOR NF S 93-215 :

L'utilisateur du système doit établir un programme de contrôles microbiologiques et endotoxiniques du dialysat, tout en veillant à respecter les recommandations des fabricants quant à la fréquence et à la nature des désinfections et la fréquence de changement des filtres ([84] section 4.4). En cas de dépassement des valeurs limites ou de contrôle positif d'un générateur, un protocole de désinfection

doit être mis en place. Enfin, en raison de la possible rétrofiltration, et donc d'injection dans le circuit sanguin de volumes importants de dialysat (jusqu'à 3 L/h), il est recommandé d'utiliser un dialysat ultrapur.

Le tableau ci-dessous (Tableau 13) rappelle les normes fixées par l'AFNOR. La fréquence des contrôles est typiquement d'un contrôle par an au minimum. Cependant, il est demandé d'effectuer un contrôle bactériologique et endotoxinique du dialysat produit par chaque générateur selon une fréquence définie par les utilisateurs après analyse de tous les risques encourus par le circuit de traitement. Cette analyse de risques se fait dans le cadre du système d'assurance qualité, le but étant de fournir en permanence une eau de dialyse de qualité optimale aux patients hémodialysés. Cela est d'autant plus valable pour les liquides produits « en ligne » (liquides de substitution, de compensation, de rinçage et de restitution).

Tableau 13 : Exigences bactériologiques et endotoxiniques des différentes qualités de dialysat, selon la norme NF S93-315 de l'AFNOR [84]

	Taux de bactérie	Taux d'endotoxines
Dialysat	100 UFC/mL	0,25 UI/mL
Dialysat ultra pur	100 UFC/L	0,25 UI/mL
Liquide de substitution (HF/HDF en ligne)	0 UFC/500mL – "stérile"	<0,05 UI/mL
Liquides de rinçage, de restitution et de compensation	0 UFC/500mL – "stérile"	<0,25 UI/mL – "stérile"
Fréquence des contrôles	≥ 1 fois par an	≥ 1 fois par an

III.6.3. CE QUE SUGGERE LA NORME ISO 23500:2011 :

En rappelant la norme ISO 11663, la norme ISO 23500:2011 stipule qu'il existe trois différents niveaux de qualité de dialysat : standard, ultrapur et « en ligne ». La qualité standard étant le minimum requis pour une hémodialyse de « routine » ([85] section 4.3.1).

Pour le dialysat standard et le dialysat ultrapur, il est recommandé de respecter les standards indiqués dans le tableau suivant (Tableau 14). Si les taux d'endotoxines et le nombre total de germes bactériens revivifiables (TVC) excèdent les normes suivantes, alors il est nécessaire d'observer des mesures correctives de désinfection, afin de rétablir la qualité du liquide de dialyse ([85] sections 4.3.2 et 4.3.3).

En ce qui concerne les dialysats en ligne (e. g. fluides de substitution), ceux-ci doivent être stériles et apyrogènes (« This fluid shall be sterile and nonpyrogenic [...] ») ([85] section 4.3.4)

Tableau 14 : Niveau maximum autorisé pour les taux de bactéries et d'endotoxine. D'après ISO 23500 :2011 [85]

Contaminant	Valeurs standard pour le dialysat		Dialysat ultrapur
	Niveau maximum autorisé	Niveau d'action*	Niveau maximum autorisé
TVC (Total Viable microbial Count) – Nombre total de germes revivifiables	< 100 UFC/mL	50 UFC/mL	< 0,1 UFC/mL
Endotoxines	< 0,5 UI/mL	0,25 UI/mL	< 0,03 UI/mL

* Typiquement le niveau d'action est fixé à 50% du niveau maximum autorisé. Des valeurs plus basses peuvent être établies par le l'utilisateur.

Remarque sur la stérilisation :

Il est suggéré par les différentes normes internationales que les liquides de substitution doivent être stériles et apyrogènes. Ainsi, l'on peut trouver des valeurs différentes selon les références choisies (voir Tableau 15), mais toutes concourent à obtenir un liquide le plus pur possible.

Tableau 15 : Récapitulation des standards bactériologiques et endotoxiques des liquides de substitution en fonction des organismes de normalisation. D'après [84], [85], [105]

Organisme	Pays d'origine	Bactéries	Endotoxines
AFNOR	France	0 UFC/500mL	< 0,05 UI/mL
JSDT (Japan Society for Dialysis Therapy)	Japon	<10 ⁻⁶ CFU/mL	< 0,001 UI/mL (less than the detection limit)
ISO	Etats Unis	Stérilité	< 0,03 UI/mL

Le Bulletin Épidémiologique du 28 octobre 1997 explique clairement que la stérilisation est un procédé difficile à mettre en œuvre :

« Selon les normes NF EN ISO 9001 et NF EN ISO 9002, ainsi que les normes NF EN 46001 et NF EN 46002, la stérilisation fait partie des procédés spéciaux pour lesquels les résultats ne peuvent pas être entièrement vérifiés par un contrôle final du produit effectué a posteriori. Pour cette raison, il convient de veiller à la validation des procédés de stérilisation avant leur mise en application, à la surveillance de leur fonctionnement en routine, ainsi qu'à l'entretien du matériel. Un pilotage continu des opérations et un respect permanent des procédures documentées sont nécessaires pour assurer la conformité aux exigences spécifiées. » [106].

La stérilisation revient à avoir une chance sur un million de retrouver un microorganisme viable au sein de son échantillon. L'utilisateur souhaitant prouver que son échantillon est stérile a autant de chance de le contaminer lors de l'échantillonnage que d'avoir en effet un prélèvement positif.

La JSDT (Japan Society for Dialysis Therapy) stipule que les taux conseillés par leurs standards en ce qui concerne les liquides de substitution sont impossibles à détecter (« [...] Less than the detection limit [...] », «[...] Sterility of <10⁻⁶ CFU/mL is impossible to detect [...]») [105].

METHODE DE DETECTION DES CONTAMINANTS MICROBIENS:

Les pyrogènes bactériens sont considérés comme étant responsables de chocs septiques ou endotoxiniques survenant suite à l'administration de produits injectables. Ils sont bien souvent de taille trop petite pour pouvoir être éliminés par les pores des membranes dialysantes, et difficilement détruits par la chaleur humide¹⁵. Heureusement, ils peuvent désormais être détectés par des techniques très ingénieuses.

La recherche des pyrogènes étant obligatoire pour tous les solutés injectables de volume supérieur ou équivalent à 15mL, elle doit être appliquée aux solutés de dialyse.[107]

I. ESSAI IN VIVO :

Plusieurs modèles d'animaux, allant de la souris aux primates non humains, ont été étudiés pour évaluer les effets des pyrogènes. Cependant, le lapin, le mouton et le chimpanzé sont apparus comme ayant une meilleure réponse à l'injection de faibles doses de lipopolysaccharides [108].

Bien avant que soit développée la technique mondialement reconnue au lysat d'amœbocytes de limule ou test du LAL, existait le « Rabbit Pyrogen Test », appelé dans les pays francophones « le test des pyrogènes » ou le « test lapin ». Cette technique fut décrite en 1923 dans l'article « Temperature Variations In Rabbits » par Florence Seibert, une biochimiste américaine, qui fut reconnue notamment pour ses travaux d'isolation de la tuberculine, aujourd'hui mondialement utilisée dans les tests d'intradermoréactions (IDR).

Le modèle du lapin (« rabbit endotoxemia model ») a été ensuite décrit par Elmas en 2008, en injectant des *E. Coli* ou des LPS, dans la veine marginale de l'oreille [108] .

Cet essai des pyrogènes sur le lapin, inscrit à la Pharmacopée Européenne (2.6.8 : Pyrogènes), est basé sur la mesure de l'élévation de la température rectale de trois lapins après injection intraveineuse de substances pyrogènes ou des solutions à tester. Cependant, à l'instar des autres tests faisant appel à des animaux, il nécessite de prendre de nombreuses précautions quant à la reproductibilité des tests, et l'interprétation des résultats.

C'est pourquoi la pharmacopée décrit :

- les critères d'inclusion et d'exclusion de l'animal à l'expérience ;
- la « stabulation des animaux » : les conditions d'élevage et de captivité des animaux, allant de la température de la pièce à l'apport calorique et hydrique journalier ;
- le matériel utilisé pour étudier les conditions d'élevage (exemple : thermomètre à précision de 0,1° C) ;

¹⁵ Nous avons vu qu'afin de détruire les pyrogènes endotoxiniques il fallait suivre des conditions de stérilisation plus strictes que la stérilisation classique à 121° C ; Au minimum, 250° C (chaleur sèche) pendant trente minutes.

- le test préliminaire, réalisé un à trois jours avant l'essai final, consiste à injecter du sérum physiologique apyrogène, et permet d'exclure les lapins ayant une trop grande variation de température ;
- l'essai définitif du produit étudié qui sera préchauffé à 38,5° C, pour être ensuite injecté en quatre minutes dans la veine marginale de l'oreille, avec relevé de la température rectale toutes les demi-heures [107] ;
- Ce test est destiné aux produits pouvant être tolérés par les lapins à des doses n'excédant pas 10mL/kg en IV [108].

Une augmentation de la température de l'animal juge de la contamination par des pyrogènes. Le test pyrogène est réussi si la différence entre la plus haute température trois heures après l'injection de trois lapins n'excède pas 1,15° C, et il échoue si la réponse excède 2,65° C.

Si le test échoue, il est nécessaire de répéter l'opération avec trois autres lapins, et les résultats de l'ensemble des animaux à qui le produit a été injecté va juger :

- si le produit a réussi (si la somme des réponses n'excède pas 2,80° C) ;
- ou échoué (si la somme dépasse les 4,30° C).

On peut tester ainsi jusqu'à douze lapins, et le seuil sera alors de 6,60° C pour l'ensemble des lagomorphes [108].

Cette technique a l'avantage de prendre en compte tous les pyrogènes toxiques, qu'ils soient chimiques, particuliers, endotoxiniques ou exotoxiniques. Cependant, elle est grandement critiquée non seulement pour le sacrifice animal [109], mais aussi parce qu'elle est connue comme ayant des problèmes de sensibilité et spécificité. En effet, d'une endotoxine à l'autre, on peut retrouver des sensibilités pouvant varier d'un facteur de 10 000 entre différentes espèces (exemple : lagomorphe / humain) [81].

II. L'ESSAI DES ENDOTOXINES BACTERIENNES : (EEB)

II.1. QU'EST CE QUE LA LIMULE ?



Image 47 : *Limulus Polyphemus* (image Charles River)

L'autre nom de la limule est « Le Crabe des Moluques » ou encore le « crabe en fer à cheval » (horse shoe crab).

II.1.1. CLASSIFICATION :

L'ordre des Xiphosura, ordre des Chélicérates marins, actuellement représenté par l'unique famille des Limulidae, sillonnant les océans depuis plus de 450 millions d'années, n'est composé que de quelques espèces. L'une, la *Limulus polyphemus*, que l'on retrouve le long des côtes atlantiques de l'Amérique du Nord et de l'Amérique centrale ; les trois autres espèces appartenant aux genres de *Tachypleus* et de *Carcinoscorpius*, vivant toutes dans les eaux asiatiques [110].

Cet animal étrange, s'avoisinant plus aux scorpions et aux araignées, qu'aux crustacés, possède neuf paires d'yeux et surtout un sang d'une couleur bleue qui a fait de lui l'animal tellement prisé qu'il est aujourd'hui.

Xiphosura, Limulidae :

- *Carcinoscorpius*
- *Limulus*
- *Tachypleus*

II.1.2. POURQUOI L'UTILISE T'ON ?

La couleur du sang du crabe des Moluques est due à un pigment très similaire à notre hémoglobine : l'hémocyanine, qui doit sa teinte bleue à la molécule de cuivre en son centre. Mais ce n'est pas cette molécule qui nous a permis de révolutionner notre façon de détecter les endotoxines.

Frederick Band, dans les années 1950, en étudiant la circulation sanguine des limules, s'est aperçu que l'un de ses spécimens est mort suite à une infection bactérienne. Le sang de celle-ci avait instantanément coagulé. Suite à des prélèvements effectués dans le cœur de celle-ci, il a pu isoler des bacilles à Gram négatives. Il a observé la même réaction chez d'autres limules, en injectant la même bactérie tuée par la chaleur. Il nota également que :

« The intravascular clots had the same appearance as clots that formed when normal limulus blood was placed in clean glassware. » [111].

(« Les caillots intravasculaires avaient la même apparence que les caillots formés lorsque le sang de limule normale a été placée dans une verrerie propre. »

Bang, venait sans le savoir de découvrir les effets des endotoxines et d'autres pyrogènes sur le sang de l'animal.

Des cellules spécifiques de ces animaux à sang froid, les amœbocytes, qui sont douées de mobilité, contiennent une enzyme responsable de la coagulation du sang. Le but de cette enzyme est de protéger la limule de la pénétration dans le sang de ces bacilles Gram négatives qui pullulent dans l'océan. En effet, étant un animal à sang froid, les limules ne peuvent lutter contre les infections en augmentant leur température corporelle, c'est pourquoi elles ont développé leur propre système de défense.

Dans des conditions stériles de prélèvement et exemptes de tout pyrogène, le sang de ces limules peut être prélevé par une aiguille à la base du telson. Le sang sera ensuite centrifugé et épuré de son sérum pour ne récupérer que le culot qui contient les amœbocytes.



Image 48 : Prélèvement de sang de Limulus polyphemus (image Charles River)



Image 49 : Sang de *Limulus polyphemus*, centrifugé, avec le culot d'amoebocytes (image Charles River)

II.1.3. COMMENT SE FAIT LA REACTION ?

En cas de contact avec une substance étrangère, il y a activation d'une cascade enzymatique, induisant la coagulation du sang (de la même manière qu'avec les voies endogènes et exogènes de coagulation du sang humain).

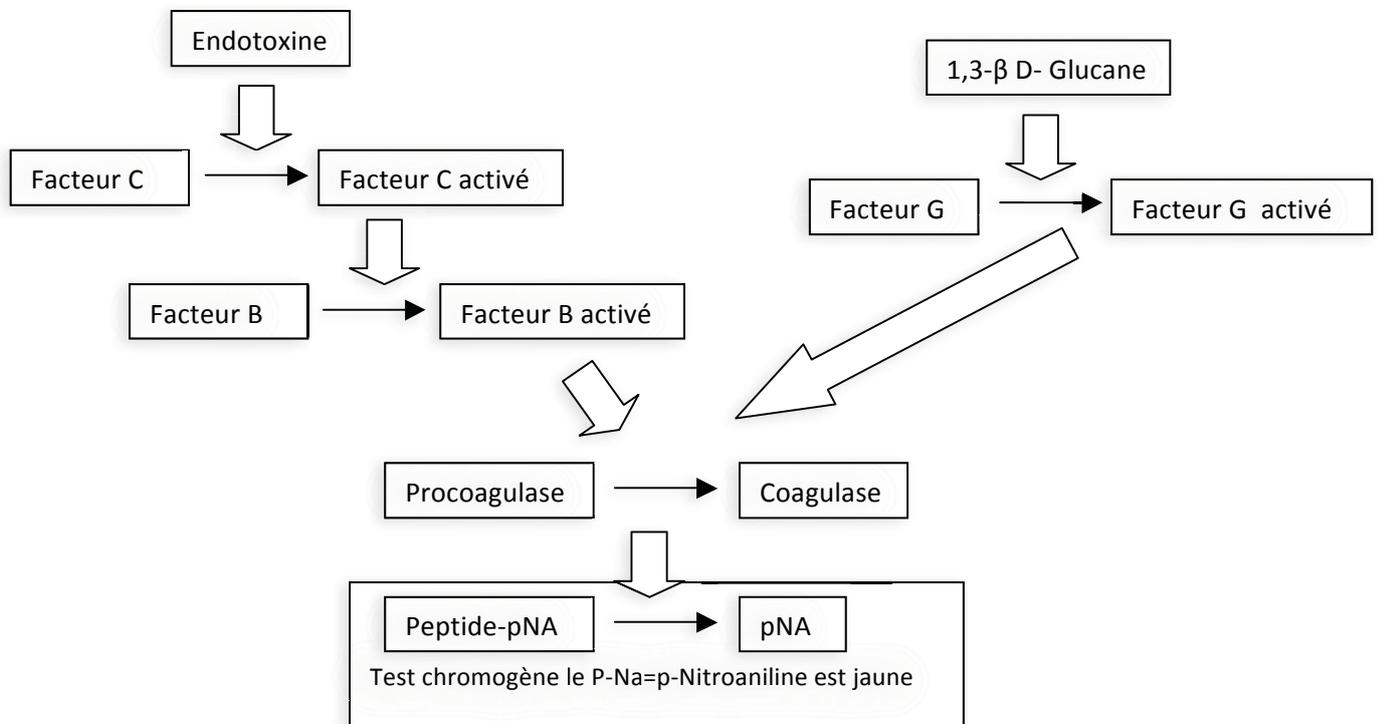


Image 50 : Principe de la réaction LAL

Description du schéma :

La voie principale concerne le facteur C, qui sera activé en cas de contact avec une endotoxine. La voie alterne concerne l'activation du facteur G par les glucanes. La voie privilégiée, dans l'étude de la qualité des eaux de dialyse, est celle concernant le facteur C. Le réactif utilisé est alors épuré de son facteur G, ne conservant ainsi que la cascade endotoxinique, et additionné d'un substrat chromogène. Ce complexe peptide-pNA sera lysé proportionnellement au taux d'enzyme activé, libérant ainsi le p-Nitroaniline. Ce dernier, de couleur jaune, sera quantifié par spectrophotométrie à 405 nm.

Formule exacte du substrat utilisé :

Boc-Leu-Gly-Arg-pNa

Le peptide libéré sera :

Boc-Leu-Gly-Arg-OH

Ce test in vitro constitue un progrès majeur par rapport au « Rabbit Pyrogen Test » pour détecter et doser les endotoxines. Le LAL-test peut détecter jusqu'à 0,001 ng/mL d'endotoxine [112] ; cette limite est fonction du laboratoire sollicité :

- Le Laboratoire CAPE COD stipule que :

« [...] des limites de détection de 0,005 et de 0,001 UI/mL sont possibles avec le Pyrochrome® en utilisant la méthode en point final et la méthode cinétique [...]. » [113]

- Le Laboratoire Charles River explique que :

« [...] En routine permet de travailler sur une gamme étalon de 50-0,005 UI/mL et peut atteindre 0,001 UI/mL sous certaines conditions d'utilisation avec les instruments et les consommables appropriés [...]. » [114]

Suivant les dispositifs de détection commercialisés, la technique de purification du lysat d'amoebocyte n'est pas la même, ce qui peut présenter de nombreux inconvénients. Comme le présente la cascade réactionnelle précédente (Image 48), il existe une voie d'activation parallèle à celle des endotoxines, c'est celle du 1,3- β D-Glucane (d'origine fongique) ou des peptidoglycanes des bactéries Gram positifs. Cette voie d'activation peut amener à conclure de manière faussement positive à la présence d'endotoxines.

II.1.4. L'ESSAI DE LA PHARMACOPEE :

Selon la Pharmacopée Européenne (2.6.14. Essai des endotoxines bactériennes), trois techniques peuvent être mises en œuvre pour réaliser l'essai des endotoxines bactériennes : la gélification, la turbidimétrie, la colorimétrie.

Le lysat d'amoebocyte utilisé pour les essais est issu d'un lysat d'amoebocytes des espèces de limules suivantes : *Limulus polyphemus* et *Tachypleus tridentatus*. Ce réactif réagit avec les endotoxines, mais également, via le facteur G, avec les β -D-glucanes.

La gélification est une technique de détection engendrant la formation d'un gel grâce aux capacités du lysat d'amœbocytes de limule de coaguler en contact avec des endotoxines. Deux méthodes, selon la Pharmacopée Européenne, existent :

- La méthode A. Gélification : essai limite.
- La méthode B. Gélification : essai semi-quantitatif.

Les techniques de turbidimétrie et de colorimétrie sont regroupées dans la Pharmacopée Européenne sous le nom de « techniques photométriques quantitatives ». L'augmentation de la turbidité, mesurée par photométrie, est étudiée par la turbidimétrie, tandis que la colorimétrie mesure la quantité de chromophore libérée par un peptide chromogène approprié lors de la réaction des endotoxines avec le lysat. Pour ces deux techniques existent deux principes expérimentaux : en point final, ou une technique cinétique :

- La méthode C : Turbidimétrie cinétique.
- La méthode D : Colorimétrie cinétique.
- La méthode E : Colorimétrie en point final.
- La méthode F : Turbidimétrie en point final.

La méthode en point final « repose sur l'existence d'une relation quantitative entre la concentration en endotoxines et la quantité de chromophore libéré à la fin d'une période d'incubation ».

Et la méthode cinétique « repose sur la mesure du temps requis pour atteindre une absorbance (ou une transmittance dans le cas de la turbidimétrie) prédéfinie dans le mélange réactif, ou bien la vitesse de développement de la coloration (ou de la turbidité) ».

Avant de démarrer les tests, il est nécessaire de s'assurer de la qualité des réactifs et de la reproductibilité de l'essai ; c'est pourquoi la Pharmacopée Européenne décrit un ensemble de « contrôles préliminaires » pour juger de la sensibilité du lysat employé pour les tests et de l'absence de facteurs d'interférence au cours de l'essai.

La cascade de réaction du LAL-Test pouvant être sujette à de nombreuses interférences (pH, température, électrolytes...), la Pharmacopée Européenne impose que chaque dosage soit réalisé en double et en technique de l'ajout dosé. Ainsi, l'échantillon et les mélanges d'échantillons / ajouts dosés d'endotoxine doivent être analysés deux fois.

II.2. METHODE AU FACTEUR C RECOMBINANT :

Afin de préserver les limules et d'éliminer les faux-positifs liés aux β -D-glucanes, le facteur C a été synthétisé par génie-génétique. Le facteur C isolé permet alors de ne réagir qu'avec les endotoxines. C'est la réaction avec celles-ci qui va l'activer et scinder un substrat fluorogène (la coumarine) dont la fluorescence sera proportionnelle à la quantité d'endotoxine. C'est la mesure du développement de la fluorescence grâce aux longueurs d'ondes d'excitation (380 nm) et d'émission (440 nm) qui permet d'évaluer la concentration endotoxinique de l'échantillon.

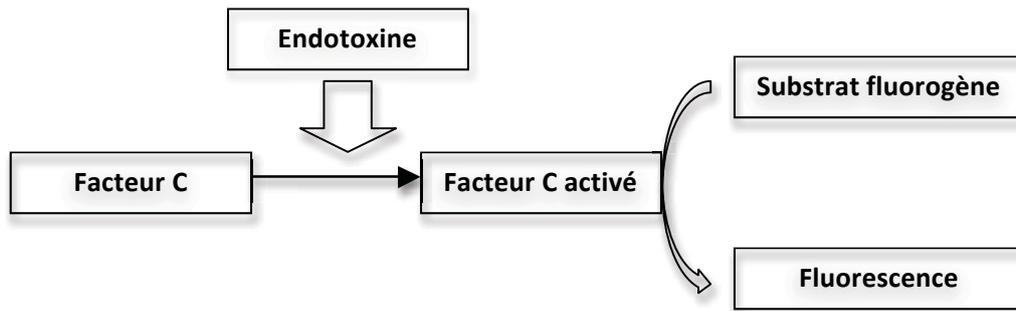


Image 51 : Principe de la réaction au facteur C recombinant

Cette technique présente cependant un inconvénient majeur : sa précision. La limite de quantification de la méthode au facteur C recombinant est de $< 0,01$ UI/mL contre $< 0,001$ UI/mL pour le LAL-Test. Le développement de ce procédé biotechnologique va lui faire gagner en justesse, et il sera sans aucun doute prochainement reconnu par la Pharmacopée Européenne comme méthode officielle de dosage des endotoxines [115].

III. SILKWORM LARVAE PLASMA

Le plasma de larve de ver à soie peut être utilisé pour détecter la présence des peptidoglycanes constituant les membranes bactériennes et les β -glucanes des moisissures. Ce réactif est isolé à partir de l'hémolymphe des larves de *Bombyx mori* (bombyx du mûrier). Ces arthropodes possèdent une pro-phénol oxydase combinée à un complexe macromoléculaire, renfermant des structures capables de reconnaître et de s'associer aux peptidoglycanes et β -glucanes, engendrant ainsi une cascade de réactions d'activation de l'enzyme. Ce mécanisme est à la base du mécanisme d'autodéfense biologique de ces papillons [99] [116] [117].

C'est la même réaction qui est responsable du « brunissement enzymatique » des fruits, légumes et champignons, et de la production de mélanine par les cheveux et la peau [118].

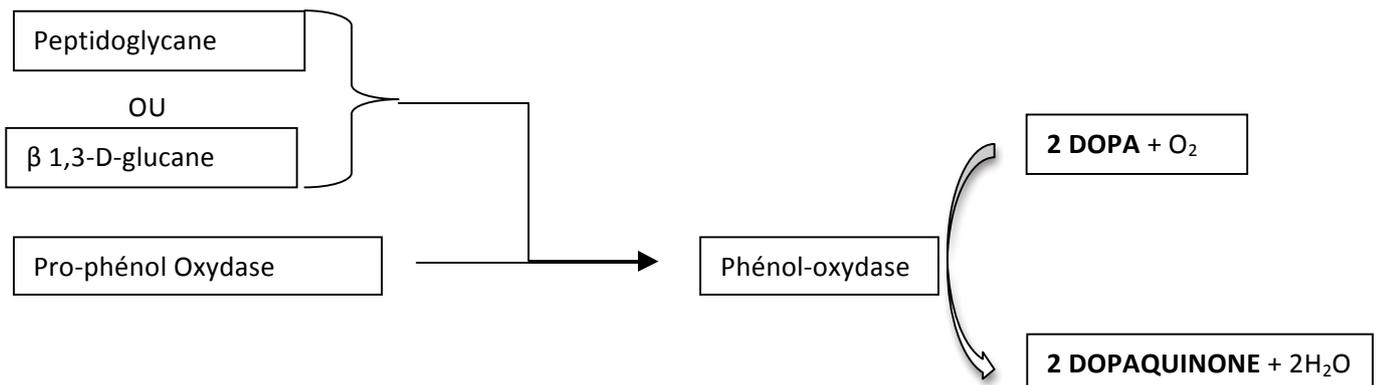


Image 52 Principe de la réaction SLP

On détecte l'activité par colorimétrie avec le 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) comme substrat, puis les molécules de dopaquinones vont, en présence de l'oxygène de l'air, se polymériser en pigments insolubles bruns, visibles à l'œil nu ou par dosage colorimétrique [119].

Le plasma de ver à soie est efficace pour repérer une contamination microbienne par le biais des peptidoglycanes et β 1,3-D-glucane, mais ne peut cependant pas détecter les endotoxines [117].

IV. MONOCYTE ACTIVATION TEST (MAT)

Cette alternative a récemment été proposée par l'EDQM en alternative au « Rabbit Pyrogen Test », technique jugée trop barbare de nos jours [109].

L'EDQM, pour « European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare », qui dépend du Conseil européen, et dont le but est de devenir la référence dans la protection de la santé publique en établissant les plus hauts standards de qualité pour la médecine humaine et vétérinaire, défend le droit des animaux par des « conventions européennes pour la protection des animaux vertébrés utilisés pour les expériences et autres fins scientifiques » («European Convention for the protection of Vertebrate Animal used for Experimental and other Scientific Purposes»).

Le MAT est basé sur l'activation de monocytes humains par des pyrogènes, entraînant ainsi la libération de cytokines inflammatoires, dosées par méthode ELISA.

Les solutions à tester seront mélangées à du sang humain hépariné (ou citraté) et incubées 16 à 24 heures à 37° C. Après ce laps de temps, les échantillons seront à nouveau mélangés et centrifugés pendant cinq minutes, puis le surnageant sera récolté et stocké à -80° C, jusqu'à ce que l'on mesure les cytokines par ELISA. Si des pyrogènes sont présents dans l'échantillon à analyser, des IL-1 β seront alors produites par les monocytes lors de l'incubation [120] [121].

L'intérêt de ce test est de pouvoir détecter toute substance susceptible de déclencher une réaction inflammatoire. Cet intérêt est en fait théorique car cette technique délicate se révèle être peu sensible et difficilement utilisable en pratique courante.

V. LA CULTURE BACTERIENNE

La technique de mise en culture bactérienne reste une méthode de référence qui repose sur trois paramètres : le milieu gélosé utilisé, le temps et la température d'incubation. Afin d'évaluer efficacement la contamination, il est nécessaire d'adapter ces trois conditions à l'échantillon étudié. Bien entendu, il faut que le prélèvement se fasse dans des conditions d'asepsie complète.

Il existe deux méthodes d'évaluation de la contamination de l'échantillon :

- (A) Soit on dépose un volume de 100 à 200 μ L du prélèvement à l'aide d'une pipette directement à la surface de la gélose, puis on effectue le dénombrement des colonies à la surface de la gélose après incubation. Cette méthode est adaptée aux échantillons avec une charge moyenne en microorganismes, comme dans le cas de l'eau purifiée (seuil 100 UFC/mL) ;
- (B) Soit on filtre, sur une membrane à 0,45 μ m, l'échantillon de 10 mL à 1 000 mL, puis on dépose cette membrane sur la gélose et on effectue, après incubation, le dénombrement des colonies. Cette technique est privilégiée par la Pharmacopée Européenne pour l'eau hautement purifiée, puisque plus adaptée aux échantillons à charge faible en microorganismes (seuil 10 UFC/100mL).



(A) Dépôt en surface de l'échantillon ; (B) Dépôt du filtre sur la membrane

Image 53 : Colonies formées sur une gélose R2A après incubation de 7 jours à 20°C. [122]

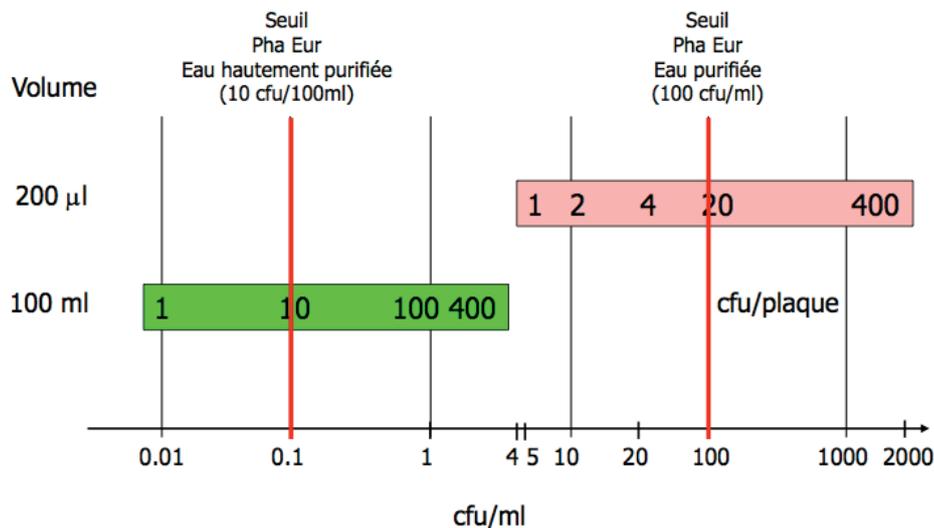


Image 54 : Volume d'eau à analyser en fonction de la qualité de l'échantillon (eau hautement purifiée ou eau purifiée)[122]

V.1. LE MILIEU GELOSE

Les microorganismes retrouvés dans l'eau ont des besoins énergétiques faibles. La gélose de culture utilisée doit répondre aux besoins de ces bactéries, c'est-à-dire « pauvres ». Selon la norme ISO 13959:2009, les géloses Reasoner's Agar n° 2 (R2A) et Tryptone Glucose Extract Agar (TGEA) sont celles les mieux adaptées aux microorganismes des milieux aqueux. Un milieu riche sous-estime considérablement la contamination bactérienne, puisqu'une bactérie habituée à un environnement pauvre verra son comportement changé (exemple de « la gélose au sang », Image 55). La Tryptone Soja Agar (TSA) était autrefois beaucoup utilisée, mais elle s'est révélée nettement moins sensible que les milieux R2A et TGEA [123] [124].

V.2. LA TEMPERATURE D'INCUBATION :

La température d'incubation doit correspondre à celle de prélèvement de l'échantillon. Comme la température de la boucle de l'eau de dialyse est généralement comprise entre 15 et 25° C, il est recommandé (d'après la norme ISO 13959:2009) d'incuber l'échantillon entre 17 et 23° C (ou à température ambiante).

V.3. LE TEMPS D'INCUBATION :

Le temps optimal d'incubation pour les géloses R2A et TGEA est de 7 jours à 17-23° C. Les microorganismes aqueux requièrent un temps de développement long, puisqu'ils disposent de peu de nutriments et d'une température basse dans leur environnement naturel.

De plus, afin de maintenir le taux d'humidité, il est conseillé de protéger les géloses de l'évaporation de l'eau, en les emballant par exemple dans des poches de plastique.

