HAL
open science

Le traitement de l'insuffisance rénale chronique par dialyse : une aventure technologique et humaine

Marc Louis

To cite this version:

Marc Louis. Le traitement de l'insuffisance rénale chronique par dialyse : une aventure technologique et humaine. Sciences pharmaceutiques. 2016. hal-01733738

HAL Id: hal-01733738

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733738v1

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

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

2016

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 3 février 2016, sur un sujet dédié à :

LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE PAR DIALYSE : UNE AVENTURE TECHNOLOGIQUE ET HUMAINE.

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Marc Louis

né(e) le 6 janvier 1988

Membres du Jury

Président : Brigitte LEININGER-MULLER, *Professeur des universités, faculté de pharmacie, Nancy*

Directeur : Alain RAGON, *Praticien hospitalier, hôpital de la conception, Marseille*

Juges : Emmanuel RANFAING, *Pharmacien responsable de l'ALTIR, Vandoeuvre-lès-Nancy*

Jean-Luc FABRE, *Médecin néphrologue, centre hospitalier régional Metz-Thionville*

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Béatrice FAIVRE
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Conseil de la Pédagogie
Président, Brigitte LEININGER-MULLER
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Président, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus ENSAIA	Raphaël DUVAL
Responsable de la Communication	Marie-Paule SAUDER
Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle	Béatrice FAIVRE
Responsable de la Commission d'agrément des maîtres de stage	Béatrice FAIVRE
Responsables des échanges internationaux	Bertrand RIHN
Responsable ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Jean-Claude BLOCK
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER

Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Françoise HINZELIN
Francine KEDZIEREWICZ
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique et Epidémiologie*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique, Audioprothèse*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
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 DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
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*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86/01*	*Droit en Santé*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Guillaume SAUTREY	*85*	*Chimie analytique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Alexandre HARLE	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*

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

A mon président de jury : Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur des Universités à la faculté de Pharmacie de Nancy. Merci pour tous vos enseignements à la faculté qui incitent à la curiosité. Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce travail.

A mon directeur de thèse : Alain RAGON, praticien hospitalier à l'hôpital de la conception de Marseille. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Merci pour vos conseils et vos encouragements qui m'ont été indispensables pour l'élaboration de cette thèse.

A mes juges :

Emmanuel RANFAING, pharmacien à ALTIR : Merci de m'avoir conseillé durant tout mon stage de 5ème année. Votre clairvoyance résonnera toujours dans ma vie professionnelle.

Jean-Luc FABRE, médecin néphrologue : Merci d'avoir accepté de juger ce travail, mais surtout d'avoir été le premier à m'immerger dans l'histoire de la dialyse.

Je dédie cette thèse :

A mes grands-parents : pour les leçons de vie, vécues ou évoquées.

A mes parents : Jacques et Danièle, pour leur courage, leur patience et leur sourire.

A mes frères et sœurs : Frédéric, Claire, Guillaume, Nicolas et Pierre, dont je suis fier. Depuis toujours, des exemples à suivre !

A mes neveux et nièces, notamment Dario, mon filleul.

A Charlotte, pour notre complicité, nos différences et notre complémentarité idéale. Merci pour ta présence tendre et rassurante.

A ma belle-famille, notamment : Bernard, Danielle, Camille, Jean-Marie, Elisabeth et Huguette.

Aux copains :

Christophe et Jérôme, Edouard, Emeline, Anais, Kek, Breton, Pauline, Pierre, Beck, Pouline, Ludivine, Loris, Clesse, Eric, le Brune, Carole, Laf', Ji-Luc, Max, Alex, Martin…

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION **1**

I. Anatomie générale du rein, au regard de l'histoire. **2**

A. Structure générale du rein 2

a) Aux origines 2

- Avant Galien 2
  - Aristote 2
  - Arétée de Cappadoce 3
- Galien de Pergame (~129 - ~ 200 ap JC) 4

b) La renaissance 4

c) Les débuts de l'anatomie moderne 6

B. Physiologie rénale « moderne » 8

a) La filtration glomérulaire 8

b) Réabsorption et sécrétion tubulaires 10

- La Réabsorption tubulaire 10
- Sécrétion tubulaire 11

C. Fonctions 11

a) Excrétion 11

b) Equilibres hydro-électrolytique et acido-basique 11

c) Fonctions endocrines 11

- Synthèse de Rénine 12
- Synthèse d'Erythropoïétine (EPO), l'érythropoïèse 12

d) Autres fonctions 12

II. Concept de dialyse **12**

A. Etat des connaissances 12
a) Que savions-nous de l'insuffisance rénale? 12
b) Le patient urémique 13
- Symptômes 13
- Etiologies 14
c) Le diagnostic biologique de l'insuffisance rénale , concept de clairance 14
B. Thomas Graham, le père de la dialyse 15
C. Principe physico-chimique de la dialyse 16
a) Diffusion 16
b) Convection ou ultrafiltration 17
c) Autre forces 18
- Osmose 18
- Adsorption 18
D. Les premiers essais en dialyse 19
a) John Jacob Abel 19
- Premières applications cliniques 19
- Le rein artificiel 19
b) Georg Haas : les premiers essais de traitement de suppléance rénale 21
- Anti-coagulations et membranes 21
- La première dialyse humaine. 22
c) Résoudre les premiers défis : héparine et cellophane 24
- De la vessie au cellophane 24
  - Les qualités d'une membrane de dialyse 24
  - Le collodion 24
  - La cellophane 24
- De l'hirudine à l'héparine 25
  - La coagulation 25

- L'hirudine 25
- L'héparine 26

d) Kolff, le tournant 26

- Le rein artificiel de Willem Kolff 27
- Premiers échecs et premiers succès 27

e) Dialyseurs à cylindres verticaux 29

- Indépendamment de Willem J. Kolff : Gordon Murray 29
- Nils Alwal et l'importance de l'ultrafiltration 30

III. De la survie à la vie 31

A. Répétabilité du procédé 31

a) Vers des dialyseurs économiques et ergonomiques. 31

- Le dialyseur à bobine. (the Coil dialyzer) 31
- Les dialyseurs à plaques (flat plate dialyzers) 33

b) L'accès vasculaire 34

- Historique de l'accès vasculaire en hémodialyse 34
- Le premier shunt arterio-veineux 36
- Le shunt de Scribner 37

c) Premiers traitement chroniques 38

- Le système de dialyse à Seattle 38
- Début du traitement chronique en France 40
  - Les premières dialyses en France 40
  - Les avancées à Lyon 42
  - Accès au traitement chronique en France 42

B. Nouveau statut : hémodialysés chroniques 43

a) Les Complications en dialyse 44

- Etat d'hydratation du dialysé 44
  - Corrélation entre tension artérielle et volume extracellulaire 44

- Gestion de la tension artérielle chez le dialysé 45
- Hépatite 48
- L'anémie 50
  - Les agents stimulants de l'érythropoïèse 51
  - La supplémentation martiale 53
- Neuropathie urémique 57
- Ostéodystrophie et intoxication à l'aluminium 57
  - Métabolisme phospho-calcique 57
  - Chélateur du phosphore aluminique 57

b) Hémodialysés à domicile 59

IV. Vers la dialyse moderne 62

A. Diversification des méthodes 62

a) Dialyse péritonéale 62

- Invention du lavage péritonéal 62
- Le péritoine comme membrane semi-perméable 64
- Premières dialyses péritonéales 65
  - Ganter et les premières dialyses péritonéales intermittentes 65
  - Situations d'après guerres 66
  - Succès de la membrane péritonéale 67
- Composition du dialysat 68
  - Les tampons 68
  - Agent osmotique 68
  - Sodium 69
  - Calcium 69
- Traitement chronique 70
  - Dialyse péritonéale intermittente (DPI) 71
  - Les voies d'abord en DP 72

- Dialyse péritonéale automatisée 73
- Dialyse péritonéale continue 73
- Situation de la dialyse péritonéale de nos jours 75

b) Hémofiltration et hémodialfiltration 76

- L'ultrafiltration 76
- L'hémofiltration 77
  - Membrane et grosses molécules 77
  - Balance volumique 79
- L'hémodiafiltration 80

c) La « posologie » en hémodialyse 81

- Dialyse longue 81
- Dialyse courte 82

B. Nouvelles voies d'accès vasculaires 83

a) La fistule arterio-veineuse interne (FAV) 83

- Ponction veineuse 83
- L'invention de la FAV (Fistule artério-veineuse) 84
- Méthodes d'accès 86

b) Voie centrale 88

- Veine cave inférieure 88
- Veine cave supérieure et oreillette droite 89

C. Amélioration du matériel 94

a) Membranes 94

- Les membranes de cellulose régénérées 94
- Les membranes en polymère synthétiques 96

b) Le liquide de dialyse 98

- Composition du liquide de dialyse 99
  - Le sodium, concentration physiologique : 135-145 mmol/L 99

- Potassium, concentration physiologique 3-4mmol/l 100
- Calcium, concentration physiologique : 2.2 et 2.6mmol/L 100
- Glucose, concentration physiologique à jeun : 3.5-6.1 mmol/L (0.6-1.1g/L) .. 101
- Tampons 101

• Qualité du liquide de dialyse 103
- Risques chimiques 104
- Risques microbiologiques. 105
- Risques liés aux dialyseurs réutilisables 107

V. Evolution de la dialyse 108

A. Facteur socio-économique de la dialyse 108

a) Prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale par dialyse en France 108

b) Répartition dans le système de soin 109

c) Coût de l'insuffisance rénale chronique terminale 109

B. Avancée de la dialyse 110

a) Avancées techniques 110

• Les accès vasculaires 110
• Générateur d'hémodialyse 110
• Dialysat 111

b) Les reins artificiels 112

• Le rein portable 112
• Le Rein bio-artificiel 112

C. Accès à la suppléance rénale dans le monde 113

CONLUSION 114

BIBLIOGRAPHIE 115

LISTE DES FIGURES 127

LISTE DES TABLEAUX 131

LISTE DES ANNEXES 132

INTRODUCTION

La dialyse est actuellement le seul traitement disponible pour les patients insuffisants rénaux chroniques en l'absence de greffe. Organe longtemps méconnu, le rein a dévoilé ses secrets au fil de l'histoire. La perte de la fonction rénale était synonyme de mort certaine. Il a fallu attendre le XXème siècle pour que les connaissances technologiques et médicales soient suffisamment évoluées pour imaginer un traitement par suppléance rénale. Pour les pionniers de la dialyse, les échecs étaient nombreux. Sans une motivation et une abnégation exceptionnelles, ils n'auraient pu apporter de réponses à ces échecs, et ainsi récolter des victoires écrasantes sur l'adversité.

Dans un premier temps, il sera décrit l'anatomie et le fonctionnement du rein au regard de l'histoire. Les premières dialyses et leurs concepteurs seront ensuite évoqués. Les différentes composantes de la dialyse seront par la suite abordées pour comprendre le cheminement qui a mené à la dialyse contemporaine. Pour conclure, un regard sur l'avenir sera proposé. La suppléance rénale ne constitue pas une technologie statique. En évolution permanente depuis son apparition, elle avance en fonction de la technologie et du génie humain.

I. Anatomie générale du rein, au regard de l'histoire.

La description de l'anatomie peut se faire au regard de l'histoire. En effet, pour expliquer l'anatomie et le fonctionnement d'un organe, il est en général pertinent de le décrire de l'extérieur vers l'intérieur, du macroscopique au microscopique, des généralités aux détails. L'histoire des connaissances, inséparable des avancées techniques technologiques et éthiques de chaque époque, suit cette logique.

A. Structure générale du rein

a) Aux origines

Dans l'histoire des connaissances médicales de l'antiquité, il y a un avant et un après Galien. Le savant a rassemblé, réfuté ou complété les connaissances de l'époque, avec une rigueur impressionnante. Il a laissé une œuvre imposante, le rein n'échappant pas à son attention [1].

- ***Avant Galien***

  - Aristote

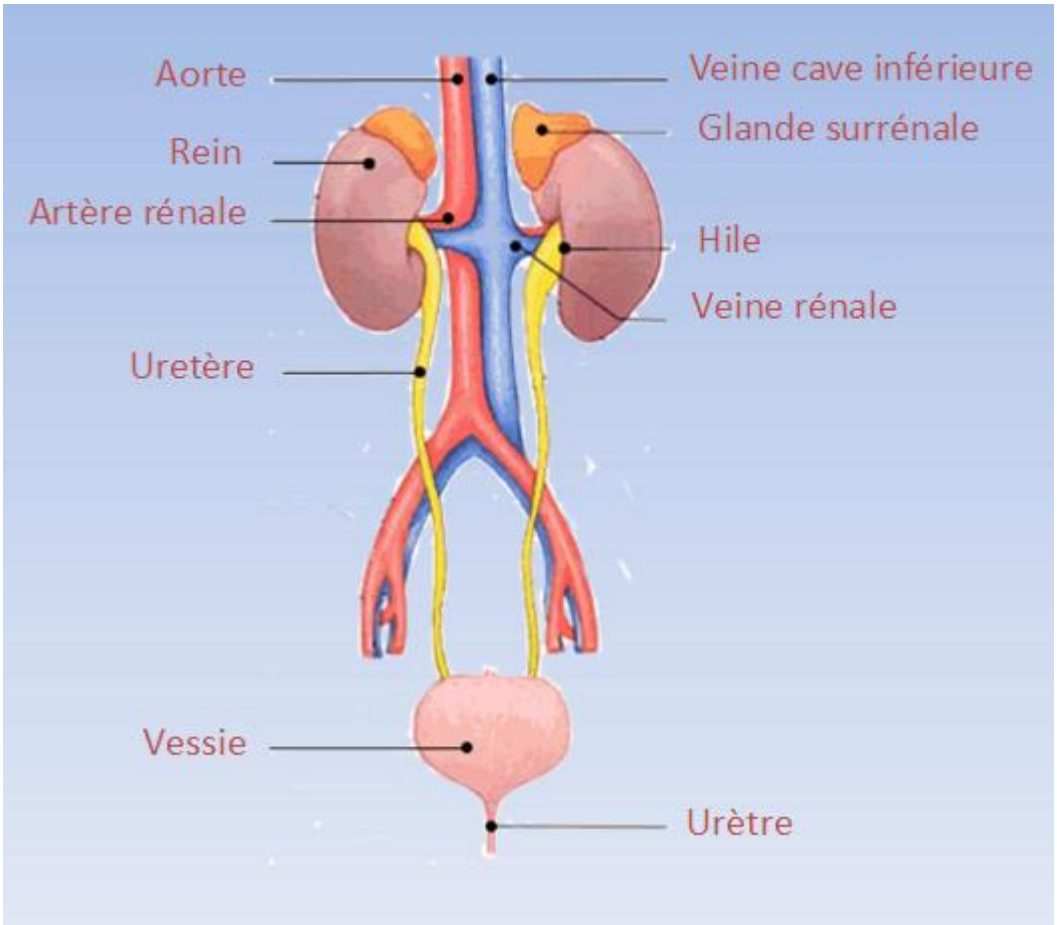
Aristote peut être considéré comme le premier biologiste de l'histoire. Il observa l'anatomie animale et s'attarda sur le système rénal. Organes pairs, connectés chacun par un uretère à la vessie, elle-même reliée à l'extérieur par un **urètre**, les reins sont déjà définis comme un système d'excrétion des substances nocives. Aristote différencie également le système sanguin qui irrigue le rein au niveau du hile, du système urinaire constitué par le bassinet (structure recueillant l'urine dans chaque rein), les deux uretères, la vessie et l'**urètre** [1] [2].

Le rein possède un bord externe convexe et un bord interne concave. Il mesure environ 10cm de long pour 5cm de large et 2.5cm d'épaisseur [3].

Aristote décrit également les vaisseaux associés aux reins, l'**aorte** et le « grand vaisseau sanguin » : la **veine cave**.

La méconnaissance de la circulation sanguine ne permet pas encore d'affirmer que l'aorte amène le sang au rein et que la veine cave le ramène au cœur.

Ses observations qui se limitent à l'anatomie animale biaisent quelque peu son expertise. Il convient que le rein droit est plus haut que le gauche, ce qui est l'inverse chez l'humain [1].



<u>Figure 1</u> : Situation des reins [4]

- Arétée de Cappadoce

Un autre savant de l'antiquité, Arétée de Cappadoce, médecin d'Alexandrie, quant à lui concentre ses études sur de nombreuses « entités morbides » dont l'épilepsie, le diabète et certaines pathologies rénales. Malgré le flou qui entoure sa vie, son œuvre a été conservée en grande partie sous forme de traités des signes et des maladies aiguës et chroniques [5]. Pour lui la seule fonction du rein est d'assurer la **sécrétion de l'urine** à partir du sang et son évacuation par la vessie. Il observa notamment les **calculs rénaux**, qui sont éliminés avec le flux descendant de l'urine mais qui peuvent être retenus dans le bassinet [6].

Arrétée de Cappadoce apporte une bonne connaissance de l'anatomie et un sens aigu de la description des pathologies de son temps. Il s'en tient à des cadres nosologiques précis, définis presque exclusivement par leurs caractères cliniques. Cela explique que de nombreux

symptômes soient érigés en maladie autonome jusqu'à l'essor de la médecine moderne [5]. L'insuffisance rénale et son cortège de symptômes résistera donc longtemps au diagnostic des médecins.

- ***Galien de Pergame (~129 - ~ 200 ap JC)***

Galien fit ses études à Pergame, un important foyer intellectuel de l'antiquité. Il acquit une grande réputation de médecin et d'enseignant et devint « médecin des gladiateurs », ce qui lui permit sans doute de se perfectionner en anatomie.

Il pratique les premières expérimentations animales connues. Il prouve par de nombreuses expériences de **ligature d'uretère animale** que le rein seul élabore l'urine.

La « purification » est un phénomène important dans sa vision de la physiologie. Pour lui c'est le poumon qui a le rôle le plus important dans la « purification ». Chaque organe a une capacité d'attraction pour des substances précises, et le rein ne fait pas exception. Il juge la composante aqueuse du sang indispensable à la distribution des nutriments. Cette composante doit être évacuée après usage, et il en conclut que les reins retirent au sang sa partie aqueuse.

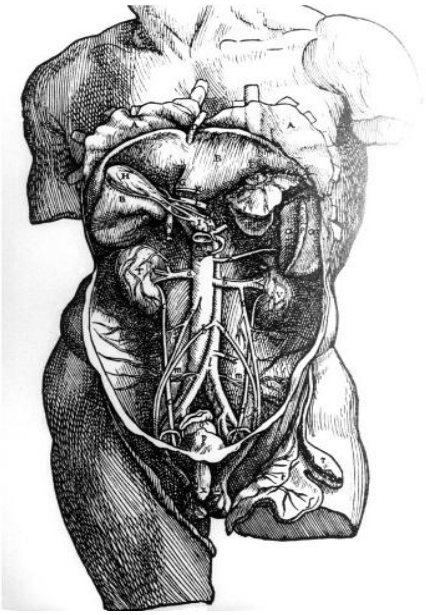
La composition de l'urine dépendrait ainsi de l'état du sang et de la qualité de la nourriture et de l'activité du foie. C'est de cette théorie humorale de l'urine qu'est née l'uroscopie au moyen-âge. Pour ce qui est de sa formation, Galien rejette le concept de filtration pour le concept de force attractive du rein. [1]

Il manquait à Galien des bases anatomiques et physiologiques qui seront apportées plus d'un millénaire plus tard.

b) La renaissance

Les sociétés chrétiennes et musulmanes du Moyen-Age n'ont pas montré un engouement particulier pour les dissections de cadavres. Les connaissances anatomiques évoluèrent peu durant cette période. Les profondes croyances en la pathologie humorale de Galien ont également eu pour conséquence de mal estimer la fonction des organes.

C'est au XIVe siècle que certaines universités commencent à pratiquer la dissection de cadavres à des fins médicales. Au XVIe siècle, Vésale de l'université de Padoue et médecin de Charles Quint révolutionne l'anatomie avec la création de plus de 300 illustrations. C'est à lui qu'on doit la nomenclature anatomique des organes que l'on utilise encore aujourd'hui. [6]



<u>Figure 2 :</u> Exemple d'une planche anatomique de Vésale [7]

Vésale est encore pétri des connaissances classiques issues de Galien. Pour expliquer la fonction du rein, la formation des urines, il invoquait une de ces fonctions naturelles, qui gouvernent notre corps, « une vertu attractive, attentive, rétentive, expultrice, assimilatrice, frénatrice ». [8] [9]

L'élan de la renaissance touche tout particulièrement l'anatomie. Au XVIe siècle, Bartolomeo Eustachi décrira le rein ainsi que ses structures internes.

*« La figure du rein est semblable à celle d'un haricot. Les reins de l'homme, sont plus longs que larges ; leur extrémité supérieure est plus grosse que l'inférieure […] leur bord interne qui répond à la colonne vertébrale, est échancré, c'est dans cette échancrure que les vaisseaux sanguins pénètrent dans les reins (**vaisseaux du hile**). La surface extérieure du rein est assez lisse et polie ».*

Au-dessus de cet appareil, Eustachi est le premier à observer une glande inconnue, dont *« la longueur naturelle, qui est deux fois plus grande que sa largeur, est de deux travers de doigts et médiocrement épaisse »*. Il découvrit la **glande surrénale**. [10]

Eustachi précise que le rein n'est pas composé d'une seule substance homogène.

Ainsi, il décrit une substance « rougeâtre» à l'extérieur, et « tubuleuse» à l'intérieur, respectivement **zone corticale** et **zone médullaire**.

La substance tubuleuse est formée de plusieurs faisceaux de fibres. Ces faisceaux seront décrits plus tard par Marcello Malpighi : **les pyramides** rénales. Ces structures garderont le nom de ce médecin anatomiste du XVIIe siècle.

Lorenzo Bellini, anatomiste de la même époque considèrera toutes les fibres émanant des pyramides de Malpighi, comme autant de **tubes urinifères**.

Ces tubes s'ouvrent dans les **calices** au niveau de la **papille** de la pyramide, qui donne accès au **bassinet**, zone où est collectée l'urine. [11]

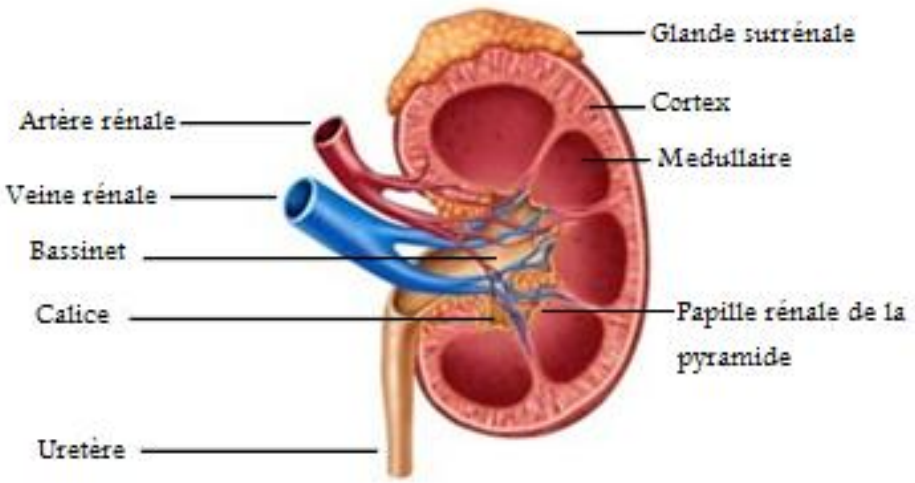


Figure 3 : Coupe de rein [12]

Si c'est à Eustachi qu'on doit la description rigoureuse du rein au regard du macroscopique, c'est Malpighi qui propose les premières observations microscopiques. En effet une nouvelle ère de l'anatomie démarre avec l'invention à la fin du XVIIème siècle du microscope par Van Leeuwenhoek, un drapier hollandais. Malpighi a pu alors observer le **glomérule**, élément constitutif du **néphron**.

c) Les débuts de l'anatomie moderne

Le rein se compose d'environ 1.2 millions de néphrons. Un **néphron** est composé de structures vasculaires et tubulaires. Il a pour rôle d'élaborer l'urine à partir du plasma sanguin. Il possède **une section corticale** et **une section médullaire.** [13]

C'est à William Bowman en 1842 qu'on doit la première description de l'organisation du néphron. [14]

Un néphron est composé d'un **glomérule** et d'**un tube urinifère.**

- **Le glomérule** est situé dans le cortex rénal. Il possède une sorte de boule capillaire issue des artérioles et une enveloppe entourant ce réseau, la **capsule de Bowman**. C'est entre ces deux entités que l'ultrafiltration glomérulaire est possible. Les artérioles afférentes sont issues de la ramification de l'aorte à l'entrée, les artérioles efférentes se relient à la veine cave en sortie. Le filtrat glomérulaire peut alors s'écouler vers la lumière du tube urinifère. [13]

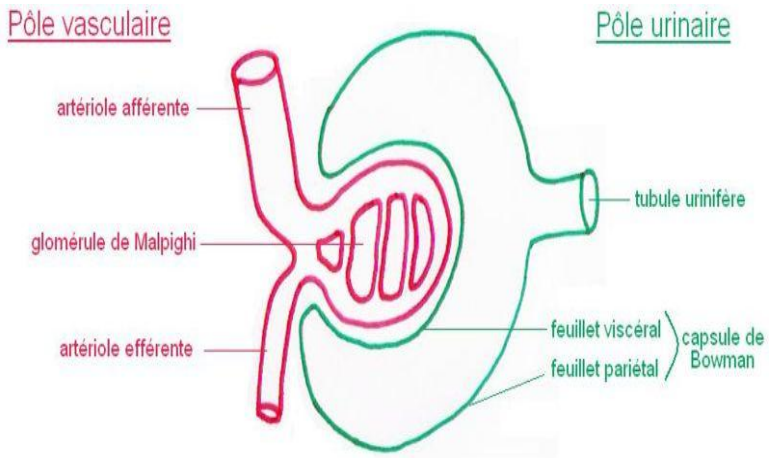


Figure 4 : Description du glomérule [15]

- **Les tubes urinifères** sont décrits par J. Henlé avec une remarquable précision dès 1862. Il décrit la présence **d'anses tubulaires** pénétrant à une profondeur variable dans la médullaire du rein. L'anse **de Henlé,** très longue chez le mammifère est un élément indispensable à la compréhension du système d'élaboration de l'urine. [16]

Le filtrat glomérulaire passe successivement dans le **tubule proximal**, puis dans **l'anse de Henlé** et **le tubule distal** pour se retrouver dans **le tube collecteur** et être évacué vers le calice.