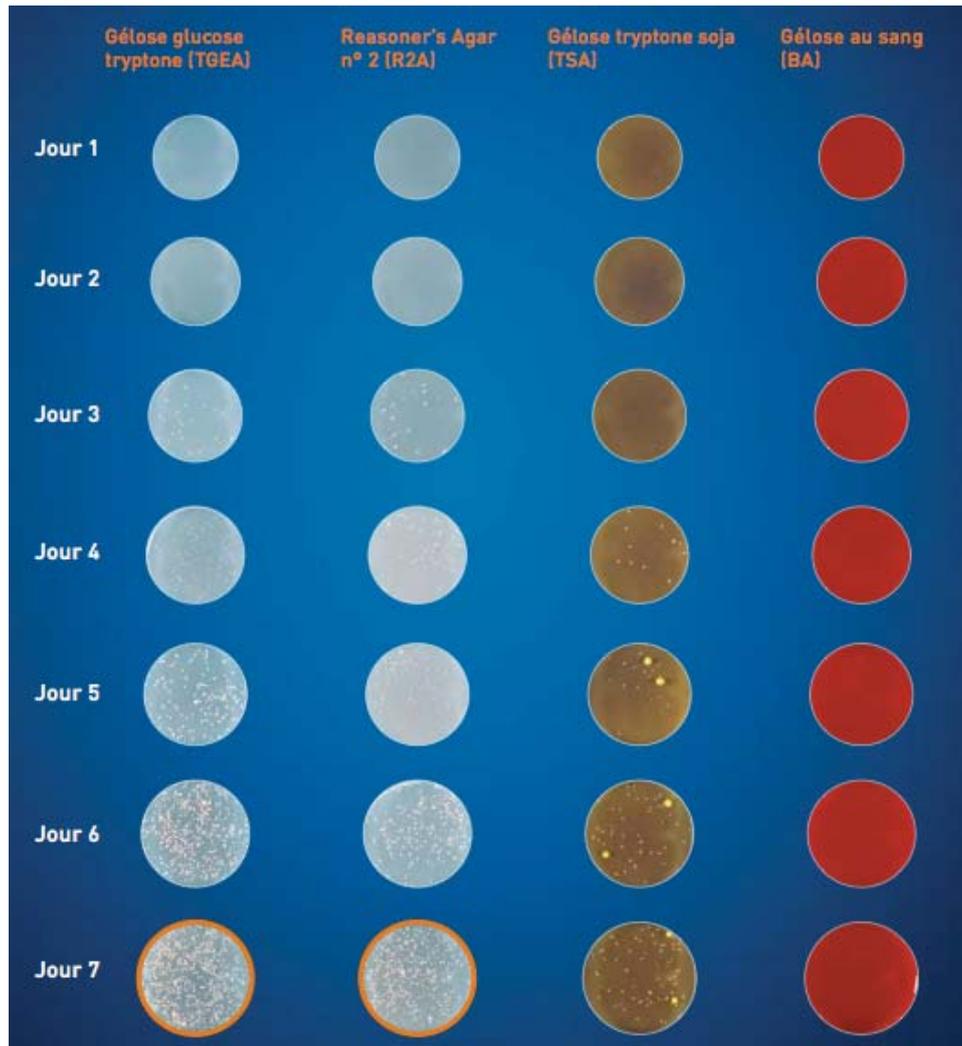


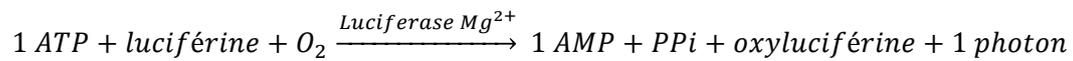
Image 55 : Essais de cultures d'un même échantillon d'eau sur 4 géloses différentes pendant 7 jours entre 17 et 23°C [123]

Cette méthode de culture ne permet de dénombrer que les microorganismes revivifiables et cultivables. Ce n'est qu'un indicateur qui ne permet pas d'observer les bactéries stressées ou enkystées, à l'inverse de techniques récentes comme l'ATP-métrie.

VI. ATP-METRIE :

L'analyse bioluminescente sur laquelle repose l'ATP-métrie est de nos jours une des techniques de biologie moléculaire les plus prometteuses. Cette méthode permet de quantifier l'ATP présent dans un échantillon. L'ATP (adénosine triphosphate) est à la base de l'énergie cellulaire et chaque cellule en contient près de 1.10^{-15} g (1 fg).

L'ATP-métrie repose sur l'utilisation d'une enzyme isolée de la luciole : la luciférase. La lumière que produit le ver luisant (*Photinus pyralis*) est due à l'oxydation d'un hétérocycle : la luciférine, en présence d'oxygène et d'ATP.



La quantité de lumière produite par la réaction est directement proportionnelle à la quantité d'ATP présente, puisqu'une molécule d'ATP consommée conduit à la production d'un photon lumineux, lorsque les concentrations en luciférine et oxygène sont maintenues constantes. Cette production est mesurée à l'aide d'un luminomètre qui permet de corréliser l'intensité lumineuse à l'ATP présent dans l'échantillon.

Cette méthode a l'avantage sur la technique traditionnelle de quantification bactérienne de détecter tous les microorganismes présents, et non pas seulement les organismes revivifiables. Cependant, c'est la technique traditionnelle de croissance bactérienne qui reste actuellement privilégiée par la Pharmacopée Européenne. Celle-ci recommande de filtrer l'échantillon sur une membrane à 0,45 µm, puis de le mettre en culture à 20-22° C pendant sept jours, sur une gélose pauvre du type R2A (Reasoner's Agar n° 2) ou TGEA (Tryptone Glucose Extract Agar).

Or, l'ATP-métrie ne requiert que quelques minutes (moins de cinq minutes) pour détecter nettement la présence microbienne. [84], [125], [126], [127]

En outre, la technologie actuelle permet de distinguer deux types de molécules d'ATP : intracellulaire et extracellulaire. Le premier représente la biomasse vivante, le second représente l'ATP libre dans l'échantillon, c'est-à-dire les microorganismes stressés. On peut aisément faire la comparaison entre l'ATP présent dans l'échantillon et le nombre de microorganismes total puisqu'on estime que : 1 pg d'ATP équivaut à 1 000 équivalent¹⁶ microorganisme/mL [127].

L'ATP-métrie est d'ores et déjà utilisée dans l'ingénierie agro-alimentaire et devrait l'être pour l'analyse des eaux de dialyse. Ses avantages sur les plans qualitatifs et quantitatifs pour la détection de bactéries ne sont plus à démontrer, et des essais sont en cours de développement afin de faire de l'ATP-métrie une technique quantitative de référence.

¹⁶ Une levure contient près de 100 fois la quantité en ATP d'une bactérie. Il s'agit donc d'un « équivalent » microorganisme hypothétique, puisqu'ils n'en contiennent pas tous la même quantité [126].

VII. PREVENTION INFECTIEUSE CHEZ LE PATIENT

Il est nécessaire de vacciner les patients IRC et plus particulièrement les hémodialysés qui sont plus sensibles aux infections [128]. Cette prédisposition aux infections est due à une baisse de la réponse immune vis-à-vis des vaccins avec une baisse du taux de séroconversion et du taux d'anticorps en comparaison aux patients sains.

La vaccination est primordiale au sein de cette population considérée à risque. L'infection est la seconde cause de mortalité chez les patients IRC, les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité [129].

VII.1. VACCINS DE L'HEPATITE B

En raison de la grande résistance du virus VHB dans le milieu environnant (sept jours), et de sa transmission aisée par voie sanguine, il est recommandé de vacciner le plus tôt possible les patients insuffisants rénaux chroniques, avant même le stade de dialyse [130]. Il s'agit d'un vaccin recombinant, constitué d'antigène HBs, synthétisé à partir de levures ou de cellules de la « lignée CHO »¹⁷. Le schéma vaccinal classique est soit de 3 (0-1-6 mois) ou 4 injections (0-1-2-12 mois) en IM, si une immunité rapide est nécessaire [131].

La vaccination contre le virus de l'hépatite B se révèle moins efficace chez les patients IRC. Ils présentent en effet des taux de séroconversion et d'anticorps moins élevés que les individus sains. On observe, de plus, une dégradation plus rapide des taux d'anticorps en fonction du temps [132]

De nombreuses études ont été menées sur la réponse immunitaire des patients IRC aux vaccins du VHB (voir Tableau 16).

Tableau 16 : Synthèse des études réalisées sur la vaccination contre le VHB chez les patients hémodialysés, d'après [132]

Etude	Patients ¹⁸	Dose, vaccin, mode	Schéma de vaccination	Taux de séroconversion (%)
Kara et al. [133]	15 HD	40 µg, Engerix B [®] ou HB Vax IIB, IM	0, 1, 2, 6 mois	12 (80 %)
Liu et al. [134]	47 HD	40 µg, Engerix B [®] , IM	0, 1, 2, 6 mois	37 (78,7 %)
	22 DP	40 µg, Engerix B [®] , IM	0, 1, 2, 6 mois	17 (77,3 %)
Bel'eed et al. [135]	136 HD	40 µg, Engerix B [®] , IM	0, 1, 2, 3 mois	90 (66 %)
	55 DP	40 µg, Engerix B [®] , IM	0, 1, 2, 3 mois	36 (66 %)
	19 ND	40 µg, Engerix B [®] , IM	0, 1, 2, 3 mois	13 (68 %)
Charest et al. [136]	41 HD	5 µg, vaccin recombinant, ID	Toutes les 2 semaines	40 (97,6 %)
	42 HD	40 µg, Engerix B [®] , IM	0, 1, 2, 6 mois	38 (90,5 %)
DaRoza et al. [137]	165 ND	40 µg, Engerix B [®] , IM	0, 1, 6 mois	136 (82 %)
McNulty et al. [138]	51 ND	20 µg, Engerix B [®] , IM	0, 1, 6 mois	29 (57 %)
	55 ND	40 µg, Engerix B [®] , IM	0, 1, 6 mois	37 (67 %)
Jadoul et al. [139]	23 HD	20 µg, Engerix B [®] , IM	Tous les mois	16 (70 %) après 12 mois
Tong et al. [140]	82 ND ou HD	20 µg, Engerix B [®] , IM	0, 1, 2, 6 mois	84 %
	83 ND ou HD	20 µg, Fendrix [®] , IM	0, 1, 2, 6 mois	91 %

¹⁷ Lignée CHO : Lignée cellulaire dérivée des ovaires d'hamster chinois.

¹⁸ Les patients sélectionnés sont notés : HD (hémodialysés), PD (dialyse péritonéale) et ND (non-dialysés mais IRC)

L'étude présentant les meilleurs taux de séroconversion est celle qui a été menée par Charest et son équipe. Charest, en novembre 2000, a publié une enquête sur l'injection des vaccins contre le virus de l'hépatite B. Elle comprenait l'injection du vaccin à deux groupes de patients IRC, soit en intramusculaire (IM pour 42 patients hémodialysés), soit en intradermique (ID pour 41 patients HD). Il a été conclu que la durée d'immunisation était la même pour les deux groupes, mais que les patients ayant reçu une dose de vaccin en IM et présentant un pic d'anticorps $\geq 1\ 000$ UI/L présentaient une durée d'immunisation plus longue :

« [...] the duration of immunity was not different after ID or IM vaccination ($P = 0.683$), and patients in the IM group with a peak Ab titer of 1,000 IU/L or greater had a longer duration of immunity ($P = 0.001$) [...]. » [136]

([...] la durée de l'immunité ne diffère pas après une vaccination intradermique ou intramusculaire ($P = 0,0683$, et les patients du groupe intramusculaire avec un pic d'anticorps de 1,000 UI/L ou plus sont immunisés plus longtemps ($P = 0,001$) [...])

Néanmoins, bien que l'étude menée par Charest en 2000 démontre l'efficacité d'injections répétées de faibles doses de vaccin (5 μg), il est recommandé de suivre un schéma de trois à cinq injections avec des doses plus élevées (20 μg -40 μg).

Dans tous les cas, une surveillance régulière du titre en anticorps anti-VHB est nécessaire, car les patients insuffisants rénaux font partie, d'après la Direction générale de la Santé (DGS) et le Comité de technique des vaccinations (CTV), des groupes à risque pour l'hépatite B :

« [...] patients susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, etc.). » [141] page 117

De plus :

« La recommandation de suppression des rappels systémiques ne s'applique pas aux insuffisants rénaux chroniques dialysés, chez qui une sérologie annuelle est recommandée avec rappel dès que le taux d'anticorps descend au-dessous du seuil protecteur, quel que soit l'âge. » [141] page 118

VII.2. VACCINS ANTIGRIPPAUX

Souvent perçue comme bénigne par le grand public, la grippe saisonnière (AH3N2) est responsable chaque année de 250 000 à 500 000 décès par an dans le monde [142]. D'après la Direction Générale de la Santé (DGS) et le Comité de Technique des Vaccinations (CTV), au sujet du virus de la grippe :

« La létalité peut être élevée aux âges extrêmes de la vie et chez les sujets atteints de certaines pathologies : respiratoires, cardio-vasculaires, rénales, diabète... » [141] page 82

C'est pourquoi la vaccination contre la grippe saisonnière est nécessaire chez les patients hémodialysés. Il est donc recommandé d'effectuer une injection annuelle pour le vaccin de la grippe saisonnière. En cas de non réponse à une première dose, il est possible de pratiquer une deuxième injection trois semaines après la première [128] [132] [143].

D'après N. Janus :

« [...] la répétition annuelle de la vaccination (1 dose par an) permet d'améliorer la réponse aux vaccins. » [132]

Quelques études ont montré que la réponse vaccinale des patients IRC était assez efficace (bien que l'on observe à nouveau une diminution de la réponse immunitaire). Cependant elle demeure moins efficace que chez les « sujets sains », pour qui une dose immunise 95 % des patients. On observe ainsi chez les patients IRC (Tableau 17) des taux de séroconversion allant de 36 % à 78 % pour la souche H3N2, et de 46 % à 79 % pour la souche H1N1.

Tableau 17 : Synthèse des études de la vaccination grippale chez les patients hémodialysés, d'après [132]

Études	Patients ¹⁹	Vaccins/doses	Taux de séroconversion		
			H3N2	H1N1	B
Antonien et al. [144]	42 HD, 15 PD, 20 ND	Vaxigrip®/15 µg	36 % 67 % 35 %	60 % 79 % 70 %	78 % 79 % 90 %
Antonien et al. [145]	23 HD	Vaxigrip®/15 µg	78 %	-	-
Vogtländer et al. [146]	44 HD	Influvac®/15 µg (0, 8 semaines)	77 %	46 %	87 %

NB:
Les vaccins antigrippaux en France, associent une souche de type A (H3N2), une de type A (H1N1) et une souche de type B. Elles sont choisies chaque année par les experts de l'OMS en privilégiant les souches les plus susceptibles d'apparaître.

De plus, les sociétés savantes de néphrologie conseillent de vacciner le plus tôt possible les patients contre la grippe H1N1 [132].

Aujourd'hui, près de 75 % de la population vulnérable²⁰, dont les insuffisants rénaux font partie, est vaccinée annuellement en France, contre seulement 30 % dans les années 1990. Ceci a réduit considérablement le nombre de décès annuels imputés au virus de la grippe, en passant de 33 000 décès à 2 500 environ par an en France [147].

VII.3. VACCINS DE L'HEPATITE A

La littérature reste partagée quant à la vaccination contre le virus de l'hépatite A.

Bien qu'elle ait été utilisée pendant des décennies dans la population générale, le Bulletin Épidémiologie hebdomadaire du 10 avril 2012 ne cite pas les patients insuffisants rénaux ou souffrant d'une néphropathie. Cependant, il conseille le vaccin pour « les personnes immunodéprimées ou aspléniques », dont les « patients en attente de transplantation d'organe solide » [143]. On peut considérer le patient hémodialysé comme étant potentiellement en attente de greffe, et donc effectuer cette vaccination. N. Janus conseille le vaccin de l'hépatite virale A, en stipulant qu'il est bien toléré chez les patients IRC et qu'il est immunogène. Et il suffit de suivre le schéma vaccinal classique : une injection, suivie d'un rappel six à douze mois plus tard.

L'ACIP (Advisory Committee on Immunisation Practices) suggère d'utiliser chez le patient adulte de plus de 18 ans deux doses de 1,0 mL en IM d'HAVRIX® (1 440 U/1 mL) ou de VAQTA® (50 U/1 mL) [148].

¹⁹ Les patients sélectionnés sont notés : HD (hémodialysés), PD (dialyse péritonéale) et ND (non-dialysés mais IRC)

²⁰ La population vulnérable englobe : les personnes de plus de 70 ans, les insuffisants : respiratoires, rénaux, cardiaques, les diabétiques et les patients atteints d'affections de longue durée (ex. : mucoviscidose, drépanocytose...).

VII.4. VACCIN PNEUMOCOCCIQUE :

La vaccination contre le pneumocoque est efficace et les taux d'anticorps perdurent pendant plusieurs années chez les personnes « normo-rénales ». Chez l'insuffisant rénal, ces taux demeurent bien inférieurs à ceux des patients sains ; la réponse immunitaire diminue dans le temps [132]. C'est pourquoi il est recommandé de vacciner les patients IRC avec une dose usuelle de vaccin pneumococcique, et de réitérer cinq ans après la première injection :

« Pour les personnes de plus de 5 ans, la vaccination pneumococcique [...] est recommandée, tous les cinq ans, chez les sujets présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque (IIP) : [...] syndrome néphrotique [...]. » [141] page 165

VII.5. EN APARTE - POLEMIQUE DE LA VACCINATION ET DE LA MALADIE RENALE :

En mars 2012 a été publiée une étude dans le *NEJM (New England Journal of Medicine)*, intitulé « Early-Childhood Membranous Nephropathy Due to Cationic Bovine Serum Albumin » [149]. L'apparition récente de cas de syndromes néphrotiques chez des enfants est la cause de ces recherches. Est alors incriminée l'alimentation de ces enfants. En effet, l'équipe d'Hanna Deviec et de Pierre Ronco ont identifié la BSA (Albumine sérique Bovine) comme étant responsable d'une maladie rénale rare chez l'enfant de moins de 5 ans. Cette maladie peut évoluer vers une insuffisance rénale terminale, nécessitant le recours à la dialyse ou à la greffe. Elle serait due à des dépôts de complexes immuns avec de la BSA dans les néphrons. Mais certains professionnels de santé du International Medical Council on Vaccination se posent des questions sur la part de responsabilité des vaccins :

« Why suggest a dietary source of BSA as causing "immunization," when a key problem is that most vaccines have BSA in the manufacturing process and the end product? » [150]

Exemple de vaccins incriminés contenant de la BSA :

- Pneumovax[®], vaccin pneumococcique
- ProQuad[®], Vaccin ROR
- Vaqta[®], Hépatite A... [150]

L'origine vaccinale ou alimentaire de l'albumine sérique bovine dans la responsabilité de la formation de dépôts de complexes immuns au niveau des néphrons reste posée.

VII.6. VACCINATION ET TECHNIQUE DE DIALYSE

Par extrapolation de ce qui est recommandé pour le vaccin de l'hépatite B :

« La technique de dialyse n'a pas d'impact sur la réponse aux vaccins de l'hépatite B. » [128]

Il semble en théorie possible de procéder à la vaccination chez le patient dialysé sans adaptation de dose, en veillant cependant à suivre les taux de séroconversion du patient.

Il faut cependant éviter les vaccins dits « vivants » (poliomyélite, varicelle, fièvre jaune). Certains d'entre eux restent malgré tout bien tolérés par les patient IRC, comme celui du ROR (Rougeole, Oreillons, Rubéole) [132].

Tableau 18 : Principales recommandations des schémas vaccinaux pour les patients adultes hémodialysés, d'après [128] [148]

Vaccins	Posologies	Schémas d'administration
Hépatite B, Engerix B [®]	40 µg (IM)	0, 1, 2, 6 mois
Hépatite B, GenHevac B [®]	20 µg (IM)	0, 1, 2, 4, 12 mois
Hépatite B, HBVAXpro [®]	40 µg (IM)	0, 1, 6 mois
Hépatite B, Recombivax [®]	40 µg (IM)	0, 1, 6 mois
Hépatite A, Avaxim [®]	Pas de données	Pas de données
Hépatite A, Havrix [®]	1 440 U (IM)	0, 6 à 12 mois
Grippe saisonnière	0,5 mL (IM)	Annuelle
Grippe, Pandémie H1N1	0,5 mL (IM)	0, 3 semaines (si non réponse)
Pneumocoque	0,5 mL (IM ou SC)	Revaccination dans 3 à 5 ans
ROR	0,5 mL (SC)	Administration unique
Varicelle	0,5 mL (min 1 350 UFP) (SC)	0, 4 à 8 semaines

NB:
IM: IntraMusculaire; **ROR:** Rougeole Oreillon Rubéole; **SC:** Sous-cutanée; **UFP:** Unité formant plages

STANDARD INTERNATIONAUX DE LA PURETE DES EAUX DE DIALYSE

L'eau est la substance la plus utilisée dans le domaine pharmaceutique, soit comme excipient, ou encore pour la synthèse d'un principe actif, ou pour la fabrication ou la reconstitution d'un médicament, ainsi que pour le nettoyage des équipements et dispositifs divers. Pour ces différentes applications, il va de soi que différentes qualités d'eau sont nécessaires.

La Pharmacopée Européenne distingue trois niveaux de qualité d'eau purifiée :

1. Eau purifiée (EP, Aqua purificata) :

« [...] eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée. » [151]

Elle est produite par « distillation ou osmose inverse » [152, p. 93]

	Niveau exigé
Flore aérobie revivifiable	<100 UFC/mL
Endotoxine	<0,25 UI/mL

2. Eau Hautement purifiée (EHP, Aqua valde purificata) :

« [...] eau destinée à être utilisée dans la préparation de médicaments lorsqu'une eau d'une qualité biologique élevée est nécessaire, sauf dans les cas où l'emploi d'eau pour préparations injectables est requis. » [151]

Elle est produite par « osmose inverse à double passage » [152, p. 93], et elle peut être combinée à d'autres techniques, telles que l'ultrafiltration ou l'électrodéionisation.

	Niveau exigé
Flore aérobie revivifiable	<10 UFC/ 100mL
Endotoxine	<0,25 UI/mL

1. Eau pour préparations injectables (EPPI, Aqua ad iniectabilia) :

« [...] eau destinée soit à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux (eau pour préparations injectables en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances ou préparations pour administration parentérale (eau stérilisée pour préparations injectables. » [151]

Elle est produite par « distillation de l'eau hautement purifiée » [152, p. 93]

Tableau 19 : « Comparaison des trois qualités selon la pharmacopée Européenne », tiré de [152] page 94

LES MESURES	EP	EHP	EPPI
Carbone organique total	< 0,5 mg/L	<0,5 mg/L	<0,5 mg/L
Conductivité en $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 20°C	4,3	1,1	1,1
Substances oxydables	Oui	Non	Non
Nitrates < 0,2 ppm	Oui	Oui	Oui
Sulfates	Non	Non	Non
Aluminium < 0,01 ppm	Oui	Oui	Oui
Ammonium < 0,2 ppm	Oui	Oui	Oui
Ca et Mg	Non	Non	Non
Métaux lourds < 0,1 ppm	Oui	Oui	Oui
Contamination particulaire	Non	Non	Non
Endotoxines bactériennes	< 1 EU/mL	< 0,25 EU/mL	< 0,25 EU/mL
Germes aérobies viables totaux pour 100mL	< 10 000 UFC	< 1 000 UFC	< 10 UFC
NB : UFC = unité Formant Colonie			

I. LE CHLORE ET LES CHLORAMINES

Le chlore est présent dans l'eau sous une forme libre et sous une forme combinée, les chloramines.

I.1. LE CHLORE LIBRE

Le chlore sous forme libre est utilisé massivement pour désinfecter les réseaux d'eau potable sous forme de chlore gazeux (Cl_2) ou d'hypochlorite de sodium (HClO).

Dans le cadre du plan Vigipirate « écarlate » appliqué depuis le 22 janvier 2007, les préfets de département sont chargés de demander aux exploitants de toutes les unités de distribution d'eau potable de maintenir une surchloration d'une teneur minimale de 0,3mg/L de chlore libre en sortie de réservoirs, et de 0,1mg/L en tout point du réseau de distribution.[153]

Le but de cette chloration étant de détecter une contamination organique en cas de baisse de la concentration en chlore, et de réduire l'activité de la toxine botulinique en cas d'attentat bioterroriste. Depuis cette date il a été nécessaire, pour le traitement de l'eau pour hémodialyse, d'en tenir compte, en améliorant l'efficacité des filtres à charbon actif²¹.

Le chlore libre est retrouvé sous trois états à l'équilibre dans l'eau : acide hypochloreux (HOCl), ion chlorure (Cl^-) et ion hypochlorite (ClO^-). Il est convenu de nommer « chlore résiduel libre », la somme d'acide hypochloreux et d'ion hypochlorite.

La dissolution du chlore gazeux dans l'eau s'écrit de la façon suivante :



Avec $K=4,0 \cdot 10^{-4} \text{mol}^2 \text{L}^{-2}$ à 25°C

Et en partant de l'hypochlorite, à bas pH, le chlore forme aussi de l'acide hypochloreux.



²¹ VOIR SECTION « CHARBON ACTIF »

Et l'acide hypochloreux, à partir d'un pH voisin de 6, se dissocie de lui-même dans l'eau de la façon suivante :



Avec pKa = 7,5 à 25°C

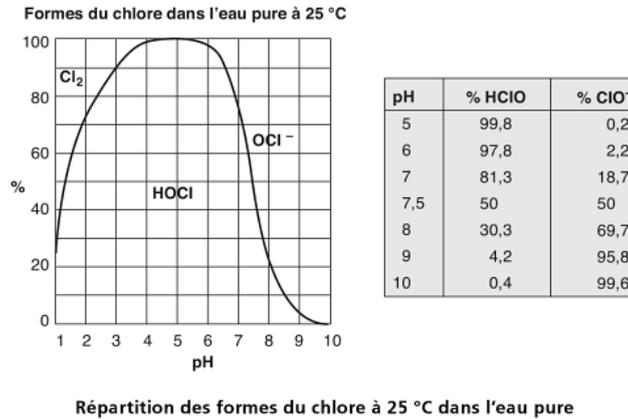


Image 56 : Répartition des formes du chlore à 25°C dans l'eau pure [154] page 616

D'après le schéma ci-dessus, la proportion d'Acide hypochloreux HOCl est présent à 99,8 % à pH 5, contre 50 % à pH 7,5 et compte seulement pour 4,2 % du chlore libre à pH 9. Or, l'acide hypochloreux a l'action biocide la plus efficace, car il est très oxydant et bactéricide, à l'inverse de l'ion hypochlorite qui est faiblement germicide. Il est donc logique que pour un $pH \leq 7$, l'effet désinfectant du chlore libre ne soit que meilleur.

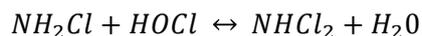
I.2. LE CHLORE RESIDUEL COMBINE

Lorsque l'on met de l'ammonium (ou des amines) en présence de chlore, on a la formation de « chlore combiné » : les chloramines. Ces chloramines peuvent être d'origine minérale, ou même organique (si le chlore vient agir sur des substances nitro-organiques). Si l'on continue d'augmenter la teneur en chlore, alors ces chloramines seront détruites et vont libérer de l'azote gazeux.

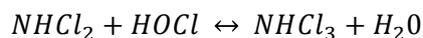
Par ajout de chlore sur un azote ammoniacal, il se produit une première formation de monochloramine (NH_2Cl) :



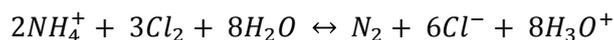
Puis la formation de dichloramine ($NHCl_2$)



Pour enfin obtenir une formation de trichloramine ($NHCl_3$) :

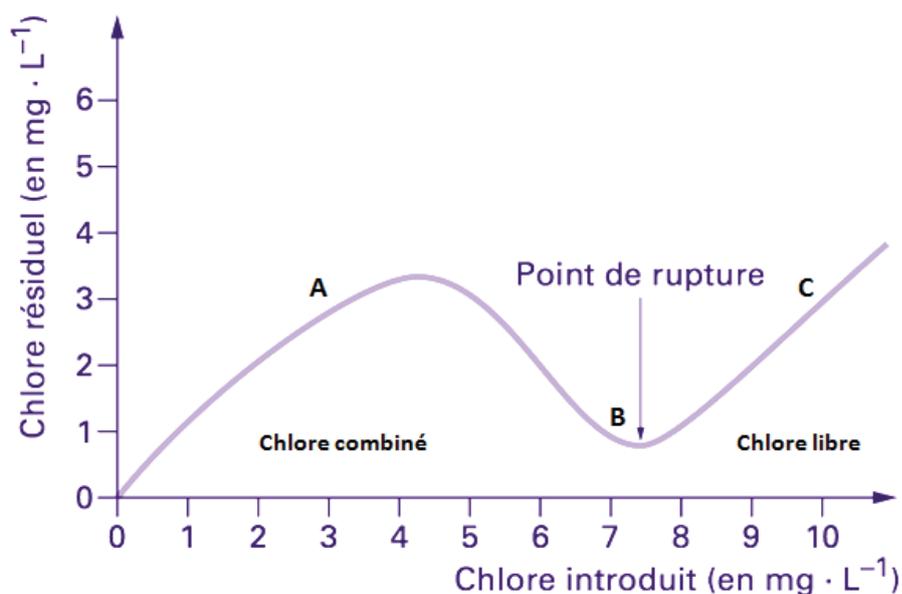


Si l'on continue à ajouter du chlore en excès alors, on obtient l'équation globale simplifiée suivante:



D'après cette dernière réaction, on remarque aisément que l'on consomme trois moles de chlores pour deux moles d'azote, nous amenant ainsi à un rapport molaire de Cl_2/NH_3-H^+ de 1,5 (et un rapport massique de 7,6 pour 1 ; voir schéma suivant). C'est sur cette dernière réaction que s'appuie la valeur théorique du « *break point* ».

Cette méthode consistant à éliminer les chloramines par un ajout d'une concentration élevée en chlore est dite de « chloration au point de rupture », et elle permet donc de purifier l'eau de l'ammoniaque et des matières organiques présentes en excès dans l'eau potable.



LEGENDE :

Zone A :
Formation des chloramines. (mono- di- et tri- chloramines)

Zone B :
« Break-point »

Zone C :
Présence (quasi) unique de Chlore-libre.

Image 57 : Courbe schématisant le point de rupture (*break-point*) inspiré de [155]

En conclusion, Il est ainsi nécessaire de connaître la concentration en chlore libre d'une eau et de contrôler son acidité, car cette forme est la plus germicide à un pH faible. De même qu'il faut atteindre le « *break point* » en ajoutant au moins 7,6 fois la dose d'azote en chlore pour détruire la quasi totalité des chloramines ; chloramines qui, chez les patients hémodialysés, peuvent entraîner des hémolyses. D'où la nécessité d'effectuer un pré-chloration et d'avoir un système de traitement d'eau doté de filtres à charbon actif capable d'éliminer les composés chlorés et de protéger les membranes de l'osmoseur qui y sont sensible [154] [155] [156].

IMPORTANCE DU FLUIDE DE DIALYSE :

L'hémodialyse est une technique très éprouvante pour le patient, mais permettant tout de même de le maintenir en vie malgré l'absence de l'organe vital qu'est le rein. L'élimination du surplus d'eau, des toxines urémiques, et les équilibres électrolytiques et acidobasiques, sont ainsi maintenus grâce à cette technique.

I. COMMENT EST PRODUIT LE LIQUIDE D'HEMODIALYSE ?

Le principal constituant de ce liquide est l'eau ; elle est traitée minutieusement à partir du réseau de distribution municipal. Ensuite viennent s'ajouter, par le concentré pour hémodialyse, de nombreux électrolytes (le sodium, le potassium, le chlore, le magnésium et le calcium), et finalement des bicarbonates (il n'y a pas d'autre tampon dans le dialysat). Idéalement, le liquide de dialyse ressemblerait en sa constitution à celle du plasma sanguin. Mais comme l'hémodialyse est discontinue, avec en moyenne trois séances de quatre heures par semaine, il est difficile d'utiliser les mêmes concentrations en électrolytes que celle du plasma afin de parvenir à une élimination correcte. C'est pourquoi le liquide de dialyse est si particulier [157].

Tableau 20 : Concentration en électrolytes et tampons dans les fluides de dialyse typiques, et dans le plasma sanguin (« Levels of electrolytes and buffers in typical dialysis fluids and in normal plasma ») [157].

Constituent	Bicarbonate dialysis fluid (mmol/L)	Acetate dialysis fluid (mmol/L)	Normal plasma level (mmol/L)
Sodium	137-144	132-145	136-145
Potassium	0-4	0-4	3,5-5,0
Calcium	1,25-2,0	1,5-2,0	2,2-2,6
Magnesium	0,25-1,0	0,5-1,0	0,8-1,2
Chloride	98-112	99-110	98-106
Acetate	2,5-10	31-45	<0,1
Bicarbonate	27-38	-	21-28
Glucose	0-11	0-11	4,2-6,4

II. LES SOLUTIONS CONCENTREES POUR HEMODIALYSE

Grands acteurs dans la préparation des solutions pour hémodialyse, au même titre que l'eau, les solutions concentrées pour hémodialyse se doivent de suivre une qualité rigoureuse. Bien que fabriquées industriellement et étant le dernier ajout à l'eau pour hémodialyse avant d'arriver au patient, la Pharmacopée Européenne (7^e édition) considère seulement qu'« il peut s'avérer nécessaire d'utiliser des solutions stériles ». En fait, la stérilité est un procédé délicat et difficile à mettre en œuvre, à cause d'une contamination microbienne extérieure possible lors d'un prélèvement. C'est pourquoi il est stipulé que la préparation de ces concentrés utilise « des techniques qui permettent d'obtenir des solutions dont l'éventuelle contamination microbienne est aussi faible que possible ». De plus, il est précisé qu'« au cours de la dilution et de l'emploi de ces solutions, des précautions sont prises pour éviter la contamination microbienne » [83] ; notion quelque peu vague, à nouveau, mais qui sous-entend la surveillance nécessaire d'un personnel médical spécialisé.

II.1. LES DIFFERENTES FORMULES DE SOLUTIONS CONCENTREES DE DIALYSE:

Ces concentrés sont stockés dans des récipients en verre ou en plastique. Il en existe trois catégories :

- avec acétates ou lactates ;
- acides ;
- sans tampon.

Tableau 21 : Récapitulatif des solutions concentrées pour hémodialyse d'après les tableaux 0128-1, 0128-2 et 0128-3 de la 7ème éd. de la Pharmacopée Européenne, monographie "Solutions pour Hémodialyse" [83]

Constituant	Solution concentrée avec acétates ou lactates (mmol/L)	Solution concentrée acides (mmol/L)	Solution concentrée sans tampon (mmol/L)
Sodium	130 - 145	80 - 110	130 - 145
Potassium	0 - 3,0	0 - 3,0	0 - 3,0
Calcium	0 - 2,0	0 - 2,0	0 - 2,0
Magnésium	0 - 1,2	0 - 1,2	0 - 1,2
Acétates ou lactates	32 - 45	-	-
Acide acétique	-	2,5 - 10	-
Chlorures	90 - 120	90 - 120	130 - 155
Glucose	0 - 12,0	0 - 12,0	0 - 12,0

Toutes ces solutions concentrées seront utilisées diluées avant l'emploi. Cependant, l'utilisation de concentrés acides nécessite un ajout extemporané de bicarbonates de sodium jusqu'à atteindre « une concentration finale maximale de 45 mmol/L » [83]. Pour prévenir un développement microbien dans une solution de bicarbonates, ce dernier est le plus souvent présent sous forme de poudre sèche et sa dissolution est réalisée extemporanément.

III. PASSAGE DU DIALYSAT VERS LE SANG

La qualité chimique et microbiologique des fluides de dialyse est d'autant plus importante qu'il est possible qu'un passage du dialysat se fasse vers le sang du patient. Ce phénomène appelé rétrofiltration (basé sur la convection) peut être aléatoire, ou au contraire calculé afin de compenser par exemple une perte liquidienne trop importante si le patient n'a pas de poids à perdre.

III.1.1. INVOLONTAIRE :

La rétrofiltration en hémodialyse s'observe avec toutes les membranes, mais surtout avec les membranes hautement perméables. Le volume rétrofiltré peut atteindre jusqu'à 3 L/heures. Le volume et la qualité du liquide injecté ne sont pas maîtrisés. Le maîtreur d'ultrafiltration favorise la rétrofiltration [71].

La géométrie du dialyseur influence la rétrofiltration puisque, selon la loi de Poiseuille, une augmentation du débit d'un fluide incompressible en régime laminaire, ou une diminution du diamètre de la fibre capillaire du dialyseur, augmentent la perte de charge et donc la rétrofiltration [158].