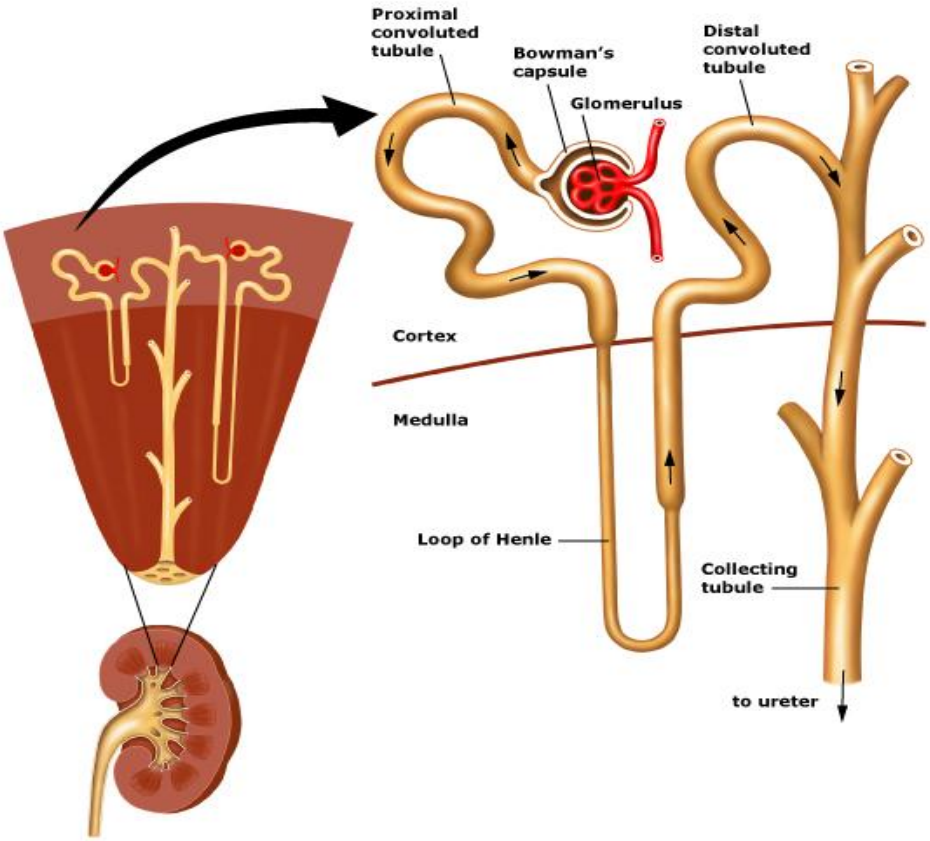


Figure 5 : Description d'un néphron [17]

A la fin du XIXè siècle, deux théories s'opposent sur la production d'urine. La « **théorie mécaniste** », se basant uniquement sur la filtration glomérulaire, et la « **théorie vitaliste** », considérant que c'est la sécrétion d'éléments du plasma vers les tubules qui forment l'urine. Ces deux concepts vont s'avérer complémentaires. [16]

B. Physiologie rénale « moderne »

La physiologie devient une science à part entière au XIXè siècle, sous l'impulsion, entre autre, de Claude Bernard. Au début du XXe siècle la physiologie rénale connait un véritable essor. Tout au long du XXè siècle, la néphrologie va lever les mystères du fonctionnement du rein, cet organe aux pathologies incomprises jusqu'alors [18].

a) La filtration glomérulaire

Une des étapes essentielles de la compréhension de la physiologie rénale sont les mécanismes de la **filtration glomérulaire**. Au milieu du XIXè siècle, Carl Ludwig énonce le principe selon lequel l'ultrafiltration glomérulaire est entraînée par des forces physiques seules, c'est-à-dire lié aux différences de pressions hydrostatiques et oncotiques entre les compartiments capillaire et capsulaire [19].

A l'aide d'un osmomètre, Ernest Starling expliqua le rôle des différences de pressions entre le compartiment vasculaire et capsulaire en 1899. Il souligne que 30-40 mmHg de **pression hydrostatique totale** est la plus faible pression à laquelle l'écoulement d'urine est possible. En dessous, la pression hydrostatique vers la capsule devient plus faible que la pression oncotique vers le capillaire et l'urine ne coule plus.

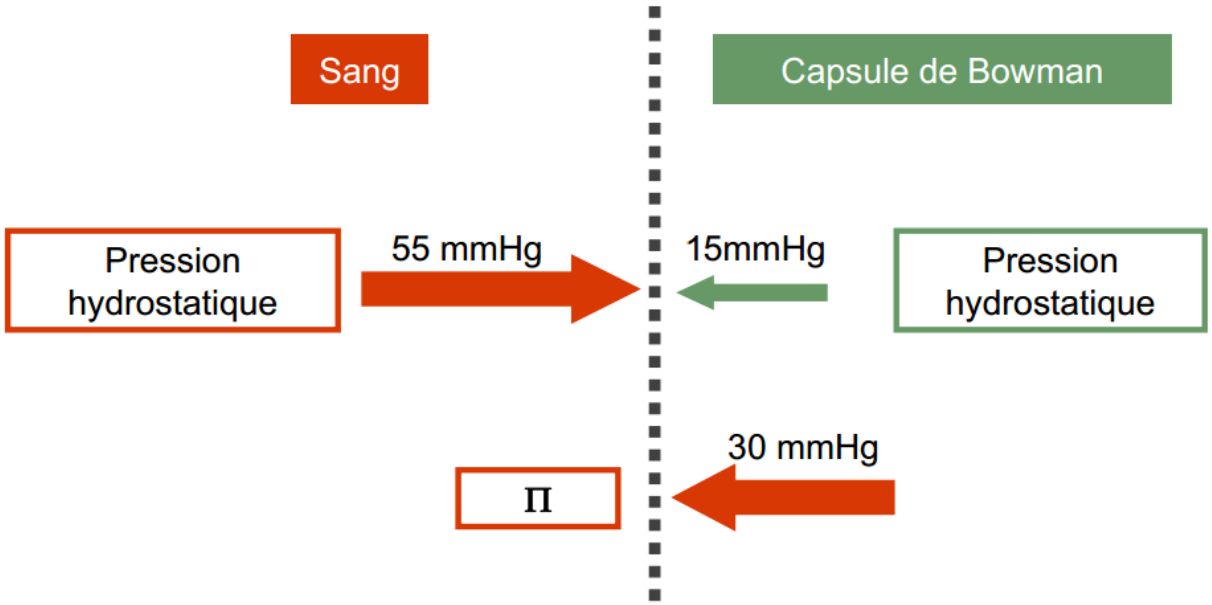


Figure 6 : Deux forces qui s'opposent [21]

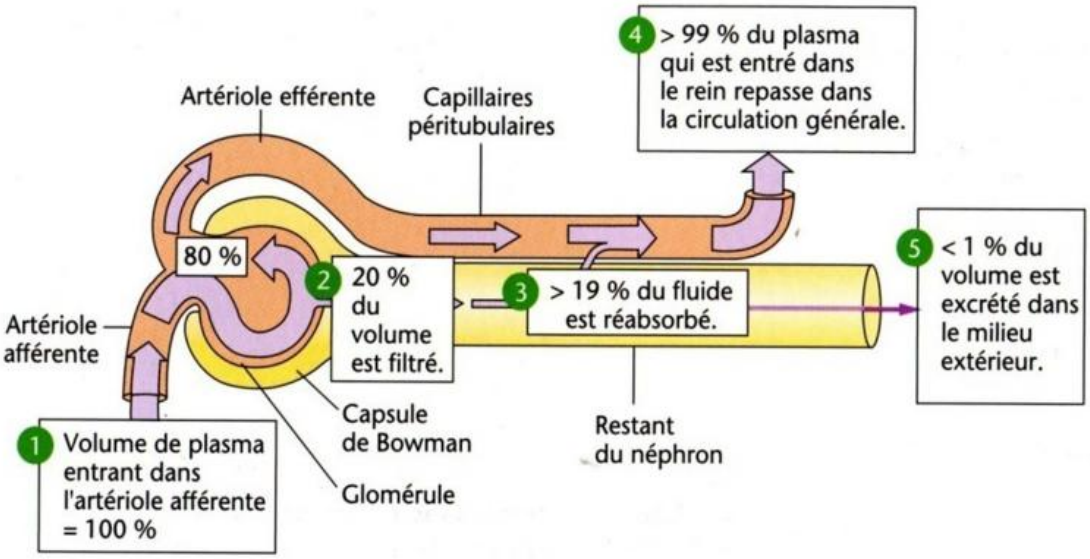
Pression hydrostatique capillaire: Elle dépend du débit sanguin rénal, augmentant par vasodilatation de l'artériole afférente ou vasoconstriction de l'artériole efférente.
Pression oncotique capillaire: La présence de protéines dans le plasma diminue la filtration glomérulaire. [21]

La membrane glomérulo-capillaire permet le passage de molécules de moins de 9nm. De plus, la présence de poly-anions à la surface de la membrane crée une charge nette négative repoussant les molécules chargées négativement comme l'albumine (ayant pourtant une taille de 6nm) [22]

La paroi glomérulaire est donc le filtre mécanique qui faisait penser à Starling que "***le débit de filtration glomérulaire*** *des 24 heures ne devrait pas dépasser de beaucoup celui des urines définitives pendant la même période*", C'est-à-dire un débit de filtration glomérulaire équivalent à l'émission d'urine par jour, soit 1.5L/24h.

Or il fut plus tard prouvé que le DFG est de l'ordre de 150 L. La théorie « mécaniste» correspondant à l'unique action du glomérule dans la formation de l'urine n'explique donc

pas tout. Les tubules et particulièrement l'anse de Henlé n'ont encore rien révélé de leur secret [20].



<u>Figure 7</u> : Débit de filtration glomérulaire [21]

b) Réabsorption et sécrétion tubulaires

- ***La Réabsorption tubulaire***

Cushny en 1926 établit sa « **théorie moderne** » se basant sur la « **filtration-réabsorption**».

Il savait que pour extraire une certaine quantité d'urée par filtration seule, il fallait que le glomérule laisse passer un grand volume de filtrat [14]. L'intégralité de l'eau et du sel ne se retrouvant pas dans les urines, il y'a donc réabsorption en passant le long des tubules. Les nouvelles méthodes d'études expérimentales tubulaires vont prouver ce phénomène.

Les microponctions tubulaires permettent d'établir plusieurs choses dans les années 1940 :

- Le fluide glomérulaire est un **ultra-filtrat plasmatique**,
- Les parois du tubule proximal sont perméables à l'eau, tout le glucose et environ 2/3 du sodium et de l'eau y sont réabsorbés.
- Les parois du tubule distal, à l'inverse, sont imperméables à l'eau.

La complexité du mécanisme de réabsorption au niveau de l'anse de Henlé sera à l'origine de nombreux débats. Mécanisme important car il permet d'obtenir un gradient de concentrations dans la médullaire expliquant **l'hypertonicité de l'urine.**

C'est l'hypothèse de **la concentration par contre-courant** des physico-chimistes W. Kuhn et K. Ryffel qui s'avéra correcte. [16]

- ***Sécrétion tubulaire***

Heidenhain en 1874 montre qu'il existe un processus de **sécrétion** de substance vers les tubules. En injectant du carmin indigo dans le flux sanguin, il remarque qu'il y'a une coloration au niveau du tubule distal mais non au niveau du glomérule. Starling et Cushny ont été farouchement opposés à cette théorie « vitaliste ». Cependant il s'avère exact que des déchets métaboliques et des xénobiotiques peuvent être directement secrétés dans les tubules, sans passer par le filtre glomérulaire. [23]

C. Fonctions

a) Excrétion

Comme il a été vu plus haut, les fonctions d'épuration du sang et d'excrétion urinaire sont connues depuis bien longtemps. Cela correspond à :

- l'excrétion de nombreux produits de catabolisme
- L'excrétion de xénobiotiques (médicaments et déchets exogènes)

b) Equilibres hydro-électrolytique et acido-basique

Claude Bernard s'intéresse aux équilibres hydriques en 1844. Il montre que l'acidité de l'urine dépend de la nutrition, il prouve que le glucose est inexistant dans les urines jusqu'à un certain seuil sanguin. Il montre le maintien d'un équilibre par le biais d'une régulation fine dans ce qu'il appelle « le milieu intérieur ». Ses expériences sur le rein lui permettent d'écrire : *« le rein n'a pas qu'une simple fonction de filtration.»* évoquant ainsi son rôle dans ce qu'on appelle aujourd'hui : l'**homéostasie** [18]

Les successeurs de Claude Bernard découvriront que le rein est en effet capable d'ajuster avec précision l'excrétion du sodium, ainsi que de faire l'économie de l'eau à l'aide de l'**hormone antidiurétique** et de la morphologie si particulière des anses de Henlé. De concert avec les poumons, les reins maintiennent le pH sanguin, en épargnant ou non des ions hydrogènes ou ammoniums [24]

c) Fonctions endocrines

Claude Bernard a « enfoncé une porte » avec le concept de « milieu intérieur ». Les fonctions endocrines du rein sont également associées au maintien de son équilibre.

- ***Synthèse de Rénine***

En 1898 Tiegerstedt et Bergman de l'université d'Helsinki remarquent que l'injection d'extrait de rein à des lapins est associée à une augmentation de leur tension sanguine. Une substance vaso-constrictrice est découverte. Il s'agit de la **rénine**, formée au niveau des artérioles afférentes rénales. Les barorécepteurs des artérioles afférentes signalent une diminution de la pression sanguine et permettent la synthèse de rénine. L'axe rénine-angiotensine-aldostérone est un pilier du maintien de la pression artérielle ainsi que du traitement de l'hypertension artérielle. [25]

- ***Synthèse d'Erythropoïétine (EPO), l'érythropoïèse***

La régulation du « milieu intérieur » ne peut être mieux démontrée que dans le cas de l'érythropoïétine.

L'Erythropoïétine stimule la prolifération des érythroblastes. Elle est synthétisée principalement par l'endothélim vasculaire des capillaires péri-tubulaires rénaux [26]. Sa synthèse est directement liée à la concentration d'oxygène dans le sang de ces capillaires. Le « milieu extérieur » étant pauvre en oxygène, celui-ci compense par synthèse d'EPO. Son gène est identifié en 1985, ce qui aboutit à la fabrication d'EPO de synthèse.

d) Autres fonctions

Le rein permet de faire passer la vitamine D d'une forme inactive à une forme active par hydroxylation.

Sous le contrôle de l'insuline, le rein possède également une fonction de néoglucogenèse en cas de jeûne. [26]

II. Concept de dialyse

A. Etat des connaissances

a) Que savions-nous de l'insuffisance rénale?

Au 19ème siècle, il est acquis que la fonction principale du rein est d'éliminer des substances de l'organisme. Dès 1773, l'**urée** avait été identifiée dans les urines par Rouelle. En 1808, Fourcroy et Vauquelin l'isole par cristallisation et découvrent qu'il s'agit d'une molécule riche en azote. On constate par la suite qu'un animal bi-néphréctomisé décède des suites d'une augmentation de l'urée dans le sang.

De même, Richard Bright décrit l'augmentation de l'urée, de l'albuminurie, ainsi que l'apparition d'œdèmes en rapport avec la perte rénale. La maladie prend alors le nom de « Mal de Bright »

En 1839, l'insuffisance rénale est décrite par Christison comme un état toxique dû à la rétention de substances chimiques. L'ensemble des troubles liés à la perte de la fonction rénale fut alors regroupé sous le terme d'« urémie », l'urée étant le déchet le plus simple à doser. [27]

Si avant la naissance de la néphrologie, le traitement de l'insuffisance rénale était compliqué voire impossible, son diagnostic relevait également de l'exploit.

b) Le patient urémique

- ***Symptômes***

Pendant des siècles, la maladie « urémique » a été négligée. La difficulté d'unifier tous les symptômes en une seule maladie poussait le médecin à traiter le patient urémique pour un trouble psychosomatique, une psychose, une gastro-entérite, une anémie, des troubles neurologiques ou encore une maladie cardiaque sans jamais déterminer la cause sous-jacente. [28]

La grande variabilité individuelle des symptômes et des complications a fait de l'insuffisance rénale une maladie qui se confond avec d'autres, et qui en crée de nouvelles.

Le patient urémique de l'époque devait s'attendre à de nombreuses déconvenues :

- Œdème et augmentation de la pression artérielle ;
- Problèmes de saignements et de thromboses : cause majeur de morbidité chez les patients en insuffisance rénale chronique terminale ;
- Un dysfonctionnement immunitaire ;
- Prurit urémique ;
- Troubles neurologiques : incluant des difficultés d'endormissement, des cauchemars, des apnées du sommeil ;
- Une anémie ;
- Maladie cardiovasculaire : l'arrêt cardiaque était la manifestation la plus commune de mort par insuffisance rénale ;
- Signes gastro-intestinaux, nausées et vomissements ;

- Acidose métabolique et atrophie musculaire. [29]

- ***Etiologies***

Il faut noter que le profil de l'insuffisant rénal est évolutif durant les siècles. En effet, tout comme le cancer, sa prévalence augmente avec la qualité de vie et le vieillissement.

D'après l'étude réalisée en 2010 par le réseau REIN, dans la moitié des cas, une insuffisance rénale chronique est secondaire à une **néphropathie soit diabétique soit hypertensive**. [30]

Les complications rénales d'un diabète apparaissent relativement tard dans la vie d'un diabétique. Or un diabétique de type 1 diagnostiqué à l'âge de 10 ans ne pouvait espérer survivre plus de 2 ou 3 ans avant l'invention de l'insuline de synthèse en 1921 [31]. Quant au **diabète de type 2**, il s'agit d'une pathologie qui a explosé à partir du milieu du XXème siècle, tout comme **l'hypertension artérielle essentielle** [32].

A l'inverse, la prévention des maladies bactériennes ou leur évolution plus courte grâce à l'**antibiothérapie**, tend à faire disparaître les facteurs pathogènes de stimulation immunitaire. Cela entraîne la régression de certaines maladies à l'origine de la perte de la fonction rénale comme les **glomérulites aiguës post-streptococciques ou membrano-proliferatives** [33].

c) Le diagnostic biologique de l'insuffisance rénale , concept de clairance

Le terme de **clairance** est utilisé pour la première fois en 1929 par Möller, un chercheur américain. La clairance rénale d'une substance est définie comme **le volume de plasma épuré de cette substance par unité de temps** (mL/min le plus souvent). Si une substance est habituellement éliminée en totalité par le rein (comme la créatinine), la diminution de sa clairance va de paire avec la perte de la fonction rénale. Dans les années 1920, la substance utilisée était l'**urée**, puis à la fin des années 30, l'utilisation de la **créatinine** comme marqueur de la filtration supplanta définitivement l'urée [34].

Aujourd'hui le calcul de la clairance de la créatinine se fait par la méthode de Cockcroft et Gault ou la méthode MDRD permettant de définir le stade de l'insuffisance rénale.

- Méthode MDRD :

[(140 - âge) x poids / créatininémie en µmol/L)] x k (avec k = 1,23 chez l'homme, k = 1,04 chez la femme)

- Méthode de Cockcroft et Gault :

186.3 × (créatininémie en µmol/L / 88.4)$^{-1.154}$ × âge$^{-0.203}$ (x 0,742 si sexe féminin, x 1,21 si peau noire)

Tableau I : Stade de l'insuffisance rénale [35]

DFG (ml/min/1,73m²)	Stades HAS	Description
> 90		DFG normal
60 à 90	Insuffisance rénale débutante	Atteinte rénale avec DFG légèrement diminué
30 à 60	Insuffisance rénale modérée	Atteinte rénale avec diminution modérée du DFG
15 à 30	Insuffisance rénale sévère	Atteinte rénale avec diminution sévère du DFG
< 15	Insuffisance rénale terminale	Défaillance rénale

L'origine du traitement d'épuration extra-rénale est antérieure aux découvertes de la physiopathologie, de l'étiologie ou du diagnostic de la maladie urémique. Son invention n'est même pas associée à la médecine, mais plutôt à la physique et la chimie.

B. Thomas Graham, le père de la dialyse

Thomas Graham (1805-1869) est considéré comme le père de la dialyse. Démarrant sa carrière comme professeur de chimie et de mécanique à l'université de Glasgow, il gagna rapidement une audience importante et variée. A seulement 26ans, il présente à la société royale d'Edimbourg ses travaux sur les diffusions des gaz qui obtint un fort succès. A partir de 1837, il obtient un poste de professeur à l'université de Londres.

La publication de son article « *On osmosis Force* », fut couronnée d'un « bakerian lecture » en 1851, correspondant à un prix de physique-chimie de la société royale de Londres.

Il y définit le terme d'**osmose** comme « *la conversion d'une affinité chimique en énergie mécanique* », une définition qui ne peut être mieux tournée de nos jours.

Continuant ses recherches, il publie son écrit majeur en 1861 : « *liquid diffusion applied to analysis* ». Il définit et décrit le comportement des **cristalloïdes** (comme le sel, le sucre, l'alcool) et des **colloïdes** (comme la gomme arabique, l'amidon, la gélatine). Il utilise de nombreux séparateurs pour examiner les différents comportements de substances seules ou combinées à d'autres dans des solutions.

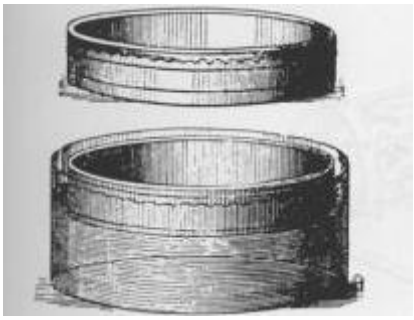


Figure 8 : Le « Hoop dialyzer » de Graham en 1861[36]

Il définit et étudie les membranes semi-perméables. Une feuille de papier imprégnée d'amidon est utilisée comme membrane. Il étudie le passage de sucre (un cristalloïde) et de gomme arabique (un colloïde) à travers cette membrane : seul le sucre la traverse.

C'est ainsi qu'il nomme ces séparateurs : « **dialyseurs** » puis la méthode de séparation : « **dialyse** ».

En grec, « dia » (que l'on retrouve dans « diabète ») correspond à « passer à travers ». « Lyse » (que l'on retrouve dans « hydrolyse ») correspond à « dissolution » ou « perte ». Ce mot est de nos jours associé à l'épuration extrarénale.

De plus, on retrouve dans cet article une expérience de **dialyse de l'urine**. Il explique que 500 ml d'urine, dialysés pendant 24 heures, permettent d'en extraire ses composants cristalloïdes. Après évaporation de l'eau, il obtient une masse saline blanche. De cette masse, une urée d'une grande pureté peut être extraite. **L'urée est donc dialysable**. De quoi inspirer les futurs pionniers du traitement de l'insuffisance rénale chronique [37].

C. Principe physico-chimique de la dialyse

Le XIXè siècle a vu naître les concepts physico-chimiques de la dialyse. Les deux principaux étant la **diffusion** (ou conduction) et l'**ultrafiltration** (ou convection).

Il est intéressant de constater, que la nature de la membrane dialysante est déjà importante à cette époque. Ainsi Adolph Fick, contemporain de Graham, utilise des membranes de collodion (nitrocellulose) pour ses expériences. Le collodion restera la référence des membranes semi-perméables jusqu'au début des années 1920

a) Diffusion

Les expérimentations de Graham, puis sa modélisation mathématique de Fick en 1855 décrivent le phénomène de diffusion.

1ère loi de Fick :

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

- **dm/dt :** masse diffusante par unité de temps
- **dc/dx :** gradient de concentration par unité de temps
- **D :** coefficient de diffusion (négatif, car vers des concentrations décroissantes)
- **S :** surface de la section

La diffusion est un transport passif de solutés, du sang vers le dialysat, au travers de la membrane, sans passage de solvant. L'intensité du transfert diffusif dépend du gradient de concentrations du soluté de part et d'autre de la membrane. **Ce mécanisme concerne les molécules de faible poids moléculaire comme l'urée.**

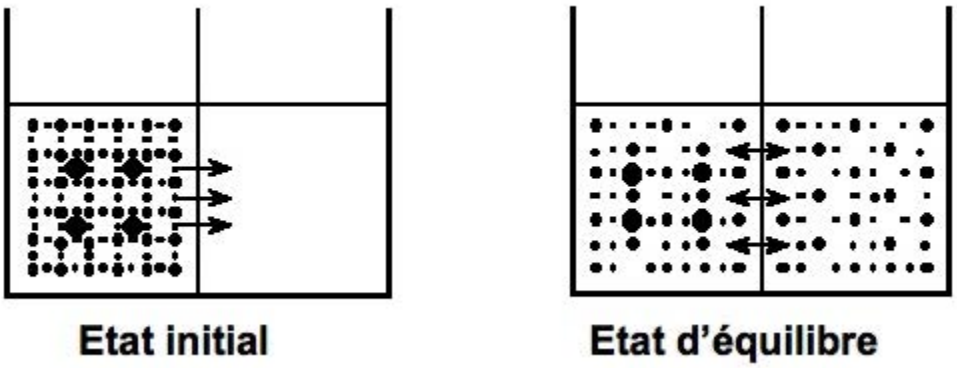
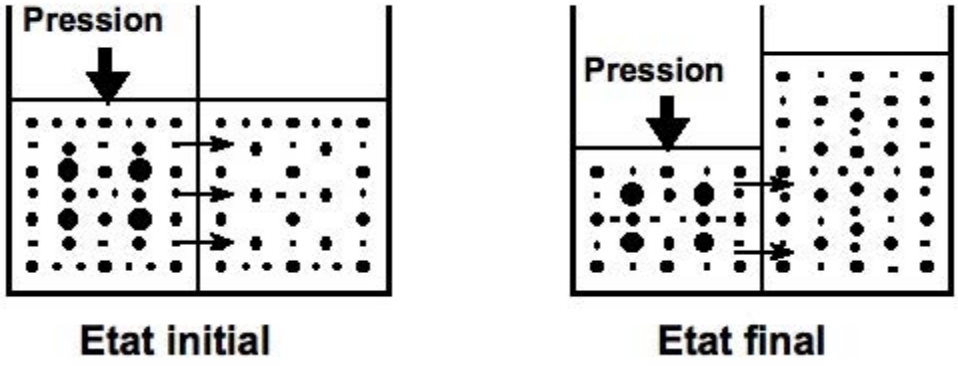


Figure 9 : Transfert par diffusion = transfert de soluté, le moteur du transfert est la différence de concentration [38]

b) Convection ou ultrafiltration

Il s'agit du phénomène décrit par Carl Ludwig, puis par Ernest Starling en 1899 lorsqu'il étudiait les différences de pressions entre compartiment vasculaire et compartiment capsulaire.

Le transfert par convection est un transfert simultané du solvant et d'une fraction des solutés qu'il contient. Il dépend notamment du coefficient de perméabilité hydraulique, caractéristique propre à chaque membrane de dialyse. **Le mécanisme de convection concerne les molécules de poids moléculaire élevé.**



<u>Figure 10</u> : Transfert par convection = transfert simultané d'eau et de soluté ; la force motrice est la différence de pression [39]

c) Autre forces

- ***Osmose***

L'osmose est selon Graham la conversion d'une affinité chimique en force mécanique. Il s'agit d'un transfert de solvant sous l'effet d'une différence de pression osmotique. Le solvant allant vers le compartiment le plus riche en composant osmotiquement actif. (Protéine par exemple).

C'est la force qui faisait dire à Starling que l'augmentation des protéines dans le compartiment vasculaire, diminue la filtration glomérulaire.

- ***Adsorption***

Si la membrane a des propriétés hydrophobes, elle peut adsorber des composants tels que l'albumine, les fragments du complément et les cytokines. [38]

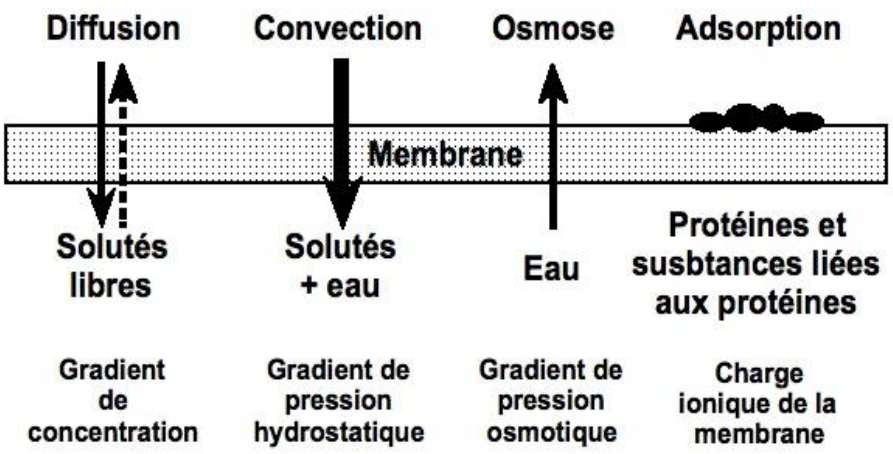


Figure 11 : Les forces transmembranaires [38]

D. Les premiers essais en dialyse

a) John Jacob Abel

- ***Premières applications cliniques***

La participation de John Jacob Abel à l'aventure de la dialyse est considérable. Les mécanismes de convections et de diffusions sont connus. Thomas Graham a démontré que les ions sodium, potassium, chlore, hydrogène et magnésium, ainsi que l'urée et le glucose sont dialysables. [39] Malgré tout, ses expérimentations à la dialyse se bornent essentiellement à l'industrie.

L'utilisation de la dialyse à des situations cliniques commence réellement entre 1912 et 1914 lorsqu'Emil Abdherhalden invente un test de grossesse basé sur la dialyse de sang de femme enceinte. Peu après, cette méthode est appliquée à des fins diagnostiques dans des pathologies organiques. La méthode sera abandonnée faute d'une reproductivité satisfaisante. [39]

La dialyse se limite alors à la purification en vue d'analyse quantitative.

- ***Le rein artificiel***

John Jacob Abel (1859-1938), américain d'origine allemande, obtient son doctorat à l'université du Michigan en 1883 avant de suivre des études de médecine à Strassburg, ville allemande à cette période. Spécialisé en toxicologie et en endocrinologie, il expérimente la

« **vividiffusion** » et la **plasmaphèrese** entre 1912 et 1914. [30] Le terme « vividiffusion » correspond à pratiquer une « saignée », de « laver » le sang, puis de le restituer par perfusion. [40]

Sa technique de dialyse est décrite dans un article intitulé « *the removal of diffusible substances from the circulation blood by means of dialysis* » en 1913.

Son appareillage se compose d'une série de tubes à travers lesquels le sang passe librement. Le sang est anti-coagulé par de l'hirudine. Il passe de la circulation sanguine d'un lapin vers la lumière des tubes de collodion par une canule artérielle, puis est restitué par une canule veineuse. Les tubes sont immergés dans un bain de solution saline.

Abel peut alors récupérer des composés, des sucres, du phosphate, de l'amylase, des acides aminés. Curieusement, il n'aborde le sujet de l'urée que lorsqu'il doit utiliser de l'uréase pour permettre son élimination du dialysat. L'urée, déchet stricto sensu, est éliminée pour faciliter l'analyse d'autres substances.

Par la suite, Abel et son équipe, expérimentent la plasmaphérèse sur des animaux sains et sur des animaux bi-néphrectomisés. Ces expériences visent à savoir s'il est possible d'augmenter la survie de ces animaux. Il n'y a pas eu d'amélioration notable de la survie. Abel indique même que le taux d'urée sanguin est supérieur lors de la plasmaphérèse. Il explique cela par la difficulté à maintenir l'asepsie dans le laboratoire, ce qui entraine des chocs septiques puis la mort des animaux.

Cependant, la presse s'empare avec enthousiasme des expériences de vividiffusions. Un reporter du Times à Londres écrit même le 11 aout 1913 : « *Professeur Abel a construit ce qui peut être considéré comme un rein artificiel, cela pourrait être utilisé dans le traitement des malades*. »[39]

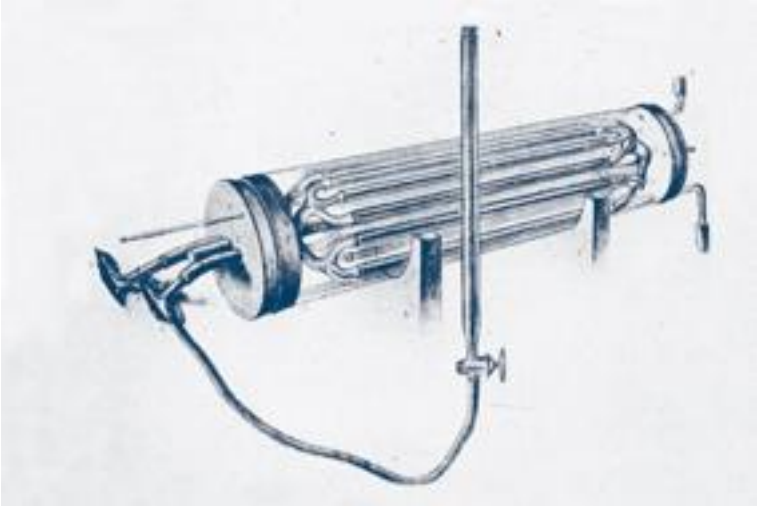


Figure 12 : Dialyseur d'Abel [36]

b) Georg Haas : les premiers essais de traitement de suppléance rénale

Docteur en médecine en 1911, Georg Haas poursuit des recherches à l'institut de physiologie de Strassburg, là ou Abel a reçu son doctorat trente ans plus tôt.

La première guerre mondiale bouleverse sa carrière. A la fin de la guerre, par la force des choses, Haas est invité à quitter Strasbourg pour l'université de Giessen. Ayant déjà expérimenté la dialyse animale avant la guerre, ses fréquentes observations de soldats mourants d'insuffisance rénale pousse Haas à intensifier ses travaux sur la purification du sang par dialyse. En effet, le médecin critique les méthodes de soins appliquées dans ces cas d'urémie. Ces traitements associaient des saignées, des hypersudations provoquées et des restrictions protéiques.

Il est intéressant de noter que les expériences de Haas sur la dialyse canine ont été filmées en 1914. Cette séquence d'image que l'on doit à Oskar Barnack est en fait le premier documentaire scientifique filmé de l'histoire. [41]

- ***Anti-coagulations et membranes***

La première difficulté est toujours le choix de la membrane. Haas étudie méthodiquement ce qui a été utilisé depuis le tout début de la dialyse. Thomas Graham utilisait principalement des **filtres en parchemin**. Necheles, contemporain de Haas, très inspiré par les ravages de la « néphrite des tranchées » promeut le **goldbeater's skin**, membrane tubulaire fabriquée à partir d'intestins de veau. Inutile pour Haas qui considère ce matériel trop fragile, et de surcroit impossible à obtenir en grande surface.

Fick utilisait des **membranes péritonéales** d'animaux, trop fragiles selon Haas, mais également le **collodion**. Ce matériau était également à la base des expériences de vividiffusions de Abel et sera utilisé par Haas. [41]

La deuxième difficulté fut l'impossibilité de créer un circuit extracorporel sans l'utilisation d'anticoagulant. L'hirudine, extraite des sangsues, fut développée en 1905 et sera utilisée par Abel en 1914. [42]

Haas est le premier à promouvoir le citrate de sodium comme alternative à l'hirudine, mais cet anticoagulant a également la propriété de réduire considérablement le taux de sodium et ainsi de provoquer des complications cardiaques.

- ***La première dialyse humaine.***

Haas, fort de son expérience de la dialyse canine d'avant guerre, adapte son système à taille humaine. La surface d'échanges doit être étendue, un volume plus important doit pouvoir circuler.

Huit colonnes en verre sont montées en série et contiennent des **tubes en U en collodion**. En cas de fuite de sang dans un des compartiments, il est possible de by-passer le circuit et ainsi de bloquer l'accès du sang à ce compartiment. Il installe une pompe fonctionnant à l'électricité pour aider le cœur à supporter la circulation du sang dans son circuit de 10m.

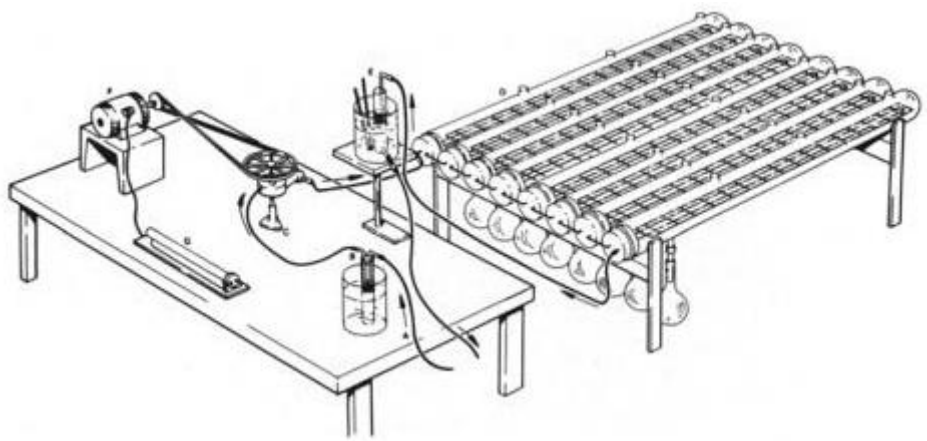


Figure 13 : Dialyseur de Georg Haas [36]

Contrairement à Abel, Haas vise précisément l'élimination des toxines urémiques. Il a clairement l'impression que le processus de détoxification a fonctionné. Il écrit : « *peu après la fin du traitement de purification, l'humeur du patient s'est considérablement améliorée. Je dirais même qu'il était très heureux. Sa première nuit après la purification, il dormit sans*

somnifère, sans nausées. Les céphalées qui étaient dominantes avant la dialyse et qui étaient l'indication pour un traitement immédiat, avaient complètement disparu. Cette amélioration fut maintenue six jours avant que les céphalées, les insomnies et nausées reprennent. » [41]

Jusqu'en 1928, le médecin allemand expérimenta la dialyse sur des patients en insuffisance rénale terminale. Il améliora le dispositif et la méthode. Pour une de ses dernières expériences, il effectua une dialyse dite **fractionnée**. Le rein artificiel était constitué de trois colonnes en verres. 400ml de sang furent retirés du malade, anti-coagulés avec 0.125g d'**héparine** pour 20ml de solution saline. L'opération fut répétée 9 fois. Il s'agissait de la première utilisation clinique de l'héparine. Haas remarqua une très importante sortie d'eau du compartiment sanguin vers le dialysat (100ml d'eau pour 400ml de sang), mettant en exergue la capacité d'ultrafiltration de son système. En effet, le liquide de dialyse étant une solution saline isotonique, cet échange ne pouvait être dû à l'osmose. [43]

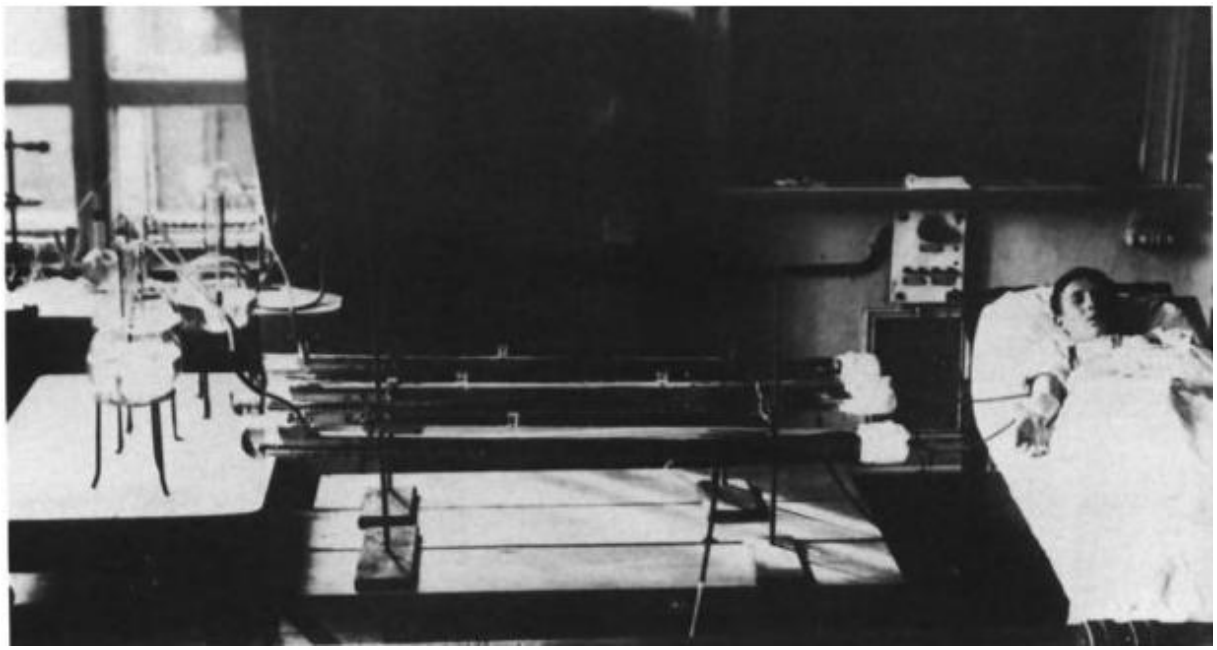


Figure 14 : Dialyse d'un enfant en 1925 [36]

Haas n'obtint aucun soutien de la part de la communauté scientifique. Ses collègues ne comprenaient pas son acharnement à développer un traitement qui n'avait, selon eux aucun avenir. Malgré la grande abnégation dont il fit preuve pour promouvoir la dialyse, Georg Haas se découragea et interrompit ses expériences.

c) Résoudre les premiers défis : héparine et cellophane

- ***De la vessie au cellophane***

- Les qualités d'une membrane de dialyse

Les premières dialyses, avant même qu'elles soient utilisées comme traitements, doivent déjà répondre aux qualités physiques et pratiques d'aujourd'hui.

C'est ainsi que les membranes naturelles telles que les vessies ou les péritoines d'animaux et autres feuilles de parchemins sont rapidement reléguées à l'histoire de la dialyse de part leurs nombreux désavantages. Leur perméabilité et leurs performances ne sont pas toujours reproductibles.

Les membranes artificielles à base de polymères règlent ce problème. Elles sont en effet fabriquées sous contrôle physique et chimique, garantissant leur **performance** et leur **stabilité**.

- Le collodion

Le collodion, ou trinitrate de cellulose, est synthétisé par H. Branconnot en 1833. Ce produit est par la suite utilisé sous la forme de collodion humide en photographie, mais également pour la préparation de nitroglycérine par Albert Nobel en 1889. Il est toujours utilisé en pharmacie sous forme du fameux collodion élastique dans le traitement de la verrue. Son application sur la peau laisse d'ailleurs un film souple caractéristique.

En mélangeant du collodion avec des quantités données d'éther et d'éthanol, on obtient après séchage une feuille poreuse ayant toutes les propriétés d'une membrane semi-perméable. La préparation est simple et la perméabilité peut être modifiée. Arnold Eggerth découvre en 1921 que plus le rapport éthanol/éther du solvant de préparation est élevé, plus la membrane est perméable. [44]

Cependant, ces membranes restent relativement fragiles. De plus, elles sont difficiles à **stériliser** et à obtenir en **grande quantité**. [45]

- La cellophane

La cellophane est un dérivé cellulosique inventé en 1908 par Jacques Edwin Brandenberger un chimiste suisse. Le mot qualifié de « mot valise » est formé de la contraction de « cellulose » et « diaphane », qui signifie « translucide » [48]. Initialement, Brandenberger souhaitait fabriquer des nappes lisses non salissantes. Par la suite, la

cellophane sera utilisée pour remplacer les boyaux des saucisses hollandaises. [46] En effet, ce composé permet à la viande de sécher tout en empêchant le passage de micro-organismes. En usage quotidien, les feuilles de cellophane sont toujours utilisées à cet usage, que ce soit sur les pots de confitures ou pour la conservation de la viande. [47]

A la fin des années 1930, Willem J. Kolff, un médecin d'origine néelandaise, s'intéresse à la capacité de la cellophane à réagir comme une membrane semi-perméable. Les disettes répétées dans l'Allemagne de l'entre deux guerres tendent à diminuer l'utilisation alimentaire des boyaux de cellophane, son contenu devenant rare. [49] Kolff peut alors s'en fournir **en grande quantité.** Plus **résistante** et possédants les mêmes caractéristiques de **perméabilité** que le collodion, la cellophane allait permettre une nouvelle étape de l'histoire de la dialyse. [47]

- ***De l'hirudine à l'héparine***

- La coagulation

L'anatomopathologiste allemand Rudolf Virchow décrit le phénomène de coagulation au milieu du XIXè siècle.

De très nombreux facteurs contribuent à l'activation de la cascade de la coagulation dans un circuit extracorporel. Les contacts du sang avec des membranes artificielles, les matériaux utilisés pour les voies d'abord vasculaire induisent l'activation de la coagulation plasmatique. De plus, un flux de sang turbulent et les forces de cisaillements peuvent induire une activation plaquettaire et la formation de thrombus

- L'hirudine

Hirudine était extraite des sangsues et a été le premier anticoagulant utilisé chez l'humain en 1905. Cette substance est maintenant connue comme un **inhibiteur direct de la thrombine**.

Son utilisation est limitée par son prix, particulièrement élevé dans l'Allemagne de l'entre deux guerres. De plus les méthodes de purifications sont imparfaites, les allergies sont fréquentes, et il s'agit d'un produit excrété majoritairement par les reins, ce qui n'est pas l'idéal dans le cadre d'un traitement de suppléance rénale. [50]

- L'héparine

L'héparine a été découverte en 1915 par un étudiant de 2ème année de médecine : Jay McLean. Il travaillait pour le professeur William Henry Howell sur les facteurs de la coagulation à l'université de Californie. Il isola du foie d'un chien un composé liposoluble aux capacités anticoagulantes impressionnantes. Ce composé fut nommé hepar-phosphatide en référence à son organe d'origine, puis héparine.

Initialement, le professeur Howell ne semble pas être intéressé par la découverte. Il semblerait que l'intervention d'une telle substance anticoagulante n'était pas adaptée à sa propre théorie de la coagulation.

Néanmoins, il présente un protocole d'extraction de l'héparine à la société physiologique américaine en 1922. Il identifie l'héparine comme une molécule à base de glycosaminoglycanes et la présente aux 12e congrès international de physiologie. Il découvre que l'héparine est plus facilement extraite des intestins que du foie.

Il travailla sur l'héparine jusqu'en 1931 sans jamais mentionner son ancien étudiant Jay McLean dans ses articles ou dans les congrès.