Loi de Poiseuille :

$$\Delta P = \frac{8 \cdot \eta \cdot L}{\pi \cdot R^4} \cdot \dot{Q}$$

ΔP = perte de charge, c'est à dire différence de pression entre les deux extrémités du dialyseur.

L = longueur du dialyseur

R = rayon du dialyseur

\dot{Q} = débit

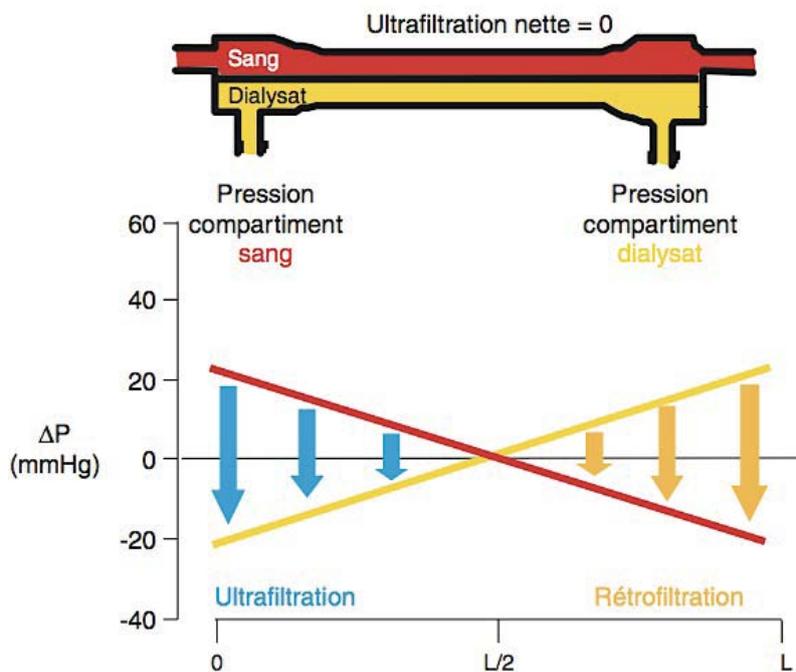


Image 58 : Les phénomènes d'ultrafiltration et de rétrofiltration aux points d'entrée et de sortie du dialyseur

Comme le présente le schéma précédent, le phénomène de rétrofiltration commence lorsque la pression transmembranaire du dialyseur est telle que la pression sanguine est inférieure à la pression du compartiment du dialysat. C'est à ce moment que se produit le passage liquidien et que le risque de contamination bactérienne du sang sont le plus important.

À l'inverse, l'ultrafiltration sanguine se fait lorsque la pression sanguine est supérieure à la pression exercée par le dialysat sur la membrane du dialyseur.

Ces phénomènes d'ultrafiltration et de rétrofiltration peuvent être maîtrisés et ils sont plus ou moins importants en fonction du dialyseur utilisé. Ainsi, théoriquement, plus le dialyseur présente une haute perméabilité, plus le débit d'ultrafiltration est important et en conséquence, plus le risque de rétrofiltration existe. Le point d'équilibre entre les deux phénomènes varie le long des fibres du dialyseur en fonction de la perméabilité membranaire et du taux net de filtration.

III.1.2. VOLONTAIRE : HDF EN LIGNE :

Dans le cadre de la technique d'hémodiafiltration (HDF) il y a une production « en ligne » d'une solution de substitution. Les volumes volontairement injectés peuvent atteindre 5L/h en mode post-dilution ou 15 L/h en mode pré-dilution. Dans cette situation le générateur de dialyse

« se comporte comme une petite unité autonome de production de solutions injectables préparées à partir de solutions concentrées (et de poudres) diluées par de grands volumes d'eau pour hémodialyse préparée extemporanément à partir de l'eau potable » A. Ragon [159]

Le volume et la qualité du liquide fabriqué à partir du dialysat afférent doivent être maîtrisés par le professionnel de santé en charge du système de traitement de l'eau.

UNE TECHNIQUE A PART : L'HEMODIALYSE QUOTIDIENNE A DOMICILE :

I. L'HEMODIALYSE QUOTIDIENNE :

L'hémodialyse quotidienne consiste concrètement à multiplier le nombre de séances hebdomadaires et à diviser leur durée par deux. On passe ainsi du schéma classique de trois séances de quatre à cinq heures par semaine, à un schéma de six séances de deux à deux heures et demie. [160]

Les avantages de l'hémodialyse quotidienne sont notables :

- Meilleur contrôle de la pression artérielle du patient avec :
 - o arrêt complet de traitement médicamenteux antihypertenseurs [161] ;
 - o diminution du volume extracellulaire et de l'hypertrophie ventriculaire gauche [162] [163]
- Amélioration de l'hématocrite avec une diminution des injections d'érythropoïétines ;
- Amélioration de l'état général du patient avec :
 - o amélioration de l'état nutritionnel [164] ;
 - o diminution des symptômes de fatigue suivant les séances d'hémodialyse [165]
- Meilleure qualité de vie [166], et meilleur contrôle de la maladie par le patient :
 - o Le schéma des six séances de deux heures est souvent plus compatible avec une activité professionnelle [160].

Il serait bon de mettre à profit les nombreux atouts de cette technique de dialyse quotidienne, notamment pour le traitement des malades présentant des complications multiples, chez qui l'équilibre souhaité avec le schéma classique des trois séances d'hémodialyse par semaine est difficile à atteindre. Cette technique a l'inconvénient d'être plus onéreuse, avec une augmentation de la consommation hebdomadaire des consommables²² (matériel à usage unique) et une augmentation du temps hebdomadaire attribué à chaque patient [167].

II. L'HEMODIALYSE A DOMICILE :

En 1967 est née, grâce à Jean Hamburger, l'AURA (Association pour l'Utilisation du Rein Artificiel dans la région parisienne). Cette association propose à l'époque aux patients : l'installation de leur équipement, une formation à la dialyse à domicile et un suivi médical.

Malgré le développement des associations de patients dialysés à domicile cette pratique est en déclin depuis la fin des années 1980, en raison de la multiplication des centres de traitement (centres dit « allégés », centres d'autodialyse »), de l'amélioration des transports vers ces centres, mais également en raison de l'espace du domicile des patients pouvant être dédié à la dialyse qui se fait de plus en plus

²² Les consommables sont : les dialyseurs, les poches de sérum physiologique, les sets de soin, les lignes spécifiques au générateur de dialyse, les aiguilles, les cartouches de bicarbonate, les compresses...

étroit. L'âge des patients et l'augmentation des comorbidités lors de la prise en charge explique également que la présence d'infirmières au cours des séances d'hémodialyse est de plus en plus nécessaire. C'est aussi à cause de ces contraintes que la dialyse péritonéale se développe aux dépens de l'hémodialyse à domicile, car plus facile à mettre en œuvre.

L'hémodialyse à domicile a montré de meilleurs résultats en terme de survie, de qualité de vie et de réhabilitation socioprofessionnelle des patients [167], [168]. De plus, le temps dépensé dans les trajets vers les centres de dialyse se retrouve converti en temps supplémentaire pour l'hémodialyse à domicile.

III. LES TECHNIQUES D'HEMODIALYSE QUOTIDIENNE A DOMICILE :

III.1. A HAUT DEBIT :

La technique actuellement la plus utilisée est celle de l'hémodialyse quotidienne à haut débit de dialysat (≥ 500 mL/mn). En citant le professeur Thierry Petitclerc :

« Elle consiste à laisser inchangés, d'une part, le matériel consommable (lignes, dialyseur, concentrés de dialyse) ou non (moniteur de dialyse, traitement de l'eau) et, d'autre part, les paramètres de la séance (débits de sang et de dialysat). » [160]

En revanche, cette technique a un inconvénient majeur : le traitement de l'eau. Il est de la responsabilité du pharmacien en charge du traitement de l'eau de dialyse d'assurer la qualité et l'efficacité de celui-ci. De plus, il faut un technicien qui effectue régulièrement des prélèvements au niveau des osmoseurs et qui assure un entretien fréquent de l'appareil.

III.2. A BAS DEBIT

L'hémodialyse quotidienne à bas débit de dialysat (< 200 mL/mn) est la dernière technique en date. Elle se fait avec un tampon au lactate, un dialyseur haute perméabilité et un débit sanguin de 400 à 500 mL/mn. Le « bas débit de dialysat » permet de diminuer la consommation de liquide. À la manière des moniteurs de DPA²³, la machine utilise :

« une vingtaine de litres par jour de liquide de dialyse stérile et apyrogène livré en poches d'environ 5 L, ce qui évite la nécessité d'un traitement d'eau » [160]

²³ DPA : Dialyse péritonéale automatisée.

III.2.1. LES AVANCEES TECHNOLOGIQUES

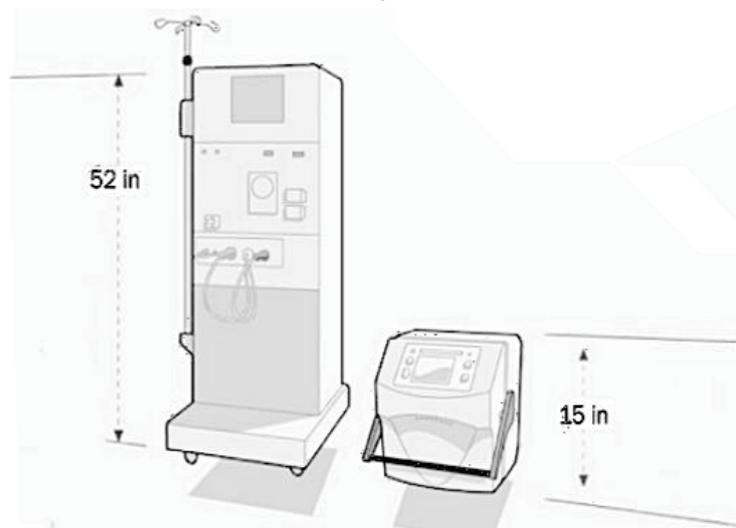


Image 59 L'avenir des générateurs de dialyse –aujourd'hui (à gauche) et demain (à droite) [169]

Récemment, de nouvelles technologies dites « nomades » ont fait leur apparition. Il s'agit entre autres des systèmes : « System One® » proposé par la société américaine NxStage (en partenariat avec Théradiol), « S³® » proposé par Physidia, « SelfCare+® » de la société Quanta, et d'un nouveau produit Baxter en cours de développement. Ces machines dédiées à l'hémodialyse à domicile reposent sur des principes différents, mais elles ont l'avantage d'être portatives, ce qui permettrait au patient de se dialyser ou il le souhaite, voire même de voyager.

Les moniteurs d'hémodialyse proposés par les concurrents Physidia et NxStage permettent de s'affranchir de toute installation hydraulique grâce à l'utilisation de poches de dialysat stérile de fabrication pharmaceutique. Leur faible débit permet de n'utiliser que 20 L de dialysat par séance quotidienne de deux heures.

Tableau 22 : Exemple de formulations de poches de dialysat proposé par NxStage [170]

Constituants (mEq/L)	RFP-204	RFP-207	RFP-209
Lactate	40	45	45
Bicarbonate	0	0	0
Potassium	1	1	2
Sodium	140	140	140
Calcium	3	3	3
Magnesium	1	1	1
Chloride	105	100	101
Glucose (mg/dL)	100	100	100
Osmolarité (mOsmol/L)	294	294	297
NB : « Products meet or exceed AAMI, USP and European Pharmacopeia standards. They are terminally sterilized and pyrogen-free (<0.25 EU/mL) »			

À la manière des poches utilisées en dialyse péritonéale, les poches de dialysat présentent deux compartiments séparant les électrolytes de la solution tampon, afin de ne pas dénaturer le glucose.



Image 60 : Moniteur d'hémodialyse quotidienne proposé par Physidia



Image 61 : Moniteur pour Hémodialyse quotidienne proposé par NxStage

Les deux autres systèmes nécessitent l'utilisation d'un traitement de l'eau afin d'assurer une fabrication extemporanée du dialysat. L'originalité du dialyseur bas débit proposé par Baxter est qu'il possède son propre dispositif de traitement de l'eau, mais nécessite cependant une désinfection complète du circuit après chaque utilisation, ce qui n'est pas le cas du moniteur « SelfCare+® » qui utilise un circuit de dialysat jetable (à l'instar des systèmes à poches de dialysat stérile).



Image 62 : Prototype du générateur pour hémodialyse à domicile avec traitement de l'eau intégré proposé par Baxter



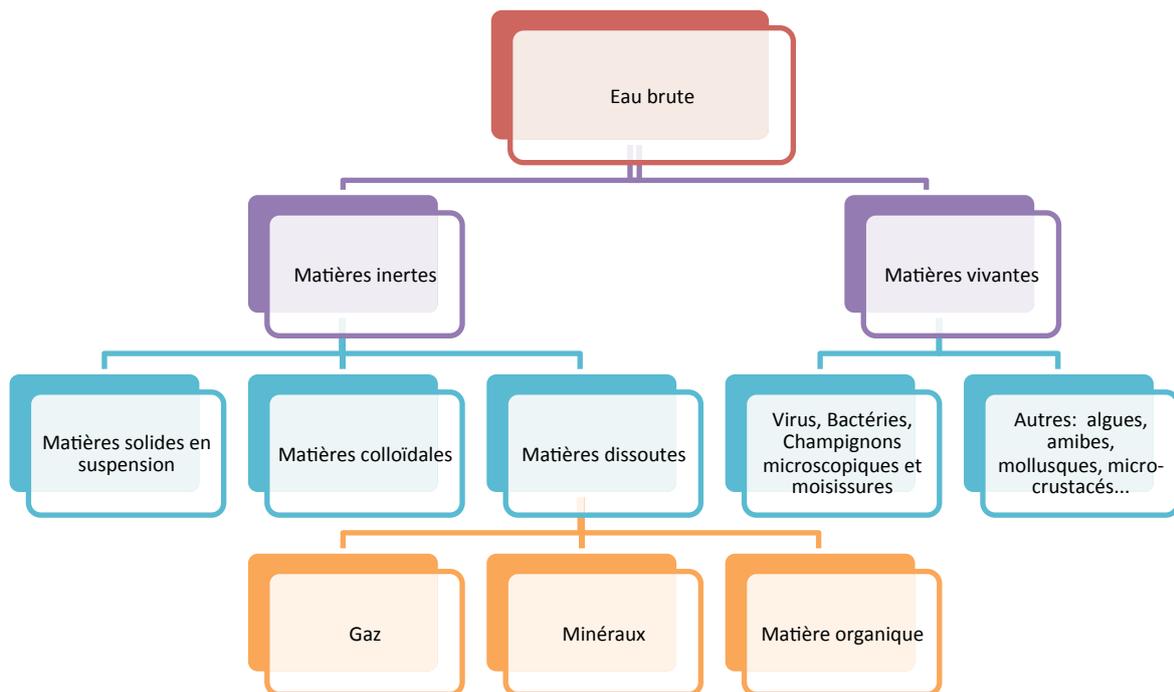
*Image 63 : Système "SelfCare+" proposé par Quanta
(l'image à droite laisse apparaître le circuit dialysat jetable)- source Olivier Vuibert*

L'hémodialyse quotidienne à bas débit pourrait être l'avenir des unités d'autodialyse, car elle ne nécessite pas l'installation de traitement d'eau et reste une alternative confortable à la dialyse péritonéale.

TRAITEMENT DE L'EAU POUR HEMODIALYSE

I. UNE MEME BASE : L'EAU DE DISTRIBUTION

Avant d'être le médicament stérile et apyrogène qu'est l'eau utilisée en dialyse, l'eau provenant du réseau de distribution qui arrive à nous est, plus ou moins, en fonction de la situation géographique et du traitement d'eau local, chargée en matières inertes et en matières vivantes. Ceux-ci lui confèrent un goût, une coloration ou une odeur particulière.



La balance ionique de l'eau veut qu'il y ait autant de cations que d'anions. En pratique, l'eau contient des cations (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} , Na^+ , K^+), et des anions (Cl^- , SO_4^{2-} , CO_3^{2-} ...) qui la rendent électriquement neutre. Les ions alcalino-terreux (calcium et magnésium) sont responsables de la dureté de l'eau ; celle-ci s'exprime en TH : « titre hydrotimétrique » (ou degré hydrotimétrique). En France ²⁴, l'unité de la dureté de l'eau est le degré français (° fr). 1° fr est équivalent à 10 mg/L de calcaire (CaCO_3) [171] Par ailleurs, les concentrations en ions calciums et magnésiums sont proportionnelles : 1° fr = 4 mg/L de Ca^{2+} = 2,4 mg/L de Mg^{2+} .

$$\text{TH} = \text{TH calcique} + \text{TH magnésien}$$

Ce TH peut être évalué par complexométrie, en utilisant par exemple de l'EDTA (Acide ÉthylèneDiamineTétra-acétique) en présence de noir d'eriochrome T (NET) à pH 10 [172].

²⁴ NB : Dans les pays anglo-saxons, la dureté de l'eau s'exprime en Clark (Clark US aux États-Unis et Clark UK en Grande-Bretagne). L'unité de volume de référence dans ces pays n'est pas le litre mais le gallon.

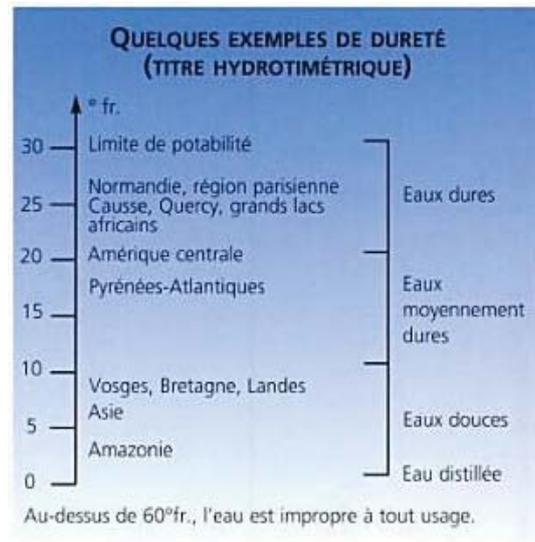


Image 64 : Exemples de dureté de l'eau [173]

Une eau de dureté nulle ne contient aucun sels de calcium ou de magnésium ; c'est le cas de l'eau distillée. La dureté d'une eau dépend des terrains traversés par la source ; plus elle a un TH élevé, plus le terrain est fait de roches calcaires et magnésiennes [173].

Les eaux dures contiennent beaucoup de calcium et de magnésium. Par élévation de la température, elles produisent du tartre (CaCO_3), qui peut aboutir à une obturation des canalisations. C'est pourquoi il est important d'adapter son traitement des eaux de dialyse en fonction de la situation géographique du centre.

II. CIRCUIT DU TRAITEMENT DE L'EAU POUR HEMODIALYSE :

Le circuit basique de production d'eau pour hémodialyse est généralement subdivisé comme ceci :

1) Prétraitement :

- Préfiltration :
 - Filtre à sable
 - Microfiltres à $10\mu\text{m}$ - $5\mu\text{m}$
- Adoucissement de l'eau
- Filtre à Charbon Actif
- Filtration :
 - Microfiltres à $1\mu\text{m}$

2) Traitement :

- Osmoseur :
 - Osmose inverse

3) Distribution

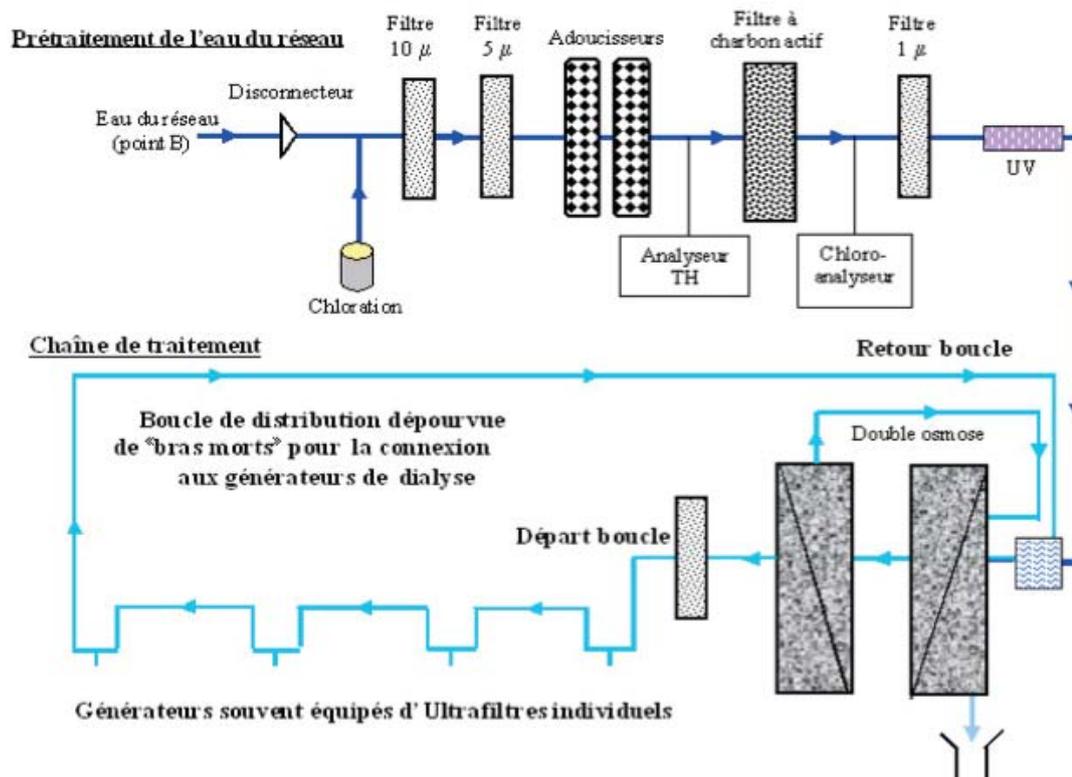


Image 65 : Schéma d'un dispositif de traitement d'eau type pour centre d'hémodialyse, par A. Ragon [174]

Avant même le prétraitement se trouve le disconnecteur (« clapet anti-retour »). Ce système empêche l'eau qui est entrée dans l'hôpital de retourner dans le réseau de distribution municipal en cas de chute de pression en amont du réseau. Et il empêche, en partie, l'introduction de contaminants pouvant s'accumuler dans les filtres vers l'eau du réseau en amont (hospitalier et municipal).

II.1. LE PRETRAITEMENT (PREFILTRATION)

Le prétraitement permet d'amener l'eau de distribution à une qualité la rendant compatible aux processus d'osmose et de désionisation.

Tableau 23 : Fourchette moyenne de la qualité d'eau prétraitée avant l'osmose inverse, source Fresenius Water Technology

Qualité d'eau prétraité avant l'osmose	
Pression minimale	3 bars
Pression maximale	6 bars
Température	5 à 35°C
Température idéale	10 à 20°C
Dureté	<2° TH
Fer	<0,1 mg/L
Turbidité	<1 JTU
TDS (matières dissoutes)	<1500 mg/L de NaCl
Fouling index (pouvoir colmatant)	<3
Chlore	<0,1 mg/L
pH	2 à 11

Il est très important pour le pharmacien responsable du traitement de l'eau du centre de dialyse de connaître la qualité de l'eau à traiter, car celle-ci varie au cours des saisons.

II.1.1. FILTRATION

Les filtres ont pour but d'enlever les impuretés de taille supérieure à la taille des pores. Plusieurs catégories de filtres existent, classés par la taille minimale de particules pouvant être retenues. La taille des molécules au-dessus de laquelle la membrane filtrante se retrouve entièrement imperméable est appelée seuil de coupure de la membrane (« *cut-off* »).

Les filtres à sable ou à anthracite effectuent une première filtration grossière. Ils épurent ainsi l'eau des particules les plus grosses, avec un seuil de coupure de 50 μm en moyenne. Ils sont utilisés en prétraitement pour enlever les grosses particules pouvant colmater les autres systèmes filtrant en aval.

Les microfiltres permettent de retenir des molécules de taille intermédiaire, avec un seuil de coupure de 10 à 0,1 μm . Ils permettent d'éliminer ainsi la plupart des bactéries pathogènes (la taille minimale : 0,2 μm), les kystes de protozoaires (*e. g.* Giardia, Cryptosporidium), et les molécules de taille moyenne (*i. e.* colloïdes et émulsions) n'ayant pas été éliminées par le pré-filtre à sable [155].

Les ultrafiltres sont des membranes microporeuses avec des pores de 0,1 μm minimum, permettant d'exclure des macromolécules organiques et les virus. Ce genre de filtre n'est utilisé en dialyse que pour produire des liquides de dialyse ultrapur, et ne sont pas utilisés en prétraitement. La méthode d'osmose inverse suffit par la suite à remplir ce rôle (voir « Osmose inverse ») [92].



Image 66 : Seuil de filtration en fonction des méthodes utilisées
(source : <http://s3.e-monsite.com/2011/02/04/480449305-png.png>)

Un problème qui reste cependant inhérent à toutes ces membranes filtrantes est le possible colmatage des filtres.

II.1.2. ADOUCISSEMENT :

L'adoucissement a pour but de diminuer fortement les concentrations de calcium et de magnésium qui peuvent être responsables, s'ils sont présents en trop forte quantité dans les eaux de dialyse, d'hypercalcémie (« *hard water syndrome* ») et d'hypermagnésémie [92].

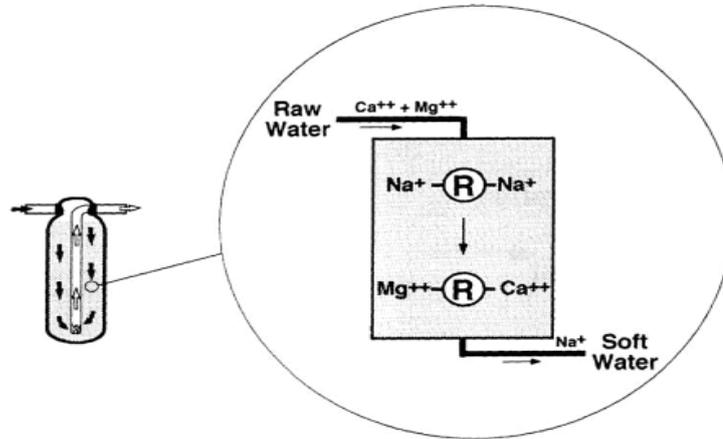
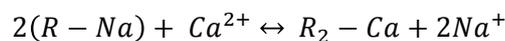


Image 67 : Adoucisseur (à gauche) et schématisation de son fonctionnement (à droite) [92]

Le but de l'adoucissement est de remplacer le calcium et le magnésium (qui contribuent à la dureté de l'eau) par un élément chimique équivalent : le sodium. On parle « d'adoucissement par permutation sodique ». Le principe est simple : plusieurs molécules de sodium se retrouvent fixées sur des billes de résines. Et quand les ions divalents passent sur cette résine, il se produit alors un échange au niveau de sa membrane. De cette manière :



De la gauche vers la droite, on a donc une phase d'adoucissement, avec une fixation de calcium divalent (ou de magnésium) et la libération de deux sodiums. De la droite vers la gauche, on a la phase de régénération de la résine. Quand la résine est saturée en ions divalents, il est nécessaire de la régénérer en la saturant de NaCl, pour déplacer l'équilibre de la réaction vers la gauche. Pour cela, on utilise de la saumure. Lors de la phase de régénération, l'eau qui sortira de la cuve ira directement aux égouts, car trop riche en magnésium et calcium.

Ainsi, à la suite de cette technique, l'alcalinité et la minéralisation globale de l'eau qui sort de l'adoucisseur reste la même qu'en amont. En effet, on aura autant de charges positives à l'entrée qu'à la sortie (2 Na⁺, contre 1 Mg⁺ ou 1 Ca⁺) [155].

Seulement, demeure toujours un problème de développement de bactéries au sein de la cuve, en raison de l'eau pouvant stagner dans celle-ci. Des cycles de régénération fréquents des cuves et des désinfections à l'eau de javel ou à l'acide peracétique peuvent pallier ce problème.

La présence d'auto-analyseurs de calcium s'avère nécessaire pour permettre le contrôle du bon fonctionnement de ces adoucisseurs [92].

II.1.3. FILTRE A CHARBON ACTIF

D'abord développé dans le traitement de l'eau pour améliorer les caractères organoleptiques, le filtre à charbon permet aussi de diminuer la concentration de chlore et de dérivés chlorés, comme les chloramines.

Le charbon actif est un solide microporeux de synthèse dont les caractéristiques physiques sont, à l'instar des autres adsorbants industriels, son volume poreux, sa distribution poreuse et sa surface spécifique. Il est fabriqué à partir de divers matériaux : charbon, noix de coco, tourbe, houille, schistes bitumeux, etc. Il est ensuite préparé via des techniques physiques ou chimiques très élaborées.

II.1.3.1. FABRICATION DU CHARBON ACTIF :

II.1.3.1.1. Phase de pyrolyse

En premier lieu, un séchage du matériau brut est réalisé, suivi d'une carbonisation sous atmosphère contrôlée à 500°C pendant 5 à 6 heures. Cette phase de pyrolyse consiste à éliminer les matières organiques volatiles emprisonnées dans le squelette carboné. Est alors créée, une première porosité avec une surface spécifique pouvant atteindre 10 m²/g.

II.1.3.1.2. Phase d'activation

Survient ensuite la phase d'activation, pouvant être chimique ou physique.

Le procédé physique a pour but de développer le système poreux grâce à la chaleur. Une étape d'activation à 1 000° C sous une atmosphère hautement contrôlée est réalisée en présence de dioxyde de carbone, d'oxygène ou de vapeur d'eau pendant dix à quarante-huit heures. Cette phase d'oxydation ménagée éliminera les substances goudroneuses accumulées au cours de la carbonisation, ce qui permet un élargissement du volume des pores primaires (« maxi-micropores » [175]) et la création d'une microporosité qui augmente considérablement la surface spécifique du matériau (600-1 500 m²/g).

Le procédé chimique d'activation consiste à ajouter des réactifs permettant la déshydratation et la réorganisation structurale du matériau. C'est un procédé de carbonisation utilisant des agents déshydratants, comme l'acide phosphorique ou le chlorure de zinc. La carbonisation et l'activation se font régulièrement en une seule étape, à une température de 500° C pendant six à vingt-quatre heures [155] [175] [176].

Souvent, une dernière étape d'ozonation confère au lit de charbon un effet de biofiltration, augmentant ainsi le rendement d'élimination des substances dissoutes indésirables [155].

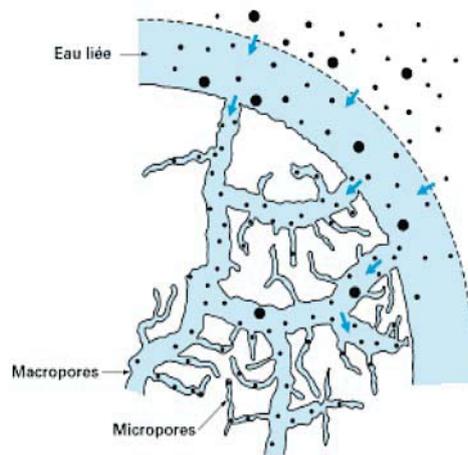


Image 68 : Les pores d'une particule de charbon actif [155]

II.1.3.2. CLASSIFICATION DE POROSITE :

La classification IUPAC définit trois catégories de pores :

- Micropores avec une largeur inférieure à 2 nm ;
- Mésopores avec une largeur comprise entre 2 et 50 nm ;
- Macropores avec une largeur excédant 50 nm [177].

Pour les procédés de traitement de l'eau, les charbons actifs utilisés ont un volume poreux généralement de 3 nm.

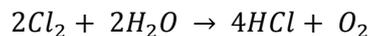
II.1.3.3. COMMENT ÇA MARCHE ?

Le phénomène d'adsorption du charbon actif est basé sur les liaisons physiques, de type liaisons de Van der Waals, et chimiques, avec les liaisons de valence et de covalence.

Le charbon actif est faiblement polaire, voire non polaire, contrairement aux autres solvants industriels. Cette caractéristique lui octroie alors une faible affinité pour l'eau. Sa surface spécifique, pouvant aller jusqu'à 3 000 m²/g, dote le charbon d'une grande capacité d'adsorption des produits non polaires, et cela même en présence d'eau [176].

II.1.3.4. LE MODE D'ACTION :

- Rôle de « catalyseur de déchloration » [155]:
 - o Le charbon actif permet après traitement au « break-point » d'effectuer la réaction suivante :



De la même manière en cas de contact avec des chloramines, il se produit un dégagement de diazote et une libération d'HCl.

Cette étape ne consomme pas le charbon actif.

- Rôle d'adsorbant :
 - o Les micropolluants présents dans l'eau iront occuper les sites d'adsorption du charbon actif. Il est nécessaire cependant de se renseigner auprès de son fournisseur, car à un certain seuil, les micropolluants ne sont plus retenus et il est nécessaire de remplacer (régénérer) le charbon actif saturé par un neuf.

II.1.3.5. INCONVENIENTS :

La prolifération bactérienne dans ces filtres à charbon est très importante (jusqu'à 10^8 bactéries par gramme de charbon actif), ce qui nécessite de placer en aval une filtration efficace pour parer à la migration bactérienne. De la même manière, des particules de charbon peuvent se détacher du filtre, appuyant l'utilisation d'un système de filtres par la suite pour protéger l'osmoseur.

II.1.4. AUTO-CONTROLEUR DES TENEURS EN CHLORE (CHLORO-ANALYSEURS) :

Il est nécessaire du fait de la « chloration au *break-point* » (qui a pour but de débarrasser l'eau du chlore combiné) de contrôler la concentration en « chlore total » afin de prévenir tout accident d'hémolyse pouvant être imputable aux chloramines.

De plus, les teneurs en ammoniacque des eaux de distribution varient en fonction des conditions climatologiques, pouvant induire des concentrations en chloramines élevées. Ceci justifie ainsi l'usage d'une sécurité annexe : les auto-contrôleurs de teneurs en chlore [178].

Tableau 24 : (Tiré du Tableau 8) Standards chimiques pour l'eau utilisée dans la préparation des fluides de dialyse [74] [83]

Contaminant	Concentration maximale (mg/mL ou ppm)	
	AAMI	Pharmacopée Européenne
Chloramines	0,1	-
Chlorures libre	0,5	50
Chlore total disponible	-	0,1

Les chloro-analyseurs effectuent de simples dosages colorimétriques, de manière automatique, en sortie des filtres à charbon (souvent en fin du prétraitement, bien avant que l'eau n'arrive au patient), afin de vérifier l'efficacité de ces derniers. L'indicateur coloré utilisé est le N,N-Diéthyl-paraphénylène diamine (DPD) ; il réagit à pH 6,2 à 6,5 avec le chlore pour donner un complexe coloré rouge [178].