Les premières préparations d'héparines manquèrent d'efficacité. En effet, il faut attendre 1933 pour que l'anticoagulant soit purifié et standardisé pour une utilisation clinique à l'hôpital de Toronto par l'équipe de Charles Best. [50]

La cellophane et l'héparine sont les deux avancées technologiques et médicales qui permirent à Willem J. Kolff de faire un pas de géant dans l'élaboration du traitement par dialyse.

d) Kolff, le tournant

Willem Kolff devient médecin à l'université de Leiden en Hollande en1938. Il s'intéresse de près aux travaux de Abel sur la « vivi-diffusion » et décide de l'améliorer. Il pratique des expériences de dialyse in vitro, et constate que 45cm de tubes en cellophane remplis de sang sont capables de dialyser 100g d'urée. Pendant la première guerre mondiale il crée une banque de sang à La Haye, lui apportant une bonne expérience de la manipulation du sang. [51]

- ***Le rein artificiel de Willem Kolff***

Recruté comme médecin dans la petite ville de Kampen, Kolff, il poursuit sa réflexion sur le rein artificiel. Avec l'aide de l'entreprise d'émail local, il fabrique un **cylindre horizontal rotatif** permettant la circulation du sang dans un tuyau de cellophane. Le tube enroulé autour du cylindre suit un mouvement de rotation qui améliore les échanges, sans avoir besoin d'utiliser une pompe sanguine. A la fin de l'année 1942, l'appareil est prêt à être utilisé.

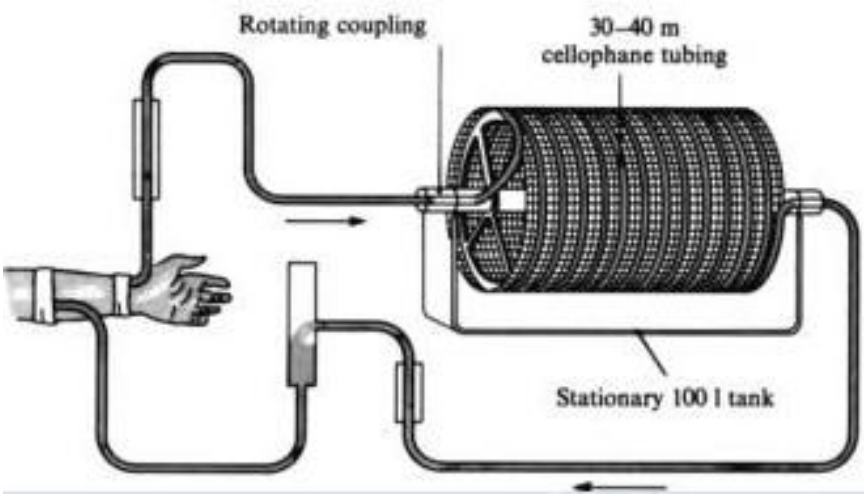


Figure 15 : Système de dialyse de Kolff [36]

Le rein artificiel est donc composé d'un tambour rotatif sur lequel est enroulé 30-40m de tubes de cellophane correspondant à une surface d'échanges d'environ 2.4 m². Le tambour trempe dans 100L de dialysat. Le sang est drainé du patient pour être hépariné dans une poche. Placée au-dessus du dialyseur, elle est directement connectée aux tubes de cellophane. Un moteur de machine à écrire sert à faire tourner le tambour ce qui permet le mouvement du sang hépariné dans les tubes de cellophane par gravité. Le sang rentre donc en contact avec le liquide de dialyse, ce qui permet un transfert de solutés. A l'extrémité du tambour, le sang est collecté dans une deuxième poche pour être réinjecté aux patients.

L'extraction est basée sur le phénomène d'osmose. En effet le liquide de dialyse est composé de sel et de bicarbonate mais surtout de glucose, composé osmotiquement actif, permettant un drainage efficace, et limitant l'hémolyse. Ainsi, Kolff applique la méthode qui sera utilisée dans la dialyse péritonéale. [52] [36]

- ***Premiers échecs et premiers succès***

Kolff est rapidement confronté à un problème qui se révèlera l'un des principaux enjeux de la dialyse.

Au début, la dialyse est fractionnée, 100ml de sang sont ponctionnés à parti d'une veine, pour être réinjectés après traitement dans la même veine. A partir du septième malade, le sang est prélevé par une aiguille introduite dans l'artère fémorale, et est réinjecté dans une veine, créant ainsi une circulation en continu.

Après chaque séance de dialyse, il faut suturer l'artère. Malgré une très bonne réponse de cette patiente, les artériotomies et les dénudations de vaisseaux répétées, à l'origine d'hémorragies lors de l'étape d'héparinisation conduisirent à l'arrêt de la dialyse et cette femme décéda au bout du 26ème jour de traitement. Le constat est sans appel, les voies d'abords vasculaires ne sont pas adaptées à un traitement chronique. [36]

Entre mars 1943 et juillet 1944, sur 16 patients traités, 15 décédèrent. De plus, Kolff écrira que le « survivant » aurait vécu sans dialyse.

A la libération, en septembre 1945, Willem Kolff connait son premier succès. Une patiente de 68 ans est admise à l'hôpital de Kampen pour une insuffisance rénale aiguë avec anurie, probablement due à une intoxication aux sulfamides. A l'entrée dans le service, la patiente est dans le coma. Onze heures de dialyse et 80L de sang épurés plus tard, la patiente sort du coma et retrouve une diurèse normale. Elle décédera 7 ans plus tard, sans qu'il y'ait un rapport avec ces événements.

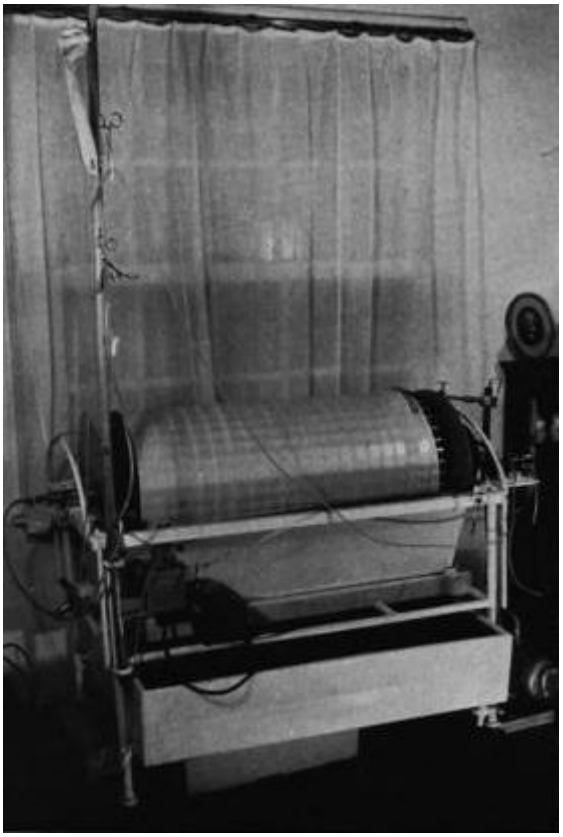


Figure 16 : Rein de Kolff [36]

Kolff soutient une thèse en 1946. Il écrit : « *cette thèse décrit une étude ayant un but bien précis, la construction d'un rein artificiel et l'adaptation de cet appareil à l'usage clinique* ». Le rein artificiel est maintenant connu, et prêt à être amélioré. Exporté aux Etats-Unis, puis amélioré à l'hôpital de Brigham, le rein artificiel de Kolff-Brigham commence à se populariser et sauve des soldats de la guerre de Corée victimes de Crush syndrome. Il est amélioré par Nils Alwall en Suède et par la société Usifroid à l'hôpital Necker de Paris. [52]

e) Dialyseurs à cylindres verticaux

- ***Indépendamment de Willem J. Kolff : Gordon Murray***

Alors que Kolff développe son tambour rotatif en hollande, l'américain Gordon Murray et son équipe développent simultanément et indépendamment de Kolff une machine de dialyse. Il s'agit d'une bobine de cellophane inclue dans un cylindre vertical, contrairement au tambour horizontal rotatif de Kolff.

Les méthodes sont également différentes au niveau de la circulation extracorporelle. Murray utilise une pompe pour faire circuler le sang à partir d'un système veine-veine, contrairement à Kolff qui utilise une entrée artérielle et une sortie veineuse. [53]

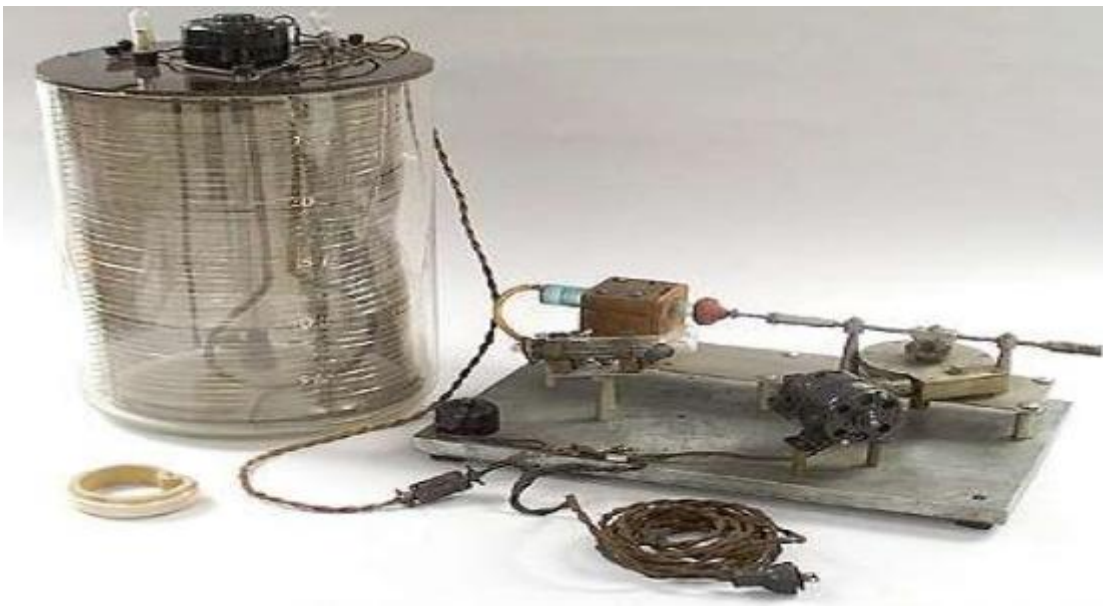


Figure 17 : Hemodialyseur de Murray (1952) [54]

- ***Nils Alwal et l'importance de l'ultrafiltration***

Nils Alwall était un médecin suédois qui inventa un dialyseur à cylindre vertical. Les tubes de cellophanes enroulés autour du cylindre sont maintenus par deux grilles de métal. Ils résistent ainsi mieux à la pression. De plus, un couvercle en métal permet la fermeture hermétique du tambour. De ce fait, une pression négative peut être appliquée au liquide de dialyse permettant l'expulsion de fluide du compartiment sanguin vers le dialysat. Le flux sanguin est régulé par une pompe reliant la canule artérielle aux tubes de cellophane.

Quatre solutions de dialyses sont développées, différenciées par un apport plus ou moins important de calcium et de potassium. Le dialysat dans la machine est changé toutes les deux à quatre heures.

La dernière version de son dialyseur permettait d'obtenir une extraction d'1L de fluide par heure grâce à la pression négative. Finalement, le couvercle fut remplacé par une plaque en plexiglas et l'ultrafiltration fut assurée par pression positive en plaçant un clamp au niveau de la sortie veineuse du tube en cellophane. [55]

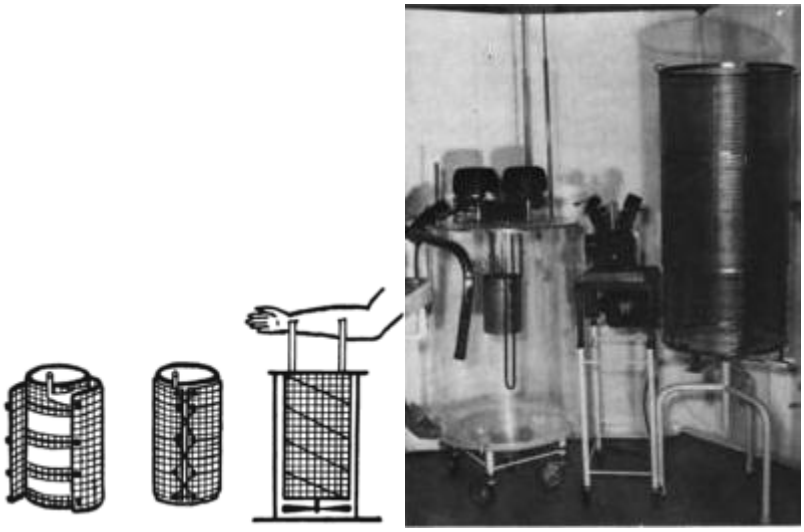


Figure 18 : Système d'Alwall [36]

Au début des années 1950, deux types de dialyseurs sont utilisés. Le modèle à tambour rotatif horizontal de Kolff, qui sera exporté partout dans le monde, le premier à être importé en France en 1948, et les modèles stationnaires verticaux de Murray et Alwall. [56]

III. De la survie à la vie

A. Répétabilité du procédé

En 1955, l'hémodialyse est utilisée dans certains hôpitaux mais demeure une technique chère et dangereuse. De plus, elle ne peut être appliquée qu'aux patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë.

a) Vers des dialyseurs économiques et ergonomiques.

- ***Le dialyseur à bobine. (the Coil dialyzer)***

Willem Kolff et son équipe inventent un nouveau type de dialyseur à partir de 1955. Ils empruntent et améliorent une invention de Inouye et Engelberg dont le principe initial est d'enfermer un tube de cellophane entre deux maillages métalliques, le tout enroulé autour d'un cylindre formant un dialyseur à bobine. Kolff double ce système. Ainsi, deux unités maillage-tube sont pressées entre elles pour aplatir les tubes de manière à diminuer la distance de diffusion et optimiser l'extraction des toxines. Le tout est enroulé autour d'un noyau et placé dans une poche en polyéthylène avec une ouverture et une sortie pour la circulation du dialysat. [57]

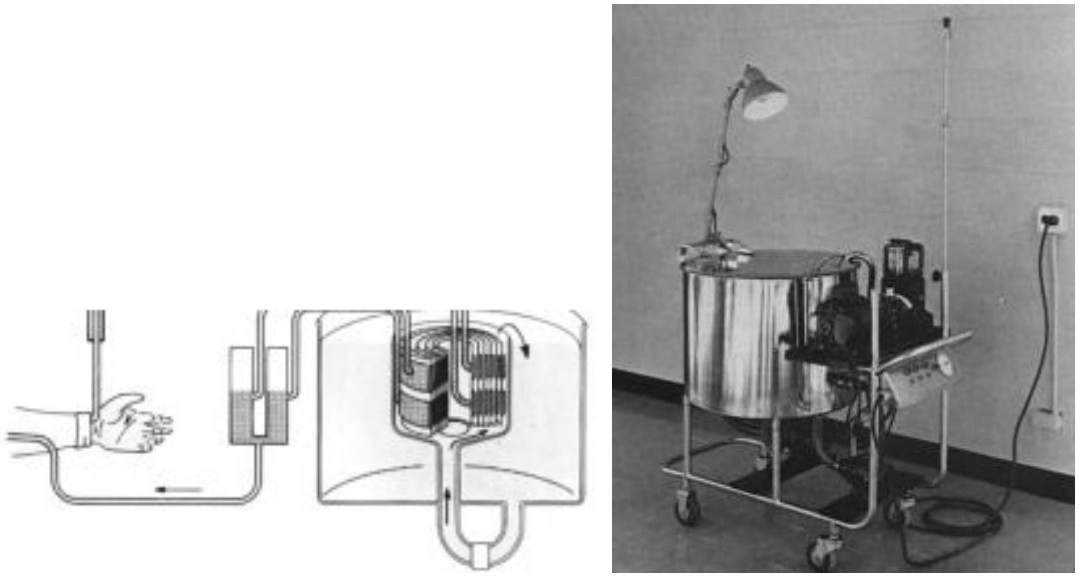


Figure 19 : Le système de dialyse Twin Coil [36]

Ce rein artificiel est un système stérilisable et autonome. Très compact, il possède une grande surface d'échanges et permet une clairance de l'urée de 140ml/min

Kolff entrevoit les possibilités commerciales de son invention qui faciliterait l'accès à la dialyse. Il approche plusieurs compagnies et convainc la société Baxter de développer l'appareil. Ainsi, en 1956, le premier rein artificiel est commercialisé sous la dénomination de Baxter Travenol U200A. Peu cher, vendu 59 dollars, et produit en masse, le rein de Kolff devient progressivement un des reins artificiels de référence dans la plupart des services de dialyse qui ont ouvert après la deuxième guerre mondiale.

Figure 20 : le Travenol U200A de Baxter [58]

Cependant, il comporte certains inconvénients qui ne permettent pas une utilisation chronique.

- Il requiert une pompe sanguine et la pression importante dans le circuit extracorporel entraine des ruptures de la membrane.
- Il nécessite un volume d'amorçage important, entre 1.2 et 1.8L de sang issu d'un donneur ayant le même groupe sanguin et avec tous les risques de contamination que cela implique.
- La contamination bactérienne du liquide de dialyse dans le réservoir est fréquente.

A la fin des années 1960, Hoeltzenbein développe un dialyseur à bobine avec un maillage en polyéthylène. Une nouvelle conception qui permet une faible résistance d'écoulement et un assemblage aseptique. De plus, les pertes de sang sont faibles, et ces dialyseurs peuvent être utilisés plusieurs fois. Baxter va s'en inspirer pour créer la série des dialyseurs Ultra-Flow en 1967. [57][58]

- ***Les dialyseurs à plaques (flat plate dialyzers)***

Les premiers dialyseurs à plaques remontent à 1949 et sont à mettre au crédit de Skeggs et Leonards, des médecins norvégiens. Leur conception diffère totalement des dialyseurs cylindriques. En effet, ils sont compartimentés en **couches parallèles**. Chaque couche est composée de deux feuilles de membranes, elles même placées entre deux plaques rigides rainurées. Le sang passe dans le compartiment formé par la cellophane, et le dialysat à travers les rainures des plaques, à contre-courant. Les échanges sont améliorés par la conception des plaques, permettant un flux turbulent ainsi que par le contre-courant. [57]

Les améliorations de Frederik Kiil sur le dialyseur à plaques, permettent une utilisation sans pompe sanguine, grâce à une résistance d'écoulement très faible, et à une diminution de la coagulation. De plus il est possible de faire varier la pression transmembranaire en créant une sous-pression au niveau du dialysat. En outre, sa conception lui permet d'être modifiée facilement, en augmentant ou diminuant le nombre de plaques, ou en modifiant la membrane de dialyse. Ainsi, il est testé avec des membranes de cellophane, de cuprophane. Les premières membranes en polyacrylonitrile sont utilisées sur des dialyseurs RP6 de chez Rhône-Poulenc inspiré par le dialyseur à plaque de Kiil. [58]

Figure 21 : Dialyseur à plaques de Kiil [58]

Beldin H. Scribner profitera des qualités du rein de Kiil pour les premiers traitements chroniques. [59]

b) L'accès vasculaire

- ***Historique de l'accès vasculaire en hémodialyse***

Lors des premières hémodialyses animales réalisées par l'équipe de John Jacob Abel, le sang était prélevé à partir d'une canule en verre dans l'artère carotide ou fémorale, puis après le passage dans le tube en collodion, était restitué par la veine jugulaire ou fémorale. La canule artérielle, de forme coudée, fusionnait directement avec un réceptacle permettant l'injection d'hirudine dans la canule aussi près que possible de l'artère pour prévenir la coagulation dans le circuit extracorporel. La canule était connectée à la tubulure en verre du dialyseur par l'intermédiaire d'un tube en caoutchouc.

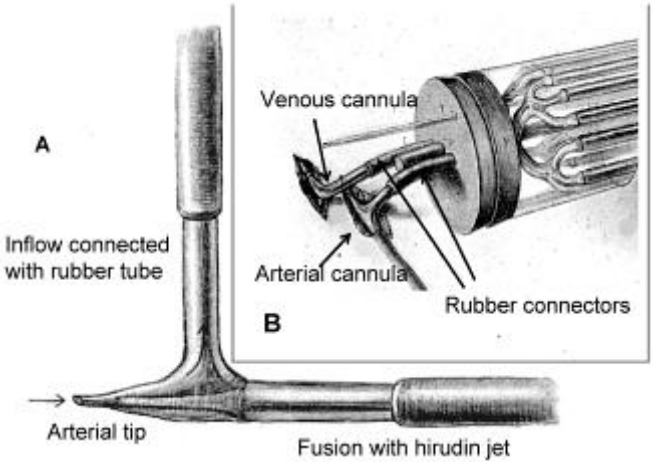
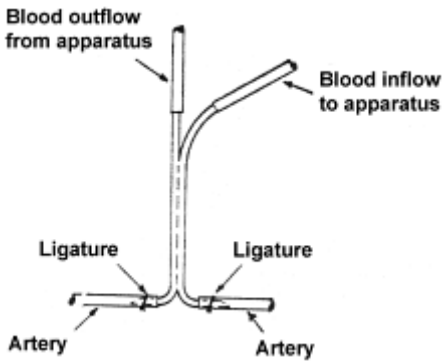


Figure 22 : Les connections du dialyseur d'Abel [60]

Lors de la première dialyse humaine réalisée par Georg Haas, le sang était prélevé dans l'artère radiale et restitué dans la veine cubitale.

L'équipe de John R. Guarino avait élaboré un dialyseur unique. Le liquide de dialyse passait dans le tube en cellophane et le sang à l'extérieur du tube, à contre-courant dans une chambre externe. Ce système ne nécessitait pas de pompe sanguine et ne permettait de ne traiter qu'un faible volume de sang. Une voie d'abord vasculaire originale était également utilisée, un système artère-dialyseur-artère. Il ne fut pas appliqué à l'Homme.

<u>Figure 23 :</u> Dialyseur de Guarino [61]



<u>Figure 24</u> : Voie vasculaire au dialyseur de Guarino [60]

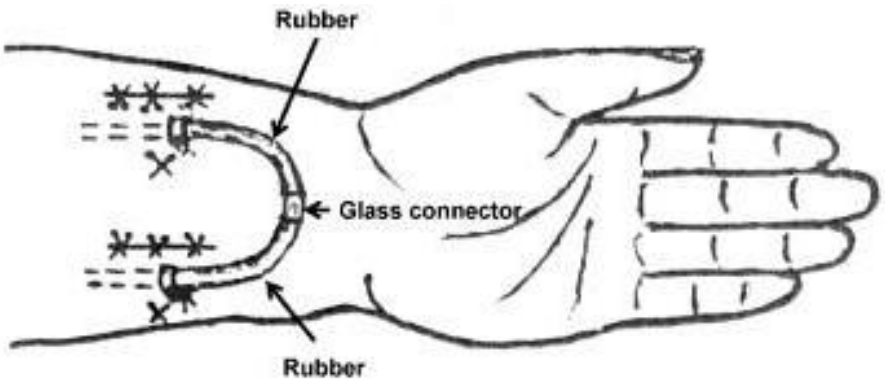
Puis, au début des années 1960, Stanley Shaldon, Livio Chiandussi, and Brenda Higgs du Royal Free hospital de Londres, ont l'idée de cathétériser l'artère fémorale et sa veine adjacente. Les deux cathéters étaient retirés simultanément après la dialyse et le saignement était arrêté par un point de compression pendant au moins 20 minutes. Les cathéters étaient insérés par la méthode de Sven Ivar Seldinger, un radiologiste suédois. Ainsi, Les vaisseaux fémoraux pouvaient être ponctionnés de façon répétés, contrairement aux petits vaisseaux qui ne supportent pas les dénudations intempestives. [60]

- ***Le premier shunt arterio-veineux***

Un shunt artério-veineux est composé de deux tubes introduits par chirurgie, dans une artère et une veine adjacente. Les deux tubes sont ensuite raccordés entre eux à l'extérieur. Cela permet au sang artériel de passer directement dans le circuit veineux, d'où un court-circuit (shunt). Lors de la dialyse, la canule artérielle et la canule veineuse sont respectivement raccordées à l'entrée et à la sortie du système de dialyse. [62]

Le problème a été étudié par Nils Alwall. Il savait créer des shunts arterio-veineux entre l'artère carotide et la veine jugulaire de ses lapins anuriques. Il s'agissait de deux canules en verre, l'une insérée dans la veine, l'autre dans l'artère, reliées chacune par à un tube en caoutchouc. Les tubes en caoutchouc étaient reliés par un capillaire en verre, le tout formant un U. De l'héparine devait être injectée toutes les quatre à six heures en systémique. Le système coagulait au bout d'une semaine. [55] [57]

Les résultats furent plus probants par le remplissage de la canule et du tube en U avec une solution d'héparine au lieu d'effectuer une héparinisation systémique. Alwall expérimenta différents revêtements pour ses tubes, comme la silicone et la paraffine. Le concept était né mais ne put être appliqué à l'humain à cause des fréquentes coagulations et infections.