Il existe deux types de méthodes permettant de mesurer la teneur en chlore (libre et combiné) : par titrage et par colorimétrie. Les deux permettent de mesurer indépendamment la concentration en chlore libre et total. Il suffit pour mesurer le taux de chloramine de les soustraire l'une à l'autre.

La méthode par titrage (DPD-FAS) se sert du sulfate d'ammonium ferrique (FAS) pour titrer la solution, en ajoutant du FAS jusqu'à ce que disparaisse la coloration. D'après Gordon (1992), cette technique a une limite de détection de 11-18 $\mu\text{g/L}$.

La méthode dite par colorimétrie (DPD-Colorimetric) nécessite un spectrophotomètre pour évaluer cette concentration en chlore. C'est cette méthode qui est utilisée dans les kits auto-contrôleurs, car plus sensible (seuil limite de détection : 4-10 $\mu\text{g/L}$) [179].

La teneur en chloramine des eaux du réseau de distribution étant très aléatoire, il semble primordial de surveiller la teneur en chlore.

III. TRAITEMENT

Après un prétraitement lourd comprenant bien souvent des préfiltrations (sur sable et microfiltres), une phase d'adoucissement en « duplex parallèle », une déchloration sur charbon actif, et enfin une filtration sur filtre à 1 µm, l'eau est enfin prête à subir la phase finale d'osmose inverse.

III.1. OSMOSE INVERSE

Cette technique est basée sur l'utilisation d'une membrane semi-perméable permettant l'exclusion de substances aussi petites que des ions monovalents, autorisant ainsi l'élimination de molécules d'un très faible poids moléculaire (300 Da), privant de ce fait l'eau de la plupart des sels et du reste de matière organique (99 % des bactéries) encore présente.

III.1.1. PRINCIPE :

Une pompe de surpression va produire une pression au moins deux fois supérieure à la pression osmotique, et permettre le passage de l'eau vers le compartiment le moins concentré. On a ainsi passage de l'eau prétraitée en amont, au travers d'une membrane semi-perméable, à une pression de 10 à 80 bars (Tableau 26). L'eau sortant de l'osmoseur est appelée « perméat », le surplus concentré sera rejeté aux égouts.

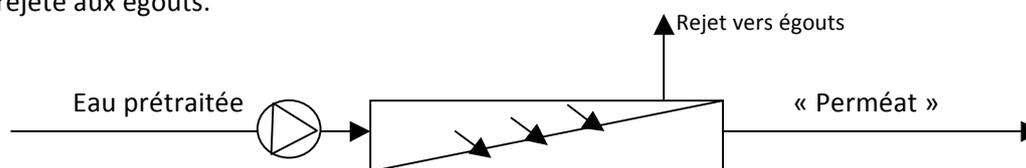


Image 69 : Principe de l'osmose inverse

Les paramètres influençant la qualité de l'osmose sont la qualité de l'eau prétraitée, la température de celle-ci et la pression appliquée par la pompe.

Pour suivre la qualité de l'eau ainsi produite par osmose, on dispose d'un conductimètre, capable de détecter d'infimes traces de salinité.

III.2. LA BI-OSMOSE INVERSE :

Un double étage d'osmose inverse est plus efficace pour piéger la totalité des ions. Ce montage consiste à mettre deux osmoseurs en série.

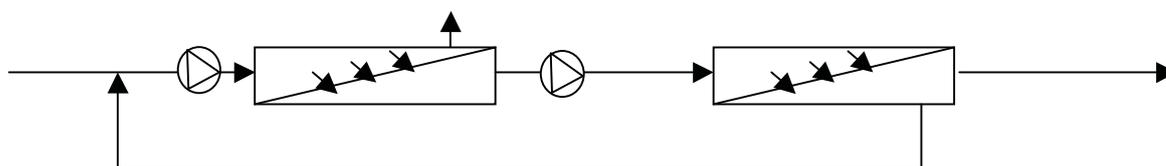


Image 70 : Schéma de Bi-Osmose inverse

Afin de distribuer des quantités aussi importantes d'eau au réseau de distribution des unités de dialyse et de conserver la qualité physico-chimique et bactériologique de cette eau pour hémodialyse, il est nécessaire d'utiliser des osmoseurs aussi grands que coûteux. On pourrait penser à stocker l'eau traitée dans des cuves. Mais en raison du développement bactérien possible, ce procédé est à éviter, car bien trop dangereux.

Les performances de l'osmoseur sont mesurées en suivant la résistivité de l'eau qui en sort. Plus une eau est chargée en ions, plus elle sera conductrice de l'électricité, alors qu'une eau pure présente une forte résistance face à un courant électrique. On estime la qualité d'une eau osmosée par son taux de rejet (Rejection %), qui est calculé à partir des conductivités de l'eau qui alimente l'osmoseur et du perméat qui en ressort (c'est-à-dire l'eau osmosée) (7.3.7 dans [85]).

$$\text{Taux de Rejet} = \frac{\text{Conductivité de l' eau d' alimentation} - \text{Conductivité du perméat}}{\text{Conductivité de l' eau d' alimentation}} \times 100$$

$$\text{Taux de Rejet} = \left[1 - \frac{\text{Conductivité du perméat}}{\text{Conductivité de l' eau d' alimentation}} \right] \times 100$$

III.3. DEIONISATION :

III.3.1. LA DEIONISATION « SIMPLE »

La déionisation permet d'éliminer les ions inorganiques dissous dans l'eau grâce à une alternance de résines échangeuses de cations et de résines échangeuses d'anions. Les cations dissous (Ca^+ , Na^+ , Al^+ , Mg^+ ...) passant à proximité de la résine échangeuse de cations seront échangés par des ions H^+ . Puis cette eau appauvrie en cations passera dans une résine échangeuse d'anions, au sein de laquelle les anions dissous (Cl^- , SO_4^{2-}) seront échangés par des ions OH^- . Ce genre de résines est régénéré en utilisant de l'acide chlorhydrique, puis de la soude ou de l'eau de javel.

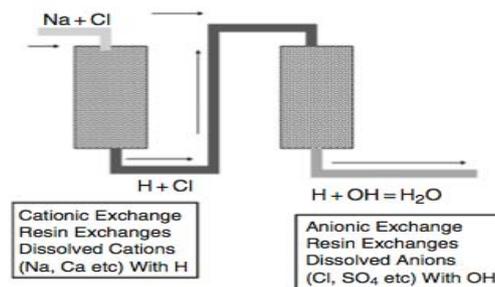


Image 71 : Schématisation de la déionisation [180]

La déionisation est efficace pour éliminer les ions inorganiques, mais pas les composés organiques, de plus ce genre de résines peut être le lieu de contamination bactérienne. En pratique cette technique de déionisation qui nécessite des régénérations par des acides et des bases ne sont plus utilisées.

III.3.2. L'ELECTRODEIONISATION (ELECTRODIALYSE) OU EDI

L'électrodialyse est un procédé d'électrolyse combiné à un jeu de membranes de dialyses anioniques et cationiques placées entre une anode et une cathode. On se sert de la propriété de migration qu'ont les ions chargés à travers un champ électrique.

L'électrodéionisation permet d'obtenir une eau de bien meilleure qualité qu'avec un traitement par déionisation. La technique de déionisation utilise un procédé chimique pour l'élimination des ions et se situe en amont d'un osmoseur. L'électrodéionisation ou EDI utilise un procédé électrique pour l'élimination des ions et se situe en aval d'un osmoseur.

L'électrodialyse utilisée en complément de l'osmose inverse, permet d'obtenir une eau de haute qualité sans adjonction de produits chimiques [181].

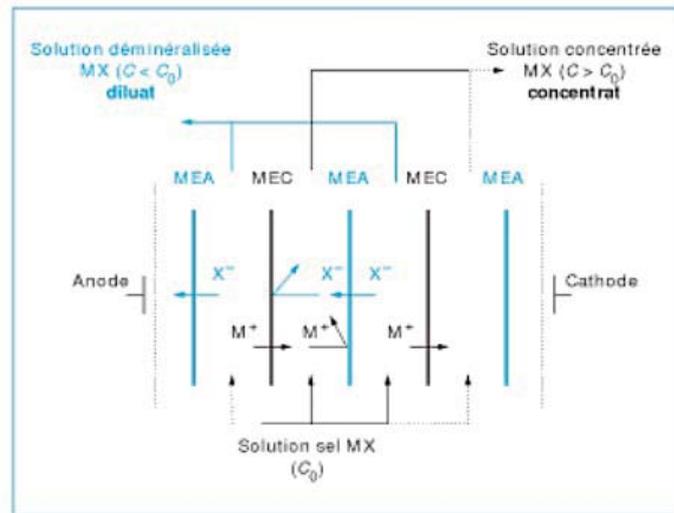


Image 72 : Représentation schématique d'une Electrodialyse conventionnelle à deux compartiments, d'après [181]

D'après le schéma ci-dessus, on remarque la présence de plusieurs faces : « MEA » et « MEC ». La face « MEA » est une membrane échangeuse d'anions, et la face « MEC » une membrane échangeuse de cations. Le motif de base est une alternance de « MEA » et de « MEC », combiné à un champ électrique. Si l'on considère une eau riche en sels MX (M^+ ; X^-), les cations M^+ auront tendance naturellement à migrer vers la cathode (-), et les anions vers l'anode(+). En migrant, les cations pourront traverser les « MEC », mais seront stoppés par les « MEA », et les anions de la même manière traverseront les « MEA » et seront stoppés par les « MEC ». On se retrouve ainsi avec des compartiments riches en sels donnant un « concentrat » qui sera alors éliminé, et un autre compartiment à teneur faible en sels, donnant un « diluat » qui sera conservé. Le « diluat » constitue alors l'eau déionisée [181].

De la même manière il se produit une dissociation de l'eau en OH^- et en H^+ , qui permettra de régénérer continuellement les résines.

La norme ISO 23500 précise que tout système de déionisation doit être accompagné de moniteurs de résistivité (ou de conductivité) munis d'alarme visuelle et sonore (section 7.3.8 de [85]). Ces alarmes doivent avoir une sensibilité minimale de $1M\Omega.cm$ (soit $1\mu S/cm$). Si la résistivité de l'eau testée à la sortie du déioniseur est inférieure au seuil de sensibilité ($1M\Omega.cm$), alors elle ne doit pas être utilisée pour la dialyse.

La conductivité s'exprime en Siemens par centimètres: $\mu S/cm$. La résistivité est l'inverse de la conductivité et elle s'exprime en Ohms par centimètres : $\Omega.cm$ (ou $M\Omega.cm$).

Ainsi:

$$1 \Omega.cm = \frac{1\,000\,000}{1 \mu S/cm} \quad \text{soit } 1 M\Omega.cm = \frac{1}{1 \mu S/cm}$$

Communément, la limite de la conductivité de l'eau potable en France est fixée à $< 4 \mu S/cm$ [182].

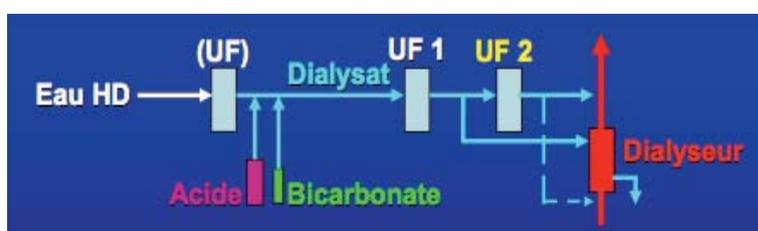
La déionisation normale permet d'obtenir une eau d'une résistivité $> 1 M\Omega.cm$. L'électrodéionisation permet quant à elle d'obtenir une eau de très grande qualité, avec une résistivité d'au moins $20 M\Omega.cm$ [180].

IV. TRAITEMENT PAR ULTRAVIOLETS (UV)

Les ultraviolets sont une manière efficace de tuer tous les types de bactéries. Leur efficacité dépend du temps d'exposition (et donc du débit de l'eau) et du degré de pénétrance des rayons UV. Émis à 256 nm et à une dose d'au moins 15 mW.S/cm², les rayons UV ont leur place dans la production d'eau ultra pure. Cependant, les lampes UV ont l'inconvénient d'augmenter les taux de lipopolysaccharides (LPS) et les fragments bactériens en détruisant les bactéries. Ce système de traitement de l'eau n'est pas conseillé par les normes AFNOR NF S93-315 et ISO 23500:2011. Il peut cependant être utilisé en complément d'un traitement de l'eau efficace, et devrait être toujours suivi d'un système d'ultrafiltration afin de récupérer les débris bactériens [180].

V. ULTRAFILTRATION DANS LES GENERATEURS DE DIALYSE :

Certains générateurs d'hémodialyse proposent une dernière sécurité pour assurer la qualité de l'eau pour hémodialyse. Ce dernier verrou est constitué par des ultrafiltres servant à une production « en ligne » du dialysat. En subissant cette ultime étape, le dialysat pourra être alors utilisé comme liquide de substitution et / ou d'amorçage, de restitution et de compensation.



Légende :

- **UF1** : ultrafiltre désinfectable et réutilisable
- **UF2** : peut être soit stérile à usage unique en première ligne d'injection, soit désinfectable et réutilisable intégré au générateur.

Image 73 : Place des Ultrafiltre en fin de traitement de l'eau. (D'après A. Ragon)

Ces ultrafiltres doivent être situés à proximité du dialyseur pour être le plus efficace possible. La norme ISO 23500:2011 considère ces « filtres rétenteurs d'endotoxines » (B.2.9 Endotoxin-retentive filter) comme faisant partie du dispositif de dialyse.

Le graphique ci-dessous montre les taux d'endotoxines pouvant être retrouvés dans tous les points du traitement de l'eau, en partant de l'eau courante (*raw water*), en passant par l'adoucisseur (*softener*) et le charbon activé (*activated carbon filter*) au niveau duquel la croissance bactérienne augmente considérablement, produisant ainsi de plus grandes quantités de débris bactériens. On remarque que c'est l'osmose inverse (R.O.) qui vient à bout de quasiment toute la charge microbienne de l'eau. Et c'est au niveau de la boucle de distribution (*recircul.loop*) que les taux d'endotoxines augmentent. Ce phénomène est dû à la formation de « biofilms » au sein des canalisations.

Les bactéries ayant résisté aux étapes précédentes vont adhérer à une surface, se multiplier et produire une matrice de polysaccharides. Cette dernière les protège de la plupart des agents antibactériens et permet aux bactéries de se développer jusqu'à devenir macroscopiques. Une dernière étape survient alors : c'est la « phase planctonique », qui se produit en cas de stress. Les bactéries migrent alors vers un autre point d'attache.

Enfin, comme le montre le profil de la contamination bactérienne de l'eau au cours de son traitement, l'ultrafiltration du dialysat final est le seul moyen actuel de s'assurer d'une qualité optimale de l'eau.

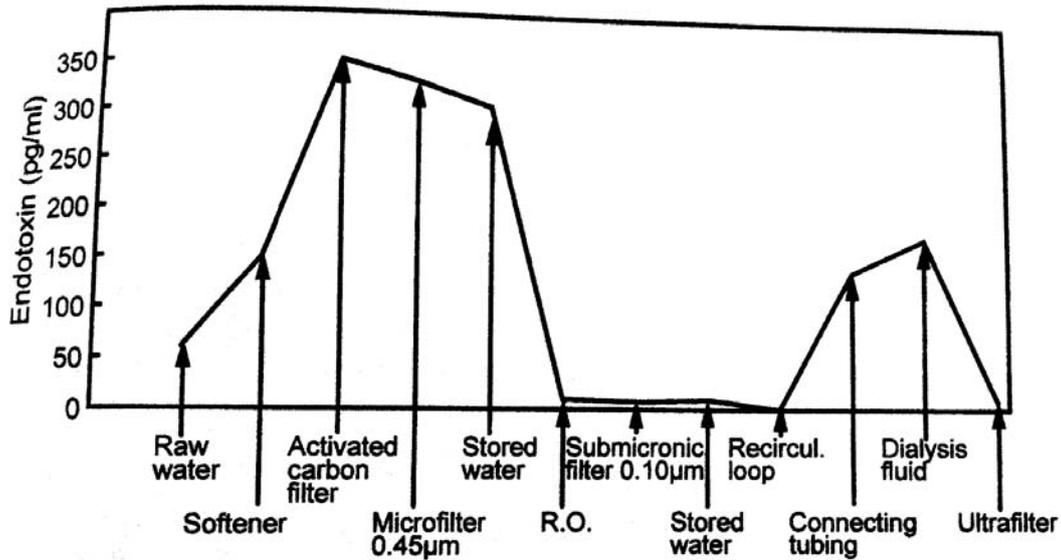


Image 74 : Profil de la concentration en endotoxines retrouvée en chaque point du traitement d'eau. [74]

Le tableau ci-dessous détaille les spécificités des membrane en fonction du procédé de filtration choisi.

Tableau 25 : Spécificités des différentes membranes, et techniques de filtration (Tableau de P. Mouchet [155])

Type de Membrane	Perméables à l'eau				Imperméables à l'eau		
	Microporeuses		Semi-perméables		Perm-sélectives		De dégazage
Types de séparation	Filtration (=tamisage)		Osmose (dissolution-diffusion de l'eau)		Dialyse ionique (dissolution-diffusion des ions)		Perméation gazeuse
Force motrice	Pression : 0,5 à 5 bar	Pression : 0,5 à 5 bar	Pression : 5 à 10 bar	Pression : 10 à 80 bar	Différence de potentiel chimique	Différence de potentiel électrique	Vide partiel
Matériaux les plus fins sur lesquels s'exerce le pouvoir de séparation	Colloïdes, bactéries	Macro-molécules organiques, virus	Ions divalent (+50% des monovalents)	Ions monovalents	Ions monovalents	Ions monovalents	Gaz dissous, matières volatiles
Nom du procédé	Micro Filtration (MF)	Ultra Filtration (UF)	Nano Filtration (NF)	Osmose Inverse (OI-RO)	Dialyse	Electrodialyse	Dégazage sur membrane
Seuil de coupure -Taille - Dalton	0,1-1µm	5nm-0,1µm 1 000 à 300 000	1 à 5 nm 300-400		0,1 à 1 nm Environ 100		

Et le tableau suivant récapitule l'ensemble des bénéfices et des inconvénients des différents systèmes du traitement de l'eau.

Tableau 26 : Bénéfices et inconvénients des différents acteurs du traitement de l'eau (Inspiré de[180])

Technique	Bénéfices	Inconvénients
Adoucisseurs	<ul style="list-style-type: none"> - Efficace pour éliminer les ions calcium et magnésium - Peu coûteux - Facile à régénérer 	<ul style="list-style-type: none"> - Inefficace pour éliminer les autres contaminants - Difficile à désinfecter - Régénérations fréquentes - Une résine fatiguée n'est plus efficace (passage de Ca^{2+} et Mg^{2+}) - Nid à bactéries
Charbon actif	<ul style="list-style-type: none"> - Efficace pour éliminer les contaminants organiques et les chloramines - Peu coûteux 	<ul style="list-style-type: none"> - Sa capacité d'adsorption n'est pas sans limite, elle peut avoir des fuites. - Nid à bactéries - Difficile à désinfecter - Libère de fines particules de charbon pouvant endommager la suite du circuit de traitement.
Déionisation La déionisation se situe en amont de l'osmoseur alors que l'électrodéionisation ne traite que de l'eau osmosée déjà fortement déionisée)	<ul style="list-style-type: none"> - Efficace pour éliminer les ions dissous - Maintenance de faible coût - Facile à régénérer 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût très élevé (dans le cas d'un électrodéioniseur) - Libère des particules (si résines) - Usure : si les résines ou membranes sont trop usées, elle est inefficace. - Possible prolifération bactérienne.
Osmoseur	<ul style="list-style-type: none"> - Elimine presque tous les ions dissous - Elimine presque tous les microorganismes 	<ul style="list-style-type: none"> - La durée de vie de la membrane dépend de la qualité de l'eau. - Membrane fragile (pH, taux de chlore, désinfectants inadaptés peuvent la détruire) - Nécessite un prétraitement de l'eau. - Consomme beaucoup d'eau.
Ultraviolets	<ul style="list-style-type: none"> - Activité germicide efficace (fonction du temps d'exposition, et de la pénétrance des UVs) 	<ul style="list-style-type: none"> - Production de débris bactériens (LPS, endotoxines) nécessitant la mise en place d'un système de filtration en aval. - Durée de vie limitée
Ultrafiltration du générateur	<ul style="list-style-type: none"> - Moyen sûr d'avoir une qualité optimale de fluide dialyse. - Certains peuvent être désinfectés et réutilisés 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas encore sur tous les générateurs de dialyse - Certains sont à usage unique donc : « consommable » onéreux

VI. SUIVI DU TRAITEMENT DE L'EAU ET MAITRISE DE LA PROLIFERATION BACTERIENNE :

Le seul moyen d'éviter une catastrophe sanitaire liée au dialysat dans les unités de dialyse est de s'assurer du suivi et du maintien de la qualité de l'eau. Chaque centre de dialyse doit s'organiser afin d'avoir un traitement optimal des fluides de dialyse qui garantisse en permanence une qualité optimale.

VI.1.LE SUIVI

Les principales aires à surveiller sont celles qui ont été développées précédemment et qui présentent une source possible de contamination (voir Image 74 sur le profil endotoxinique). Il s'agit donc : des adoucisseurs, des filtres à charbons actifs, de l'osmoseur, des filtres...

VI.1.1.LES ADOUCISSEURS :

La fréquence de contrôle des adoucisseurs devrait être basée sur la dureté de l'eau du réseau municipal et sur la capacité de l'adoucisseur. De plus, afin de veiller à maintenir l'intégrité des membranes de l'osmoseur, il est nécessaire de prendre en compte le manuel d'entretien de celui-ci. Par conséquent, la mesure de la dureté totale de l'eau devrait être vérifiée au moins une fois par jour et ne devrait pas excéder 1 ppm par la méthode à l'EDTA.

Il est également nécessaire de vérifier la pression de l'eau avant et après l'adoucisseur pour détecter une « perte de charge » synonyme de « colmatage » du filtre. Si la différence de pression entre les deux sites est supérieure à 10 PSI, il est nécessaire de rincer et de nettoyer l'adoucisseur (il peut être bouché). De plus, il faut s'assurer d'avoir toujours à disposition un baril plein de saumure (et un minuteur) à côté de l'adoucisseur, afin de le régénérer (et de savoir quand le régénérer) [85] [180].

VI.1.2.LES FILTRES A CHARBON ACTIF :

Il est nécessaire de surveiller les taux de chlore et de chloramines à l'aide de chloro-analyseurs. Les taux ne doivent pas excéder 0,1 mg/L au total. Ce test est effectué à l'aide de N,N-diéthyl-p-phenylènediamine (DPD) [85].

Il faut s'assurer qu'il n'y a pas de chute de pression de part et d'autre du filtre à charbon. S'il y a une différence de plus de 10 PSI, il faut procéder à un nettoyage (ou changement) du filtre [180].

VI.1.3.L'OSMOSEUR :

L'osmoseur doit être régulièrement rincé afin de prévenir le colmatage avec les débris pouvant s'accumuler à la surface de la membrane d'osmose. Généralement, les osmoseurs sont équipés de programmes d'autonettoyage. Il est nécessaire de vérifier régulièrement les pressions et les débits de part et d'autre de l'osmoseur, qui témoigneront de l'efficacité et de la durée de vie de la membrane. Une chute de pression signe un colmatage de la membrane [74] [85] [180].

VI.1.4.LE DEIONISEUR

Il est nécessaire de vérifier les pressions de part et d'autre de l'appareil (une différence > 10 PSI signe un colmatage), ainsi que la résistivité de l'eau qui est produite par le déioniseur (> 1MΩ.cm).

VI.1.5.LES FILTRES

L'état des filtres peut être vérifié par la pression de part et d'autre du système. Une chute de pression signe un colmatage des filtres.

VI.1.6. LES APPAREILS AUXILIAIRES

Le suivi de l'intégrité de l'ensemble des appareils utilisés dans le système de traitement de l'eau est primordial (valve anti-reflux, chloro-analyseurs, générateurs de dialyse).

Il est nécessaire également de suivre le pH du dialysat. La norme AFNOR NF S93-315 stipule que le dialysat tamponné doit avoir un pH compris entre 6,9 et 7,6, alors que le pH d'un dialysat sans tampon ne doit pas être inférieur à 5. La norme ISO 23500:2011 précise une fourchette plus large, avec un pH de 6,9 à 8 pour les dialysats tamponnés.

La température du dialysat doit être comprise entre 34 et 40° C.

VI.1.7. LA FREQUENCE DU SUIVI

Le tableau ci-dessous, issu des recommandations de la « Circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 2000-337 du 20 juin 2000 relative à la diffusion d'un guide pour la production d'eau pour l'hémodialyse des patients insuffisants rénaux », récapitule le programme de suivi minimal requis en fonction de la taille de l'unité de dialyse. Il prend en compte le suivi de l'ensemble des appareils de traitement de l'eau, les paramètres de la Pharmacopée Européenne, ainsi que les situations exceptionnelles.

Tableau 27 : Programme minimal annuel de contrôle des installations de traitement de l'eau en fonction du nombre de séances qu'elles assurent par an, d'après [153]

ANALYSES	NOMBRE DE SÉANCES ASSURÉES CHAQUE ANNÉE par l'installation de traitement (1)			
	< 200	200 à 10 000	> 1 000 à 10 000	> 10 000
Conductivité, dureté ou calcium, nitrates, matières organiques, aluminium (2), bactériologie, endotoxines	1 fois/an	2 fois/an	4 fois/an	12 fois/an
Ensemble des paramètres indiqués par la pharmacopée européenne	-	-	1 fois/an	4 fois/an
Paramètres complémentaires : • selon ressource • selon fluctuations saisonnières	À déterminer selon le risque			
(1) Les limites de 200 séances/an à 1 000 séances/an correspondent, par exemple, pour la première, à une dialyse à domicile et pour la seconde à une petite unité d'autodialyse recevant peu de patients.				
(2) Analyse au moins trimestrielle quand l'eau utilisée pour produire l'eau de dilution contient naturellement de l'aluminium ou subit un traitement en ajoutant.				

VI.2.LA DESINFECTION :

Afin d'assurer sans cesse la même qualité d'eau de dialyse, il est nécessaire de procéder à des désinfections régulières de l'ensemble du réseau de distribution. Ceci permet d'empêcher la formation de biofilms où de limiter leur expansion s'ils sont déjà présents.

Il existe deux grandes catégories de désinfections :

- Physiques : chaleur, UV...
- Chimiques : oxydes, soude, ozone, chloration...

Certains centres de dialyse possèdent un système de désinfection par chloration dans le but de réduire le nombre d'organismes pathogènes. La désinfection chimique peut se faire grâce à des produits tels que l'hypochlorite de sodium, l'acide peracétique, le Na-DCC (dichloro-iso-cyanurate de sodium)...

Actuellement, la technique privilégiée est la désinfection par l'eau chaude osmosée à 90° C. L'osmoseur est branché en parallèle à une cuve chauffée qu'il va remplir tout au long de la journée d'eau osmosée. À la fin des séances de dialyse, la cuve d'eau remplie d'eau à 90° C va se vider et désinfecter toute la boucle (à l'hôpital de la Conception à Marseille, ce processus prend 5 h 30). Puis, une fois par semaine, l'eau chaude à 90°C permet de désinfecter également les membranes de l'osmoseur (30 minutes et 100 litres suffisent).

Une désinfection est effective seulement si elle réduit la charge bactérienne d'au moins 5 log₁₀. Une réduction d'un log₁₀ correspond à une réduction de la population bactérienne d'un facteur 10, soit un abattement de 90 %. Une diminution de 5 log₁₀ équivaut à diviser le nombre de bactéries par 100 000, soit une efficacité d'élimination de 99,999 %.

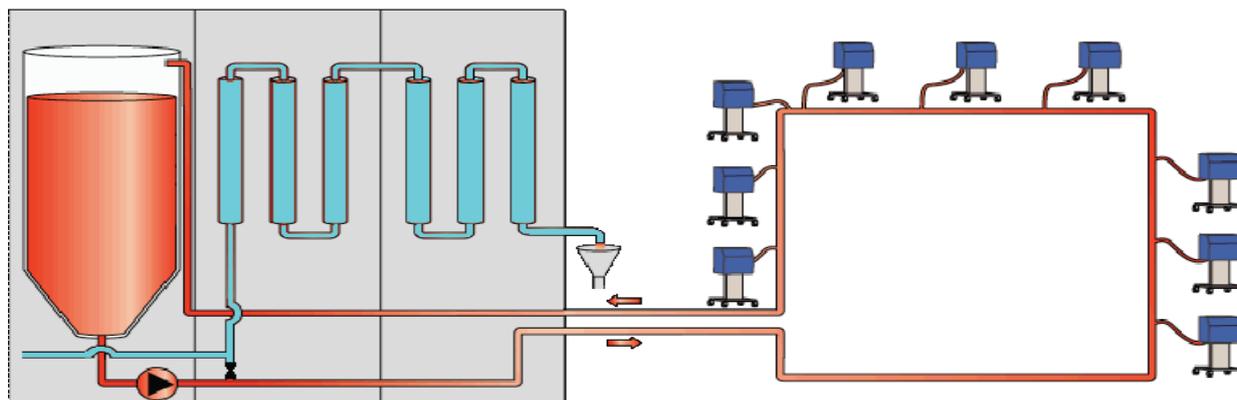


Image 75 : Schéma du circuit de désinfection par eau osmosée à 90°C de la boucle de dialyse. (D'après A. Ragon)

Via les travaux de Rolf Nystrand, la société Gambro développe un nouveau concept; Le concept A₀ de désinfection thermique, initialement traité dans la norme ISO 15883-1: 2006 intitulée « Laveurs désinfecteurs », est déjà depuis longtemps ancré dans les habitudes et pratiques germanophones et fait désormais son entrée au niveau européen. Le but de cette désinfection à chaleur humide est de garantir une « dose minimale désinfectante » en tout point de l'installation de production et de distribution de l'eau pour hémodialyse, en se calquant sur le concept de valeur stérilisatrice F₀.

La valeur stérilisatrice F_0 exprime une durée équivalente en minutes à une stérilisation à 121°C pour une souche bactérienne donnée. Par simple transposition, le concept A_0 exprime lui aussi une durée équivalente mais cette fois-ci en secondes et normalisée pour une stérilisation à 80°C.

Le concept A_0 suit la formule mathématique suivante [183]:

$$A_0 = \sum 10^{\frac{T-80}{Z}} \times \Delta t$$

A_0 = durée en secondes équivalente à 80°C

Z = « facteur d'inactivation thermique » qui correspond à l'élévation de température nécessaire pour inactiver de 90% la valeur D d'un microorganisme bien défini. Pour A_0 ; $Z=10^\circ\text{C}$ (si $Z \neq 10^\circ\text{C}$ alors on parle de « A »).

D = temps de réduction décimale nécessaire pour inactiver 90% de la population d'un microorganisme bien défini

Δt = durée de désinfection choisie en secondes

T = température de la charge (« temperature of the load »), avec $T \geq 65^\circ\text{C}$.

Afin d'assurer une désinfection complète du système il faut pouvoir éliminer 99,999% des espèces microbiennes présentes dans l'installation. Cependant chacune de ces espèces possède une résistance à la chaleur qui lui est propre (d'où l'intervention du facteur D).

Tableau 28 Exemple d'efficacité de désinfection en fonction du type de micro-organisme en fonction de la présence de biofilm [184]

Temps de réduction nécessaire à 85°C			
Micro-organismes faciles à éliminer			
<i>Pseudomonas</i> spp.- suspension		<i>Pseudomonas</i> spp. – biofilm	
1 log	1 minute	1 log	5 minutes
3 log	3 minutes	3 log	15 minutes
5 log	5 minutes	5 log	25 minutes
Micro-organismes moyennement faciles à éliminer			
<i>Flavobactérium</i> spp. - suspension		<i>Flavobactérium</i> spp. - biofilm	
1 log	2,15 minutes	1 log	10,75 minutes
3 log	6,45 minutes	3 log	32,25 minutes
5 log	1à 75 minutes	5 log	53,75 minutes
Micro-organismes difficiles à éliminer			
<i>Exophilia</i> spp. - suspension		<i>Exophilia</i> spp. - biofilm	
1 log	6 minutes	1 log	30 minutes
3 log	18 minutes	3 log	90 minutes
5 log	30 minutes	5 log	150 minutes

Il est ainsi préconisé d'effectuer une désinfection préventive journalière de la boucle d'eau osmosée, puis hebdomadaire des membranes de dialyse. La dose désinfectante A_0 recommandée afin de valider la désinfection thermique du circuit est de 12 000 unités de chaleur. Cette dose peut être atteinte à des températures et des durées de désinfection différentes.

Tableau 29 Correspondance entre température et durée de désinfection pour atteindre une dose désinfectante A° de 12000 unités

Température (°C)	Durée de la désinfection (min)
80	200
85	63,2
90	20
95	6,32

Une dose A₀ de 12 000 permet d'éliminer à plus de 5log₁₀ la plupart des micro-organismes (planctoniques et de surface) et seulement à plus de 2 log₁₀ les micro-organismes de surface les plus difficiles à éliminer (type *Exophilia spp.*). Les champignons microscopiques comme *Exophilia* ne se retrouvent que très rarement dans les systèmes de traitement de l'eau osmosée. Ainsi une désinfection à une température de 90°C pendant 20 minutes, permet d'atteindre l'objectif des 12 000 unités désinfectantes.

Grâce au concept A⁰, il est possible aujourd'hui d'appliquer de façon sûre la désinfection thermique des installations de traitement de l'eau de dialyse.

Cependant, il faut s'assurer que le circuit véhiculant l'eau pour hémodialyse supporte ce traitement ; c'est l'exemple des tuyaux en acier inoxydable qui peuvent subir le phénomène de « *rouging* ». La « peau » d'oxyde de chrome, qui recouvre la surface de l'acier inoxydable, peut, au contact d'une eau ultra pure dès 50° C, être attaquée. C'est le manque d'ions dans l'eau ultra pure qui est responsable de la dissolution du chrome (et du nickel) présent en surface, laissant apparaître les ions fer qui vont s'oxyder, ce qui donne cette coloration rouge aux tuyaux usés [185] [186].

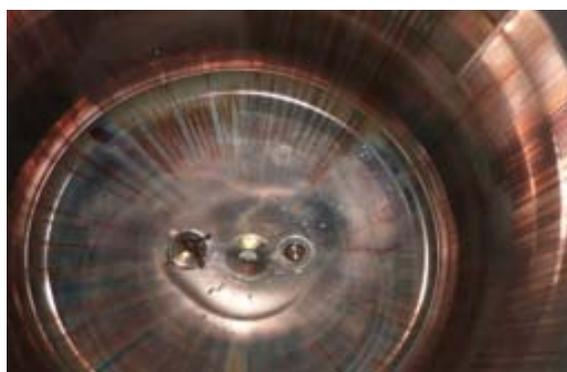


Image 76 : Phénomène de "rouging": Intérieur d'une cuve en inox altéré par de l'eau ultrapure [187].

Un autre procédé très utilisé par les industries pharmaceutiques, et qui fait son apparition dans les centres d'hémodialyse, est la désinfection par l'ozone. L'ozone produit par électrochimie ou à partir de l'air possède un pouvoir désinfectant très important, puisqu'il peut détruire toutes traces de virus et bactéries en moins de quatre minutes [188]. La limitation de l'emploi de l'ozone comme désinfectant pour une désinfection intégrale prenant en compte les générateurs de dialyse est liée aux trop fortes doses habituellement utilisées, qui peuvent détériorer des matériaux du générateur.

VII. EXIGENCES FINALES DE LA QUALITE DES FLUIDES DE DIALYSE

L'eau de distribution publique française est soumise à de nombreux critères fondés sur les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (arrêté ministériel du 11 janvier 2007 qui transpose en droit national la directive européenne 98/83/CE du 3 novembre 1998 [189]).

L'OMS a su développer en détail les valeurs de référence de la qualité de l'eau, ainsi que les effets physiopathologiques pouvant apparaître en cas de dépassement de ces valeurs seuil pour un individu qui consommerait cette eau à raison de deux litres d'eau par jour toute sa vie, fixant ainsi les limites de qualité, les méthodes d'obtention et les valeurs-guides de chaque paramètre.

Pour chaque paramètre il est fixé les limites de qualité, les méthodes d'obtention et les valeurs guides. La qualité de l'eau de dialyse, quant à elle, est plongée aujourd'hui dans un certain brouillard, rendant difficile sa gestion en cas de problème. Si le traitement et les membranes de dialyse permettent de retenir efficacement les molécules indésirables, ils peuvent, en cas de défaillance, les laisser franchir ces barrières. Le patient se retrouve alors en première ligne. Dans ce cas, peut-on estimer raisonnable de continuer la dialyse ?

Des recommandations sur les paramètres de qualité des eaux de dialyse furent rédigées par :

- La Pharmacopée Européenne
- L'Organisation Internationale de Standardisation (ISO)
- L'Association Française de Normalisation (AFNOR)
- L'AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation)

En France, l'eau pour hémodialyse se doit de répondre à l'ensemble de ces six prescriptions :

- Pharmacopée Européenne (dernière édition en cours)
- Directive DGS/DH/AFSSAPS n° 337 – 20 juin 2000
- Directive DGS/DH/AFSSAPS n° 311 – 7 juin 2000 révisée le 30 janvier 2007
- Circulaire DHOS/E4/AFSSAPS/DGS/2007/52 – 30 juin 2007
- Directive MDD93/42
- Norme AFNOR NF S93-315

De plus la norme AFNOR NF S93-315 a su regrouper l'ensemble des « exigences applicables aux fluides pour hémodialyse » et rédiger les recommandations permettant d'obtenir la qualité liquidienne exigée.

Il est ainsi préconisé d'utiliser la méthode LAL quantitative de la Pharmacopée Européenne pour la détection des endotoxines, et d'effectuer la recherche de bactéries sur un échantillon d'un volume minimal de 100 mL, une filtration sur une membrane à 0,45 µm, puis de mettre en culture cette membrane à 20-22° C pendant sept jours :

« sur un milieu pauvre en nutriment : R2A (Reasoner's Agar n°2) ou TGEA (Tryptone Glucose Extract Agar).»[84]

Tableau 30 : Qualité endotoxinique et microbiologique requise pour les fluides pour hémodialyse.

Niveau Exigé	
Hémodialyse conventionnelle	
Flore bactérienne à 22°C	<100 UFC/mL
Endotoxines	<0,25 UI/mL
Hémofiltration et hémodiafiltration en ligne	
Flore aérobie revivifiable à 22°C	<100 UFC/Litre
Endotoxines	<0,25 UI/mL

De même, il est souhaité de suivre les méthodes de dosage physico-chimique recommandées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 31 : Méthodes recommandées pour obtenir le dosage de chaque élément, tiré de la norme AFNOR NF S93-315 [84]

Elements	Méthode de dosage recommandée
Calcium	Absorption atomique – Flamme ou Photométrie de flamme
Chlorures	Colorimétrie
Potassium	Absorption atomique – Flamme ou Photométrie de flamme ou électrochimie
Sodium	Absorption atomique – Flamme ou Photométrie de flamme ou électrochimie
Bicarbonate	Potentiométrie
pH	Potentiométrie

Le pharmacien de l'établissement de santé se doit de respecter les textes en vigueur quant aux standards de qualité de l'eau et aux fréquences de contrôle de la qualité de l'eau pour hémodialyse, ceci afin d'assurer aux patients traités qu'ils ne mettront pas leur santé en danger lors d'un contact avec le dialysat.

Les conséquences cliniques d'une défaillance du système de traitement de l'eau et d'une négligence de la part des professionnels de santé responsables de celui-ci sont le thème de la partie suivante.

CONSEQUENCES CLINIQUES D'EAUX ET DE LIQUIDES DE DIALYSE DE FAIBLE QUALITE ?

La qualité de l'eau en hémodialyse est d'une importance capitale pour la santé du patient. Tout d'abord, car un patient hémodialysé est mis en contact chaque semaine avec plus de 400 litres d'eau, contre 15 litres chez un personne normo-rénale. Ensuite, parce que le système digestif, avec son ensemble complexe d'enzymes et de variations de pH, est bien plus efficace dans la protection contre les maladies infectieuses que ne l'est la membrane du dialyseur. Et enfin, un individu avec toute sa fonction rénale peut se protéger des contaminants présents dans l'eau en les éliminant, ce qui n'est pas le cas d'un patient hémodialysé.

Aujourd'hui, avec l'usage de dialyseurs de plus en plus perméables, les standards de la qualité sont de plus en plus élevés. Avec le temps, il a été possible d'associer le plus souvent les symptômes cliniques observés lors des séances de dialyse aux différentes accumulations de contaminants dans une eau de dialyse de faible qualité. Compte tenu de la quantité énorme d'eau à laquelle le patient hémodialysé est exposé, un dialysat de faible qualité peut avoir des conséquences cliniques redoutables. La majorité de ces contaminants peut être classée en deux catégories : contaminants d'origine bactérienne et contaminants d'origine chimique.

I. CONSEQUENCES CLINIQUES D'UNE CONTAMINATION D'ORIGINE BACTERIENNE :

Au cours de la séance d'hémodialyse, le système immunitaire du patient est soumis à rudes épreuves : les leucocytes se retrouvent stimulés par la membrane du dialyseur, les composants du circuit extracellulaire, le stress mécanique produit par les pompes, ou une contamination bactérienne [190]. La contamination bactérienne et endotoxinique des eaux de dialyse peut se révéler désastreuse pour la santé du patient.

Cette stimulation chronique du système immunitaire a des conséquences bien différentes à long terme et à court terme. C'est pourquoi il sera abordé dans un premier temps les manifestations aiguës, puis chroniques pouvant survenir après des mois ou des années d'hémodialyse.

I.1. MANIFESTATIONS AIGUËS

L'exemple type de pathologie aiguë pouvant apparaître lors d'une contamination du fluide de dialyse est la réaction pyrogénique, qu'il faut distinguer des autres réactions non liées à la contamination bactérienne (anaphylactoïdes ; « syndrome de la première fois »...).

Le « *first use syndrome* » est une théorie évoquée par Lowrie et Hakim en 1980, après l'utilisation de membranes de dialyseur en cellulose ou en cuprophane. À la suite de leurs réutilisations, on a remarqué une diminution des leucocytes et de la fraction sérique du complément. Ces observations ont mis en évidence la biocompatibilité des matériaux utilisés en hémodialyse [58].

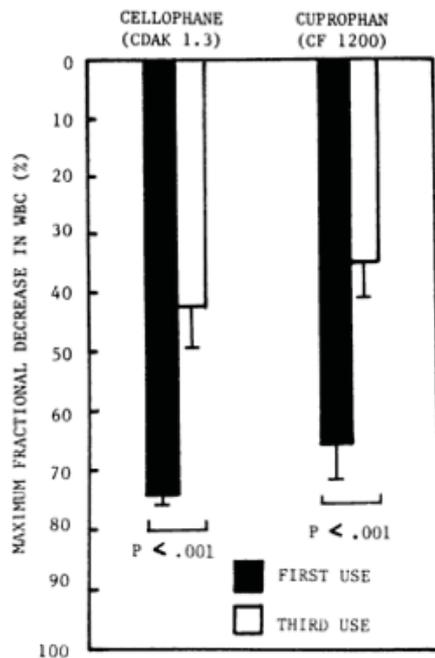


Figure 1. Fractional decrease in white blood cell count with new and reused hollow fiber dialyzers. Reproduced with permission from Lowrie and Hakim (38).

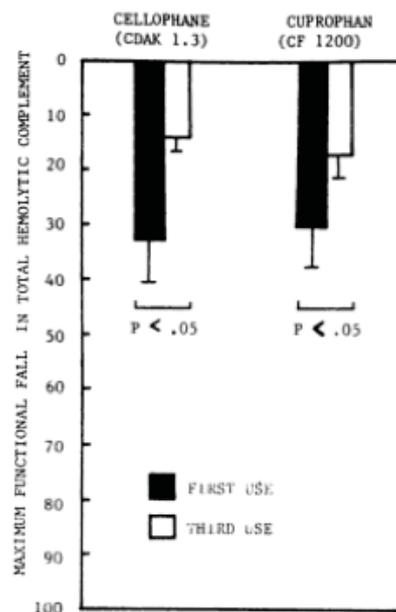


Figure 2. Fractional decrease in serum complement with new and reused hollow fiber dialyzers. Reproduced with permission from Lowrie and Hakim (38).

Image 77 : Le "First Use Syndrome": à gauche évolution du nombre de leucocytes après réutilisation des dialyseurs; à droite, cas de la fraction du complément [58]

Les réactions anaphylactoïdes peuvent s'observer lors de l'utilisation de matériaux inadaptés à la dialyse (ou même d'une stérilisation à l'oxyde d'éthylène). C'est un phénomène allergique rapide ne nécessitant pas les anticorps IgE [191]. Les symptômes apparaissent à la minute ou le sang traverse le dialyseur. Les manifestations cliniques sont diverses : rhinorrhée, urticaire, bronchospasme, flushs... [192].

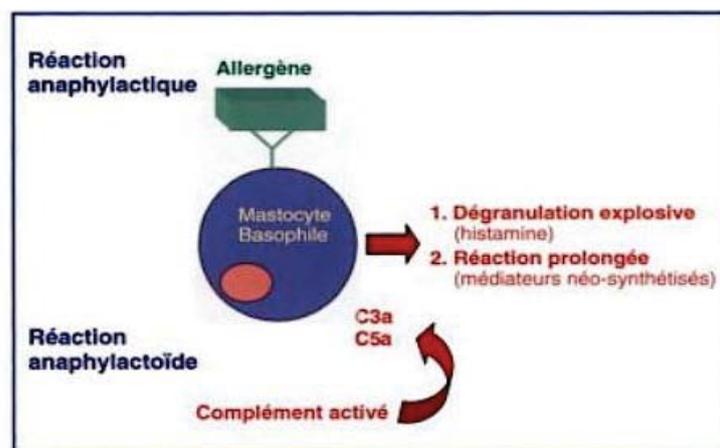


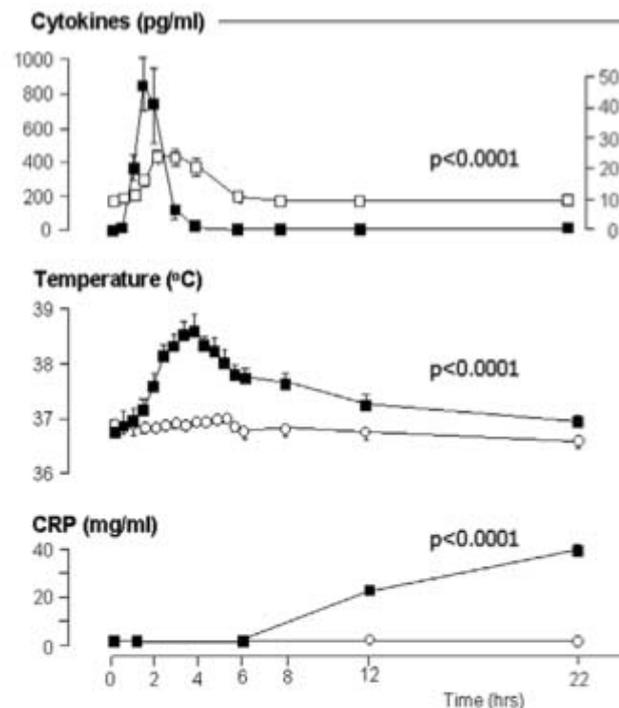
Image 78 Schématisation des réactions: anaphylactoïde ne nécessitant pas d'anticorps IgE, et anaphylactique nécessitant la reconnaissance de l'antigène par l'IgE [191]

Une réaction pyrogénique est une élévation de la température corporelle au delà de 37,8°C²⁵ chez un patient ne présentant pas de symptômes infectieux. Cette réaction peut être accompagnée de

²⁵ La température corporelle normale est comprise entre 36,1° C et 37,8° C.

nausées, vomissements, céphalées, myalgies et hypotension [72]. Elle est consécutive à la diffusion d'endotoxines au travers de la membrane de dialyse vers le sang. Les cultures sanguines ne révèlent généralement pas de présence bactérienne [193]. Ces phénomènes sont dus à des pyrogènes exogènes, tels que les endotoxines qui vont stimuler les cytokines inflammatoires.

Comme le montre le graphique suivant, l'administration IV d'endotoxines à des sujets volontaires sains provoque une libération de cytokines dans l'heure qui suit l'injection. La libération des cytokines est associée à l'élévation de température (en comparaison au groupe test représenté par des cercles vides) et de la protéine C réactive.



Changes in inflammatory parameters. Administration of endotoxin ($n = 8$; 2 ng/kg) resulted in a marked increase in tumour necrosis factor (TNF)- α (closed squares, left axis) and IL-1 β (open squares, right axis). In control individuals cytokine levels remained below the detection limit ($n = 8$; data not shown). Cytokine release was associated with fever and an increase in C-reactive protein (CRP; endotoxin group, closed squares; control group, open circles). Data are expressed as means \pm standard error of the mean. The P values in the figure refer to the difference between endotoxin and control groups as analyzed using analysis of variance with repeated measures over the complete curve.

Image 79 : Evolution des taux de cytokines (en haut), de la température (au milieu), et du taux de protéine C réactive (en bas), après injection d'endotoxines chez un sujet sain [194]

L'image suivante montre l'évolution distincte des cytokines inflammatoires (TNF, IL-6, IL-8) après injection d'endotoxines chez des sujets volontaires sains. On observe une élévation de ces facteurs seulement une heure après l'administration intra-veineuse de la toxine. Les pics respectifs apparaissent deux à trois heures après. Les patients sous ibuprofène (AINS) ou pentoxifylline (base xanthique vasodilatatrice) présentent des taux moins importants de TNF et d'IL-6 que le groupe ayant eu seulement l'injection d'endotoxines. Le taux d'IL-8 reste élevé dans tous les groupes ; c'est un marqueur plus sensible de l'inflammation que le TNF et l'IL-6 [195].

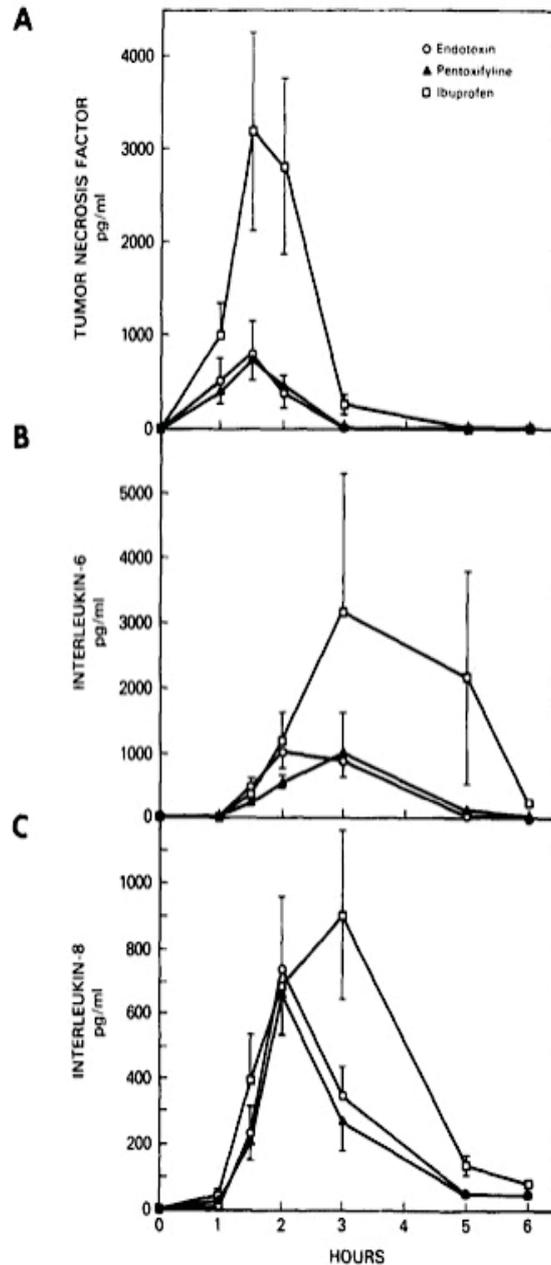


Figure 1. Cytokine response. Alterations in circulating immunoreactive TNF (A), IL-6 (B), and IL-8 (C) in normal humans given intravenous endotoxin alone, or given endotoxin after oral ibuprofen or oral pentoxifylline.

Image 80 : Taux de TNF (A), d'IL-6 (B) et d'IL-8 (C) en fonction du temps chez des sujets sains à qui on a injecté des endotoxines ; ou endotoxines avec ibuprofène ou pentoxifylline par VO [196]

Les IL-8 sont des cytokines produites par les cellules épithéliales après détection d'agents exogènes (bactériens ou chimiques), ils permettent le recrutement des polynucléaires neutrophiles au niveau du site d'infection.

Les IL-6 et le TNF sont tous deux impliqués dans la phase aiguë de l'inflammation. L'IL-6 joue un rôle majeur dans la régulation de l'inflammation, et dans le dialogue intercellulaire. Via la liaison à son récepteur, cette cytokine induit des phénomènes inflammatoires. Le TNF joue, quant à lui un rôle important dans la nécrose, l'apoptose cellulaire.

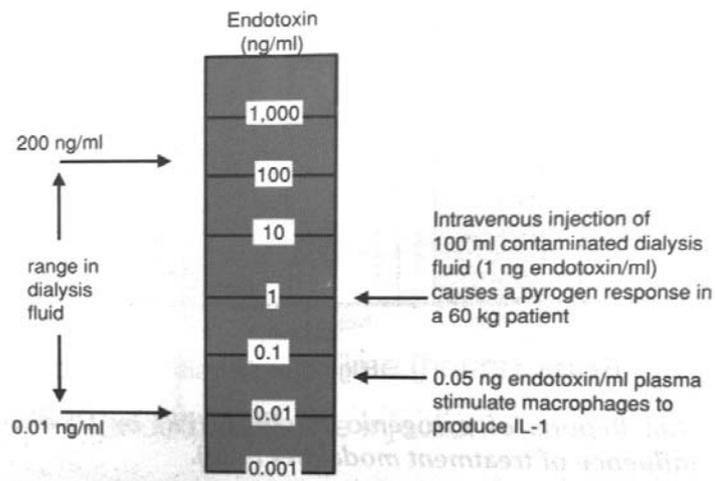
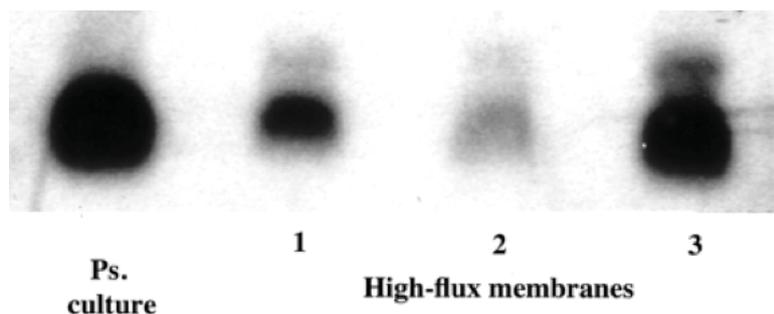


Image 81 : Taux d'endotoxines retrouvés dans des fluides de dialyse et les réactions biologiques à ces taux [74]

Il a été décrit qu'une injection intraveineuse de 100 mL d'un fluide de dialyse contaminé à raison de 1 ng d'endotoxine/mL suffisait à induire une réaction pyrogénique chez un patient de 60 kg [58]. De plus, les patients nouvellement dialysés (< 3 mois) présentent davantage d'épisodes de réactions fébriles, ce qui indique un caractère de résistance individuelle à la contamination endotoxinique [58].

Récemment, on a observé chez des patients une élévation des marqueurs de l'inflammation (IL-6 et protéine C réactive) alors que le dialysat était aux normes requises de qualité. En fait, même si le dialysat est traité par chloration afin d'éliminer et de prévenir la contamination bactérienne, il est possible de retrouver d'autres pyrogènes endogènes que les endotoxines. Ce sont des fragments d'ADN issus de bactéries : « BDNAs » (Bacterial-derived DNA fragments) [197]. Malheureusement, ces fragments d'ADN sont indétectables par la technique au lysat d'amoebocytes de limule, et ils peuvent passer à travers la membrane du dialyseur [198] [199].



Légende :

Avec à gauche: ADN de Pseudomonas filtré in vitro par un circuit d'hémodialyse, et en (1) (2) (3) échantillons de patients dialysés avec une membrane en (1) polysulfone, (2) hélixone, et (3) « diapes ».

Image 82 : Transfert par diffusion de "BDNAs" à travers les membranes de dialyseur à haut-flux.[198]

Les infections bactériennes observées chez les patients hémodialysés sont principalement des infections sur accès vasculaires et des bactériémies. Celles-ci constituent des indicateurs de la qualité des soins. Les bactériémies représentent la première cause de décès par infection, suivie par les infections des sites d'accès vasculaire. La répartition des origines des bactériémies est la suivante :

- 46,8 % : site d'accès vasculaire;
- 9,0 % : causes urinaires ;

- 7,2 % : causes pulmonaires ;
- 5,4 % : causes digestives ;
- 17,1 % : autres ;
- 14,4 % ; non identifiées.

De plus, l'organisme pathogène le plus fréquemment retrouvé lors d'une bactériémie est *Staphylococcus aureus* (près de 40 %). Cette infection n'est pas liée à une contamination de l'eau, puisque *Staphylococcus aureus* n'est pas retrouvé dans l'eau et qu'il est un commensal de l'homme. Les bactériémies liées à la contamination du dialysat sont un phénomène rare, principalement dues à la manipulation humaine [200].

I.2. MANIFESTATIONS CHRONIQUES :

Si les conséquences cliniques d'une contamination microbienne semblent évidentes, il est possible que les manifestations aiguës soient masquées tandis que les manifestations chroniques s'installent insidieusement. De plus, le patient insuffisant rénal est considéré comme ayant une « dysrégulation immunitaire » qui le rend donc plus vulnérable aux infections. La réponse immunitaire des lymphocytes T et lymphocytes B est significativement diminuée chez ces patients [94]. Cet état d'immunodéficience est associé à une surproduction de cytokines inflammatoires, pouvant à long terme être responsable de troubles chroniques. En effet, la libération de cytokines (IL-6) est responsable de l'induction de la libération d'autres facteurs. C'est le cas du marqueur le plus spécifique (100 %) de l'inflammation : la protéine C réactive (CRP) [201]. L'augmentation de ses taux dans le sang est associée à des troubles cardiovasculaires, de l'athérosclérose et serait prédictive d'une résistance à l'érythropoïétine²⁶ chez les patients hémodialysés [202] [203] [204]. Le dosage ultrasensible de la CRP est désormais une routine en Europe et au Japon, et des taux trop élevés de ce biomarqueur sont pronostiques d'une forte mortalité [205]. La valeur biologique usuelle retenue en protéine C réactive chez un individu sain est < 5 mg/L ; en pratique, on considère comme pathologique toute CRP > 10 mg/L [66]. Or, une valeur ≥ 3 mg/L constitue déjà un risque cardiovasculaire élevé pour un patient hémodialysé [206].

D'autre part, l'activation des monocytes à long terme induit une sécrétion d'autres cytokines : IL-1 et TNF- α , qui sont capables d'activer les ostéoblastes et de stimuler l'expression du gène codant pour la phospholipase A2 et la cyclooxygénase. En d'autres termes, ces cytokines vont contribuer au développement de plusieurs maladies osseuses et articulaires. De surcroît, l'interleukine 1 induit la synthèse hépatique de sérum amyloïde A, qui contribuerait au développement de l'amylose réactionnelle de type AA [207]. De plus, la mise en évidence d'IL-1 et TNF- α par coloration au niveau des biopsies osseuses de patients insuffisants rénaux signe une possible participation de ces cytokines au développement de l'amylose [208]. Cette maladie particulièrement handicapante se développe après plusieurs années de traitement par hémodialyse. Elle se manifeste par des arthralgies généralisées, des lésions osseuses péri-articulaires, des syndromes du canal carpien... Ces symptômes résultent de l'accumulation de plaques amyloïdes au niveau des membranes synoviales, des tendons et entre les disques intervertébraux.

²⁶ L'érythropoïétine (EPO) est une hormone synthétisée par les reins sains. La plupart des patients dialysés nécessitent une supplémentation en EPO, afin de pallier leur anémie.

I.2.1. L'AMYLOSE A β 2-MICROGLOBULINE

Le principal composant de ces dépôts amyloïdes est la β 2-microglobuline, qui est une protéine normalement éliminée par les tubules proximaux, et dont la production cellulaire est induite par les cytokines inflammatoires (voir Image 84). Cette protéine de 99 acides aminés, appartenant au complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1, existe sous deux formes :

- L'une à la surface des cellules nucléées (principalement sur les lymphocytes et monocytes). C'est là qu'elle constitue la chaîne légère de la molécule HLA de classe I. Elle permet alors la liaison à un antigène exogène, qui sera présenté aux lymphocytes T cytotoxiques, effecteurs de l'immunité.
- L'autre, libre dans les liquides biologique (sang, urines, liquide céphalorachidien).

Chez les insuffisants rénaux, la protéine sérique va s'accumuler et précipiter dans les tissus et former des fibrilles amyloïdes appelées « $A\beta$ 2M » responsables de « l'amylose associée à l'hémodialyse » (« *dialysis-related amyloidosis* »). Habituellement, la β 2-microglobuline ne forme pas de dépôt d'amylose en raison de sa faible concentration sérique. Chez le dialysé, cette concentration augmente, constituant ainsi les dépôts. La forme d'amylose « $A\beta$ 2M » est donc due à un précurseur protéique anormal par sa quantité et non par sa structure [209] [207], [210].

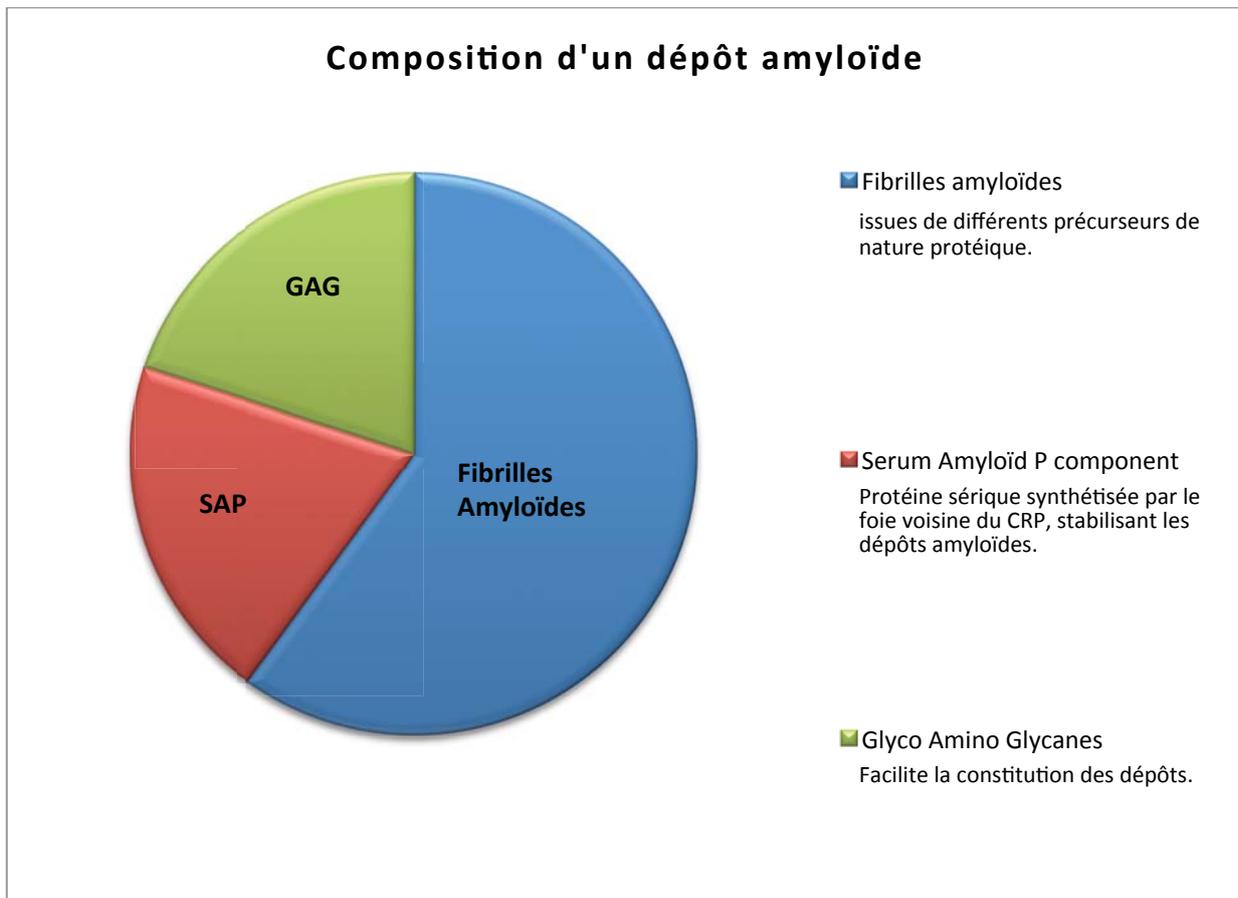


Image 83 : Schématisation de la composition d'un dépôt amyloïde. Adapté de [210]

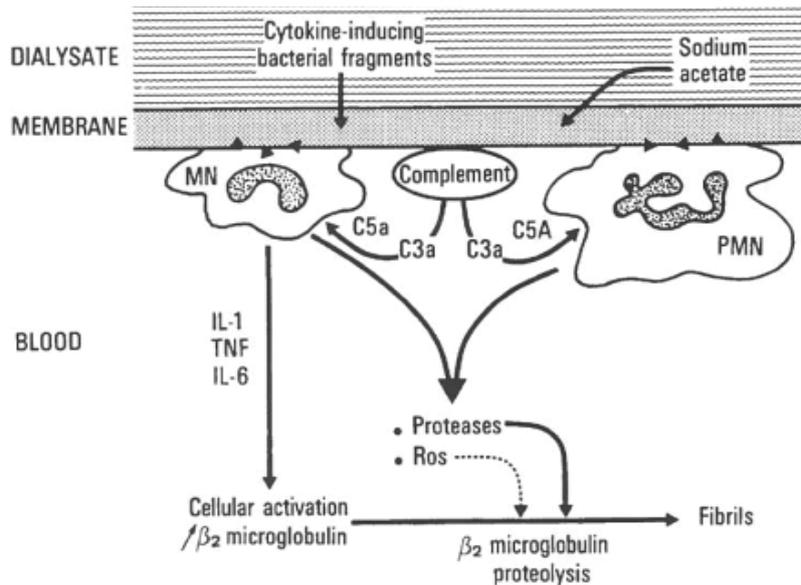


Figure 10. Dialysis-induced phagocyte activation in the generation of amyloid fibrils. Dialysate- and dialysis membrane-related factors contribute to activate polymorphonuclear neutrophils (PMN) and monocytes (MN) mainly via complement activated components leading to the generation of cytokines (IL-1, TNF and IL-6), proteases and reactive oxygen species (ROS) all of which might contribute to β_2 microglobulin release, lysis and aggregation.

Image 84 : Rôle de l'hémodialyse dans l'activation des phagocytes et de la formation de plaques amyloïdes.[211]

Le risque d'amylose augmente avec le nombre d'années passées en hémodialyse (> 8 ans) et touche les patients de plus de 40 ans [74] [212].

1.2.1.1. MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'AMYLOSE A β_2 -MICROGLOBULINE :

Les dépôts d'amylose associés à la dialyse sont généralement confinés dans le système locomoteur. La région de l'articulation sterno-claviculaire a été identifiée, en 1990, par l'équipe de J. Zingraff, comme étant la plus affectée par les dépôts de β_2 -microglobuline [213]. Mais le syndrome du canal carpien est habituellement la première manifestation clinique de l'amylose à β_2 -microglobuline. Ce syndrome, responsable de douleurs et de paresthésies de la main, résulte d'une compression du nerf médian lorsqu'il traverse le canal carpien au niveau du poignet. L'examen clinique met en évidence un gonflement et une diminution de la motilité articulaire.



Image 85 : Extension maximale d'une main "amylosée" d'un patient de 44 ans hémodialysé depuis plus de 20 ans [58]

La prédominance féminine du syndrome du canal carpien vient à disparaître chez les patients dialysés, et l'atteinte bilatérale des membres est fréquente [214]. Les autres manifestations cliniques de

l'amylose sont des arthralgies, des ostéoarthropathies érosives et des spondyloarthropathies destructrices.