<u>Figure 25</u> : Le shunt d'Alwall [60]

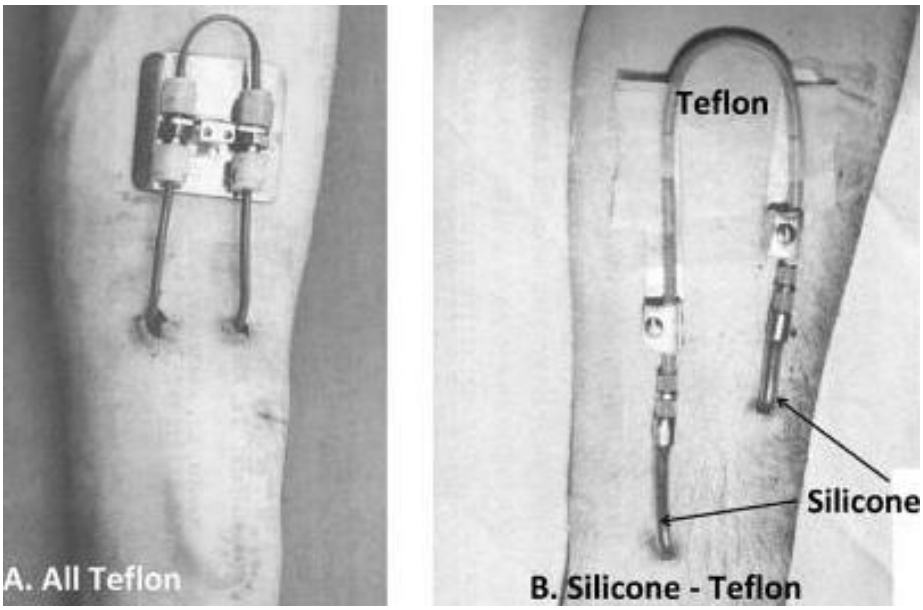
Le polyéthylène est ensuite utilisé, mais ce matériaux n'est pas non plus capable de régler les problèmes de coagulation, d'irritations de l'intima, et d'infections. [60]

- ***Le shunt de Scribner***

Les problèmes liés à l'inflammation et la coagulation ont fortement diminués grâce à Wayne Quinton, David Dillard, et Belding H. Scribner du Département de médecine et chirurgie de l'université de Washington à Seattle.

Scribner remarque un matériau qui ne retient pas l'eau de pluie : le téflon. Par curiosité il s'en procure plusieurs tubes et découvre que ces tubes sont non-mouillables et qu'ils n'entrainent pas la lyse plaquettaire à l'origine de la coagulation. [59]

Il charge l'ingénieur Quinton de réaliser un shunt artério-veineux à partir de téflon. Il réalise des tubes de 0.3cm de diamètre externe, non modifié pour la voie veineuse mais qui peuvent être adaptés à la taille de l'artère. Les tubes sont chauffés, modelés, puis refroidis lentement. La partie externe, couplé à un système by-pass est reliée à une plaque de métal pour immobiliser et sécuriser les connections.



<u>Figure 26</u> : Le shunt de Quinton-Scribner [60]

Le caoutchouc siliconé ou silastic apparait quelques années plus tard. Avec une meilleure flexibilité que le téflon et une parfaite inertie biologique, des shunts silastic-teflon apparaissent. [60]

Des complications telles que thromboses, infections cutanées ou déconnexions accidentelles était des problèmes présents après l'installation d'un shunt arterio-veineux, mais il rendait possible les dialyses chroniques.

c) Premiers traitement chroniques

- ***Le système de dialyse à Seattle***

Au début des années 1960, l'équipe de Scribner de Seattle présente la technique d'hémodialyse la plus sophistiquée pour l'époque. A l'origine, leur but initial était de traiter l'insuffisance rénale aiguë ou sub-aiguë par une dialyse continue à bas débit. Cela nécessitait un dialyseur efficace avec une faible résistance d'écoulement et sans pompe sanguine.

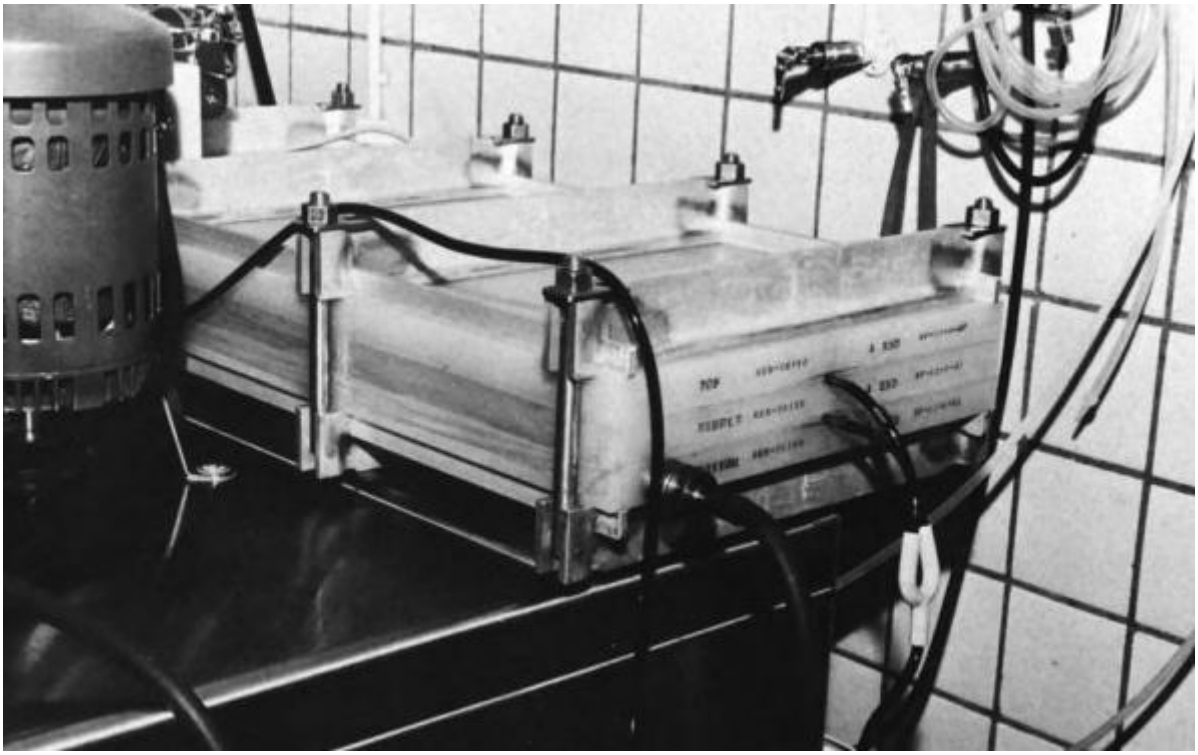


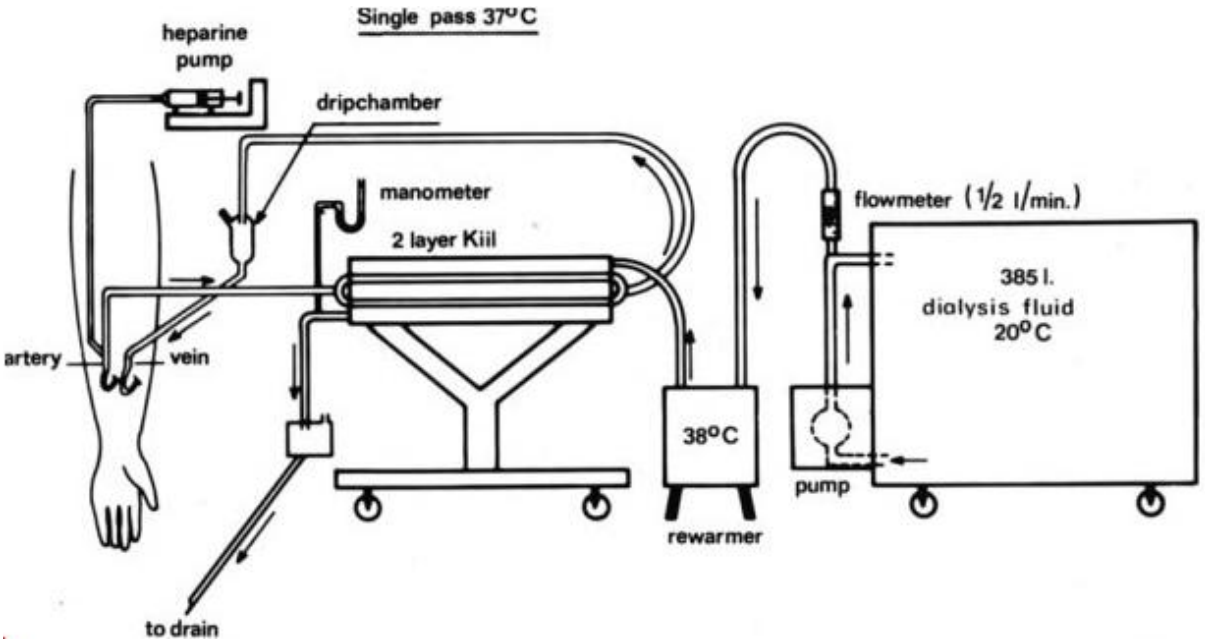
Figure 27 : Système de dialyse à Seattle au début des années 1960 : Dialyseur de Kiil à deux couches [36]

Il fallait une grande quantité de liquide de dialyse pour prolonger la dialyse sans devoir le changer. [63]

Le liquide de dialyse, riche en glucose, était refroidi pour réduire la contamination bactérienne. Scribner contacte une entreprise spécialisée dans la fabrication de glace à l'eau, Sweeden Freezer, pour lui fournir des réservoirs de 385L capable de maintenir le liquide de

dialyse à 15°C. Le liquide de dialyse était ainsi stocké dans cette cuve, puis réchauffé au bain marie avant le passage dans le rein artificiel. [61]

A l'origine le circuit du dialysat était fermé, ainsi à l'aide d'un trop plein, il était possible de mesurer le volume de liquide soutiré au patient. Une notion qui allait devenir fondamentale dans le suivi des dialysés. Par la suite, pour diminuer le risque de contamination bactérienne, le dialysat passerait une seule fois dans le dialyseur avant d'être rejeté.



<u>Figure 28</u> : Schéma du circuit de dialyse à Seattle avec élimination du dialysat dans les années 1960 [36]

Le dialyseur de Kiil a été choisi par Scribner puis modifié. La plus importante modification fut le choix d'une membrane de cuprophane, beaucoup plus perméable que la cellophane. Le dialyseur original était à quatre plaques, Scribner en retire deux. Ainsi le flux de sang circulant dans le dialyseur est faible, mais ne nécessite pas d'amorçage, et donc pas de sang issu d'un donneur.

Le 9 Mars 1960, un shunt arterio-veineux en Teflon est inséré dans le bras de Clyde Shields, un homme de 39 ans en insuffisance rénale chronique terminale et le 23 mars un autre shunt est installé sur le bras droit de Harvey Gentry, un vendeur de chaussure de 23 ans.

Les résultats des séances d'hémodialyse répétées sur ces patients sont un succès. Clyde Shields vécu 11 ans sous dialyse et décéda en 1971 d'un infarctus du myocarde. Harvey Gentry reçut une greffe de rein en 1968 et vécut jusqu'en 1987. [63]

- ***Début du traitement chronique en France***

- Les premières dialyses en France

Dès 1947, l'hôtel Dieu pratiquait la dialyse péritonéale pour les patients insuffisants rénaux aigus.

A l'hôpital Necker, Le professeur Jean Hamburger utilisait la capacité de l'intestin à réaliser des échanges, en appliquant une méthode de dialyse intestinale. C'était une méthode lourde pour les patients à cause des diarrhées profuses qui en découlaient, plus de 10L par jour. C'était une technique difficile à mettre en œuvre, mais qui s'avéra parfois efficace pour « gagner du temps » sur une insuffisance rénale aiguë.

Le premier rein artificiel arrive à l'hôtel Dieu à Paris en 1948. Il est à mettre au crédit de Maurice Dérot, qui, après une rencontre avec Kolff, revient avec les plans d'un dialyseur à tambour rotatif.

En 1954 un dialyseur est installé à l'hôpital Necker. Gabriel Richet l'améliore grâce à l'entreprise Usifroid. [64] [65]

En 1964, il y a deux reins artificiels, à Paris. Un à l'hôtel Dieu, un « twin Coil », et un à l'hôpital Necker, dit « rein de Necker ». La dialyse est alors une méthode d'épuration exclusivement réservée aux personnes souffrant d'insuffisance rénale aiguë.

Figure 29 : Rein à tambour rotatif de Kolff modifié à l'hôpital Necker de Paris [66]

Entre 1962 et 1964, 664 malades sont admis et traités à l'hôtel Dieu, 312 traité par le « twin coil », 154 par dialyse péritonéale, 71 par l'association des deux.

Ces malades sont pour beaucoup des femmes ayant subi des infections à Clostridium perfringens en post-partum ou post-abortum. Il y'a également des victimes de septicémies, de chocs postopératoires ou traumatiques libérant des toxines dans le corps, et plus rarement des victimes d'erreurs transfusionnelles.

Tableau II : Etiologies des tubulopathies oligo-anuriques entre 1962-1964 à l'hôtel Dieu [67]

Etiologie	Nombre	Guérisons	%
Toxiques			
CCl_4	11	11	100
Divers	27	21	77,7
Chocs			
Post-opératoire	136	45	33
Post-traumatique	46	21	45
Post-partum	20	19	95
Post-abortum	189	155	82
Pancréatites	16	3	18
Chocs d'origines diverses (septicémies, diarrhées etc.)	99	41	41,4
Syndrome hépato-rénal	38	8	21
Incompatibilités transfusionnelles	43	36	83,7
Origine inconnue	27	17	62,9
Total	647	377	58,2%

Selon Maurice Dérot et Marcel Legrain, médecins de l'hôtel Dieu, le rein artificiel est la méthode de traitement la plus efficace contre l'insuffisance rénale aiguë. Ils évoquent néanmoins l'existence de complications hémodynamiques, hémorragiques, et des problèmes infectieux liés aux accès vasculaires intempestifs. Ces complications tendent à disparaitre avec la pose d'un shunt précoce et l'utilisation d'un système permettant d'éviter l'utilisation d'une pompe sanguine.

La dialyse péritonéale est alors employée dans les cas où l'urgence de la situation ne permet pas de trouver un groupe sanguin compatible pour l'amorçage du rein, ou lorsqu'il y'a un risque d'hémorragie accru. [67]

Les deux reins artificiels de Paris sont évidemment bien insuffisants pour pouvoir envisager un traitement chronique car déjà très insuffisant pour traiter tous les insuffisants rénaux aiguë. Les malades arrivent de toute la moitié Nord de la France, et un choix doit être

fait sur celui ou celle qui vivra, selon l'âge ou les responsabilités familiales, ou les « réseaux » [65]

En matière de traitement chronique, c'est à Lyon qu'eurent lieu les premiers exploits.

- Les avancées à Lyon

Un premier rein artificiel arrive à l'hôpital de l'Antiquaille sous l'impulsion du professeur Traeger en 1959. Il s'agissait du « rein de Necker ».

Le 10 mars 1961, soit un an presque jour pour jour après la première dialyse de Clyde Shields par Scribner, un homme souffrant d'insuffisance rénale chronique en phase terminale est traité avec les moyens du bord. Un shunt en PVC est installé et la dialyse est faite sur le rein de Necker. Le patient survécu 37 jours.

Une victoire relative, les médecins étaient au courant que Clyde Shields, le premier dialysé de Scribner, vivait depuis plus d'un an avec son traitement. Il a fallu compter sur une riche famille italienne qui fit don à l'hôpital de Lyon de reins à plaques de Kiil et d'une cuve de 385L en provenance de Seattle.

L'hôpital dispose d'un matériel de pointe pour l'époque mais ce n'est qu'en 1964 que le matériel a pu être utilisé correctement après une visite de Guy Laurent à Seattle. Il apprit à utiliser le rein de Kiil et à fabriquer puis à implanter des shunts en téflon. Ainsi, deux patients insuffisants rénaux chroniques dont le traitement avait commencé en 1964 vécurent plus de 20 ans. [65]

- Accès au traitement chronique en France

A Seattle, la faible disponibilité du traitement chronique fut l'objet de règles d'inclusions spécifiques des patients. Au sein du tout récent service de dialyse chronique, un comité d'éthique composé de médecins, d'un religieux, d'un banquier, d'un avocat, d'un représentant de l'état, d'un syndicaliste et d'une femme au foyer devaient décider de l'avenir des patients insuffisants rénaux chroniques. Les patients devaient avoir entre 25 et 45 ans et des responsabilités, professionnelles ou familiales. De plus, il fallait pouvoir financer son traitement, 30 000 dollars pour trois ans, équivalent à 150 000€ d'aujourd'hui. Le comité fut rapidement accusé de discrimination, ne permettant le traitement qu'à des hommes blancs, issus de classes sociales privilégiées.

A l'hôpital Necker, Jean Hamburger, grand pionnier de la néphrologie française, pensait que la dialyse n'était qu'un gain de temps pour permettre une greffe de rein. Il incluait uniquement les patients qui auraient la chance d'obtenir un nouveau rein. Une situation qui ne pouvait durer devant le nombre croissant de demandes. Ainsi, le 16 novembre 1966, sous l'impulsion de Hamburger, un colloque de santé publique est organisé par l'INSERM. Il réunit des néphrologues de toute la France, le ministère de la santé, et la sécurité sociale. A cette date, seule une centaine de patients a accès aux traitements chroniques.

Le colloque mit en lumière la réalité de l'insuffisance rénale chronique en France, soit 1250 nouveaux cas par an. Les mesures prises par la suite furent d'une grande importance. Chaque CHU devait s'équiper d'un service de dialyse. Une carte sanitaire fut élaborée.

En 1969, le nombre de patients dialysés dépassait le millier et la dialyse entrait dans une ère de développement. Les inclusions reposaient sur des critères médicaux, ainsi, les personnes âgées ou porteuses d'une autre maladie chronique n'avaient que peu de chance de suivre le traitement. [68]

Tableau III : Accès à la dialyse en Europe entre 1965 et 1967 [36]

	1965	*1966*	*1967*	
No of centres	43	54	81	
No of accepted patients	277	612	1163	
Alive and on regular dialysis	160	295	621	(May 15)

B. Nouveau statut : hémodialysés chroniques

L'apparition de la dialyse chronique mit au jour de nouveaux problèmes qui n'existaient pas. Ces patients ont été la première génération à survivre dans ces conditions et de nouvelles complications apparurent. Leur qualité de vie s'améliorera énormément lorsque les progrès médicaux permettront de pallier à ces complications. Certains vont également avoir la possibilité d'évoluer dans un environnement de moins en moins « lourd » avec l'essor de la dialyse à domicile puis de l'auto-dialyse.

a) Les Complications en dialyse

- ***Etat d'hydratation du dialysé***

- Corrélation entre tension artérielle et volume extracellulaire

Une des conséquences de l'insuffisance rénale chronique est l'incapacité du rein à extraire l'eau et le sel de l'organisme, à l'origine d'une augmentation du volume extracellulaire. Les conséquences de l'apport en sel dans l'hypertension artérielle sont toujours discutées.

En 1869 Carl Ludwig souligne que la proportion de chlorure de sodium dépend des apports quotidiens, augmentant ou diminuant dans certaines limites. Une augmentation des apports provoque une augmentation dans les urines trois jours après, d'où une certaine accumulation latente dans l'organisme.

Bowman et Starling pensaient que l'excrétion d'eau et de sodium étaient régulée par le glomérule de Malpighi. Il fut montré plus tard que la filtration glomérulaire n'a en fait que peu de rôle à jouer sur la régulation du sodium. Cette régulation est sous la dépendance de facteurs influant sur les tubules : l'innervation, le système angiotensine-aldostérone, ainsi que des hormones comme des prostaglandines ou la dopamine.

En 1903 Widal et Lemierre montrent que les œdèmes apparaissant chez les patients souffrant de syndrome néphrotique sont dus à une rétention de sodium. Une corrélation entre le sel et l'hypertension artérielle est soulignée par Ambard et Beaujard. A cette époque, les traitements contre l'hypertension artérielle étaient basés sur des restrictions protéiques et des saignées. Les effets du sel ne seront pris au sérieux que bien plus tard. [69]

En 1940 Le régime inventé par Walter Kempner eut de bons résultats sur des patients hypertendus : du riz, des fruits, 5g de graisse, 20g de protéines et 0.15g de sodium (6,5mmoles). Un régime drastique, en effet, la quantité de sodium quotidiennement consommée se situe entre 5,8 et 17,4g. Un mois de régime provoque une réduction spectaculaire de la pression sanguine de ses patients, avec une amélioration des rétinopathies hypertensives et des cardiomyopathies.

A la fin des années 1940, R. Murphy montre les effets du régime de Kempner sur le volume plasmatique et le volume extracellulaire. Après 100 jours de régime chez 17 patients, une réduction de 10% du volume plasmatique et 12% du volume interstitiel est observée.

Les travaux du Rockefeller Institute for Medical Research concluent qu'un régime faible en sodium provoque une diminution du volume extracellulaire. La diminution du sodium échangeable dans l'organisme, précède la réduction maximale de la pression artérielle.

Puis, Guyton a démontré que l'excrétion rénale d'eau et de sodium jouait un rôle clé dans la régulation de la pression artérielle à long terme. Une charge de sodium et d'eau conduit à une augmentation de la tension artérielle. Du fait de l'augmentation du volume extracellulaire et du débit cardiaque, puis par augmentation des résistances vasculaires, la tension artérielle augmente. Elle est ramenée à la normale par la natriurèse. L'insuffisant rénal oligo- ou anurique perd cette capacité. [70]

- Gestion de la tension artérielle chez le dialysé

En 1960, la première dialyse de Clyde Shields par Scribner et son équipe dure 76h. Dans les jours suivants, il prit 4 kg de liquide et devint sévèrement hypertendu avec un début d'œdème au poumon. Cette hyperhydratation fut contrôlée par une restriction sodique sévère et une augmentation de l'ultrafiltration lors de la dialyse, 7 kg de liquide furent retirés pendant les sessions suivantes. Il devient de plus en plus probable que l'apparition de l'hypertension artérielle soit influencée par le volume extracellulaire.

Un an plus tard, les patients de Scribner sont soumis au protocole suivant : 24h de dialyse tous les cinq à sept jours, et 400mg de sodium par jour. La diminution de la pression sanguine est corrélée avec la diminution du volume extracellulaire.

<u>Figure 30</u> : Exemple du générateur Model A de Miltron Roy (1965) intégrant la mesure de la conductivité et de la température, mais également de la pression sanguine [71]

Stanley Shaldon de Londres use d'une stratégie d'ultrafiltration progressive deux fois par semaine, combinée à une restriction hydrique et sodique drastique (moins de 30g de sel par jour et 300mL d'eau). Les patients inclus étaient tous hypertendus, dont cinq sévèrement. Une diminution de 10% du poids initial de ces patients est observée ainsi qu'une diminution de leur pression artérielle. Après un mois, une réduction plus importante est notée, jusqu'à arriver à un état de normo-tension. Ce délai entre le niveau le plus bas de sodium échangeable et le point le plus bas de la pression artérielle est partiellement expliqué aujourd'hui par une réduction progressive des résistances vasculaires.