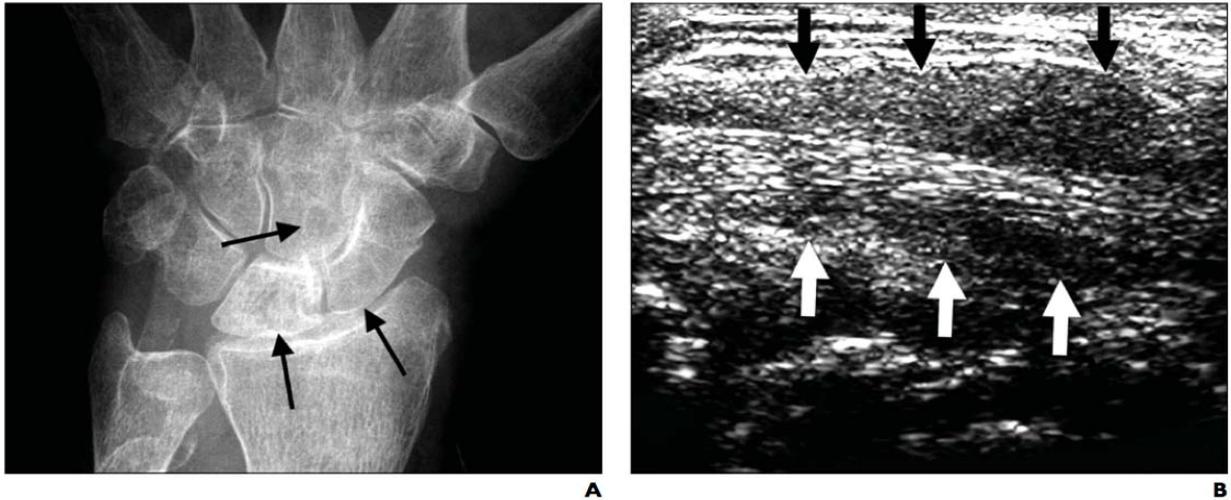


Image 86 : Amylose liée à la dialyse chez un homme de 57 ans dialysé depuis plus de 23 ans [215]

- A. Radiographie de la main présentant une ostéolyse à l'emporte pièce (flèche du haut), et des calcifications intra-articulaires entre le radius et la première rangée du carpe (flèches du bas)
- B. Echographie longitudinale du canal carpien montrant l'épaississement du tendon (flèches blanches) et de l'espace péri-tendineux (flèches noires).



Légende :

Radiographie de la hanche présentant une ostéolyse sur l'ensemble du col fémoral (zone sombre), avec ostéosclérose en périphérie (flèche blanche).

Image 87 : Patiente de 66ans dialysée depuis plus de 10 ans avec biopsie présentant une amylose du dialysé [215]

Il est possible d'apprécier ces lésions par imagerie médicale, car les dépôts amyloïdes sont souvent associés à des dépôts de sels calciques, conduisant ainsi à la calcification des tissus touchés [210].

L'utilisation de dialysat apyrogène permet de prévenir l'activation des monocytes et d'améliorer l'état d'une inflammation chronique, de même que les taux de CRP [216].

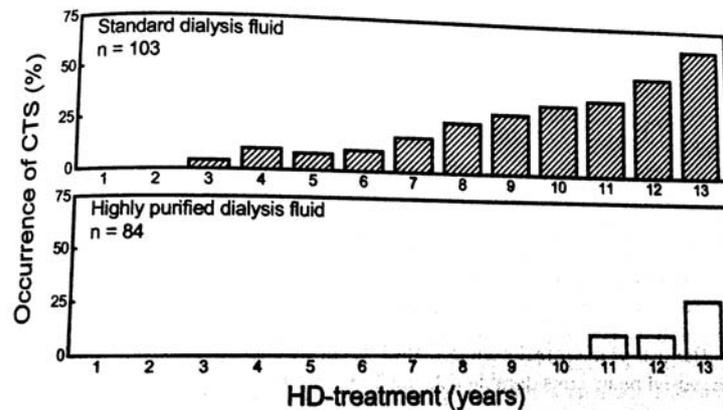


Image 88 : Apparition de syndromes du canal carpien (CTS %) en fonction du temps de traitement par l'hémodialyse (années) Avec en haut une qualité de dialysat standard, et en bas une qualité hautement purifiée [74]

Comme le montre le graphique ci-dessus, l'utilisation au long terme de dialysat hautement purifié (< 1 UFC/mL et un taux d'endotoxines < 0,008 ng/mL) montre des résultats probants en comparaison au dialysat « standard » (< 1 000 UFC/mL et endotoxines < 0,025 ng/mL). L'apparition des premiers symptômes du syndrome du canal carpien (CTS « *carpal tunnel syndrome* ») est retardée de huit ans et le taux d'incidence est nettement plus faible [81].

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'amylose rénale est la transplantation rénale. Bien que l'amylose affecte le greffon, celui-ci peut être efficace pendant dix ans. Actuellement, les membranes de dialyse hautement perméables permettent d'éliminer la β 2-microglobuline [212].

I.3. COMMENT PREVENIR CES MANIFESTATIONS CLINIQUES DUES A UNE CONTAMINATION MICROBIENNE ?

I.3.1. LE DIALYSAT

Ces conséquences cliniques peuvent être évitées seulement en empêchant une contamination microbienne du dialysat. La norme AFNOR NF S93-315 conseille d'utiliser un dialysat ultrapur (< 100 UFC/L et endotoxines < 0,25 UI/mL). Afin de prévenir ces troubles, il est également requis d'avoir un système de traitement de l'eau adéquat, de pratiquer un suivi régulier de la qualité de l'eau et d'effectuer des désinfections efficaces de l'ensemble du réseau.

I.3.2. LES DIALYSEURS

Des études mettent en évidence le rôle protecteur de l'utilisation de membranes de dialyseur biocompatibles et hautement perméables. La capacité qu'ont les membranes à éliminer les déchets du métabolisme dépend :

- De leur surface :
 - o plus la surface d'échange est grande, plus les déchets sont épurés ;
- De leur géométrie :
 - o les dialyseurs à capillaires seraient plus efficaces que les dialyseurs à plaques ;
- De leur perméabilité :
 - o faible perméabilité, censée limiter le phénomène de rétrofiltration ;
 - o haute perméabilité, éliminant des molécules dont le poids est supérieur à 10 000 Da ;
 - on évalue la capacité d'une membrane à éliminer les grosses molécules par la clairance à la β 2-microglobuline ou à la vitamine B12 ;
- De leur nature :
 - o cellulosique :
 - régénérée non substituée (cuprophane) ou substituée (hémophane) ;
 - o synthétique (hydrophiles ou hydrophobes) considérées comme plus biocompatibles que leurs prédécesseurs cellulosiques [70].

L'utilisation d'une membrane synthétique biocompatible hautement perméable permettrait de réduire la réponse immunitaire et d'augmenter la clairance de la β 2-microglobuline. De telles membranes sont soit les descendantes de la première membrane synthétique AN69 développée par Rhône Poulenc en 1969, qui voient aujourd'hui se greffer de nombreuses autres molécules (héparine, vitamine D...[217]), soit de nouveaux matériaux issus d'une avancée technologique, comme par exemple l'EVOH (copolymère de l'éthylène-alcool vinylique), qui est censé réduire le stress oxydant et la réponse inflammatoire grâce à sa membrane hydrophile et non chargée [218].

II. CONSEQUENCES CLINIQUES D'UNE CONTAMINATION CHIMIQUE.

Les conséquences cliniques d'une contamination chimique sur la santé du patient dépendent de la nature et de la concentration du contaminant. Ces « polluants » inorganiques en trop grande quantité peuvent avoir des effets sur l'activité enzymatique, l'homéostasie sanguine et sur les potentiels membranaires.

Parmi ces contaminants chimiques, on retrouve certains ions normalement présents dans le dialysat (e. g. Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+) et des éléments-traces qui, en quantité trop importante (ou trop faible), peuvent avoir des effets néfastes pour l'organisme.

Les patients IRC, et en particulier les hémodialysés, sont les plus exposés à ces éléments-traces. Cela est dû à leur absence de capacité d'élimination par voie rénale, à leur protéinurie et aux modifications métaboliques pouvant être liées à leur pathologie ou leurs traitements médicamenteux.

Les éléments-traces sont pour la majorité d'entre eux des métaux. Leur accumulation résulte principalement de l'incapacité des patients à uriner. La protéinurie liée à l'insuffisance rénale, de même que l'altération de l'absorption gastro-intestinale liée à une carence en vitamine D, pourraient également entraîner un déficit en éléments-traces liés, ou non, aux protéines. Par ailleurs, la diminution des concentrations sériques en zinc serait corrélée à l'accumulation sérique de cuivre et de magnésium [219][220].

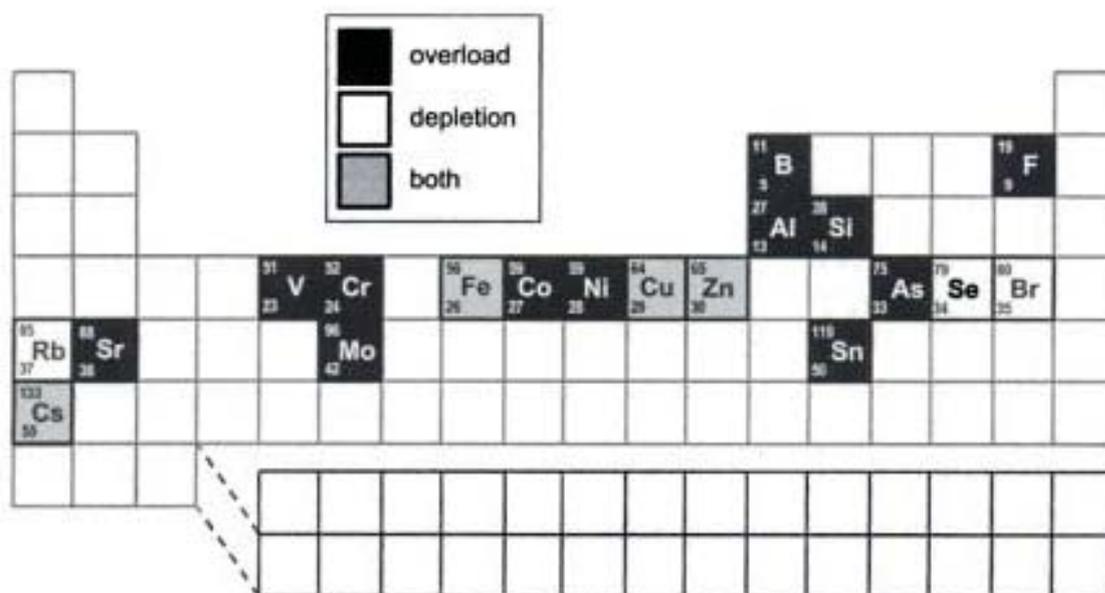


Image 89 : Eléments traces pour lesquels ont été décrit des effets toxiques en fonction de leur concentration (overload: accumulation; déplétion: déplétion; both: les deux) d'après [219]

Ne seront détaillés par la suite, que les contaminants ayant les répercussions les plus fréquentes ou les plus graves pour l'organisme.

II.1. LES IONS NATURELLEMENT PRESENTS DANS LE DIALYSAT:

II.1.1. LE SODIUM :

Le sodium est l'électrolyte plasmatique le plus abondant dans le corps humain (60 mmol/kg), avec une concentration allant de 135 à 145 mmol/L. La valeur recommandée dans l'eau pour hémodialyse par les différents organismes de normalisation est 70 mg/L (soit 3 mmol/L) [14] [66].

Environ 2/3 du sodium présent dans le corps humain est échangeable et se répartit en :

- 90 % dans le volume extra-cellulaire ;
- 5 % dans le compartiment cellulaire ;
- 5 % dans les tissus conjonctifs et les os.

Les valeurs de la concentration plasmatique en sodium et de la concentration intra-cellulaire sont respectivement :

- concentration plasmatique : 135 – 145 mmol/L ;
- concentration intra-cellulaire : 10 – 20 mmol/L.

Le sodium joue un rôle très important dans l'équilibre hydrique. Ainsi, une étude menée par P. A. Diop en 1996 a montré que 40 % des patients avant leur séance de dialyse présentent une hyponatrémie qui se manifeste par l'accumulation importante d'eau chez les sujets anuriques, ce qui aboutit à la prise de poids que l'on tente de réduire lors d'une séance de dialyse [221].

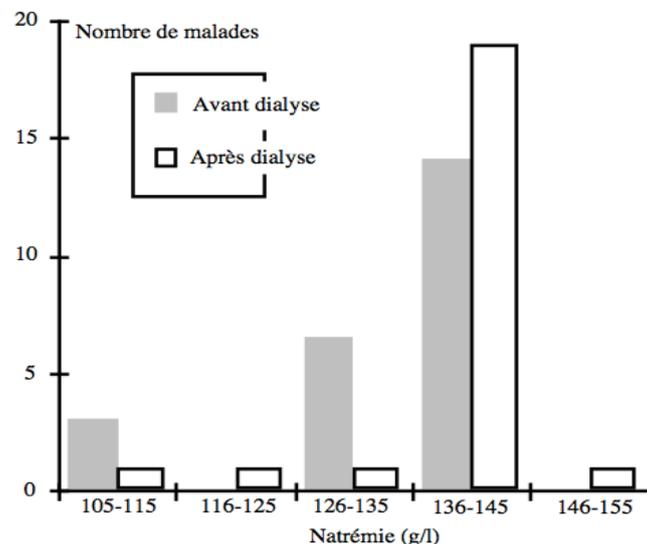


Image 90 : Répartition de la natrémie chez des insuffisants rénaux, avant et après la séance de dialyse [221]

Dans la littérature, certains auteurs conseillent d'augmenter la concentration de sodium dans le dialysat en début de séance afin de réduire les fluctuations osmotiques de cet ion qui passe aisément les membranes de dialyse, et de la réduire en fin de séance afin d'éviter une hypernatrémie [81].

Une élévation de la concentration en sodium du dialysat va induire une hypernatrémie, qui se manifeste par une soif intense du patient. Le patient va donc boire, ce qui va provoquer des œdèmes et une hypertension. Des taux sanguins > 150 mmol/L peuvent induire le déplacement de l'eau du compartiment intracellulaire vers l'extracellulaire, ce qui aboutit à une déshydratation intracellulaire. Celle-ci se manifeste par des céphalées, des nausées, des vomissements... pouvant aller jusqu'au coma, puis la mort du patient.

Une hyponatrémie se manifeste, à l'inverse, par une hypotension, et des concentrations < 130 mmol/L vont déplacer l'eau extracellulaire vers le compartiment intracellulaire, provoquant de graves lésions : hémolyse et œdème cérébral [222].

La concentration de sodium dans l'eau pour hémodialyse, à laquelle des effets toxiques ont été observés, est de 300 mg/L (soit 13 mmol/L) [14].

II.1.2. LE POTASSIUM :

Le potassium est le principal cation intracellulaire avec une concentration allant de 120 à 150 mmol/L, et il aura un rôle essentiel dans tous les phénomènes de synthèse protéique et systèmes enzymatiques. Le potassium extracellulaire, quant à lui, représente une concentration relativement faible (de 3,5 à 4,5 mmol/L), néanmoins primordiale pour tous les phénomènes de contraction musculaire [66] [222]. D'ailleurs, un excès ou un déficit en ions potassium sont responsables de troubles de la conduction neuromusculaire et cardiaque.

La même étude menée par P. A. Diop montre que près de 80 % des patients présentent une hyperkaliémie avant leur séance de dialyse.

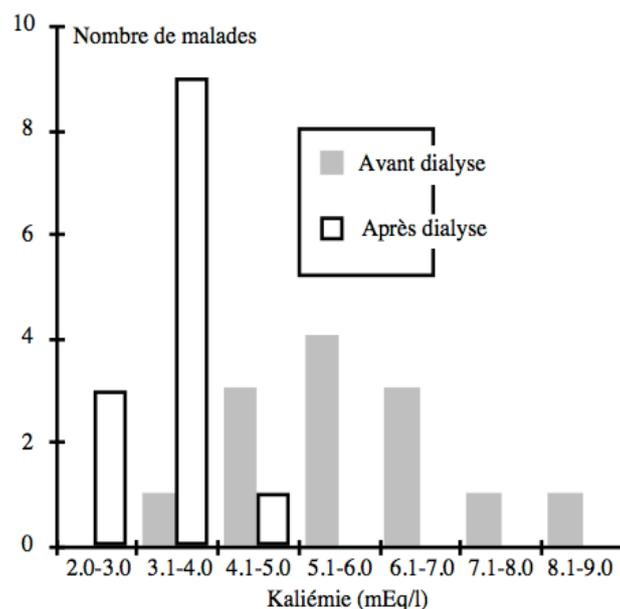


Image 91 : Répartition des patients hémodialysés en fonction de leur kaliémie (avant, et après dialyse) [221]

Le respect des recommandations hygiéno-diététiques par les patients est vital afin de leur d'éviter une hyperkaliémie. La plupart des aliments courants (fruits et légumes secs, banane, kiwi, chocolat, café...) sont riches en potassium. Les causes d'une hyperkaliémie induites par la dialyse ne dépendent généralement pas de la teneur en potassium de l'eau, mais plutôt d'une hémolyse. L'origine de cette hémolyse peut être multiple : il peut s'agir d'une température trop élevée du dialysat, de taux trop importants en chloramines, nitrates, ions cuivre... Il est cependant évident qu'un dialysat avec des taux trop élevés en potassium peut induire une hyperkaliémie [223]. La prévention de ces hyperkaliémies induites par l'hémodialyse est la préparation d'un dialysat avec une concentration faible, voire nulle, de potassium. D'ailleurs, la norme ISO 13959 conseille une concentration maximale dans l'eau de dialyse de 0,2 mmol/L (8 mg/L). En général, le dialysat final possède une concentration en potassium inférieure à 3 mmol/L (voir le Tableau 20).

Un dialysat à teneur trop faible en potassium peut provoquer chez des patients qui ont des taux en K^+ bas avant la dialyse, une hypokaliémie. Une hypokaliémie (< 3,5 mmol/L) va provoquer une tachyarythmie pouvant être désastreuse chez un patient insuffisant cardiaque. En effet, dans des conditions normales, la distribution inégale des ions de part et d'autre de la membrane cellulaire fait que le milieu intracellulaire d'un neurone est chargé négativement. C'est le potentiel de repos de la membrane qui est physiologiquement de -70 mV. Une diminution de la concentration sérique en potassium provoque une plus grande différence de potentiel avec le milieu intracellulaire, rendant ainsi le potentiel de repos membranaire encore plus négatif. En d'autres termes, la cellule restera bloquée plus longtemps en phase d'hyperpolarisation. C'est ce phénomène qui va expliquer la tachycardie en cas d'hypokaliémie : on aura une augmentation de la motricité du cœur et un retard de la repolarisation ventriculaire. L'arythmie est, quant à elle, favorisée par une cardiopathie sous-jacente [38] [224].

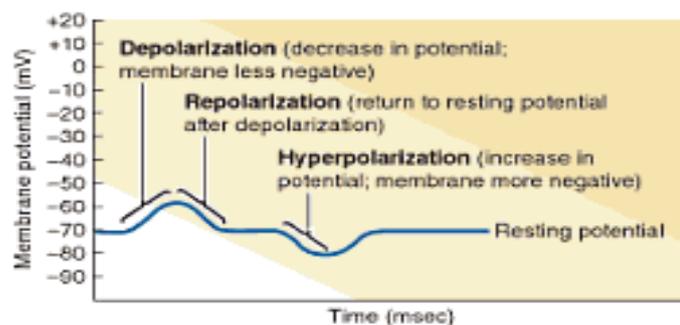


Image 92 : Profil d'un potentiel membranaire: Dépolarisation / Repolarisation / Hyperpolarisation/ Potentiel de repos [38]

Une hyperkaliémie (> 5 mmol/L), à l'inverse, provoquera une bradyarythmie, voire un arrêt cardiaque. Et une hyperkaliémie (> 7mmol/L), avec ou sans anomalies à l'électrocardiogramme, constitue une urgence clinique [81] [193] [195].

Afin de prévenir les risques létaux liés aux troubles de conduction neuromusculaire, il est recommandé d'adapter la concentration en potassium du bain de dialyse en fonction de la kaliémie de chaque patient.

II.1.3. LE CALCIUM ET LE MAGNESIUM : LE « SYNDROME DE L'EAU DURE »

II.1.3.1. LE CALCIUM

Le calcium est le cation bivalent le plus abondant de l'organisme. 99 % du calcium est retrouvé sous forme de cristaux d'hydroxyapatite dans les os, les cartilages et les dents. Le pourcentage restant est partagé entre les milieux extra et intracellulaires. La calcémie totale est de 2,20-2,60 mmol/L chez l'adulte [66]. Cette valeur prend en compte la fraction du calcium liée aux protéines (albumine), la fraction complexée aux anions, et la fraction libre ionisée (Ca^{2+}). Indispensable à la cohésion du squelette sous forme cristallisée, il permet sous forme libre l'excitabilité neuromusculaire et intervient dans de nombreux systèmes enzymatiques [225].

II.1.3.2. LE MAGNESIUM :

Le magnésium est, derrière le potassium, le deuxième cation intracellulaire avec une concentration d'environ 3 mmol/L. Il joue un rôle très important dans la constitution osseuse (près de 70 % du magnésium total est stocké dans les os). Cofacteur de nombreux systèmes enzymatiques, il est aussi impliqué dans le transport et le métabolisme énergétique cellulaire. La forme intracellulaire active de l'adénosine triphosphate (ATP) est en fait un complexe à base de magnésium : Mg^{2+} -ATP [226].

Dans le liquide de dialyse, la concentration finale en calcium (Ca^{2+}) est généralement de 1,25 à 2 mmol/L, et celle du magnésium (Mg^{2+}) varie entre 0,25 et 0,75 mmol/L [81]. En 1967, Freeman et Lawton ont remarqué chez leurs dix patients hémodialysés des symptômes et des valeurs biologiques anormales suite à une défaillance du système de traitement de l'eau. Ils présentaient ainsi des taux sériques importants de calcium (4,9 mmol/L) et de magnésium (3 mmol/L), et souffraient tous de nausées et vomissements. C'est alors qu'a été décrit le « *hard water syndrome* ».

Les patients souffrant du « syndrome de l'eau dure » se plaignent de nausées, vomissements, hypertension, sudations, maux de tête, pertes de mémoire, hallucinations, de sensations de brûlures cutanées... La plupart de ces symptômes peuvent être dus à une hypercalcémie ou à une hypermagnésémie. Cependant, certains sont caractéristiques de l'un ou l'autre de ces cations ; la sensation de brûlure cutanée est notamment imputable à l'hypermagnésémie [223].

L'hypercalcémie pouvant s'observer après une dialyse résulte de trois phénomènes :

- l'hémoconcentration par perte d'un plasma pauvre en protéines suite à l'ultrafiltration. On a donc une augmentation des taux de calcium à cause du calcium lié aux protéines qui ne seront pas éliminées [227] ;
- La libération de calcium osseux consécutive à la diminution du taux de phosphore induit par la dialyse [228]. Le métabolisme calcique est étroitement lié à celui des phosphates par le biais des hormones calcitropes (Parathormone, vitamine D et calcitonine) [225] ;
- L'apport excessif de calcium par le liquide de dialyse.

La principale cause de l'hypermagnésémie est l'insuffisance rénale. L'apport en magnésium doit être étroitement surveillé et régulé chez ces patients. Une hypermagnésémie > 2 mmol/L provoque un blocage de la transmission neuromusculaire, pouvant aller jusqu'à une paralysie des muscles respiratoires. Le magnésium possède également un effet « calcium-bloqueur » pouvant retentir sur la conduction cardiaque et induire un arrêt cardio-respiratoire [226].

Le traitement de l'hypermagnésémie et de l'hypercalcémie aiguë nécessite une élimination urinaire par des diurétiques de l'anse ou l'utilisation d'un bain de dialyse avec une concentration faible en ces deux cations.

II.2. LES « ELEMENTS-TRACES » CONTAMINANT L'EAU DE DIALYSE

Les éléments-traces sont les 69 éléments chimiques naturels constituant la croûte terrestre, qui peuvent par dissolution se retrouver dans le dialysat. Les éléments-traces et les oligo-éléments se distinguent par leur teneur dans les organismes vivants. Ils peuvent, qu'ils soient indispensables ou non à la vie, se révéler toxiques à de fortes concentrations. Les éléments-traces sont appelés à tort « métaux lourds » dans le langage courant ; en réalité, certains, comme l'arsenic ou le sélénium, ne sont pas des métaux, et d'autres, comme l'aluminium, présentent une masse volumique relativement faible ($2,6989 \text{ g/cm}^3$) [229].

II.2.1. ALUMINIUM

Les intoxications sévères à l'aluminium dues à une contamination du liquide de dialyse sont de plus en plus rares dans les pays développés. Cependant, nous ne sommes pas à l'abri de quelques cas sporadiques d'intoxication. De plus, les patients, et même les sujets sains, accumulent des particules d'aluminium qui, au long terme, peuvent s'avérer néfastes pour l'organisme. La National Kidney Foundation dicte dans son « *KDOQI Clinical Practice* » que les niveaux de référence de l'aluminium plasmatique doivent être $< 20 \text{ mg/L}$ [230].

En 2010, l'équipe colombienne de O. Cárdenas a tenté de déterminer les taux sanguins d'aluminium chez soixante-trois de leurs patients en les comparant à ceux de vingt sujets sains. Les patients hémodialysés présentaient une concentration sanguine moyenne d'aluminium de $26,5 \text{ } \mu\text{g/L}$ (fourchette allant de $11,2$ à $49,2 \text{ } \mu\text{g/L}$ ²⁷), contre $8,05 \text{ } \mu\text{g/L}$ chez les sujets sains (de 0 à $17,2 \text{ } \mu\text{g/L}$). L'eau utilisée pour le dialysat contenait $2 \text{ } \mu\text{g/L}$ d'aluminium, contre $200 \text{ } \mu\text{g/L}$ pour l'eau du réseau de distribution [231].

L'aluminium contaminant l'eau de distribution a deux origines : les pluies acides et le traitement de l'eau du réseau municipal. Quand des pluies acides riches en acide sulfurique et nitrique pénètrent dans le sol, elles l'acidifient, libérant ainsi des ions aluminium (Al^{3+}). L'aluminium, sous forme de sulfate d'aluminium ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$), de chlorure d'aluminium (AlCl_3) ou d'aluminate de sodium (NaAlO_2) est également utilisé dans la potabilisation des eaux usées par les municipalités dans le processus de coagulation-floculation [202] [203].

L'osmose inverse est la méthode la plus efficace pour purifier l'eau de l'aluminium (Image 88). Cependant, une contamination massive de l'eau peut conduire à une altération des membranes de l'osmoseur. Ainsi, il a été prouvé que la capacité des membranes à rejeter l'aluminium dans de telles conditions peut être diminuée de 70% [211].

²⁷ NB : la patiente hémodialysée présentant les taux les plus élevés d'aluminium ($49,2 \text{ } \mu\text{g/L}$) est atteinte de la maladie d'Alzheimer. Or, une hypothèse suggère le rôle non négligeable de l'ion métallique dans le développement de la maladie (dépôts d'alumines et d'aluminosilicates au sein des plaques séniles).

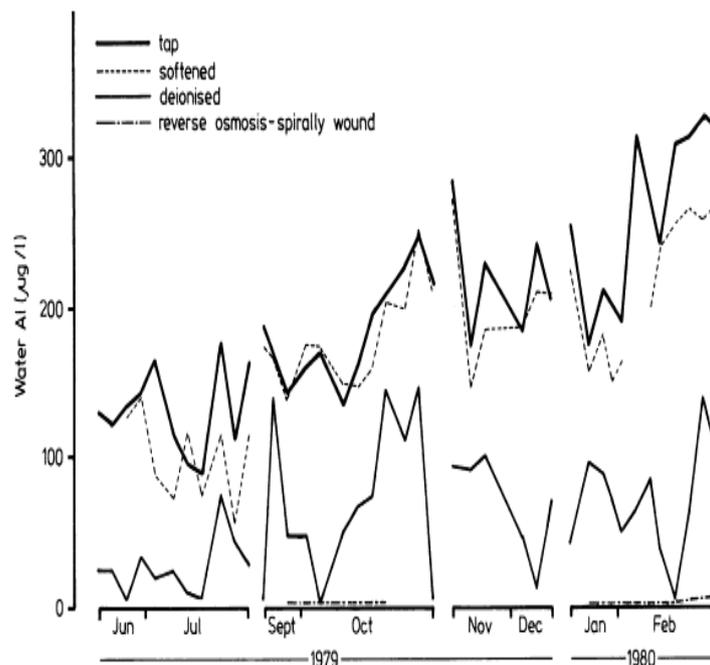


Image 93 : Effets de l'adoucissement (softened), de la déionisation (deionised), et de l'osmose inverse (reverse osmosis) sur la teneur en aluminium d'une eau du robinet de Newcastle (étude sur 8 mois) [235]

En 1993, un centre de dialyse portugais a vu vingt-cinq de ses patients mourir d'encéphalopathies sévères liées à une intoxication à l'aluminium. Suite à une vague de sécheresse touchant toute l'Europe, les pays méditerranéens ont dû prendre des décisions drastiques afin de diminuer leur consommation d'eau (c'est aussi le cas de la France). Dans la région portugaise d'Alentejo, les réserves d'eaux étaient très basses, et l'eau restant dans les bassins réservoirs était chargée de particules en suspension nécessitant l'utilisation massive de sulfate d'aluminium comme agent flocculant-coagulant. Cependant, les centres de dialyses aux alentours n'ont pas été prévenus, et les taux élevés d'aluminium ont endommagé les filtres et les membranes d'osmose inverse. Voilà quelle fût la cause de ce drame [236].

Une dernière source possible de contamination du dialysat par l'aluminium est le système de traitement de l'eau en lui-même. L'eau chaude utilisée lors d'une désinfection thermique peut dissoudre des particules d'aluminium qui constituent l'anode de l'appareil, de même qu'une pompe de distribution de l'eau en aluminium peut être également la source de contamination [81].

De plus, la population est régulièrement exposée à une échelle différente à l'aluminium (nourriture, boissons, cosmétiques). Ce métal est également utilisé dans la conception de pansements gastriques (hydroxyde et phosphate d'aluminium), d'adjuvants de vaccins (hydroxyde d'aluminium), ce qui lui vaut d'être impliqué dans le développement de nouvelles maladies comme la « myofasciite à macrophages ».

En 1994, Bruce Martin a écrit, à juste titre, que la toxicité de l'aluminium est :

« ... the likely cause of three human disorders arising from long-term haemodialysis : vitamin D-resistant osteomalacia, iron adequate microcytic anaemia and dialysis dementia. » [237]

II.2.1.1. ENCEPHALOPATHIE DES DIALYSES – « DEMENCE D'ALFREY » :

La neurotoxicité de l'aluminium est clairement établie. Son accumulation dans le cortex, décrite par Alfrey, rapproche les lésions observées de celles que l'on retrouve dans la maladie d'Alzheimer. Ce sont les fortes teneurs en aluminium des bains de dialyses et l'usage abusif des gels chélateurs de phosphore²⁸ qui sont responsables de cette intoxication [238]. Les symptômes neurologiques d'une telle intoxication, d'issue parfois fatale, sont : agitation, confusion, hallucinations visuelles et auditives, apraxie, myoclonies et tremblements...[239]. Cette encéphalopathie observée chez les patients dialysés peut apparaître à la suite d'une intoxication aiguë à ce métal (taux sanguins > 500 µg/L) ou à une d'exposition chronique, avec des taux sanguins réguliers de 100 à 200 µg/L [81].

II.2.1.2. AUTRES REPERCUSSIONS METABOLIQUES ASSOCIEES :

L'aluminium utilise la transferrine et l'endocytose comme voie d'absorption afin de pénétrer au sein des cellules hématopoïétiques, des hématocytes, des cellules nerveuses et des précurseurs ostéoblastiques [240]. L'ion aluminium possède une structure analogue au fer, le faisant entrer en compétition au niveau de plusieurs sites enzymatiques. C'est d'ailleurs l'affinité de la transferrine pour l'aluminium qui est à l'origine d'une inhibition des voies de synthèse de l'hème. Et une exposition chronique de l'hémodialysé provoque une anémie microcytaire hypochrome normosidérémique généralement associée à l'encéphalopathie, qui régresse dès que le patient n'est plus en contact avec le métal [211].

D'autres types de troubles peuvent apparaître suite à une contamination chronique du dialysat par l'aluminium. Ce sont les « ARBD » : troubles osseux liés à l'aluminium (Aluminium Related Bone Diseases). Le plus fréquent d'entre eux est une forme d'ostéomalacie qui, à l'inverse de la forme commune observée chez près de 20 % des patients en insuffisance rénale terminale, est résistante à la vitamine D. L'os est alors qualifié d'« adynamique ». C'est la toxicité vis-à-vis des ostéoblastes et la diminution de la sécrétion de la PTH, due à l'accumulation d'aluminium dans les glandes parathyroïdes, qui en serait la cause [235] [241] [219]. Selon Netter, un lien unit étroitement l'aluminium aux dépôts de β2-microglobuline dans le développement de l'amylose du dialysé [243].

De nos jours, le traitement de ces troubles ne devrait être que préventif. La fabrication d'un dialysat de haute qualité et le respect des normes actuelles devrait suffire. En cas d'échec, il faudra traiter le patient à la desféroxamine qui, dès les premiers symptômes de l'intoxication aluminique, permettra de complexer le métal et de faciliter son élimination dans le dialysat [242].

II.2.2. LES AUTRES ELEMENTS TRACE

La majorité des études menées étudient la concentration des éléments-traces chez les sujets normo-rénaux. À l'exception de l'aluminium et du fer, il y a peu de connaissances sur l'accumulation ou le déficit de ces éléments chez les insuffisants rénaux traités par dialyse.

Une étude comparative récente menée par M. Tonelli a montré que les patients hémodialysés présentent des taux plus faibles en zinc, sélénium et manganèse, tandis que l'accumulation sanguine d'autres éléments était certaine pour le cadmium, le chrome, le nickel et le vanadium, alors qu'elle était plus incertaine pour d'autres métaux, comme le cuivre et le plomb.

²⁸ En effet, les gels d'alumine (Lithiagel®, Maalox®...) étaient largement utilisés afin de complexer le phosphore dans le tube digestif, le rendant ainsi inabsorbable. Aujourd'hui, l'utilisation des antiacides ne se fait que sur une courte période, afin de prévenir les complications liées à une intoxication à l'aluminium [24].

Le manque d'information quant à l'accumulation des éléments les plus toxiques, comme l'arsenic et le mercure, n'a pas permis de conclure sur la part de responsabilité de l'hémodialyse dans l'accumulation de ces éléments chimiques dans le corps humain [244].