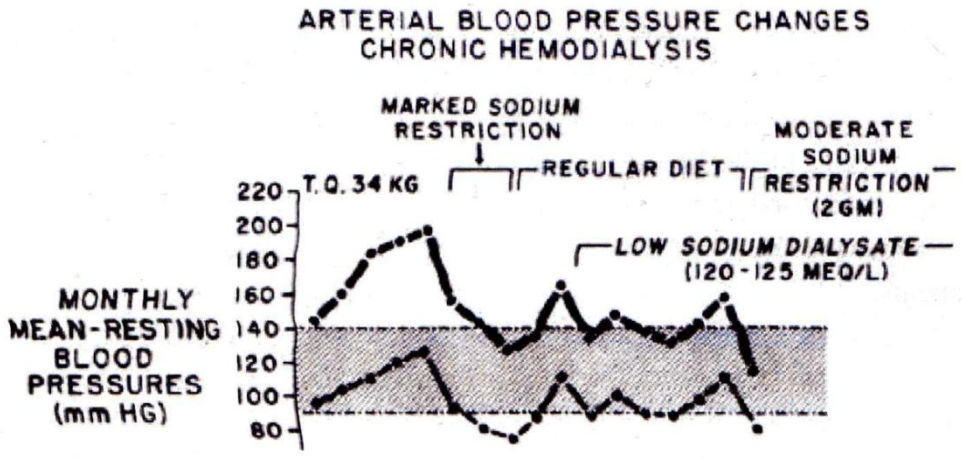


Figure 31 : Pressions sanguines corrélées avec les variations des apports en sodium [70]

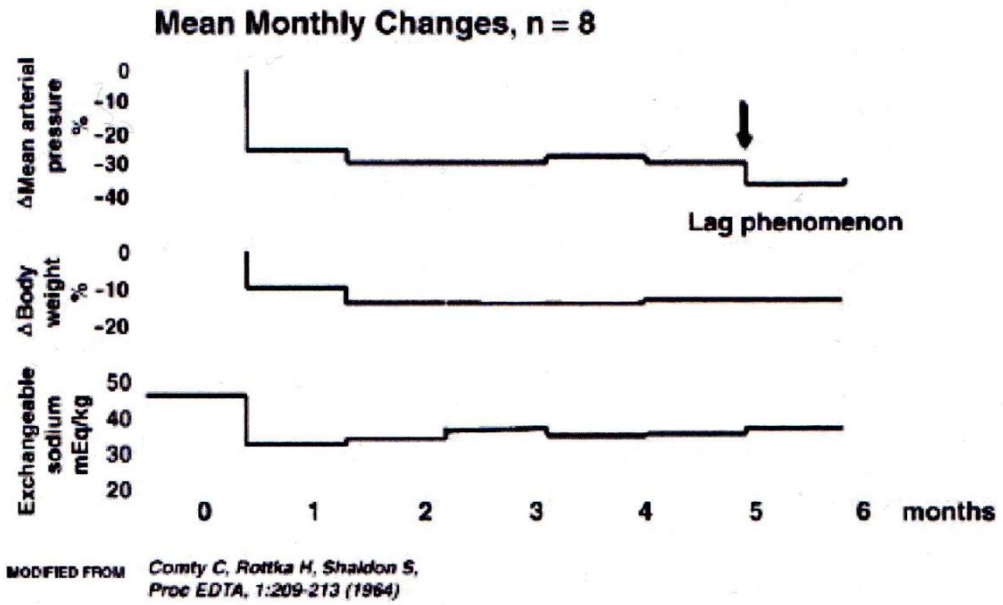


Figure 32 : Corrélation entre la pression sanguine, le poids corporel et le sodium échangeable pendant six mois d'hémodialyse avec restriction diététique [70]

En 1967, le concept de « poids » sec est introduit. Selon Eli Friedman et coll. de New York : « L'hémodialyse est conçue pour retirer le volume de fluide acquis par le patient entre les séances pour qu'en post-dialyse, sa masse soit approximativement de 0.9kg au dessus de son « poids sec ».

En France le centre de dialyse de Tassin a été créé en 1969 par Guy Laurent. Un des crédos des néphrologues du centre est la restriction hydro-sodique combinée à une dialyse

longue qui corrige le volume extracellulaire et normalise l'hypertension. Le poids sec est alors défini comme le poids à atteindre en fin de dialyse pour que le patient soit normo-tendu jusqu'à la prochaine dialyse, et ce, sans avoir recours aux médicaments.

John P. Merril suggère que plus les dialyses sont fréquentes, mieux le volume extracellulaire est contrôlé. [70]

Des hypotensions artérielles peuvent apparaitre lors de la séance de dialyse. Elles sont provoquées en partie par la diminution du volume intra-vasculaire et la diminution du volume d'éjection systolique induit par l'ultrafiltration. [72]

Des séances plus longues ou quotidiennes permettraient d'éviter les chutes de tensions, souvent à l'origine d'une surcharge volémique. La diminution de cette charge hydro-sodée entrainerait une réduction du poids, une diminution des résistances vasculaires à l'origine d'une diminution de l'hypertension artérielle inter-dialytique, c'est-à-dire entre les séances de dialyse.

A la fin des années 1960, la durée de dialyse était fixée dans la plupart des centres à trois séances de huit heures. Cependant, de par la demande de plus en plus importante, l'évolution de l'efficacité des techniques et le coût des équipements, les séances de trois fois quatre heures par semaine s'imposèrent comme méthode de choix.

Depuis, des méthodes d'hémodialyse quotidiennes, longues, ou nocturnes ont été explorées avec des résultats positifs. Elles se heurtent à l'aspect « pratique » de l'hémodialyse continue, économiquement favorable ou neutre pour ses opérateurs. [73][74]

- ***Hépatite***

L'hépatite B est une maladie virale transmissible par le sang et les sécrétions. Elle se caractérise par une phase clinique classique d'une infection, comportant fièvre, maux de tête, asthénies. Le virus a la capacité de se multiplier dans les cellules du foie. La réponse immunitaire induit une attaque des cellules hôtes, ce qui amène à la mort de nombreux hépatocytes, à l'origine d'un ictère. Cet ictère persiste quelques jours ou semaines, avant que les signes disparaissent complètement. Une hépatite fulminante peut alors se déclarer dans un cas sur cent, se caractérisant par une nécrose du foie. Une cirrhose ou un cancer peuvent également se déclarer suite à une hépatite chronique. [75]

Le tableau clinique ne permet donc pas de confirmer une infection à l'hépatite B. Avant le diagnostic biologique par recherche d'antigènes, il n'était donc pas possible d'éviter la transfusion de sang contaminé.

Au début des années 1960, l'hépatite B apparait dans les services de dialyses. Les patients et le personnel étaient inévitablement en contact avec du sang, que ce soit le sang des donneurs ou des patients. Certains dialyseurs nécessitaient toujours un amorçage par du sang de donneurs, et les patients avaient besoin de transfusions régulières pour pallier l'anémie. Aucune précaution n'était prise. Il n'était pas rare de voir les laborantins pipeter le sang à la bouche. [75][76]

A cette époque, il est estimé qu'un patient hémodialysé sur deux, sera contaminé par l'hépatite B au bout d'un an de traitement. Jusqu'à 10% pour le personnel soignant.

En Angleterre, un ballon de sang se brisant sur le sol a contaminé toutes les personnes aux alentours. La transmission est donc également possible par aérosols. Les premières précautions possibles étaient d'éloigner les postes de dialyses les uns des autres pour limiter les contaminations.

La mort par hépatite fulminante d'une jeune infirmière de vingt ans à l'hôpital Necker fut une prise de conscience de l'importance de la fabrication d'un vaccin. [68]

La contamination par le virus de l'hépatite B se caractérise par les nombreuses particules virales qui apparaissent dans le sang du patient. La détection de ces particules, appelées antigènes « australien » représente la première méthode de diagnostic. Ainsi, les donneurs furent contrôlés et le sang contaminé exclu. Ces particules ont la particularité d'être dépourvues d'ADN et n'ont pas la capacité de se multiplier. Ce sont leurs capacités à induire une réponse immunitaire qui intéressera Philippe Maupas de l'Université de Tours.

En 1975, il purifie les particules et montre qu'elles protègent de la contamination. Le vaccin fut proposé au personnel soignant et aux patients d'hémodialyse du CHU de Tours, les résultats furent probants. L'institut Pasteur prit en charge la production de ce nouveau vaccin plasmatique. Sa production est complexe car nécessite d'importantes quantités de plasma qui provenaient de donneurs contaminés.

Le vaccin fera l'objet d'un essai randomisé parmi la population à risque. Les essais cliniques « médicaments versus placebo » étaient encore rares et mal vus par le corps médical

à la fin des années 1970. Ce fut donc l'un des premiers essais cliniques randomisés qui démarra en 1979. Les tubes de sang étaient envoyés par la poste, avec son lot de casse. Des cas de contaminations furent à déplorer. Malgré tout, ces essais prouvèrent l'efficacité indéniable du vaccin. [75] [68]

En 1981, le vaccin était sur le marché, devenant progressivement obligatoire aux professionnels de santé et aux patients souffrant d'une pathologie rénale qui nécessiteraient un probable traitement de suppléance. [75]

L'apparition du vaccin contre l'hépatite B conçu par génie génétique permis une diminution du coût de fabrication. Les risques de contaminations diminuèrent encore lorsque les transfusions furent abandonnées au profit de nouveaux traitements contre l'anémie.

- ***L'anémie***

L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dl pour une femme et 13g/dl pour un homme. Elle se manifeste cliniquement par une pâleur des téguments, un essoufflement, une asthénie invalidante, des céphalées et des signes cardio-vasculaires comme des palpitations ou une tachycardie. [77]

La corrélation entre anémie et urémie est connue depuis 1830. Il fut également perçu que dans un environnement faible en oxygène, en altitude, le corps était capable d'augmenter sa quantité de globules rouges pour diminuer l'hypoxie. [78]

En 1906, Carnot, un chercheur français, nomme une hormone hypothétique, l'hématopoeitine comme stimulant de l'érythropoïèse [75]. Elle est synthétisée principalement par l'endothélium vasculaire des capillaires péritubulaires rénaux. Sa synthèse est directement liée à la concentration d'oxygène dans le sang de ces capillaires. La perte de la fonction rénale entraine la diminution de sa synthèse [26].

En 1967, Scribner sait que la principale cause de l'anémie est le déficit en cette hormone, nommée désormais erythropoïetine (EPO). Les seules armes pour améliorer la qualité de vie de ces patients sont la transfusion et limiter au maximum les pertes de sang.

Seul Stanley Shaldon à Londres parvenait à obtenir des résultats significatifs sans transfusion. Il pratiquait des injections de fer et d'androgènes tous les mois. Il portait surtout une attention particulière à ne pas perdre de sang pendant la séance.

Ayant expérimenté la technique à Lyon, Guy Laurent écrit que les quinze premiers jours suivant la dernière transfusion sont extrêmement douloureux pour le patient. Leur hématocrite, c'est-à-dire le pourcentage du volume de globules rouges par rapport au volume de sang s'abaissait jusqu'à 8% (valeur normale chez l'homme : entre 41 et 52%). Il fallait alors avoir recours à l'ambulance au cas où le patient ne pouvait plus marcher, au ballon d'oxygène lorsque que le patient avait du mal à respirer. Puis, l'hématocrite remontait pour certains de façon spectaculaire, dépassant 25%. [75] [78]

- Les agents stimulants de l'érythropoïèse

Au début des années 1980, il est donc bien connu que la diminution de production d'EPO est la cause majeure de l'anémie chez le patient atteint d'insuffisance rénale chronique terminale.

Le dosage radio-immunologique de l'EPO révèle effectivement que l'hématocrite diminue avec le taux d'EPO, mais cette relation n'est pas linéaire. La durée de vie raccourcie des globules rouges, l'accumulation de toxines urémiques, les déficits alimentaires, en folates et fer contribuaient également à l'anémie.

L'administration d'androgènes obtenait des résultats variables, ainsi seul 24% des patients répondaient à ce traitement

Les transfusions intempestives, avec son cortège d'anticorps générés, rendaient difficile des futures transplantations rénales et facilitaient la transmission d'hépatite. De plus, une certaine tolérance de la moelle osseuse aux transfusions s'installait, l'organe perdant sa capacité de maturation des cellules sanguines.

C'est alors qu'Eschbach et Adamson démontrent que l'administration d'un plasma riche en EPO à un mouton anémique et urémique, corrige l'anémie. Le gène de l'EPO est isolé et séquencé.

La technologie de l'ADN recombinant était encore nouvelle et offrait de nombreuses possibilités. C'est au laboratoire AMGEN et à l'équipe de George Rathman que l'on doit le clonage du gène humain de l'EPO en 1983. La séquence est alors exprimée à partir de cellule d'ovaires d'hamster chinois (CHO). C'est ainsi que commence la production d'EPO humaine recombiné : rHuEPO. AMGEN organise des essais cliniques à Washington et Seattle. La rHuEPO fut donnée en intraveineuse trois fois par semaines avec des doses allant de 50 à 500 unités par kilo. Le résultat de l'hématocrite est clairement dose-dépendant. Sur 18 patients qui

ont reçu la rHuEPO, 12 patients qui avaient besoin de transfusions s'en passaient désormais, et 11 voyaient leur hématocrite augmenter à plus de 35%. En dehors d'une augmentation de la tension artérielle, aucun effet toxique n'a été détecté.

La phase 3 fut également couronnée de succès en décembre 1989, et six mois après, AMGEN obtenait l'autorisation de commercialisation par la FDA. Ainsi, à l'été 1990 aux Etats-Unis il est estimé que 65% des patients dialysés anémiques profitent de l'EPO recombinante.

En 1991, pour encourager l'utilisation de l'EPO, l'assurance santé fait passer le remboursement de l'EPO, initialement de 40$ pour 10 000 unités (avec 30$ supplémentaire pour des doses supérieures à 10 000unités), à 11$ par 1000 unités. Ce changement de politique de remboursement favorable aux opérateurs, et particulièrement aux prestataires à but lucratif, entraina l'augmentation des doses d'EPO utilisées. La faible amélioration de l'hématocrite moyen qui en découle, 28,8% à 29,6%, incite le Health Care Financing Administration à établir un protocole de traitement précis pour limiter les abus d'injections d'EPO, qui reste un produit coûteux. Ainsi, l'hématocrite visée est de 30% ou plus, mais en insistant sur l'importance des supplémentations en fer.

Le pourcentage de patients hémodialysés avec un hématocrite supérieur à 30% passe de 46% à 79% entre 1993 et 1997.

Les décès par hypertrophie cardiaque ventriculaire gauche, attribués à l'anémie, sont diminués pour des taux d'hématocrite supérieur à 30%. Ainsi Le NKF DOQI, National Kidney foundation evidence-based Dialysis Outcomes Quality Initiative produit en 1997 un guide pratique concernant le traitement par l'EPO. Le guide recommande un hématocrite cible entre 33 et 36%, c'est-à-dire une hémoglobine comprise entre 11 et 12g/L.

Le changement est radical pour la qualité de vie des patients dialysés. L'EPO recombinante entraine des améliorations nettes sur le niveau d'activité des patients, la qualité de leur sommeil, l'appétit, la satisfaction personnelle, l'activité sexuelle et l'activité professionnelle. La fréquence des transfusions est donc diminuée, le risque d'immunisation HLA l'est d'autant et ainsi, les rejets de greffes. [77]

De nos jours, le traitement par un agent stimulant de l'érythropoïèse est indiqué lorsque le patient a une hémoglobinémie de moins de 11g/dl. Une symptomatologie plus ou

moins marquée de l'anémie ainsi que la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche est également prise en compte.

Il est conseillé d'éviter d'atteindre une hémoglobinémie supérieure à 13g/dl, particulièrement chez les patients souffrant d'une pathologie cardiaque. Le taux cible est atteint par une phase correctrice : une augmentation de 1 à 2g/dl par mois pour arriver à la cible, puis une phase d'entretien avec mesure toutes les semaines puis tous les mois.

Un traitement par ASE s'avère inefficace en cas de carence martiale, une supplémentation en fer doit être apportée dans ces cas. [79]

<u>Tableau IV</u> : Agent stimulant de l'erythropoïèse disponible en France [79]

Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)		Chez l'adulte	Chez l'enfant
ASE à demi-vie courte	EPREX (époétine alfa)	3 x 50 UI/kg/sem. pour la prédialyse et l'hémodialyse 2 x 50 UI/kg/sem. pour la dialyse péritonéale Adaptation mensuelle par paliers de 25 UI/kg/injection	Comme chez l'adulte
	BINOCRIT (époétine alfa) biosimilaire d'EPREX (voie I.V. uniquement)		
	RETACRIT (époétine zêta) biosimilaire d'EPREX		
	NEORECORMON (époétine bêta)	3 x 40 UI/kg/sem. en IV ou 3 x 20 UI/kg/sem. en SC Adaptation mensuelle par paliers de 25 %, sans dépasser 720 UI/kg/sem. (NEORECORMON) ou 700 UI/kg/sem. (EPORATIO)	Comme chez l'adulte
	EPORATIO (époétine thêta)		Non indiqué
ASE à demi-vie longue	ARANESP (darbepoetine alfa)	1 x 0,45 µg/kg/sem. (1 x 0,75 µg/kg/2 sem. en prédialyse) Adaptation mensuelle par paliers de 25 %	Avant 1 an : non indiqué ≥ 11 ans : comme chez l'adulte
	MIRCERA (époétine bêta-MPG [méthoxy-polyéthylène glycol])	Non dialysé : 1 x 0,6 µg/kg/2 sem. ou 1 x 1,2 µg/kg/mois Dialysé : 1 x 1,2 µg/kg/mois Adaptation mensuelle par paliers de 25 %	Non indiqué

- La supplémentation martiale

Avant l'apparition de l'EPO recombinant, l'anémie provoquait une séquestration du fer par le système réticulo-endothélial (SRE). Les transfusions répétées provoquaient une augmentation encore plus importante du fer dans le SRE. La plupart des patients hémodialysés de cette époque avait donc un stock important de fer, d'autant plus que certaines études montraient qu'il y'avait un effet bénéfique sur l'anémie à pratiquer des

supplémentations martiales. Des hémosidéroses parfois mortelles étaient cependant à déplorer [75] [80]

Les nombreux problèmes liés aux transfusions eurent pour conséquence de les limiter aux patients ayant un hématocrite inférieur à 20%. Les carences en fer liées aux pertes de sang devenaient alors plus fréquentes, mais étaient rééquilibrées par une administration de fer par voie orale ou intraveineuse tous les mois.

Les premiers essais de l'EPO eurent une très bonne réponse chez les patients qui avaient une surcharge en fer liée à la séquestration. Puis certains patients répondirent mal malgré un taux élevé de ferritine. Cela est caractéristique d'une carence martiale fonctionnelle, c'est-à-dire que le stock de fer de l'organisme n'est pas disponible pour l'érythropoïèse. Cette notion s'oppose à la carence martiale absolue qui est un déficit du fer total de l'organisme.

L'administration d'EPO augmente les besoins en fer. Les injections de fer permettent une érythropoïèse de qualité mais, le risque de surcharge réapparait.

La ferritinémie permet donc d'avoir une idée du stock de fer dans l'organisme, mais ne donne pas d'indication sur le fer disponible pour l'érythropoïèse. De plus, c'est également un marqueur de l'inflammation qui biaise les données sur le stock de fer chez le patient insuffisant rénal chronique. Le coefficient de saturation de la transferrine est un meilleur marqueur de la carence relative en fer, car donnant une idée du fer circulant, mais pose également des problèmes d'interprétations.

La teneur en hémoglobine des réticulocytes et le pourcentage des globules rouges hypochromes, c'est-à-dire avec diminution de la concentration en hémoglobine, semble être des tests plus probants pour définir la carence martiale chez le patient insuffisant rénal chronique. Ces tests nécessitent du matériel qui n'est pas toujours disponible dans les laboratoires. [80]

<u>Tableau V</u> : Recommandations internationales pour la supplémentation martiale avec CST : coefficient de saturation de la transferrine [80]

NKF – DOQI	EUROPÉENNES
CST ≥ 20 p. 100 Ferritine ≥ 100 µg/l	CST ≥ 20 p. 100 Ferritine ≥ 100 µg/l
Si CST ≥ 20 p. 100 et ferritine ≥ 100 µg/l	Cellules hypochromes < 10 p. 100
Mais Hb < 11 g/dl avec doses importantes EPO ↓ Traitement martial	

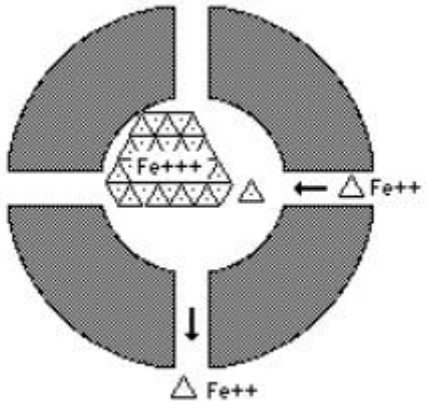
Pour remédier à une carence martiale, le fer par voie orale s'est révélé insuffisant chez le patient dialysé. L'absorption intestinale du fer est relativement bonne si les comprimés sont pris à distance des repas. Une erreur souvent commise est de les prendre pendant un repas pour contrer les effets indésirables gastro-intestinaux. Ainsi, il pose certains problèmes d'observance. Il s'agit d'une complémentation utile chez la population générale et chez le patient insuffisant rénal non dialysé. En outre, les recommandations américaines préconisent de commencer un traitement de supplémentation par la voie orale. En Europe, il est conseillé de commencer par la voie intraveineuse dès que le diagnostic d'anémie est posé chez le patient dialysé.

Toutes les préparations de fer injectable sont composées d'hydroxyde de fer, relié à une enveloppe carbonée. La structure de ce complexe rappelle celle de la ferritine. L'hydroxyde de fer est ainsi stabilisé, et le relargage de fer est régulé. [81]

En 1932, le fer en injection sous cutané était déjà utilisé pour remédier à l'anémie. Les injections sous cutanés s'avérant inefficaces, les formes intraveineuses apparurent. Sous forme d'hydroxyde de Fer d'abord en 1946, abandonnée à cause de son importante toxicité, puis sous la forme de complexe fer-saccharose en 1947 (l'actuel Venofer), de complexe fer-gluconate en 1954 (Imferon), et fer-dextran en 1959 (Ferrlectit). Toutes ces formes étaient disponibles en Europe.

De nouvelles formes furent introduites après l'apparition de l'EPO recombinée, un complexe dextran de haut poids moléculaire (Dexferrum) et de bas poids moléculaire (INFeD). Imferon et Dexferrum furent retirés du marché au milieu des années 1990.

INfED domine alors le marché américain avant que les formes fer-saccharose soient autorisées en 2000, 50 ans après les premières utilisations en Europe. [82]



<u>Figure 33</u> : Complexe de fer injectable : une coque de carbone stabilise le Fer sous forme Fe III et libère du Fer sous forme de Fe II assimilable [81]

En France, il y a ce jour deux spécialités disponibles :

- Le Venofer, sous forme de fer-saccharose depuis 1998
- Le Ferrinject, sous forme de fer-carboxymaltose depuis 2010 [83]

Il a été montré que le fer injectable peut être responsable de réactions anaphylactiques. Une étude européenne montre 0.002% cas de réactions anaphylactiques sérieuses sur 20 millions de doses administrées. Il y'aurait également une toxicité cellulaire directe et une augmentation du stress oxydatif, principalement sur culture, qui n'entraineraient pas de problèmes cliniques majeurs.

Le fer a également un rôle à jouer dans les infections. C'est un élément indispensable à la prolifération bactérienne et il entraine également un dysfonctionnement des polynucléaires neutrophiles. Avant l'EPO recombinante, la corrélation entre infections et ferritinémie est démontrée par de nombreuses études. Aujourd'hui, les infections liées à l'administration de fer IV semblent plutôt marginales. [80]

- ***Neuropathie urémique***

Dès les premières dialyses, il fut observé des neuropathies chez les patients. Ces complications ont été attribuées à la rétention de substances toxiques. Scribner constate que l'augmentation de la capacité d'extraction lors de la dialyse tend à diminuer cette complication. [75]

Il s'agit d'une complication propre au stade terminal de l'insuffisance rénale dont la prévalence se situe entre 70 et 90% de la population dialysée. Elle se caractérise par une neuropathie distale par atteinte des grosses fibres myélinisées. [84]

La physiopathologie de la neuropathie est mal comprise, elle pourrait être liée à un phénomène de dying-back, c'est-à-dire une dégénérescence distale de l'axone dû aux toxines urémiques. L'hyperkaliémie est également mise en cause. Guy Laurent suggère que la neuropathie serait due aux carences alimentaires, principalement à un manque de protéines. [85]

Malgré tout, le traitement de référence reste toujours une amélioration de la dialyse pour diminuer la rétention de toxines, mais surtout la greffe, qui supprime la neuropathie en trois à six mois.

- ***Ostéodystrophie et intoxication à l'aluminium***

- Métabolisme phospho-calcique

Lorsque le rein perd sa fonction d'excrétion, le taux sanguin de phosphore augmente. Pour compenser, une hormone, est secrétée par la glande parathyroïde : la parathormone (PTH). En effet la PTH possède la propriété de libérer le calcium des os, d'activer la vitamine D et de favoriser la sortie du phosphore.