Tableau 32 : Comparaison des concentrations sanguines en éléments trace entre des patients hémodialysés, et des sujets contrôle sains. (Adapté de [244])

Element Trace	Conclusion sur le degré d'accumulation	Nombre de cohortes menées	Nombre de patients hémodialysé / Nombre de sujets sains	Nombre d'études significativement en faveur de concentrations sanguines:		
				Plus faibles pour le patient hémodialysé	Plus faibles pour les sujets sains	Pas de différence significative
Cadmium	Accumulation certaine chez le patient hémodialysé	6	722 / 968	1	5	0
Chrome		11	330 / 635	0	6	5
Nickel		9	369 / 323	3	6	0
Vanadium		5	112 / 137	0	5	0
Cuivre	Peuvent s'accumuler chez HD	42	1712 / 1444	6	16	20
Plomb		14	1217 / 1751	4	5	5
Manganese	Déficience chez patient HD	8	399 / 522	4	0	4
Selenium		46	1496 / 1443	37	1	8
Zinc		74	2515 / 2699	56	5	13
Arsenic	Informations insuffisantes pour permettre de conclure.	3	110 / 54	1	1	1
Bore		4	69 / 494	1	1	2
Cobalt		1	7 / 9	0	0	1
Fluor		1	7 / 8	0	1	0
Mercure		2	607 / 264	1	1	0
Molybdene		1	14 / 59	0	1	0

II.2.2.1. EXEMPLE D'ELEMENTS D'ACCUMULATION CERTAINE :

Le chrome est un élément-trace essentiel, mais particulièrement toxique sous sa forme hexavalente. Il est notamment impliqué dans le développement d'ulcération et de cancérisation des tissus en contact avec le métal. L'augmentation de ces taux chez les dialysés n'a pas été associée à des manifestations cliniques chez les patients, mais elle serait responsable de lésions osseuses. La contamination du dialysat par du chrome a été observée après utilisation de certains concentrés de dialyse [74] [220].

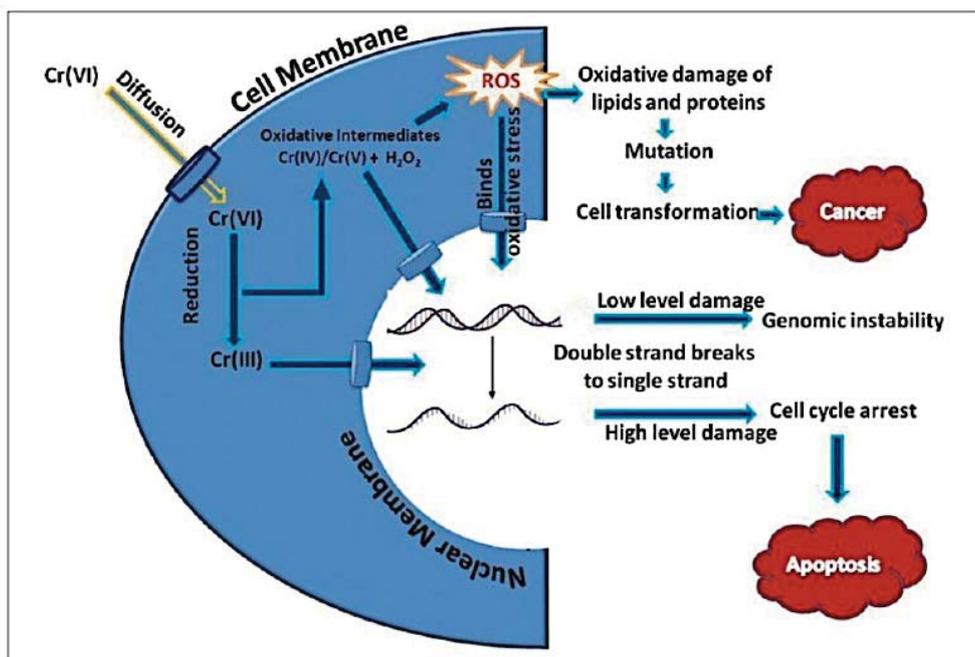


Image 94 : Mécanisme toxique du chrome hexavalent [245]

Des concentrations importantes en strontium ont été rapportées chez les patients dialysés présentant une ostéomalacie. Des études menées en 1999 et 2000 par les équipes de Schrooten et D’Haese indiquent que l’utilisation de concentrés de dialyse contaminés lors de leur conception serait responsable de cette accumulation [246], [247]. Bien que d’autres études soient nécessaires, la preuve de l’implication de l’élément dans le développement de l’ostéomalacie a été fournie récemment par une étude expérimentale sur des rats [248].

Le cadmium est un métal très présent dans les environnements industrialisés. Une exposition aiguë à de fortes concentrations peut mener à des lésions osseuses importantes et induire une insuffisance rénale. L’exposition au cadmium dans la population dialysée a été la première fois observée dans les années 1960 et attribuée aux bobines des premiers dialyseurs de Kolff [74].

La plus sévère forme d’intoxication au cadmium est la maladie « Itai-Itai » (forme grave d’ostéomalacie).

II.3. L’USAGE DE DESINFECTANTS ET LA CONTAMINATION DU DIALYSAT:

La plupart des désinfectants sont des oxydants chimiques pouvant provoquer une hémolyse s’ils se retrouvent dans le dialysat. De nombreux troubles ont été observés après utilisation d’agents germicides d’usage courant (formaldéhyde, eau de javel, soude...). L’utilisation de désinfectants chlorés aboutit à la formation de chloramines. C’est l’effet de celles-ci sur l’organisme qui est le mieux connu. En effet, une exposition à des taux de chloramines > 0,35 mg/L suffirait à diminuer les taux d’hémoglobine de 1 à 4 g/100 mL [178].

Les chloramines vont, au contact des érythrocytes, induire une oxydation de l’hémoglobine en méthémoglobine et une dénaturation de l’hémoglobine la rendant ainsi insoluble (formation de corpuscules de Heinz). L’arrêt de l’exposition des globules rouges aux chloramines ne stoppe pas pour autant l’hémolyse [178]. C’est pourquoi il est important que le professionnel de santé en charge du

traitement de l'eau vérifie régulièrement l'intégrité des filtres à charbon actif et les taux de chloramines (en soustrayant les taux de chlore total des taux de chlore libre).

Le formaldéhyde, utilisé comme agent désinfectant, peut induire, après une exposition au long terme, le développement d'antigènes anti-N. Le système MNS appartient aux groupes sanguins humains, au même titre que le système ABO, avec une distribution des phénotypes telle que : MM (25 %), NN (25 %) et MN (50 %). Le risque du développement de tels antigènes chez les patients hémodialysés est fortement associé à des rejets de greffons lors de transplantations [249].

Il est important de rappeler que l'acide peracétique, qui est fréquemment utilisé comme agent oxydant pour désinfecter le cycle du dialyseur, peut réagir avec l'eau de javel pour former des vapeurs d'acide chlorhydrique. C'est pourquoi il ne faut jamais utiliser les deux agents désinfectants en concomitance, d'autant plus que l'action germicide de l'acide peracétique (et du peroxyde d'hydrogène) résulte en une oxydation protéique qui, en contact avec le sang, provoque une hémolyse [249].

Le Tableau 33 ci-dessous regroupe la plupart des effets cliniques dus à l'accumulation de contaminants chimiques dans les liquides de dialyse.

Tableau 33 : Les principaux contaminants chimique de l'eau de dialyse et leurs conséquences clinique

CONTAMINANT	VALEURS RECOMMANDEES (EAU POUR HEMODIALYSE)		CONCENTRATION TOXIQUE RETENUE	EFFET TOXIQUES	REFERENCES
	ISO 13959	AAMI			
Aluminium	0,01 mg/L	0,01 mg/L	60 µg/L	Démence d'Alfrey, Encéphalopathie du dialysé, ostéopathie, anémie.	[14]
Antimoine	Non renseigné	6 µg/L	Non renseigné	Modification de la glycémie et de la cholestérolémie	[199]
Arsenic	5 µg/L	5 µg/L	0,45 µg/kg/J	Cancers cutané, séquelles neurologiques, contribue aux symptômes urémiques.	[250]
Calcium	2 mg/L	2 mg/L	0,06 mg/L	Syndrome de « l'eau dure » : Nausées, vomissements, HTA, convulsions, céphalées, léthargie.	[14] [81]
Chloramines (mono – bi – tri)	0, 1 mg/L	0, 1 mg/L	94 µg/kg/J	Hémolyse, méthémoglobinémie, anémie, à long terme : léthargie et mort.	[14]
Chlore	0, 5 mg/L	0, 5 mg/L	0,25 mg/L	Tachypnée, léthargie, hypertension artérielle, arythmie, coma. Cancers par formation de chloroforme.	[251]
Cuivre	0,1 mg/L	0,1 mg/L	0,49 mg/L	Nausée, céphalée, frisson, fièvre, hépatopathie, leucocytose, acidose métabolique, hémolyse, anémie	[14] [219]
Cyanure	Non renseigné	20 µg/L	0,2 mg/L	Hypoxémie aiguë, troubles cardiaques, convulsions, coma, mort.	[252]
Fluor	0,2 mg/L	Non renseigné	1 mg/L	Ostéoporose, ostéomalacie.	[14] [251]
Magnésium	4 mg/L	4 mg/L	88 mg/L	Nausées, vomissements, HTA, convulsions, blocage de la transmission neuromusculaire par hausse du Mg plasmatique	[86] [251]
Molybdène	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Une augmentation de sa concentration chez IRC a montré une surproduction d'acide urique, goutte.	[219]
Nitrate NO ₃ ⁻		2 mg/L	21 mg/L	Hémolyse, méthémoglobinémie, cyanose, nausée, hypotension, cancer	[14] [251][253]
Nitrite NO ₂ ⁻	2 mg/L	2 mg/L	10 mg/L	Méthémoglobinémie avec cyanose	[251]
Phosphates			95 mg/L	Tétanie, anorexie, nausée, vomissements, faiblesse musculaire, hyper-réflexie, tachycardie. Hyperparathyroïdie secondaire, Ostéite fibreuse, Ostéomalacie.	[193], [251]
Potassium	8 mg/L	8 mg/L	DL : 30-35 mg/kg	Tremblements, paresthésies, bradycardie (hyperK ⁺), tachy-arythmie (hypoK ⁺), nausées, vomissements	[254]
Sodium	70 mg/L	70 mg/L	300 mg/L	Hypertension, œdème pulmonaire, tachycardie, tachypnée, vomissements, céphalée, insuffisance respiratoire, coma, mort	[14]
Strontium	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Ostéomalacie	[247][246]
Sulfate	100 mg/L	100 mg/L	200 mg/L	Nausée, vomissement, acidose métabolique	[14]
Zinc	0,1 mg/L	0,1 mg/L	0,2 mg/L	Nausée, vomissement, fièvre, anémie	[14][251]

CONCLUSION GENERALE

Dans les années 1960, l'espérance de vie des patients insuffisants rénaux chroniques en phase terminale ne dépassait pas quelques semaines. Aujourd'hui, grâce aux techniques de suppléance, d'épuration extra-rénale et de greffe, elle est estimée à plus de trente ans.

L'insuffisance rénale terminale touche aujourd'hui en France plus de 67 000 patients, parmi lesquels 37 000 seraient traités par dialyse et les autres par greffe rénale.

Le vieillissement de la population générale, l'augmentation de la prévalence des deux causes majeures de l'insuffisance rénale chronique (le diabète et l'hypertension artérielle), l'amélioration du suivi et de la longévité des patients porteurs de greffe et dialysés, sont autant de facteurs qui devraient encore augmenter le nombre de sujets IRCT dans notre pays.

La qualité de vie de ces patients reste néanmoins tributaire de l'apparition de complications liées aux soins.

L'hémodialyse conventionnelle concerne 85 % des IRC terminaux en France ; 9,3 % sont traités par dialyse péritonéale, 5,7 % relèvent de l'hémofiltration et de l'hémodiafiltration.

Le caractère exigeant de la préparation extemporanée des fluides pour hémodialyse, la relation directe de la qualité du dialysat avec la morbi-mortalité des patients, ont été à l'origine de notre intérêt pour cette technique.

Les nombreux contaminants véhiculés par l'eau du réseau municipal mettent en exergue l'importance d'un traitement efficace et d'un suivi régulier de la qualité de l'eau pour hémodialyse.

Les réglementations régissant la pureté de l'eau potable sont basées sur le fait que les barrières intestinale et rénale, chez un sujet sain, permettent de le préserver d'un contaminant. En revanche, les lignes directrices régissant la qualité de l'eau de dialyse sont d'autant plus strictes que l'inobservance de l'une d'entre elles est susceptible d'entraîner des conséquences sur le patient hémodialysé rendu vulnérable aux polluants.

La contamination du dialysat et le potentiel de transfert de ces contaminants, aussi bien bactériens que chimiques, dans le compartiment sanguin, est un phénomène désormais bien connu et tenu responsable de l'apparition de nombreuses complications chez le patient insuffisant rénal traité par hémodialyse.

Les améliorations cliniques observées au cours des cinquante dernières années, avec l'évolution du traitement de l'eau de dialyse, pousse aujourd'hui à l'utilisation d'un dialysat ultrapur, stérile et apyrogène.

Pour conclure, il est utile d'insister sur l'importance de la standardisation des prélèvements, qui permet d'apprécier dans le temps la qualité des procédures et d'assurer la standardisation des cultures microbiennes.

Aujourd'hui, le regain d'intérêt des laboratoires pour les techniques d'hémodialyse permet de développer de nouveaux horizons avec l'hémodialyse quotidienne à domicile, laissant entrevoir la possibilité d'affranchir les petites structures de dialyse, d'un système coûteux de traitement de l'eau.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] « Illustration: Schématisation de l'appareil urinaire ». [En ligne]. Disponible sur: <http://bilingue.iesvegadelturia.es/rein1.jpg>. [Consulté le: 15-mars-2013].
- [2] Sanofi Aventis France, « Illustration: Image de la coupe sagittale du rein gauche ». [En ligne]. Disponible sur: <http://aventuresmedicalesdesilvianelemenn.blogs.letelegramme.com/media/01/00/491710082.jpg>. [Consulté le: 15-mars-2013].
- [3] « Illustration: Système urinaire ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.web-books.com/eLibrary/Medicine/Physiology/Urinary/urinary_system.jpg. [Consulté le: 17-mars-2013].
- [4] K. L. Moore et A. F. Dalley, *Clinically oriented anatomy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- [5] F. Schmitt, « Physiologie rénale », in in *Biochimie, hématologie*, vol. 2, 4 vol., Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer, 2007, p. 262-284.
- [6] H. Guénard, *Physiologie humaine*. Paris: Éditions Pradel, 2001.
- [7] « Illustrations de TheVisualMD ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.thevisualmd.com/>. [Consulté le: 26-févr-2013].
- [8] Epathologies et G. Abadjian, *Schématisation d'un glomérule rénal*. .
- [9] « Illustration: Structure d'un néphron ». [En ligne]. Disponible sur: <http://bio.m2osw.com/gcartable/reintubcontournimag.jpg>. [Consulté le: 06-mars-2013].
- [10] G. Dirheimer; E. Creppy; F. Sichel, « Mécanismes et manifestations de l'action toxique au niveau rénal », in in *Toxicologie, sciences mathématiques, physiques et chimiques*, vol. 1, 4 vol., Malmaison: Éd. Wolters Kluwer, 2007, p. 79-95.
- [11] M. Adé-Damilano, « reinFR.pdf », « *Rein et Voies Urinaires* » Département de Médecine, Division Histologie; Université de Fribourg 2005-2006. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.unifr.ch/anatomy/elearningfree/francais/rein/download/reinFR.pdf>. [Consulté le: 25-juill-2012].
- [12] Boudon, C.; Leverve, X.; Erny, P.; Hasselman, M, *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Paris; Berlin: Springer, SFNEP, 2001.
- [13] F. Schmitt, « Pathologie rénale », in in *Biochimie, hématologie*, vol. 2, 4 vol., Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer, 2007, p. 544-571.
- [14] A. Ragon et P. Brunet, « Traitement de l'insuffisance rénale », in in *Pharmacie clinique*

et thérapeutique, Elsevier, 2008, p. 1143-1179.

[15] « Rapport 2010: Registre Français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale Chronique ». Agence de la Biomédecine, 2010.

[16] Macron-Noguès F, Vernay M, Ekong E, Thiard B, Salanave B, Fender P, Allemand H, « La prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse en France - The prevalence of end-stage kidney disease treated with renal dialysis in France », *Pratiques et Organisation des Soins volume 38 n° 2*, juin-2007.

[17] M. Buyschaert, *Diabétologie clinique*. Bruxelles: De Boeck, 2006.

[18] M. Raoult, « 05 DOSSIER DIABÈTE ET IRC », *Rein Echos*, vol. 8, p. 5-30, oct. 2010.

[19] H. A. de S. HAS, « Dosage de la créatininémie, évaluation du débit de filtration glomérulaire et rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique », mai 2011.

[20] C. Caulin et Vidal SA, *Vidal Recos : recommandations en pratique, 2012 : 165 stratégies thérapeutiques*. Issy-les-Moulineaux: Vidal, 2011.

[21] G. Deray et M. O. Bitker, « Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte », janv. 2009.

[22] S. Kernbaum et J.-M. Costa, *Dictionnaire de médecine Flammarion*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1998.

[23] L. Perlemuter, G. Perlemuter, et ScienceDirect (Online service), *Guide de thérapeutique*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2010.

[24] Y. Le Meur, « Médicaments et insuffisance rénale », in in *L'insuffisance rénale chronique: du diagnostic à la dialyse*, Paris: Doin Initiatives santé, 1998, p. 185-187.

[25] C. Visseaux, *Toxicologie conforme au programme du CNCI*. Paris: Vernazobres-Gregoire, 2011.

[26] Vallet, L.; Fievet, M-H.; Farinotti, R., « Les aminosides utilisés par voie parentérale », in in *Infectiologie*, Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer, 2007, p. 752.

[27] C. P. Page, G. Cheymol, et J. Duteil, « Médicaments et système rénal », in in *Pharmacologie intégrée*, Paris; Bruxelles: De Boeck Université, 1999, p. 215.

[28] J. Tourret, I. Tostivint, et G. Deray, « Manifestations néphrologiques », in in *VIH*, Rueil-Malmaison: Doin, 2007, p. 232-236.

[29] M. R. A. Picot, « Ethylene_Glycol.pdf », 2007.

- [30] « FMC: Intoxications par les champignons supérieurs ». 16-oct-2012.
- [31] S. Edouard Nagera, V. Haddad, F. Calcagno, et P. Colson, « Antibiotiques », in *Infectiologie conforme au programme du CNCI*, Paris: Vernazobres-Gregoire, 2011, p. 145-190.
- [32] I. Claverie-Morin et H. Hedde, *Pharmacologie générale, toxicologie mécanismes fondamentaux*. Rueil-Malmaison: Éd. Porphyre, Wolters Kluwer France, 2008.
- [33] C. Arvieux, « Toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse », nov-2008.
- [34] Berebi, « Rein et médicaments », in *Néphrologie*, Paris: Estem ; Med-Line, 2002.
- [35] T. Petitclerc, « Hémodialyse: principes généraux et modalités de traitement », *MT Médecine Thérapeutique*, vol. 4, n° 7, p. 557-566, sept-1998.
- [36] J.-L. Pourriat, C. Martin, et Ichai, C.; Theissen, A.; Grimaud, D., « Hémodialyse, Hémofiltration », in *Principes de réanimation chirurgicale*, Rueil-Malmaison: Arnette, 2004, p. 180-195.
- [37] « History of Haemodialysis », in *Replacement of renal function by dialysis: a textbook of dialysis*, 3rd ed., updated and enl., Dordrecht ; Boston: Kluwer Academic Publishers, 1989, p. 20 - 74.
- [38] L. Sherwood, *Fundamentals of physiology: a human perspective*, 4th ed. Belmont, Calif. : London: Brooks/Cole ; Thomson Learning [distributeur], 2012.
- [39] « Illustration: shunt artério-veineux de Scribner ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.medicinhistoriskasyd.se/Bildspel/Dialys2011/Images/img047_079pd.jpg. [Consulté le: 04-févr-2013].
- [40] M. J. Brescia, J. E. Cimino, K. Appel, et B. J. Hurwich, « Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula », *N. Engl. J. Med.*, vol. 275, n° 20, p. 1089-1092, nov. 1966.
- [41] « Dr Dimitrios Oreopoulos - The Kidney Foundation of Canada | La Fondation canadienne du rein ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.kidney.ca/page.aspx?pid=2389>. [Consulté le: 13-févr-2013].
- [42] « History of Hemodialysis | Fresenius Medical Care ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.fmc-ag.com/262.htm>. [Consulté le: 04-févr-2013].
- [43] S. Beot, H. Boccaccini, C. Bazin, T. Cao Huu, J. Mathias, E. Kermarrec, A. Martin Bertaux, P.-A. Ganne, O. Bruot, et D. Regent, « Les abords vasculaires de dialyse- De l'Imagerie à la Thérapeutique ».

- [44] Organisation for Economic Co-operation and Development, *Health at a glance 2011 : OECD Indicators*. [Paris]; Bristol: Organisation for Economic Co-operation and Development ; University Presses Marketing [distributeur], 2011.
- [45] *Réflexions éthiques sur la pénurie d'organes en Europe*. Paris: Harmattan, 2010.
- [46] F. L. Delmonico, B. Domínguez-Gil, R. Matesanz, et L. Noel, « A call for government accountability to achieve national self-sufficiency in organ donation and transplantation », *The Lancet*, vol. 378, n° 9800, p. 1414-1418, oct. 2011.
- [47] Agence de la Biomédecine, « Agence de la biomédecine - prelevement » .
- [48] Agence de la Biomédecine, « Agence de la biomédecine - rein » .
- [49] S. Briançon, L. Germain, C. Baudelot, A. Bannay, J. M. Virion, et M. Thuong, « Rapport qualité de vie des donneurs vivants de rein Étude QV DVR transversale », *Néphrologie & Thérapeutique*, vol. 7, p. S1–S39, 2011.
- [50] A. Ragon, « Etude d'une technique de traitement permanent de l'insuffisance rénale chronique terminale: La régénération d'un hémofiltrat par des absorbants », Université de la méditerranée- Aix Marseille II, 1996.
- [51] A. Recham, « De la dialyse à la greffe : de l'hybridité immunologique à l'hybridité sociale », l'Harmattan, Paris, 2012.
- [52] P. H. Maxwell, S. Pradel, et M. Rouprêt, *Néphrologie*. Bruxelles: De Boeck, 2009.
- [53] D. Farhi et R. Smadja, *Biophysique*. Paris: ESTEM, 1996.
- [54] S. Geyssens, « CIRCULAIRE N°DHOS/E4/AFSSAPS/DGS/2007/52 », CIRCULAIRE N°DHOS/E4/AFSSAPS/DGS/2007/52, sept. 2007.
- [55] C. Martin, B. Riou, et B. Vallet, *Physiologie humaine appliquée*. [Paris]: Arnette, 2006.
- [56] M. Kooistra et P. Vos, « Le rythme de l'hémodialyse. Fréquente, prolongée ou fréquente et prolongée? », *Actualités néphrologiques Jean Hamburger*, p. 185–196, 2001.
- [57] B. Canaud, « Principes et modalités d'application de l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique », *Néphrologie & Thérapeutique*, vol. 5, n° 3, p. 218–238, 2009.
- [58] *Replacement of renal function by dialysis: a textbook of dialysis*, 3rd ed., updated and enl. Dordrecht ; Boston: Kluwer Academic Publishers, 1989.
- [59] L. Catizone, *Guide de la dialyse*. Paris: Springer, 1999.
- [60] R. Vanholder, « Résumé • Summary », *Néphrologie*, vol. 24, n° 7, p. 373–376, 2003.
- [61] R. Vanholder, R. De Smet, G. Glorieux, A. Argilés, U. Baurmeister, P. Brunet, W. Clark,

G. Cohen, P. P. De Deyn, R. Deppisch, B. Descamps-Latscha, T. Henle, A. Jörres, H. D. Lemke, Z. A. Massy, J. Passlick-Deetjen, M. Rodriguez, B. Stegmayr, P. Stenvinkel, C. Tetta, C. Wanner, et W. Zidek, « Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability », *Kidney Int.*, vol. 63, n° 5, p. 1934-1943, mai 2003.

[62] American Dietetic Association et National Kidney Foundation, *A clinical guide to nutrition care in kidney disease*. Chicago, Ill: American Dietetic Association, 2004.

[63] O. Khellaf, « Intérêt du calcul du KT/V en per dialyse (OCM) chez les hémodialysés chroniques », présenté à Présentation 12eme réunion commune, Bruxelles, 28-sept-2010.

[64] X. Hébuterne et Societe Francophone Nutrition Clinique et Metabolisme, *Traité de nutrition de la personne âgée*. Paris; Berlin: Springer, 2009.

[65] M. Frénot et É. Vierling, *Biochimie des aliments : diététique du sujet bien portant*. Rueil-Malmaison; Bordeaux: Doin ; Centre régional de documentation pédagogique d'Aquitaine, 2001.

[66] CNCI, « Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf ». 2009.

[67] P. Ureña Torres, *Hyperphosphatémie dans l'insuffisance rénale chronique*. Montrouge: J. Libbey Eurotext, 2004.

[68] S. médicale d'information scientifique et professionnelle et F. nationale des associations professionnelles d'externes et anciens externes des hôpitaux de France, *La Revue de médecine*. Société médicale d'information scientifique et professionnelle, 1979.

[69] « Biofilms in Hemodialysis », in in *The role of biofilms in device-related infections*, Berlin: Springer, 2009.

[70] Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, ScienceDirect (Online service), et J. Calop, *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Paris: Elsevier Masson, 2008.

[71] S. Gardes, « Eau pour hémodialyse: Recommandations, Détections, Implications ». [En ligne]. Disponible sur: http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Reseaux/DIALIN/Journees/2009/6_Eau_h%C3%A9modialyse_SG.pdf. [Consulté le: 25-déc-2012].

[72] P. J. Robinson et S. M. Rosen, « Pyrexial reactions during haemodialysis », *Br Med J*, vol. 1, n° 5748, p. 528-530, mars 1971.

[73] P. J. Knudsen, J. Leon, A. K. Ng, S. Shaldon, J. Floege, et K. M. Koch, « Hemodialysis-related induction of beta-2-microglobulin and interleukin-1 synthesis and release by mononuclear phagocytes », *Nephron*, vol. 53, n° 3, p. 188-193, 1989.

[74] E. Bonnie-Schorn, *Water quality in hemodialysis - Good Dialysis Practice*. Lengerich:

Pabst, 1998.

[75] F. Gejyo, T. Yamada, S. Odani, Y. Nakagawa, M. Arakawa, T. Kunitomo, H. Kataoka, M. Suzuki, Y. Hirasawa, T. Shirahama, A. S. Cohen, et K. Schmid, « A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as β 2-microglobulin », *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 129, n° 3, p. 701-706, juin 1985.

[76] B. Memoli, C. Libetta, T. Rampino, A. Dal Canton, G. Conte, G. Scala, M. R. Ruocco, et V. E. Andreucci, « Hemodialysis related induction of interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells », *Kidney Int.*, vol. 42, n° 2, p. 320-326, août 1992.

[77] N. Troillet, E. Blanc, et K. Boubaker, « Prévention des infections en hémodialyse. Première partie: qualité de l'eau », *Infections nosocomiales et hygiène hospitalière: aspects actuels*, vol. 9, n° 2, p. 13-16, juill. 2002.

[78] R. L. Amato, « IMPORTANT A LIRE Water treatment for hemodialysis-updated to include the latest AAMI standards for dialysate (RD 52: 2004) », *Nephrol Nur J*, vol. 32, p. 151-169, 2005.

[79] « Qui sommes-nous ? / A propos d'AFNOR / Groupe / Accueil ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.afnor.org/groupe/a-propos-d-afnor/qui-sommes-nous>. [Consulté le: 27-déc-2012].

[80] « About ISO - ISO ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.iso.org/iso/home/about.htm>. [Consulté le: 27-déc-2012].

[81] E. Bonnie-Schorn, *Water quality in hemodialysis*. Lengerich: Pabst, 1998.

[82] A. Ragon, « Partie 2-3: eau pour hémodialyse », présenté à CEFH- Les dispositifs médicaux en hémodialyse, Assistance publique hôpitaux de marseille, 05-juin-2012.

[83] *European Pharmacopoeia 7.0 Includes Supplements 7.1 and 7.2 When Released*. The Stationery Office/Tso, 2010.

[84] AFNOR, « Norme NF S93-315 Fluides pour hémodialyse - Exigences et recommandations aux utilisateurs », NF S93-315, nov. 2008.

[85] ISO/WD 23500, « ISO 23500:2011 - Guidance for the preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies », ISO, ISO 23500:2011, mai 2012.

[86] B. Allard et D. Tricard, « Comment établir des références pour l'analyse de risques des eaux de dialyse à partir des limites de qualité des eaux d'alimentation. », *Journal de Pharmacie Clinique*, vol. 22, n° 4, 2003.

[87] G. Bolan, A. L. Reingold, L. A. Carson, V. A. Silcox, C. L. Woodley, P. S. Hayes, A. W.

Hightower, L. McFarland, J. W. Brown 3rd, et N. J. Petersen, « Infections with Mycobacterium chelonae in patients receiving dialysis and using processed hemodialyzers », *J. Infect. Dis.*, vol. 152, n° 5, p. 1013-1019, nov. 1985.

[88] O. Drouineau, O. Rivault, F. Le Roy, E. Martin-Passos, P. Young, et M. Godin, « Infection cutanée à Mycobacterium chelonae en hémodialyse », *Néphrologie & thérapeutique*, vol. 2, n° 3, p. 136–139, 2006.

[89] J. Dunn, « Algae kills dialysis patients in Brazil », *BMJ*, vol. 312, n° 7040, p. 1183-1184, mai 1996.

[90] « 23. Dialysis-associated complications and their control », in in *Bennett & Brachman's hospital infections*, 5th ed., Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2007, p. 344.

[91] E. Klein, T. Pass, G. B. Harding, R. Wright, et C. Million, « Microbial and endotoxin contamination in water and dialysate in the central United States », *Artif Organs*, vol. 14, n° 2, p. 85-94, avr. 1990.

[92] « Water Treatment for Hemodialysis », in in *Replacement of renal function by dialysis*, 4th ed., Dordrecht ; Boston: Kluwer Academic, 1996.

[93] World Health Organization, *Les Virus humains dans l'eau, les eaux usées et le sol : rapport d'un groupe scientifique de l'O.M.S.* Genève: Organisation mondiale de la Santé, 1979.

[94] B. Descamps-Latscha, A. Herbelin, A. T. Nguyen, P. Jungers, et L. Chatenoud, « [Dysregulation of the immune system in chronic uremic and hemodialysed patients] », *Presse Med*, vol. 24, n° 8, p. 405-410, févr. 1995.

[95] P. Servais, N. Castignolles, F. Petit, I. George, C. Buffet-Janvresse, et A. Ficht, « Contaminations bactérienne et virale ».

[96] R. Eckert, D. Randall, W. W. Burggren, K. French, F. Math, A. Propper, et L. Henquell, « Intégration des systèmes physiologiques », in in *Physiologie animale : mécanismes et adaptations*, Paris; Bruxelles: De Boeck Université, 1999, p. 701.

[97] P. Bégué et J. Astruc, *Pathologie infectieuse de l'enfant*. Paris: Masson, 1999.

[98] A. Branger, M.-M. Richer, et S. Roustel, *Microbiochimie et alimentation*. Dijon: Educagri, 2007.

[99] K. Tsuchida, Y. Takemoto, S. Yamagami, H. Edney, M. Niwa, M. Tsuchiya, T. Kishimoto, et S. Shaldon, « Detection of peptidoglycan and endotoxin in dialysate, using silkworm larvae plasma and limulus amoebocyte lysate methods », *Nephron*, vol. 75, n° 4, p. 438-443, 1997.

[100] S. C. Parija, *Textbook Of Microbiology And Immunology*. Elsevier India Pvt. Ltd., 2009.

- [101] E. Jawetz, E. A. Adelberg, et J. L. Melnick, *Microbiologie médicale*. Québec; Paris: Presses de l'Université Laval ; Librairie Maloine, 1973.
- [102] C. Salmi, C. Loncle, N. Vidal, Y. Letourneux, J. Fantini, M. Maresca, N. Taïeb, J.-M. Pagès, et J. M. Brunel, « Squalamine: An Appropriate Strategy against the Emergence of Multidrug Resistant Gram-Negative Bacteria? », *PLoS ONE*, vol. 3, n° 7, p. e2765, juill. 2008.
- [103] A. B. Schromm, K. Brandenburg, H. Loppnow, A. P. Moran, M. H. J. Koch, E. T. Rietschel, et U. Seydel, « Biological activities of lipopolysaccharides are determined by the shape of their lipid A portion », *European Journal of Biochemistry*, vol. 267, n° 7, p. 2008-2013, avr. 2000.
- [104] L. M. Prescott, J. P. Harley, et D. A. Klein, *Microbiologie*. Bruxelles: De Boeck, 2003.
- [105] H. Kawanishi, T. Akiba, I. Masakane, T. Tomo, M. Mineshima, T. Kawasaki, H. Hirakata, et T. Akizawa, « Standard on microbiological management of fluids for hemodialysis and related therapies by the Japanese Society for Dialysis Therapy 2008 », *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, vol. 13, n° 2, p. 161–166, 2009.
- [106] République Française, Direction générale de la santé, « CIRCULAIRE DGS/VS2 - DH/EM1/E01 - N° 672 DU 20 OCTOBRE 1997 relative à la stérilisation des dispositifs médicaux dans les établissements de santé », Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire N° 672, oct. 1997.
- [107] L. Jalet-cousin, I. Federspiel, et J. Calop, « Préparations injectables de grand volume », in *Médicaments.*, Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer, 2007, p. 231.
- [108] *The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents*, 1st ed. London ; Waltham, MA: Academic Press/Elsevier, 2012.
- [109] Charton, « EDQM Symposium- Alternatives to Animal Testing- Session 5: Pyrogens Replacement charton », 16-sept-2011.
- [110] « Marine Biological Laboratory », *Marine Biological Laboratory*. [En ligne]. Disponible sur:
http://hermes.mbl.edu/marine_org/marine_org.php?func=detail&myID=BX151&source_myID=D1. [Consulté le: 30-déc-2012].
- [111] « A BACTERIAL DISEASE OF LIMULUS POLYPHEMUS, 1956, Bang ». [En ligne]. Disponible sur:
http://hermes.mbl.edu/marine_org/images/animals/Limulus/Bang/index.html. [Consulté le: 30-déc-2012].
- [112] T. (Tunisia) I. Pasteur et du commerce et de la colonisation Tunisia. Direction de l'agriculture, *Archives*. Institut Pasteur de Tunis., 1979.
- [113] Laboratoire Cape Cod, « Lysat d'amoebocytes de limule (Pyrochrome®) ». [En ligne].

Disponible sur:
http://www.acciusa.com/pdfs/accProduct/Pyrochrome_multilang_IFUs/PyrochromeIFU_PNO00856_fr_r1.pdf. [Consulté le: 30-déc-2012].

[114] Laboratoire Charles River, « Charles river plaquette produits Endosafe® ». [En ligne]. Disponible sur:
http://www.criver.com/SiteCollectionDocuments/qc_mm_c_france_endosafe_catalog.pdf. [Consulté le: 30-déc-2012].

[115] « Projet MINERVE: Mise en place d'une méthode innovante et rapide de vérification de la teneur d'endotoxines dans l'eau. » oct-2012.