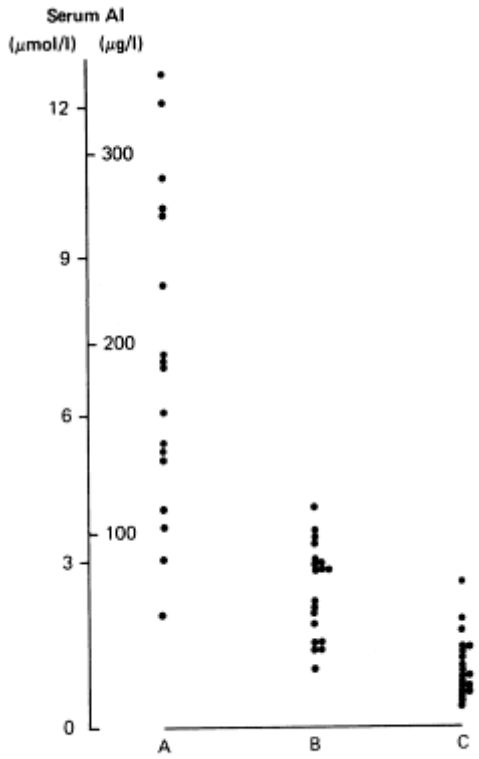
En insuffisance rénale terminale, le taux de phosphore est tel que la sécrétion importante de PTH ne permet plus de réguler l'équilibre phosphocalcique. C'est l'hyperparathyroidie secondaire, avec un taux de calcium très bas et un taux de phosphore très élevé. La conséquence est l'**ostéodystrophie rénale** correspondant aux complications osseuses et viscérales liées à la perturbation du métabolisme phosphocalcique. [86]

- Chélateur du phosphore aluminique

L'hydroxyde d'aluminium a été utilisé chez le patient dialysé comme chélateur du phosphore pour diminuer l'hyperparathyroïdie.

En 1972, Alfrey et col observent une situation clinique inconnue à Denver : cinq patients hémodialysés souffrant d'encéphalopathies. Ces cinq patients recevaient un dialysat fabriqué à partir d'eau non traitée. L'aluminium, qui était alors considéré comme atoxique, n'était initialement pas analysé. D'autres cas furent à déplorer dans les régions où l'eau est riche en aluminium, notamment à Newcastle en Angleterre, Ottawa au Canada, mais également dans l'ouest de l'Ecosse et en Hollande. Ce n'est qu'en 1976 que les encéphalopathies furent définitivement attribuées à l'aluminium.

La cinétique de l'aluminium en dialyse est complexe et dépend du pH du dialysat, à une époque où l'importance du pH n'est pas évoquée. Le développement des traitements de l'eau de dialyse permis d'éradiquer ce phénomène. L'aluminium résistait aux adoucisseurs d'eau, mais ne résista pas à l'osmose inverse. [87]



A Patients dialysed with softened water
B Patients dialysed with deionised water
C Patients dialysed with reverse osmosis treated water

<u>Figure 34</u> : Taux d'aluminium retrouvé dans le sang en fonction de la méthode d'épuration de l'eau [88]

La toxicité de l'hydroxyde d'aluminium par voie orale comme chélateur du phosphore fut évoquée plus tard. Il semblait que l'aluminium résorbé par les intestins était rapidement

éliminé par le dialysat selon Graff et col. Cependant selon une étude de Dewberry et col. 15 patients ont manifesté une encéphalopathie aluminique avec un dialysat dépourvu d'aluminium, la seule cause possible étant le chélateur.

Par la suite, ce sont les chélateurs à base de sel de calcium qui furent utilisés, remplacés peu à peu par les chélateurs non-calcique, le sevelamer et le carbonate de lanthanum. [88] [89]

b) Hémodialysés à domicile

L'hémodialyse à domicile a été développée très tôt dans l'histoire de la dialyse. Au début des années 1960, il s'agissait d'une méthode permettant de traiter plus de patients, surtout par rapport aux fonds limités accordés à la dialyse. Les bons résultats de la dialyse à domicile en firent une méthode de choix jusqu'à la fin des années 1970. Après, pour de nombreuses raisons, l'hémodialyse à domicile connut une période de déclin.

L'origine de ce traitement à domicile trouve sa source dans la difficulté à trouver le financement et l'espace nécessaires aux séances de dialyse. C'est ainsi que James Haviland et Scribner fondèrent le SAKC (Seattle Artificial Kidney Center) aujourd'hui connu sous le nom de Northwest Kidney Center, une organisation sans but-lucratif pour le traitement par dialyse.

Charles Kirby, un chirurgien cardiaque évoque pour la première fois l'hémodialyse à domicile en 1961. « *Nous aurions besoins d'unités de dialyse à domicile, le patient pourrait se brancher lui-même pour une séance de 8 heures une ou deux fois par semaine*. »

La première utilisation d'un système de dialyse à domicile pour un patient insuffisant rénal chronique est à mettre au crédit de l'équipe de John Merril du Brigham Hospital de Boston. Fin 1963, elle sélectionna quelques patients qui ramenèrent chez eux une machine de dialyse type « twin-coil ». Un médecin et une infirmière passaient deux fois par semaine chez eux. Après que le/la concubin(e) fut formé(e) au traitement qui nécessitait alors moins de personnel qualifié, le coût a été estimé entre 5000$ et 7000$ par an. Le forfait en centre s'élevait à 10 000$ an, soit une économie entre 5000$ et 3000$ par an.

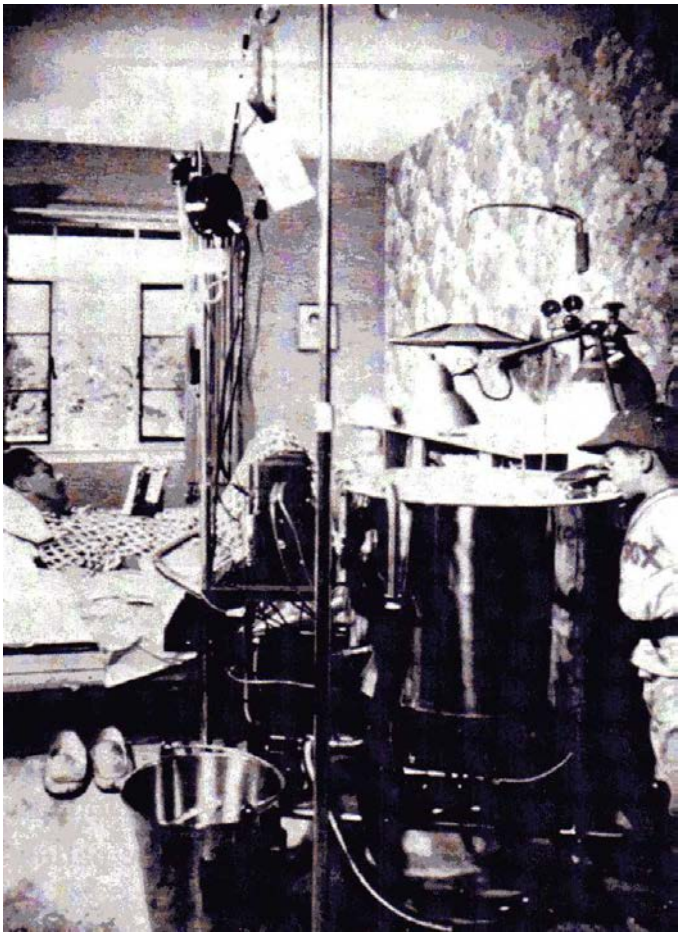
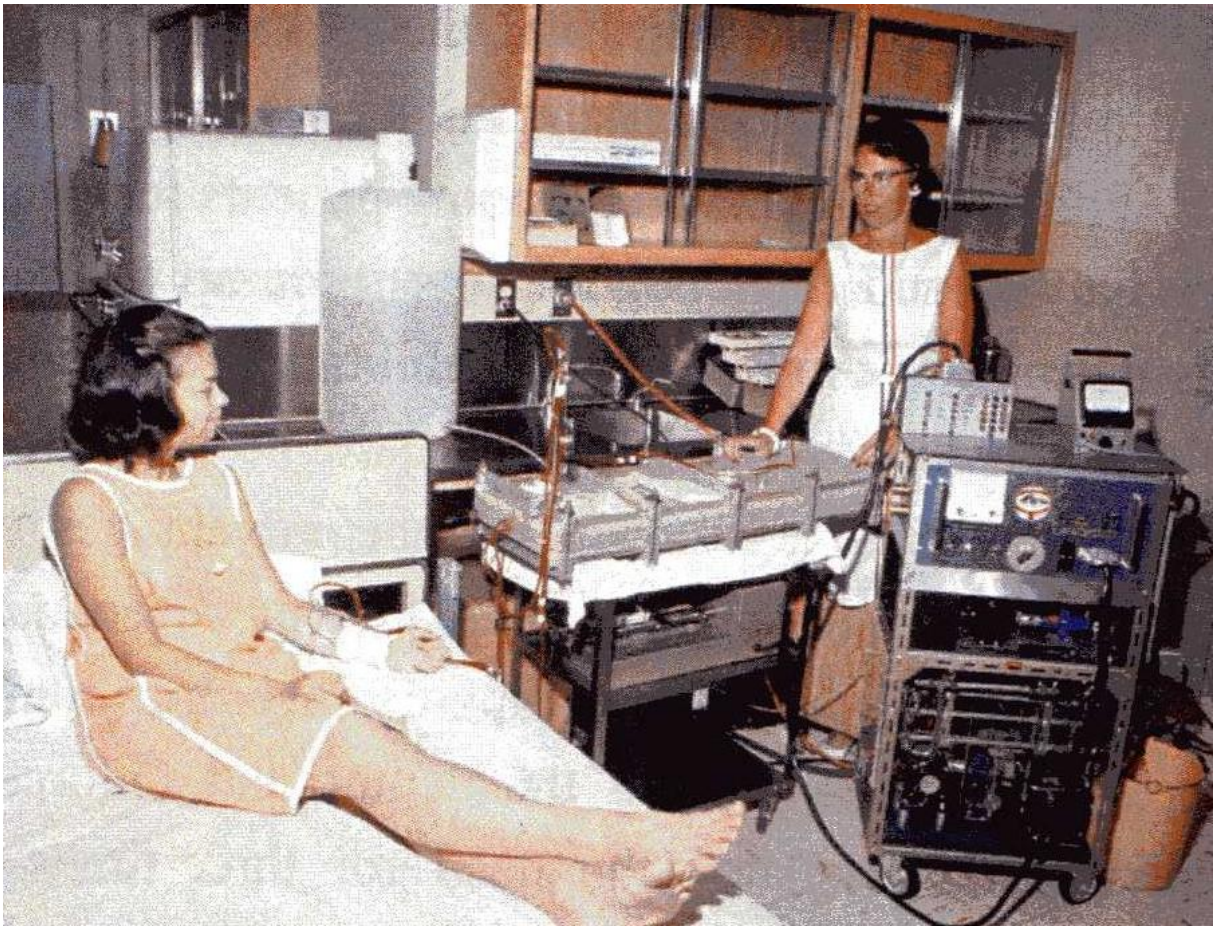


Figure 35 : Dialyse à domicile à Boston en 1964 [90]

En 1963, l'équipe de Scribner commença une relation fructueuse avec Albert Babb, professeur en ingénierie chimique et nucléaire à Washington. Leur collaboration permit l'élaboration de pompes doseuses et de solutions concentrées d'électrolytes, autorisant la préparation continue de dialysat pour les quatre unités de dialyse. Une grande économie, car le dialysat était jusqu'alors préparé à partir d'un mélange d'eau et de produit chimique dans de grandes cuves, mélangé à la pagaie. Scribner fit développer une version encore moins encombrante de pompe doseuse qui incorpora des appareils de monitoring. C'est cette version qui sera le prototype pour la dialyse à domicile encore aujourd'hui.

Ainsi, des dialyseurs de Kiil apparaissent à domicile. L'équipement coûte alors entre 7000$ et 10 000$, les travaux à domicile environ 1000$, deux mois d'apprentissage du système par le patient : 1.800$. Les charges annuelles fixes incluant le coût des transfusions, des recanulations, des tests en laboratoires, du dépannage de l'équipement et les salaires des praticiens, s'élèvent à environ 4000$.



<u>Figure 36</u> : Education thérapeutique de la première patiente dialysée à domicile à Seattle [90]

La première dialyse de nuit sans surveillance a lieu à Londres en 1964, supervisée par Stanley Shaldon. Le SAKC encourage alors la dialyse de nuit à domicile, et ainsi, 90% des patients dialysés chroniques bénéficiaient d'hémodialyse à domicile en 1967. La fréquence mensuelle était de trois dialyses par semaine, mais certains n'hésitaient pas à se dialyser quatre à cinq fois par semaine, pour se sentir mieux. [90]

En France, l'association AURA (Association pour l'Utilisation du Rein artificiel) est crée en 1967 sous l'impulsion de Jean Hamburger. Elle a pour charge de former les patients, de monter l'équipement à domicile et de veiller à la surveillance médicale. [91]

Pour le patient, cela apporte de nombreux avantages. La dialyse à domicile permet de garder une indépendance, des responsabilités, une intimité, et renforce les liens sociaux. En outre, le patient n'a pas besoin de se rendre dans un centre trois fois par semaine. Selon Scribner, l'implication d'un patient dans les soins de sa maladie chronique est importante, particulièrement pour la dialyse. Les patients dialysés en centre ont une tendance à devenir

dépendants de leurs médecins, de leurs infirmières et de la machine. Le sentiment de n'avoir aucun contrôle sur son environnement, positif ou négatif d'ailleurs, peut éventuellement réduire le patient à un état « d'impuissance acquise » décrit par Martin Seligman en 1970, facteur d'une baisse de la motivation et de dépression. L'attitude de l'équipe médicale est cruciale pour l'éducation et l'indépendance des patients en dialyse à domicile. [90][92]

A partir des années 1980, l'hémodialyse à domicile est moins pratiquée. De nombreuses raisons sont invoquées. La diminution du temps de transports grâce à la multiplication des centres permettent la compatibilité entre séances de dialyses, qui sont par ailleurs beaucoup moins longues, et vie socioprofessionnelle.

En outre l'effet sur l'équilibre familial du patient dialysé à domicile peut être désastreux. Le matériel très encombrant nécessite des aménagements spéciaux au niveau de l'habitat, ce qui est de moins en moins possible dans des logements de plus en plus étroits. Un réaménagement du système électrique et de plomberie doit également pouvoir être intégré, sans compter la nuisance sonore associée à cet équipement onéreux. Puis, l'essor des centres d'auto-dialyse permit de pallier tous les problèmes d'installations d'équipement à domicile tout en permettant la séance dans un environnement moins médicalisé que les centres dit « lourds », cliniques ou hôpitaux. Le patient garde également son indépendance et sait se brancher seul.

Le vieillissement de la population est également lié à la diminution de l'hémodialyse à domicile. Les comorbidités associées à cette population justifient bien souvent la présence d'une équipe médicale, ou des méthodes moins brutales telles que la dialyse péritonéale, qui est la méthode de choix pour la dialyse à domicile. [91]

IV. Vers la dialyse moderne

A. Diversification des méthodes

a) Dialyse péritonéale

- ***Invention du lavage péritonéal***

L'idée d'un lavage péritonéal est à mettre au crédit d'un homme d'église anglais, passionné de biologie, Stephen Hales. Suivant assidument, les congrès de la Royal society de

médecine de Londres, il découvrit une nouvelle méthode de traitement des ascites, présentée par Christopher Warrick, un chirurgien de Truro en Cornouaille.

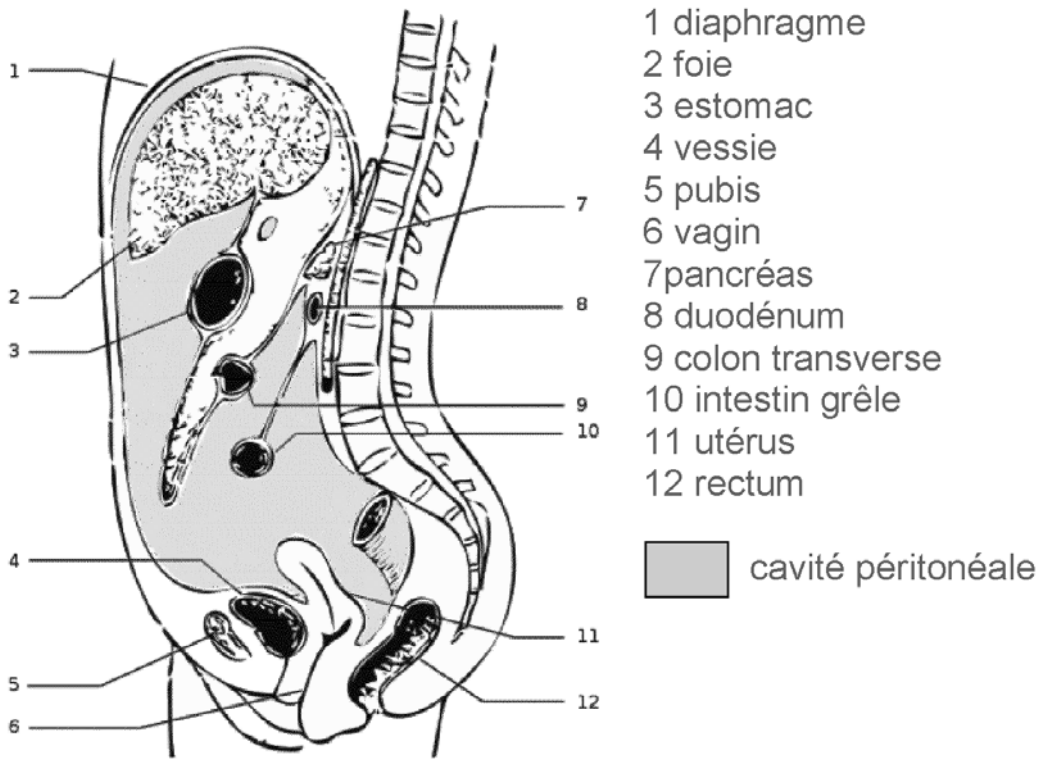
M. Warrick fut appelé au chevet d'une dame de 50 ans, souffrant d'ascites répétées. Il pratiqua des paracentèses, consistant à retirer le fluide en excédent de l'abdomen, et élimina plus de 18L de liquide. Conscient que ce traitement ne réglerait pas la cause, il prit une partie du liquide d'ascite retirée pour l'étudier et trouver une méthode pour « fermer la bouche des vaisseaux lymphatiques rompus » et ainsi prévenir la venue d'ascite. Comme prévu les ascites reprirent de plus belle chez la patiente. Après 14 jours, M. Warrick dut revenir à son chevet et se résolut à appliquer la méthode qu'il venait de tester sur le liquide d'ascite. Il retira 20L de l'abdomen de la patiente et plaça à l'intérieur un liquide composé d'eau et de vin rouge bordeau-clairet. La patiente se plaignit de violentes douleurs dardant toutes ses viscères et Warrick commença à s'alarmer lorsqu'elle eut des difficultés à respirer et fit une syncope. Il retira la canule, arrêta le processus. Pendant un mois, les ascites disparurent, apparemment, Warrick avait réussi à fermer « les bouches des vaisseaux lymphatiques ».

Stephen Hales, proposa alors la méthode pour les ascites. Deux trocards devraient être implantés de chaque côté du ventre, un communiquant à un vase rempli de liquide médicinal par un petit tuyau de cuir, ce liquide passerait dans l'abdomen aussi vite que la lymphe s'écoulerait à l'extérieur par l'autre trocart. Il n'y aurait aucun risque de syncope, la quantité de liquide retiré serait maitrisée en remplissant plus ou moins le liquide médicinal dans le vase.

Cette description de lavage péritonéal sera la même pour traiter l'urémie plus tard, dans le cadre du **lavage péritonéal continu**.

Bien évidemment, les propos de Warrick sur l'obstruction des « bouches des vaisseaux lymphatiques » ne seront pas utiles en dialyse péritonéale car c'est la capacité d'échanges de la membrane péritoine qui est mise à profit.

- ***Le péritoine comme membrane semi-perméable***



<u>Figure 37</u> : Situation de la cavité péritonéale [93]

Aucune publication n'a été émise sur le sujet jusqu'à ce que Wegner, un chercheur allemand, ne publie en 1877 ses résultats sur des expérimentations animales. Il perfusait dans la cavité abdominale de ses lapins une solution saline froide et observait l'abaissement de leur température corporelle.

Des résultats plus importants sont issus des travaux de Wegner. Lorsqu'il plaça une solution riche en **glucose** ou glycerol dans l'abdomen, il constata une augmentation progressive de volume du liquide dans l'abdomen. Ce phénomène fut étudié par Starling qui confirma les observations de Wegner et démontra une diminution de volume lorsqu'il utilisait une solution hypotonique. Le glucose, composé osmotiquement actif, permet un drainage efficace et diffuse lentement d'un compartiment à l'autre.

Il est démontré qu'une solution hypotonique de chlorure de sodium (0.3%) injectée dans la cavité péritonéale provoque une diminution de son volume avec augmentation de la concentration de chlorure de sodium. Une solution hypertonique (>1.5%) provoque un

transfert de fluide du sang vers la cavité péritonéale et une augmentation de la concentration plasmatique de sodium.

Les travaux de Clark dans les années 1920 montrent qu'après l'introduction dans la cavité péritonéale d'une solution de chlorure de sodium, une première absorption de fluide vers le compartiment sanguin est suivie d'un transfert de substances vers la cavité péritonéale. La pression osmotique du liquide intra-péritonéal augmente, ralentissant l'absorption.

Clark démontre également que le péritoine réagit à la température, les échanges étant facilités à haute température et inhibés à basse température.

Putman décrit le péritoine comme une **membrane perforée** permettant le passage de molécules plus larges qu'avec des membranes synthétiques. De plus, une membrane vivante comme le péritoine est sujet à l'inflammation qui peut changer la perméabilité de la membrane, notamment permettre le passage de protéines. [94]

- ***Premières dialyses péritonéales***

- Ganter et les premières dialyses péritonéales intermittentes

La première dialyse péritonéale est attribué à Ganter, un clinicien allemand. Il pratique de nombreuses expérimentations de dialyse péritonéale sur des cochons d'inde rendus urémiques par ligature des uretères. Il injectait 40 à 60 mL de solution saline dans leur cavité péritonéale, retirant le fluide après trois heures et réinjectant une nouvelle solution. La procédure était répétée toutes les trois heures, jusqu'à quatre fois.

Ganter pratiquait sur l'animal ce qui sera appelé plus tard la **dialyse péritonéale intermittente (DPI)**. Il observa un équilibre des composés azotés non-protéiques entre le liquide péritonéal et le compartiment sanguin. Il observa également que 2/5 à 4/5 des quantités injectées étaient absorbées. Un volume de seulement 10mL pouvait être retrouvé après la dialyse. Après chaque séance, une amélioration chez l'animal était à noter.

En 1923, Ganter injecta 1.5L de solution saline dans la cavité péritonéale d'un patient souffrant d'une obstruction bilatérale des uretères. Il nota une légère amélioration de son état. Il obtint une amélioration impressionnante mais transitoire en réitérant l'expérience avec 3L de solution saline chez un autre patient. [94]

- Situations d'après guerres

Après la première guerre mondiale, c'est en Allemagne qu'il y'eut le plus de recherches sur la suppléance rénale, probablement à cause des nombreux cas de « néphrites des tranchées » à l'origine d'urémie fatale, ainsi que d'insuffisances rénales aiguës provoquées par les blessures au combat. C'est cela qui incita Georg Haas mais aussi Necheles à travailler sur l'hémodialyse.

En 1927, deux autres chercheurs allemands, Werder et Heusser ; ont tenté de guérir trois patients en insuffisance rénale aiguë causée par une intoxication au mercure. La méthode de Ganter était modifiée en insérant un cathéter entre le diaphragme et le foie, et un deuxième dans la région pelvienne, respectivement l'entrée et la sortie du liquide de dialyse péritonéale. Ils observèrent que le mercure se retrouvait dans le dialysat, et notèrent également une perte de protéines. Leurs tentatives furent vaines.

La dialyse péritonéale n'était pas encore bien connue. Sept ans passèrent avant que de nouvelles expérimentations eurent lieu. Balazs et Rosenak dialysèrent également des patients souffrant d'intoxication au mercure. Leurs tentatives furent également infructueuses, la quantité de liquide de dialyse étant trop faible et le rinçage trop court.

Dans les années 1930, la dialyse péritonéale restait une méthode expérimentale, dont l'évolution relevait plus du « tâtonnement » que du raisonnement empirique ou scientifique.

Cependant quelques succès sont à relever. En 1938, Wear traite un patient par dialyse péritonéale pour améliorer son état avant une opération d'extraction de calculs rénaux. Une quantité suffisante d'urée avait pu être retirée du patient et l'opération fut un succès.