[116] Kobayashi, T.; Tani, T.; Yokota, T.; Kodama, M., « Detection of peptidoglycan in human plasma using the silkworm larvae plasma test. », *FEMS immunology and medical microbiology*, vol. 28, n° 1, p. 49-53, mai 2000.

[117] M. Tsuchiya, N. Asahi, F. Suzuoki, M. Ashida, S. Matsuura, « Detection of peptidoglycan and beta-glucan with silkworm larvae plasma test. », *FEMS Immunol Med Microbiol*, vol. 15 (2-3), n° 129-34, sept. 1996.

[118] D. Lorient, « Modifications biochimiques des constituants alimentaires = Biochemical modifications of food components », *Techniques de l'ingénieur, Agroalimentaire.*, vol. F2, n° F3400, p. 1-21, 1998.

[119] S. Bouquelet, « Réactions de brunissement - Enzymes et mécanisme de réaction », 18-mars-2008. [En ligne]. Disponible sur: http://biochim-agro.univ-lille1.fr/brunissement/co/ch2_II.html. [Consulté le: 31-déc-2012].

[120] Perdomo-Morales, R.; Pardo-Ruiz, Z.; I.Spreitzer; Lagarto, A.; Montag, T., « Monocyte Activation Test (MAT) reliably detects pyrogens in parenteral formulations of human serum albumin », *ALTEX (alternatives to animal experimentation)*, vol. 28, p. 227-335, oct. 2011.

[121] T. Montag, I. Spreitzer, B. Löschner, U. Unkelbach, E. Flory, R. Sanzenbacher, M. Schwanig, et C. K. Schneider, « Safety testing of cell-based medicinal products: opportunities for the monocyte activation test for pyrogens », *ALTEX*, vol. 24, n° 2, p. 81-89, 2007.

[122] D. Blanc, « L'eau à l'hôpital quelle qualité pour quelle utilisation, quels contrôles ? », 29-nov-2012.

[123] Gambro, « Mesure de la pureté de l'eau ». .

[124] A. Saito, *High-performance membrane dialyzers*. Basel: Karger, 2011.

[125] International Symposium on Bioluminescence and Chemiluminescence, *Bioluminescence & chemiluminescence: progress & current applications*. New Jersey: World

Scientific, 2002.

[126] L. Brovko, *Bioluminescence for food and environmental microbiological safety*. Bellingham, Wash: SPIE, 2007.

[127] Aqua-Tools, « Kits d'ATP-métrie de nouvelle Génération pour le suivi de l'activité Microbiologique dans l'industrie chimique: Peinture, enrobage, latex, émulsion de polymères... » .

[128] N. Janus et ICAR (Information Conseil Adaptation Rénale), « Vaccination des patients insuffisants rénaux chroniques », *La lettre d'ICAR en néphrologie*, p. 1, avr-2010.

[129] M. Kessler, « Pathologie cardiovasculaire de l'insuffisance rénale chronique terminale— aspects épidémiologiques », *Néphrologie*, vol. 23, n° 7, p. 359–363, 2002.

[130] MedQual, « La vaccination du patient insuffisant rénal chronique ». juill-2011.

[131] S. Edouard Nagera, V. Haddad, F. Calcagno, et P. Colson, « Virus de l'hépatite B: VHB », in *Infectiologie conforme au programme du CNCI*, Paris: Vernazobres-Gregory, 2011, p. 200-209.

[132] N. Janus, S. Amet, S. Rapuch-Zimmer, G. Deray, et V. Launay-Vacher, « Vaccination et insuffisance rénale chronique », *Journal de Pharmacie Clinique*, vol. 29, n° 3, p. 149–157, 2010.

[133] I. H. Kara, M. E. Yilmaz, A. Suner, A. K. Kadiroglu, et B. Isikoglu, « The evaluation of immune responses that occur after HBV infection and HBV vaccination in hemodialysis patients », *Vaccine*, vol. 22, n° 29-30, p. 3963-3967, sept. 2004.

[134] Y.-L. Liu, M.-T. Kao, et C.-C. Huang, « A comparison of responsiveness to hepatitis B vaccination in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis », *Vaccine*, vol. 23, n° 30, p. 3957-3960, juin 2005.

[135] K. Bel'eed, M. Wright, D. Eadington, M. Farr, et L. Sellars, « Vaccination against hepatitis B infection in patients with end stage renal disease », *Postgrad Med J*, vol. 78, n° 923, p. 538-540, sept. 2002.

[136] A. F. Charest, J. McDougall, et M. B. Goldstein, « A randomized comparison of intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B virus in incident chronic hemodialysis patients », *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 36, n° 5, p. 976-982, nov. 2000.

[137] G. DaRoza, A. Loewen, O. Djurdjev, J. Love, C. Kempston, S. Burnett, M. Kiaii, P. A. Taylor, et A. Levin, « Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better », *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 42, n° 6, p. 1184-1192, déc. 2003.

[138] C. A. M. McNulty, J. K. Bowen, et A. J. Williams, « Hepatitis B vaccination in predialysis

chronic renal failure patients a comparison of two vaccination schedules », *Vaccine*, vol. 23, n° 32, p. 4142-4147, juill. 2005.

[139] M. Jadoul et P. Goubau, « Is anti-hepatitis B virus (HBV) immunization successful in elderly hemodialysis (HD) patients? », *Clin. Nephrol.*, vol. 58, n° 4, p. 301-304, oct. 2002.

[140] N. K. C. Tong, J. Beran, S. A. Kee, J. L. Miguel, C. Sánchez, J. M. Bayas, A. Vilella, J. R. de Juanes, P. Arrazola, F. Calbo-Torrecillas, E. L. de Novales, V. Hamtiaux, M. Lievens, et M. Stoffel, « Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients », *Kidney Int.*, vol. 68, n° 5, p. 2298-2303, nov. 2005.

[141] Direction Générale de la Santé, Comité Technique des Vaccinations, « Guide des vaccinations édition 2012 ». INPES (Institut national de la prévention et d'éducation pour la santé), coll. Varia, 2012, 2012.

[142] Institut Pasteur, « Site Web Institut Pasteur - Grippe », *Site Web Institut Pasteur - Grippe*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses/grippe>. [Consulté le: 31-déc-2012].

[143] inVS Institut National de Veille Sanitaire, « BEH- Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2012 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique », 14-15, avr. 2012.

[144] J. A. Antonen, P. M. Hannula, R. Pyhälä, H. H. Saha, I. O. Ala-Houhala, et A. I. Pasternack, « Adequate seroresponse to influenza vaccination in dialysis patients », *Nephron*, vol. 86, n° 1, p. 56-61, sept. 2000.

[145] J. A. Antonen, R. Pyhälä, P. M. Hannula, I. O. Ala-Houhala, R. Santanen, N. Ikonen, et H. H. T. Saha, « Influenza vaccination of dialysis patients: cross-reactivity of induced haemagglutination-inhibiting antibodies to H3N2 subtype antigenic variants is comparable with the response of naturally infected young healthy adults », *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 18, n° 4, p. 777-781, avr. 2003.

[146] N. P. J. Vogtländer, A. Brown, R. M. Valentijn, G. F. Rimmelzwaan, et A. D. M. E. Osterhaus, « Impaired response rates, but satisfying protection rates to influenza vaccination in dialysis patients », *Vaccine*, vol. 22, n° 17-18, p. 2199-2201, juin 2004.

[147] J.-A. Nicolas, C. Bosgiraud, et D. Richard, « Vaccins: préparation et règles d'utilisation », in *Infectiologie*, 3 ème., Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer, 2007, p. 654-682.

[148] M. C. Rangel, V. G. Coronado, G. L. Euler, R. A. Strikas, et ACIP (advisory comitee on immunisation pratices), « Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis », in *Seminars in dialysis*, 2001, vol. 13, p. 101-107.

[149] H. Debiec, F. Lefeu, M. J. Kemper, P. Niaudet, G. Deschênes, G. Remuzzi, T. Ulinski, et P.

Ronco, « Early-Childhood Membranous Nephropathy Due to Cationic Bovine Serum Albumin », *New England Journal of Medicine*, vol. 364, n° 22, p. 2101-2110, juin 2011.

[150] S. Humphries et International Medical Council on Vaccination, « Common vaccine ingredient implicated in NEJM article as causative in serious type of kidney disease. By , MD ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.vaccinationcouncil.org/2012/03/09/common-vaccine-ingredient-implicated-in-nejm-article-as-causative-in-serious-type-of-kidney-disease-by-suzanne-humphries-md/>. [Consulté le: 02-janv-2013].

[151] B. Kouchner, « Arrêté du 17 juin 1999 portant additif n°43 à la Pharmacopée », NOR: MESM9921884A, juill. 1999.

[152] G. Morvan, « La production d'eau ultra pure et d'eau ultra pure stérile », in *Production ultra propre*, Paris: "Salles propres : Dunod, 2011, p. 93-96.

[153] ARS Alsace, « Normes eau potable et plan vigipirate », nov. 2010.

[154] J. Rodier, B. Legube, et N. Merlet, *L'analyse de l'eau*, 9ème éd. Paris: Dunod, 2009.

[155] P. Mouchet, « Traitement des eaux avant utilisation. Substances dissoutes = Water treatment before use : Dissolved substance », *Techniques de l'ingénieur, Technologies de l'eau.*, vol. W2, n° G1171, 2000.

[156] American Water Works Association, « Nitrification in Chloraminated Drinking Water Distribution Systems », in *Fundamentals and control of nitrification in chloraminated drinking water distribution systems*, 1st ed., Denver, CO: American Water Works Association, 2006, p. 200-204.

[157] A. Grassmann, *Composition and management of hemodialysis fluids*. Lengerich: Pabst Science Publishers, 2000.

[158] S. Belazreg, *Physique PCEM 1 cours, exercices, annales et QCM corrigés*. Paris: ÉdiScience, 2007.

[159] A. Ragon, « Norme Afnor du dialysat : fluides pour hémodialyse: exigences et recommandations aux utilisateurs ».

[160] T. Petitclerc, « Une nouvelle modalité : l'hémodialyse quotidienne », *Le quotidien du médecin*, n° N° 8947, 21-avr-2011.

[161] D. M. Connaughton, A. Jamal, J. McWilliams, P. O'Kelly, J. Ormond, A. Butler, N. McEntee, E. Tierney, G. Lambe, M. Denton, C. Magee, et P. J. Conlon, « Home haemodialysis in Ireland », *Ir J Med Sci*, vol. 182, n° 1, p. 91-96, mars 2013.

[162] R. M. Fagugli, G. Reboldi, G. Quintaliani, P. Pasini, G. Ciao, B. Cicconi, F. Pasticci, J. M. Kaufman, et U. Buoncristiani, « Short daily hemodialysis: blood pressure control and left

ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients », *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 38, n° 2, p. 371-376, août 2001.

[163] J. Traeger, R. Galland, E. Delawari, W. Arkouche, et R. Hadden, « Six years' experience with short daily hemodialysis: do the early improvements persist in the mid and long term? », *Hemodial Int*, vol. 8, n° 2, p. 151-158, avr. 2004.

[164] R. Galland, J. Traeger, W. Arkouche, C. Cleaud, E. Delawari, et D. Fouque, « Short daily hemodialysis rapidly improves nutritional status in hemodialysis patients », *Kidney Int.*, vol. 60, n° 4, p. 1555-1560, oct. 2001.

[165] F. O. Finkelstein, B. Schiller, R. Daoui, T. W. Gehr, M. A. Kraus, J. Lea, Y. Lee, B. W. Miller, M. Sinsakul, et B. L. Jaber, « At-home short daily hemodialysis improves the long-term health-related quality of life », *Kidney Int.*, vol. 82, n° 5, p. 561-569, sept. 2012.

[166] E. D. Weinhandl, J. Liu, D. T. Gilbertson, T. J. Arneson, et A. J. Collins, « Survival in Daily Home Hemodialysis and Matched Thrice-Weekly In-Center Hemodialysis Patients », *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 23, n° 5, p. 895-904, févr. 2012.

[167] T. Petitclerc, J. P. Juquel, P. Raymond, B. Utzinger, et C. Buisson, « L'hémodialyse quotidienne: un avenir pour l'hémodialyse à domicile », *Néphrologie*, vol. 25, n° 1, p. 5-8, 2004.

[168] J. D. Woods, F. K. Port, D. Stannard, C. R. Blagg, et P. J. Held, « Comparison of mortality with home hemodialysis and center hemodialysis: a national study », *Kidney Int.*, vol. 49, n° 5, p. 1464-1470, mai 1996.

[169] « La dialyse nomade arrive ». [En ligne]. Disponible sur: <http://chroniquessant.blogspot.fr/2012/02/la-dialyse-nomade-arrive.html>. [Consulté le: 10-janv-2013].

[170] « NxStage Dialysis Fluids For Home Renal Care | NxStage Medical Inc. » [En ligne]. Disponible sur: <http://www.nxstage.com/homehemodialysis/products/fluids>. [Consulté le: 10-janv-2013].

[171] F. Berne, J. Cordonnier, et Institut français du pétrole, *Traitement des eaux*. Paris: Technip, 1991.

[172] D. Cachau-Herreillat et M. Laffitte, « Dosage des ions Ca²⁺ et Mg²⁺ par l'edta », in in *Des expériences de la famille acide-base*, Bruxelles: De Boeck, 2009, p. 253-256.

[173] H. Chaumeton, « Les eaux douces », in in *L'encyclopédie pratique de l'aquarium.*, [Paris]: Artémis éd., 2008, p. 15-17.

[174] A. Ragon, « L'eau et la santé dans les établissements de soins ». avr-2004.

- [175] Société Anonyme de Gestion des Eaux de Paris, « Traitement de potabilisation des eaux de surface - Adsorption sur charbon actif ». <http://step.ipgp.fr>, 2006.
- [176] « Adsorption », in *Le raffinage du pétrole - Procédés de séparation*, Paris: Editions Technip, 1998, p. 535-584.
- [177] IUPAC Symposium, COPS, *IUPAC- Recommendations for the characterization of porous solids*. Amsterdam ; New York: Elsevier, 1994.
- [178] B. Allard, « Les chloramines en hémodialyse », *Journal de l'association des techniciens de dialyse*, vol. 22, juin-2004.
- [179] AWWA Research Foundation, *Characterization and modeling of chlorine decay in distribution systems*. Denver, CO: AWWA Research Foundation : American Water Works Association, 1996.
- [180] S. Ahmad, « Essentials of water treatment in hemodialysis », *Hemodialysis International*, vol. 9, n° 2, p. 127–134, 2005.
- [181] H. Roux-de-Balman et E. Casademont, « Électrodialyse », *Techniques de l'ingénieur. Génie des procédés*, vol. JB3, n° J2840, p. 1-19, 2006.
- [182] D. Dorez et H. Soule, « L'eau de dialyse en réanimation », *Réanimation*, vol. 18, n° 5, p. 407–412, 2009.
- [183] U. Rosenberg, « Therma disinfection - The A0 concept and the biological background », *Central Service*, vol. 11, n° 2, p. 118 - 120, 2003.
- [184] Gambro, R. Nystrand, Bio-TeQ Nystrand consulting, et Equipe R&D de Gambro Suède, « Critères de validation d'une désinfection thermique: Etude de la dose désinfectante A° ». Gambro, 2013.
- [185] P. R. Roberge, « Rouging of stainless steel », *Corrosion Doctors*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.corrosion-doctors.org/MatSelect/rouging.htm>. [Consulté le: 25-janv-2013].
- [186] N. Brook et T. van Os, « "Rouging" - nettoyage et élimination ». Vecom-Group, 2007.
- [187] Technochim Pharma, « Le phénomène du rouging », *Technochim Pharma Le rouging*, 2010. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.technochim.eu/Pharma-4.htm>. [Consulté le: 25-janv-2013].
- [188] P. Friedman, « Intérêt de l'OZONE dans la qualité des systèmes de traitement d'eau », *Journal de l'Association des Techniciens de Dialyse*, n° 9, mars 2000.
- [189] Conseil de l'Union Européenne, « DIRECTIVE 98/83/CE DU CONSEIL du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine », *Journal officiel des*

Communautés européennes L 330 5.12.98.

[190] M. I. Muniz-Junqueira, C. Braga Lopes, C. A. M. Magalhães, C. C. Schleicher, et J. P. R. Veiga, « Acute and chronic influence of hemodialysis according to the membrane used on phagocytic function of neutrophils and monocytes and pro-inflammatory cytokines production in chronic renal failure patients », *Life Sci.*, vol. 77, n° 25, p. 3141-3155, nov. 2005.

[191] B. Weill et F. Batteux, *Immunopathologie et réactions inflammatoires*. Bruxelles: De Boeck, 2003.

[192] A. J. Nicholls et M. M. Platts, « Anaphylactoid reactions due to haemodialysis, haemofiltration, or membrane plasma separation. », *British medical journal (Clinical research ed.)*, vol. 285, n° 6355, p. 1607, 1982.

[193] L. S. Brunner, S. C. Smeltzer, et D. S. Suddarth, *Soins infirmiers en médecine et en chirurgie*. Bruxelles: De Boeck Université, 2006.

[194] L. T. Van Eijk, P. Pickkers, P. Smits, W. van den Broek, M. P. Bouw, et J. G. Van Der Hoeven, « Microvascular permeability during experimental human endotoxemia: an open intervention study », *Crit Care*, vol. 9, n° 2, p. R157–R164, 2005.

[195] J. H. Weitkamp, J. Reinsberg, et P. Bartmann, « Interleukin-8 (IL-8) Preferable to IL-6 as a Marker for Clinical Infection », *Clinical and diagnostic laboratory immunology*, vol. 9, n° 6, p. 1401–1401, 2002.

[196] G. D. Martich, R. L. Danner, M. Ceska, et A. F. Suffredini, « Detection of interleukin 8 and tumor necrosis factor in normal humans after intravenous endotoxin: the effect of antiinflammatory agents. », *The Journal of experimental medicine*, vol. 173, n° 4, p. 1021–1024, 1991.

[197] M. Bossola, M. Sanguinetti, D. Scribano, C. Zuppi, S. Giungi, G. Luciani, R. Torelli, B. Posteraro, G. Fadda, et L. Tazza, « Circulating bacterial-derived DNA fragments and markers of inflammation in chronic hemodialysis patients », *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 4, n° 2, p. 379-385, févr. 2009.

[198] R. Schindler, W. Beck, R. Deppisch, M. Aussieker, A. Wilde, H. Göhl, et U. Frei, « Short bacterial DNA fragments: detection in dialysate and induction of cytokines », *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 15, n° 12, p. 3207-3214, déc. 2004.

[199] V. Weber, I. Linsberger, E. Rossmanith, C. Weber, et D. Falkenhagen, « Pyrogen transfer across high- and low-flux hemodialysis membranes », *Artif Organs*, vol. 28, n° 2, p. 210-217, févr. 2004.

[200] CCLIN Inter-région Sud-Est, J. Chanliau, B. Canaud, et C. Briat, « Indicateurs nationaux du tableau de bord Infections Nosocomiales pour le suivi des établissements de santé- Rapport

final du groupe d'experts concernant l'hémodialyse ». 12-mai-2010.

[201] D. Biou, « Anomalies qualitatives et quantitatives des protéines plasmatiques », in in *Biochimie, hématologie*, Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer, 2007.

[202] E. Paffen et M. Demaat, « C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor? », *Cardiovascular Research*, vol. 71, n° 1, p. 30-39, juill. 2006.

[203] A. P. Burke, R. P. Tracy, F. Kolodgie, G. T. Malcom, A. Zieske, R. Kutys, J. Pestaner, J. Smialek, et R. Virmani, « Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies », *Circulation*, vol. 105, n° 17, p. 2019-2023, avr. 2002.

[204] V. Panichi, M. Migliori, S. De Pietro, D. Taccola, M. R. Metelli, et R. Palla, « Plasma C-reactive protein in haemodialysis », *Blood Purif.*, vol. 17, n° 2-3, p. 142-148, 1999.

[205] J. Bazeley, B. Bieber, Y. Li, H. Morgenstern, P. de Sequera, C. Combe, H. Yamamoto, M. Gallagher, F. K. Port, et B. M. Robinson, « C-Reactive Protein and Prediction of 1-Year Mortality in Prevalent Hemodialysis Patients », *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 6, n° 10, p. 2452-2461, août 2011.

[206] B. médicale et pharmacie Journées de l'internat des hôpitaux de Paris-Ile-de-France et J.-P. Garnier, « ACTUALITES EN PHARMACIE ET BIOLOGIE CLINIQUE ; LA MALADIE D'ALZHEIMER ; ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX, PROTEOMIQUE, METABOLOMIQUE ; », 2009.

[207] N. Lameire et R. L. Mehta, *Complications of dialysis*. New York: M. Dekker, 2000.

[208] K. Ohashi, M. Hara, R. Kawai, Y. Ogura, K. Honda, H. Nihei, et N. Mimura, « Cervical discs are most susceptible to beta 2-microglobulin amyloid deposition in the vertebral column », *Kidney Int.*, vol. 41, n° 6, p. 1646-1652, juin 1992.

[209] J. H. Klippel, *Primer on the rheumatic diseases*. New York, NY: Springer, 2008.

[210] N. COLIGNON, C. PHAN, J. CAZEJUST, A. RUIZ, et Y. MENUPARIS-FRANCE, « Imagerie de l'amylose: revue iconographique », *Journées françaises de la radiologie*, 2011.

[211] B. Descamps-Latscha et P. Jungers, « Immunological and Chronic inflammatory abnormalities », in in *Replacement of renal function by dialysis*, 4th ed., Dordrecht ; Boston: Kluwer Academic, 1996.

[212] M. H. Beers et R. K. Albert, *Manuel merck de diagnostic et thérapeutique*. Paris: Éditions d'Après, 2008.

[213] J. Zingraff, L. H. Noël, T. Bardin, D. Kuntz, C. Dubost, et T. Drüeke, « Beta 2-microglobulin amyloidosis: a sternoclavicular joint biopsy study in hemodialysis patients »,

Clin. Nephrol., vol. 33, n° 2, p. 94-97, févr. 1990.

[214] D. J. Warren et L. S. Otieno, « Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent haemodialysis », *Postgrad Med J*, vol. 51, n° 597, p. 450-452, juill. 1975.

[215] E. Kiss, G. Keusch, M. Zanetti, T. Jung, A. Schwarz, M. Schocke, W. Jaschke, et B. V. Czermak, « Dialysis-related amyloidosis revisited », *American Journal of Roentgenology*, vol. 185, n° 6, p. 1460–1467, 2005.

[216] G. Lonnemann, « Chronic Inflammation in Hemodialysis: The Role of Contaminated Dialysate », *Blood Purification*, vol. 18, n° 3, p. 214-223, 2000.

[217] M. Thomas, K. Moriyama, et I. Ledebro, « AN69: Evolution of the world's first high permeability membrane », *Contrib Nephrol*, vol. 173, p. 119-129, 2011.

[218] A. Nakano, « Ethylene vinyl alcohol co-polymer as a high-performance membrane: an EVOH membrane with excellent biocompatibility », *Contrib Nephrol*, vol. 173, p. 164-171, 2011.

[219] P. D'Haese et M. De Broe, « Trace elements in dialysis patients », in *Replacement of renal function by dialysis*, 4th ed., Dordrecht ; Boston: Kluwer Academic, 1996, p. 903 - 916.

[220] P. C. D'Haese, M. M. Couttenye, L. V. Lamberts, M. M. Elseviers, W. G. Goodman, I. Schrooten, W. E. Cabrera, et M. E. De Broe, « Aluminum, iron, lead, cadmium, copper, zinc, chromium, magnesium, strontium, and calcium content in bone of end-stage renal failure patients », *Clinical chemistry*, vol. 45, n° 9, p. 1548–1556, 1999.

[221] P. A. Diop et C. S. Alladaye, « Surveillance de l'équilibre électrolytique chez les hémodialysés », *Médecine d'Afrique Noire*, vol. 43, n° 10, 1996.

[222] P. Derache, M.-C. Delmas-Beauvieux, et M. Darmon, « Le métabolisme hydroélectrolytique et ses perturbations. Les ions sodium, chlorure et potassium. », in *Biochimie, hématologie*, Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer, 2007.

[223] S. Mujais, T. Ing, et C. Kjellstrand, « Acute complications of hemodialysis », 4th ed., Dordrecht ; Boston: Kluwer Academic, 1996.

[224] Collège universitaire des Enseignants de néphrologie, « Hypokaliémie », *Publications pédagogiques du CUEN*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cuen.fr/umvf/spip.php?article43>. [Consulté le: 27-janv-2013].

[225] J.-C. Souberdielle, « L'exploration des métabolismes phosphocalciques et osseux. », in *Biochimie, hématologie*, Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer, 2007, p. 412 - 437.

[226] F. Sztark, J.-F. Cochard, Congrès national d'anesthésie et de réanimation, C. Auboyer,

et Société française d'anesthésie et de réanimation, « Le magnésium en anesthésie-réanimation », in in *Conférences d'actualisation 1998*, Paris: Elsevier, 1998, p. 649 - 663.

[227] H. S. Tamm, K. D. Nolph, et J. F. Maher, « Factors affecting plasma calcium concentration during hemodialysis », *Arch. Intern. Med.*, vol. 128, n° 5, p. 769-773, nov. 1971.

[228] S. L. Carney et A. H. Gillies, « Acute dialysis hypercalcemia and dialysis phosphate loss », *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 11, n° 5, p. 377-382, mai 1988.

[229] D. Baize, « Les éléments traces et les oligo-éléments (As, B, Cd, Co, Cr, Cu, Hg, Mo, Ni, Pb, Se, Ti, Zn) », in in *Guide des analyses en pédologie : choix, expression, présentation, interprétation*, Paris: Institut national de la recherche agronomique, 2000.

[230] National Kidney Foundation, « Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/guide11.htm. [Consulté le: 28-janv-2013].

[231] O. Cárdenas, O. Segura, W. Puentes, M. Sanabria, G. Nava, et R. Torrenegra, « Aluminium in chronic renal replacement therapy patients undergoing haemodialysis in two renal units in Bogotá », *Revista de Salud Pública*, vol. 12, n° 4, p. 669-681, 2010.

[232] H. Chevallier, *L'eau, un enjeu pour demain : état des lieux et perspectives*. Paris: Sang de la terre, 2007.

[233] G. Crini et P.-M. Badot, *Traitement et épuration des eaux industrielles polluées : procédés membranaires, bioadsorption et oxydation chimique*. Besançon: Presses universitaires de Franche-Comté, 2007.

[234] N. Thomas, *Advanced renal care*. Oxford; Malden, MA: Blackwell Pub., 2004.

[235] I. S. Parkinson, M. K. Ward, et D. N. Kerr, « Dialysis encephalopathy, bone disease and anaemia: the aluminum intoxication syndrome during regular haemodialysis. », *Journal of clinical pathology*, vol. 34, n° 11, p. 1285-1294, 1981.

[236] J. Simoes, J. D. Barata, P. C. D'Haese, et M. E. De Broe, « Cela n'arrive qu'aux autres (aluminium intoxication only happens in the other nephrologist's dialysis centre) », *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 9, n° 1, p. 67-68, 1994.

[237] R. B. Martin, « Aluminum: A Neurotoxic Product of Acid Rain », *Accounts of Chemical Research*, vol. 27, n° 7, p. 204-210, juill. 1994.

[238] J. M. Candy, F. K. McArthur, A. E. Oakley, G. A. Taylor, C. P. Chen, S. A. Mountfort, J. E. Thompson, P. R. Chalker, H. E. Bishop, et K. Beyreuther, « Aluminium accumulation in relation to senile plaque and neurofibrillary tangle formation in the brains of patients with renal

failure », *J. Neurol. Sci.*, vol. 107, n° 2, p. 210-218, févr. 1992.

[239] L. G. M. Andrade, F. D. Garcia, V. S. Silva, D. P. Gabriel, A. G. Rodrigues, G. V. R. Nascimento, J. T. Caramori, L. C. Martin, P. Barretti, et A. L. Balbi, « Dialysis encephalopathy secondary to aluminum toxicity, diagnosed by bone biopsy », *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 20, n° 11, p. 2581–2582, 2005.

[240] R. R. Crichton, A. Florence, et R. J. Ward, « Aluminium and iron in the brain—prospects for chelation », *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 228, n° 2, p. 365–371, 2002.

[241] N. Marangon, C. Stoermann-Chopard, A. Trombetti, R. Rizzoli, et P.-Y. Martin, « Ostéodystrophie rénale : revue et mise au point », *Médecine et Hygiène*, vol. 60, n° 2382, p. 500-506, 2002.

[242] Association de Recherches sur le Diagnostic et le Traitement des Affections Néphrologiques, *Néphrologie*. Thoiry, France: Heures de France, 1992.

[243] P. Netter, M. Kessler, A. Gaucher, et B. Bannwarth, « Does aluminium have a pathogenic role in dialysis associated arthropathy? », *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 49, n° 8, p. 573–575, 1990.

[244] M. Tonelli, N. Wiebe, B. Hemmelgarn, S. Klarenbach, C. Field, B. Manns, R. Thadhani, et J. Gill, « Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis », *BMC medicine*, vol. 7, n° 1, p. 25, 2009.

[245] A. Das et S. Singh, « Occupational health assessment of chromite toxicity among Indian miners », *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, vol. 15, n° 1, p. 6, 2011.

[246] P. C. D’Haese, I. Schrooten, W. G. Goodman, W. E. Cabrera, L. V. Lamberts, M. M. Elseviers, M. M. Couttenye, et M. E. De Broe, « Increased bone strontium levels in hemodialysis patients with osteomalacia », *Kidney Int.*, vol. 57, n° 3, p. 1107-1114, mars 2000.

[247] I. Schrooten, M. M. Elseviers, L. V. Lamberts, M. E. De Broe, et P. C. D’Haese, « Increased serum strontium levels in dialysis patients: an epidemiological survey », *Kidney Int.*, vol. 56, n° 5, p. 1886-1892, nov. 1999.

[248] I. Schrooten, W. Cabrera, W. G. Goodman, S. Dauwe, L. V. Lamberts, R. Marynissen, W. Dorriné, M. E. De Broe, et P. C. D’Haese, « Strontium causes osteomalacia in chronic renal failure rats », *Kidney Int.*, vol. 54, n° 2, p. 448-456, août 1998.

[249] E. Klein, « Effects of disinfectants in renal dialysis patients. », *Environmental health perspectives*, vol. 69, p. 45, 1986.

[250] X. Zhang, R. Cornelis, J. De Kimpe, L. Mees, V. Vanderbiesen, A. De Cubber, et R. Vanholder, « Accumulation of arsenic species in serum of patients with chronic renal

disease », *Clin. Chem.*, vol. 42, n° 8 Pt 1, p. 1231-1237, août 1996.

[251] M. Barnoux, « Guide de méthodologie pour le contrôle de l'eau pour hémodialyse ». 01-janv-1997.

[252] Santé Canada, « Qualité de l'eau- Le cyanure ». juill-1991.

[253] E. Jestin et Agence de l'eau Seine-Normande, « La production et le traitement des eaux destinées à l'alimentation et à la préparation de denrées alimentaires ». .

[254] C. Y. Bhatkhande et V. D. Joglekar, « Fatal poisoning by potassium in human and rabbit », *Forensic Sci*, vol. 9, n° 1, p. 33-36, févr. 1977.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 27 juin 2013

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Edouard KUNEGEL

Sujet : L'eau et les liquides de dialyse dans le traitement de
l'insuffisance rénale chronique terminaleJury :Président : Pr Philippe MAINCENT
Directeur : Dr Alain RAGON
Juges : Dr Emmanuel RANFAING
Mme Veliana TODOROVA

Vu,

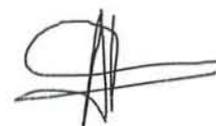
Nancy, le 15 février 2013

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

Pr Philippe MAINCENT

Dr Alain RAGON



Vu et approuvé,

Nancy, le 23 mai 2013

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 10.6.2013

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6472

N° d'identification :

TITRE

L'eau et les liquides de dialyse dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale

Thèse soutenue le 27 juin 2013

Par Edouard Kunegel

RESUME :

Seules trois méthodes de traitement, aujourd'hui, s'offrent au patient insuffisant rénal chronique (IRC) en phase terminale : la dialyse péritonéale, l'hémodialyse, et la transplantation rénale.

L'esquisse de ces techniques sera dessinée au fil de ce travail, avec un focus particulier sur l'hémodialyse, méthode à ce jour encore la plus utilisée.

À ses débuts, les résultats proposés par cette procédure, assortis d'une lourde mortalité, étaient peu concluants. Jusque dans les années 1960, l'hémodialyse n'était utilisée que brièvement pour le traitement de l'insuffisance rénale aiguë (IRA). Le besoin de purifier l'eau de dialyse n'était alors, pas évident. Ce n'est que plus tard, que l'amélioration de la technique permit de soigner efficacement les signes associés à la maladie.

Avec les années 1970 et l'expansion de la technique dans des centres spécialisés, les premiers signes de bactériémie et de réactions pyrogéniques post-dialyse ont été observés. L'exposition chronique de patients dialysés à un dialysat de qualité insuffisante fut responsable de l'apparition de nouveaux maux. La dialyse a amélioré le pronostic et la qualité de vie des patients insuffisants rénaux chroniques (IRC), mais au prix de nouvelles complications.

Les professionnels de santé rattachés au monde de la dialyse se sont appliqués au quotidien à l'amélioration de ces techniques, de manière à en diminuer les répercussions sanitaires potentielles.

Notre travail ne portera que sur les fluides pour hémodialyse et leur qualité, puisque leur fabrication extemporanée est sous la responsabilité seule du pharmacien en charge du traitement de l'eau. À l'inverse des poches de dialysat en dialyse péritonéale qui sont d'origine industrielle garantissant ainsi une reproductibilité de produits de haute qualité, les liquides de dialyse sont fabriqués extemporanément et nécessitent la mise en place d'un système d'assurance de qualité pour garantir une sécurité sanitaire optimale.

Cette thèse débutera par une approche globale de l'anatomie, de la physiologie rénale, puis d'un rappel de la définition de l'insuffisance rénale chronique (IRC), de manière à resituer l'intérêt de la dialyse dans le traitement du stade terminal de la maladie. À partir d'ouvrages de référence et de normes internationales sera ensuite détaillée la place de l'eau dans la fabrication extemporanée du dialysat. La question de la recherche de la contamination bactérienne du dialysat, grâce aux techniques issues des travaux de biologie moléculaire, sera également abordée. La philosophie du traitement de l'eau de dialyse sera enfin développée afin de laisser place, pour finir, aux répercussions cliniques pouvant s'observer en cas d'une contamination du liquide de dialyse.

MOTS CLES :

Eau, Insuffisance Rénale, Dialyse, Hémodialyse, Hémodialyse à domicile, Traitement de l'eau, Endotoxines, Virus, Bactéries, Osmose, Ultrafiltration, Amylose à B2 microglobuline, Eléments traces

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Alain Ragon	Praticien hospitalier à l'hôpital de la Conception à Marseille	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
--------	--	---