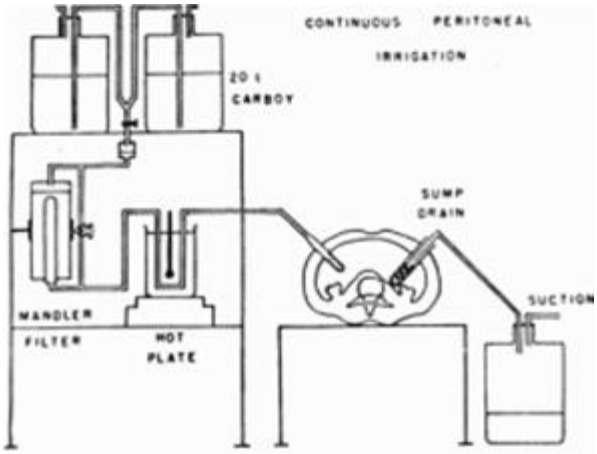
Rhoads traite pour la première fois deux patients insuffisants rénaux chroniques selon la méthode de Ganter. 1.5L de liquide de dialyse sont placés dans la cavité péritonéale et retirés après 15mn d'infusion.

Une nouvelle fois, les horreurs de la guerre vont alerter les chirurgiens, internistes et néphrologues issus de la toute nouvelle discipline qu'est la néphrologie, sur l'importance de développer la suppléance rénale. C'est à Boston après la guerre que le péritoine fut considéré sérieusement comme une membrane semi-perméable efficace. [94]

- Succès de la membrane péritonéale

Les pionniers d'après-guerre sont Fine, Frank et Seligman de Boston. Ils établirent les situations où la dialyse péritonéale pouvait être pertinente. Ils adoptèrent les techniques de flux continu de Werder, et de Balazs et Rosenak. Le liquide utilisé était une solution de Ringer avec du glucose, puis une solution de tyrode, qui est une variante de Ringer avec du magnésium, du glucose, du phosphore et bicarbonate comme tampon. Sur des chiens bi-néphrectomisés, ils déterminaient la vitesse optimale du flux de dialysat, entre 25 et 50mL/min, et obtenaient une clairance de l'urée entre 5 et 11ml/min. Les chiens survivaient entre trois et dix jours, ils ne mourraient pas d'urémie, mais d'infections.

Les travaux méticuleux de Boston permirent à Odel de guérir 17 personnes souffrant d'insuffisance rénale aiguë en 1948.



<u>Figure 38</u>: Circuit de Fine pour irrigation continue péritonéale avec deux réservoirs de dialysat de 20L [94]

En 1951, Arthur Grollman reprend la technique de Ganter et l'applique sur des chiens bi-néphrectomisés. Au lieu d'irriguer de façon continue la cavité péritonéale, il laisse infuser la solution de dialyse pendant une certaine période, un seul cathéter permettant l'instillation puis le drainage de la solution. Il étudie la cinétique de l'urée, et montre que sa concentration arrive à l'équilibre en deux heures après l'instillation de 1L de liquide dans le péritoine de l'animal. Il étudie également la quantité de liquide retirée à l'animal en fonction de la quantité de glucose présent dans la solution de dialyse. L'expérience est menée sur cinq patients insuffisants rénaux, la composition du dialysat était modifiée en fonction des besoins du patient. Seul un patient a survécu.

Pour beaucoup, la dialyse péritonéale était la seule chance pour guérir un patient urémique au début des années 1950. Les méthodes représentaient également un danger. Les complications d'œdèmes pulmonaires ou de péritonites étaient fréquentes. [94]

- ***Composition du dialysat***

D'autres effets indésirables sont explicables au regard des compositions de dialysat de l'époque.

- Les tampons

Certains dialysats étaient dépourvus de tampon et étaient très riches en chlore, ce qui explique les fréquentes descriptions d'**acidose métabolique** hyperchlorémique. [94]

Le **bicarbonate** a été utilisé en premier pour tamponner les solutions de dialyse péritonéale. L'utilisation de bicarbonate pose des problèmes de stabilité, avec formation de précipités de carbonate de calcium ou de magnésium.

Il fut alors remplacé par le **lactate** et l'**acétate**. L'acétate fut rapidement abandonné car il accentue les risques de péritonite sclérosante. De ce fait, le lactate est le tampon de solution de dialyse péritonéale le plus utilisé aujourd'hui, et ce, depuis 1959.

Le bicarbonate, tampon physiologique, fut reproposé à partir de 1985. Yatzdidis décrit une solution de dialyse péritonéale avec bicarbonate qui serait stabilisée par addition de glycylglycine. Feriani résout le problème de la précipitation en proposant un **système double poche** permettant le mélange extemporané de la solution et du bicarbonate. [95]

- Agent osmotique

Pour permettre le drainage de liquide en excédent, le **glucose** est l'agent osmotique le plus utilisé dans la solution de DP. Les premiers problèmes survenaient à la stérilisation à la chaleur. En effet le glucose caramélise et forme des produits de dégradation. L'**acidification** des solutions permit de minimiser la caramélisation du glucose. Parallèlement, l'utilisation de ces dialysats à pH non physiologiques comportant des **produits de dégradation du glucose** a donné naissance au terme de « **bio-incompatibilité**». Grâce à la poche à double compartiments, proposée par Feriani en 1995, le compartiment du **glucose**, maintenu à un pH très faible, peut-être séparé du compartiment contenant le **tampon**. Lorsque les deux poches sont mélangées, la solution prête à l'emploi possède alors un pH entre 6.8 et 7.4, et un taux de produits de dégradation du glucose nettement plus bas.

De nombreuses substances ont été testées, comme la gélatine, le xylitol, le sorbitol, le mannitol, le fructose, les dextrans, les polyanions et le glycérol. Seuls les polymères de glucose et les acides aminés sont aujourd'hui une alternative sérieuse comme agent osmotique.

Les **acides aminés** étaient déjà utilisés en 1968 par Gjessing, pour prévenir les pertes de protéines pendant la dialyse. En 1980, Oreopoulos propose de combiner les solutions d'acides aminés non seulement pour la supplémentation nutritionnelle, mais également comme agent osmotique à la place du glucose. La solution Nutrineal de BAXTER est utilisée classiquement en dialyse péritonéale pour le traitement des patients en carence alimentaire.

Les polymères de glucose ont été utilisés dès 1984. Il fut montré qu'ils permettent une ultrafiltration soutenue même quand l'osmolalité du dialysat ne dépasse pas les limites physiologiques. Ceci est possible par un **mécanisme osmotique de type colloïdal** à travers la membrane péritonéale [95] [96]

- Sodium

Les **œdèmes**, associés à l'hypertension artérielle, faisaient également partie des effets secondaires. Reed en Angleterre prévenait les problèmes d'œdèmes et d'hypertension liés à la dialyse péritonéale en utilisant un dialysat très concentré en **sodium** (306mmol/l). Plus tard, une concentration faible en sodium associé à du bicarbonate palliait à ces complications. La teneur en sodium du dialysat de DP se situe aujourd'hui entre 132 et 134 mmol/L

- Calcium

Dans les années 1980, la concentration optimale de **calcium** dans le dialysat de DP fut calquée sur la concentration de calcium en hémodialyse : 1.75mmol/L. Lorsque la toxicité des chélateurs à base d'aluminium fut évoquée, les chélateurs à base de calcium firent leur apparition. De fréquents épisodes d'hypercalcémie devenaient le facteur limitant de la prescription de chélateur, surtout lorsqu'elle était combinée à de la vitamine D. En conséquence, une concentration basse en calcium fut évoquée par Maris et Slatopolsky en 1989. Aujourd'hui la teneur retrouvée varie entre 1.25mmol/L et 1.75mmol/L. [95]

Tableau VI : Historique du développement des solutions de dialyse péritonéale [95]

Year	Event
Early 1740s	Christopher Warrick used Bristol water and claret red wine.
Late 19th century	Wegner used hypertonic glucose or salt solutions for animals.
1923	Georg Gantar used physiological saline.
1938	Johnathan Rhoads added lactate to peritoneal dialysate.
1959	Dan Baxter Company made the first commercial dialysis solution.
1968	Gjessing proposed the use of amino acids as osmotic agents and nutritional supplement.
1980	Buoncristiani and Bazzato designed the Y-shaped device within the dialysate circuit.
1984	Bazzato described the double-bag systems.
	Gross first tested the use of glucose polymer as the osmotic agent.
1995	Feriani proposed the compartment bag system.

L'historique des compositions de dialyses péritonéales est disponible en Annexe 2. [95]

- ***Traitement chronique***

A la fin des années 1950, sous l'impulsion de Morton Maxwell, **des solutions de DP** apparaissent sur le marché, éliminant le besoin de préparer les solutions extemporanées avec d'énormes quantités de liquide. C'est à ce moment là que le lactate supplanta le bicarbonate. Ces solutions étaient disponibles en bouteille de 1L.

La dialyse péritonéale par irrigation continue fut progressivement abandonnée au profit de **la dialyse intermittente**. Un nouveau cathéter inventé par Maxwell, semi-rigide, incurvé, perforé à son extrémité distale et surtout non-irritant, allait également dans ce sens. Comme en hémodialyse, les sites d'accès au péritoine ont longtemps posé des problèmes intempestifs

de type infections, fuites, obstructions par coagulation ou par « ommental wrapping » qui seront résolus partiellement ou totalement par les avancées technologiques. [94] [97]

- Dialyse péritonéale intermittente (DPI)

Au début des années 1960, la procédure était la suivante : le cathéter était inséré dans le péritoine par incision abdominale à côté du nombril. Le cathéter était relié à **un tube en Y**, connecté à **deux bouteilles contenant 2L** de solution de dialyse que l'on instillait dans l'abdomen du patient. Le tube était clampé lorsque les bouteilles étaient vides. Les bouteilles étaient ensuite placées au sol, et remplies à nouveau avec la solution péritonéale **après 2h d'infusion**. La procédure était répétée pendant **12 à 36 heures** en fonction de la situation clinique. [94]

Figure 39 : Dialyse intermittente au début des années 1960 [94]

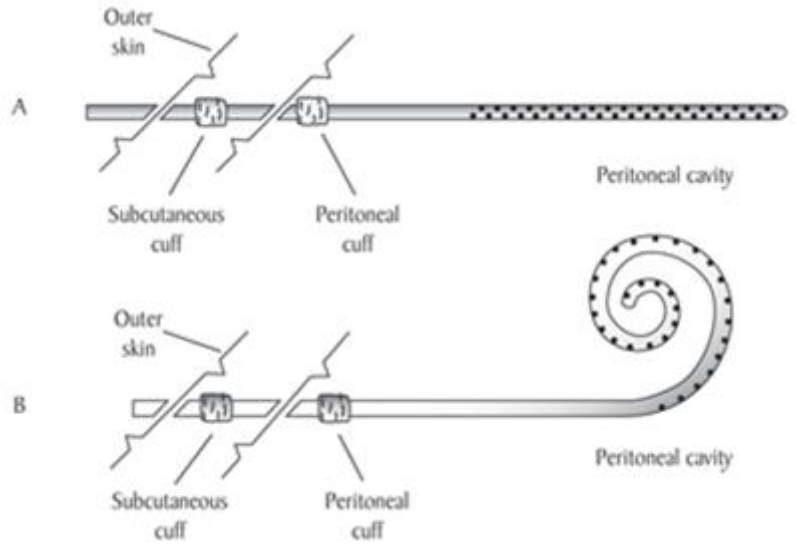
Ainsi, en janvier 1960, l'équipe de Richard Ruben du Mount Zion Hospital de San Francisco et de Paul Doolan de l'hôpital militaire d'Oakland traita une femme de 33ans, initialement pour une insuffisance rénale aiguë post-partum. Après la première dialyse péritonéale, l'état de la patiente se dégrada : il s'avéra qu'elle se trouvait en état d'insuffisance rénale chronique terminale. Ainsi après la deuxième dialyse, Rubin et Doolan décidèrent de pratiquer une troisième dialyse, puis une quatrième etc.… Il s'agit du premier traitement chronique par DPI. Ils dialysaient lorsque la créatininémie atteignait 1770µmol/L et cessaient la procédure lorsque le taux était à 1150µmol/L, la concentration normale chez

une femme se situe entre 40 et 80µmol/L. La patiente décéda d'une péricardite après six mois de dialyse péritonéale intermittente.

Au début des années 1960, les essais de traitement de l'insuffisance rénale chronique par DP étaient infructueux. La douleur à la dialyse, les fréquentes péritonites, les défaillances des cathéters étaient à l'origine des échecs de la technique. De plus, les patients étaient sous-dialysés et dénutris. Finalement, c'était une pâle copie rendue par rapport à celle de Scribner qui obtenait des résultats notables en hémodialyse. [97]

- Les voies d'abord en DP

C'est à partir de 1968 avec l'invention **du cathéter de Tenckhoff** que la dialyse péritonéale pris de l'ampleur dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique. Deux types de cathéters furent décrits par Henry Tenckhoff. Un premier anatomiquement **droit** et un autre **enroulé à l'extrémité**. Ils étaient constitués de silastic et perforés dans leur partie distale sur 15cm. Deux **manchons en polyéthylène téréphtalate (Dacron)** : un placé dans le tissu sous cutané, et l'autre à l'extérieur ou à l'intérieur du péritoine permettaient d'une part de fixer le cathéter au niveau sous-cutané et d'empêcher la migration bactérienne d'autre part. Les manchons en Daflon ou « **cuff** » représentent une avancée majeure dans l'histoire des cathéters. [96][97]



<u>Figure 40</u> : Les cathéters de Tenkhoff : droit (A) et enroulé (B) [98]

Durant les décennies suivantes, de nombreuses modifications ont été apportées au cathéter de Tenckhoff dans le but de limiter au mieux les problèmes d'infections, de fuites, d'hernies, de migrations du cathéter, de « omental wrapping »… Oreopoulos et Zellerman

s'attachèrent à stabiliser le cathéter et à le maintenir le plus loin possible de l'intestin et de l'omentum à l'aide de deux disques en silastic attachés perpendiculairement au cathéter.

Une autre modification est le col de cygne. La forme coudée du segment moyen du cathéter permet de maintenir le segment intra-péritonéal en place.

En 1993, Moncrief et Popovich développèrent une nouvelle méthode d'insertion du cathéter. La partie externe du cathéter est maintenue sous la peau, pour en être sortie six à huit semaines après. Comme pour la fistule arterio-veineuse la technique permet d'obtenir une cicatrisation sous-cutanée. [96][97]

- Dialyse péritonéale automatisée

Une avancée majeure est faite avec l'automatisation des machines de dialyses péritonéales. Développée à Seattle, l'automatisation avait pour but de diminuer les contaminations bactériennes du liquide de dialyse en diminuant le nombre de manipulations. Des **bouteilles de 20L** étaient utilisées à la place des nombreuses bouteilles de 1L, comme dans les circuits d'irrigation péritonéale de Fine à la fin des années 1940. Cela posait naturellement des problèmes au cours de la manipulation mais permettait d'éviter les fréquentes réouvertures et fermetures du système, propices à la péritonite. En 1964, un **programme de dialyse péritonéale à domicile** fut entrepris, utilisant des **cycleurs**. **Une dialyse par semaine** était effectuée, **20 à 22h par session** avec 60L de solution de dialyse utilisés. [97]

Les cycleurs sont alors simples d'utilisation et relativement bon marché. C'est la quantité importante de solution stérile devant être transportée et stockée qui pose le plus de problèmes. Dans les années 1970, l'apparition de l'osmose inverse couplée aux cycleurs permit de produire d'importantes quantités d'eau stérile et de pallier à ces problèmes.

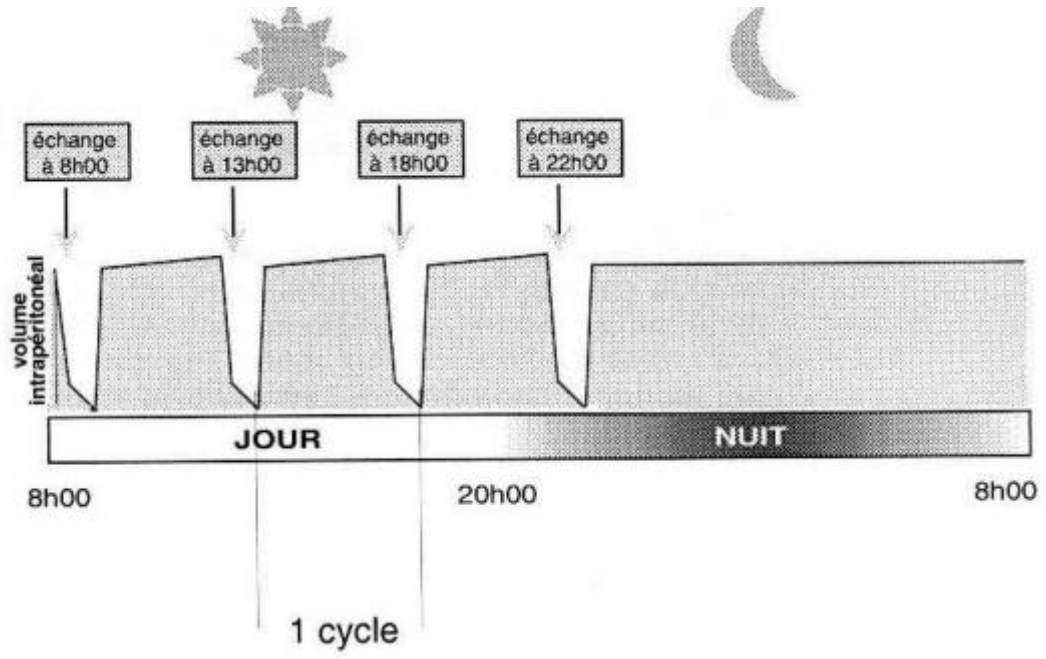
La dialyse péritonéale automatisée était alors **intermittente** avec **trois séances par semaine de 10 à 12h chacune.**

- Dialyse péritonéale continue

En 1975, la situation d'un jeune patient d'Austin en situation d'insuffisance rénale chronique pousse Moncrief et Popovich à trouver un nouveau type de dialyse péritonéale inédit. Ce patient n'a pas d'abord vasculaire disponible pour l'hémodialyse et refuse d'aller à Dallas pour se faire soigner par dialyse péritonéale intermittente. Ils utilisèrent les solutions de liquide de dialyse en bouteille de 2L, un cathéter de Tenckhoff et **une prescription**

journalière et continue de 2L dans le péritoine. **Trois heures d'infusions et cinq échanges** par jour étaient nécessaires.

Cette technique fut appelé **DPCA : dialyse péritonéale continue ambulatoire**. C'est à ce moment que la dialyse péritonéale se distingua réellement de l'hémodialyse en permettant une dialyse continue.



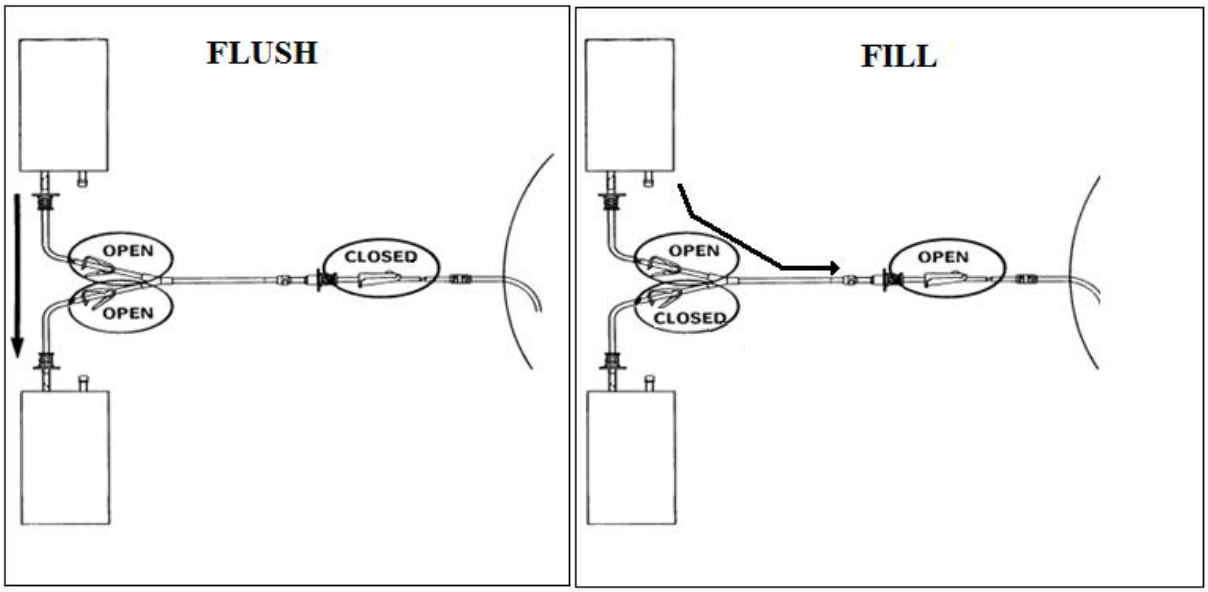
<u>Figure 41</u> : Cycle de dialyse péritonéale continue ambulatoire [96]

En 1978, une des étapes majeures du développement de la DPCA fut la commercialisation des **poches plastiques de dialysat**. La poche vide était connectée au cathéter pendant la période d'infusion, enroulée et placée sous les vêtements. En fin d'infusion, la poche était déroulée et le dialysat pouvait s'écouler par gravité. La poche de dialysat usée était alors retirée et une nouvelle pouvait prendre le relais. Cette technique eut l'avantage de limiter drastiquement l'incidence des péritonites

Dans les années 1980, Umberto Buoncristiani de Perouse réhabilite le tube en Y utilisé au début de la DPI. Avant de commencer la séance, un liquide s'écoule de la première poche vers la poche de drainage pour éliminer au maximum les bactéries éventuelles du connecteur du cathéter. Une nouvelle poche de remplissage est installée, et ainsi l'infusion peut commencer. Les deux poches sont retirées lorsque tout le liquide se trouve dans la cavité péritonéale. Cette méthode « **flush and fill** », rincer et remplir, a pour avantage de ne pas

obliger le patient à porter une poche vide sous ses vêtements et de diminuer encore le risque de contamination bactérienne.

Cette procédure permit à la DPCA de se développer considérablement. [99]



<u>Figure 42</u>: Méthode "Flush and fill" [100]

- Situation de la dialyse péritonéale de nos jours

L'expérience de la DPCA, bien plus efficace que la DPI, eut pour conséquence l'abandon de cette dernière. Cependant l'utilisation à long terme de la DPCA révèle de nouveau facteurs limitants comme la **perte de motivation** du patient, les **difficultés à adapter** la dialyse lorsque le traitement requiert un volume de solution de dialyse toujours plus important. Les nombreuses manipulations par jour, à l'origine de **péritonites**, font également partie des causes de la recrudescence de la DPA au début des années 1980.

Le développement de nouveaux cycleurs d'utilisation nocturne permit l'apparition de la **dialyse péritonéale continue cyclique (DPCC)** introduite par Diaz-Brux et col. La DPCC permet de limiter le nombre de manipulations à deux par jour, un branchement, un débranchement.

En 2013 en France 42.90% des patients dialysés péritonéaux étaient sous DPA et 46.20% sous DPCA [96]

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale sont les deux piliers du traitement de suppléance rénale. Les données actuelles ne montrent pas de supériorité de l'une ou de l'autre méthode dans le cadre d'un traitement chronique.

D'autres techniques vont naitre, se basant sur une propriété physique importante de la membrane de dialyse : la convection ou ultrafiltration.

b) Hémofiltration et hémodialfiltration

- ***L'ultrafiltration***

Dans les années 1940, deux machines d'hémodialyse s'opposaient par leur capacité à extraire **le fluide excédent** du corps humain. L'une était le tambour rotatif de Willem Kolff, qui sous-tirait le liquide par osmose à l'aide d'un dialysat hypertonique en glucose. L'autre était le dialyseur vertical et cylindrique de Niels Alwall, qui disposait d'une différence de pression transmembranaire permettant de retirer le liquide excédentaire par convection ou ultrafiltration.

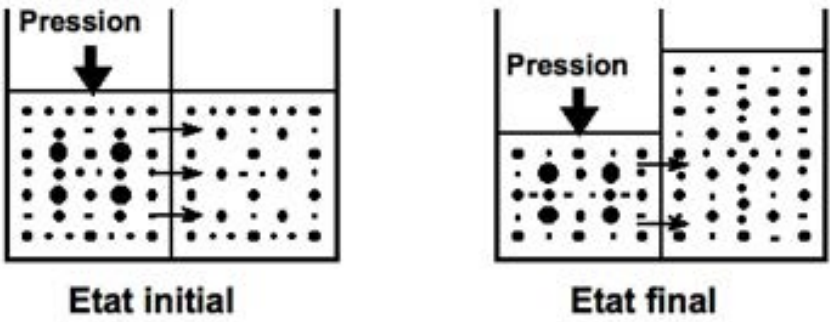
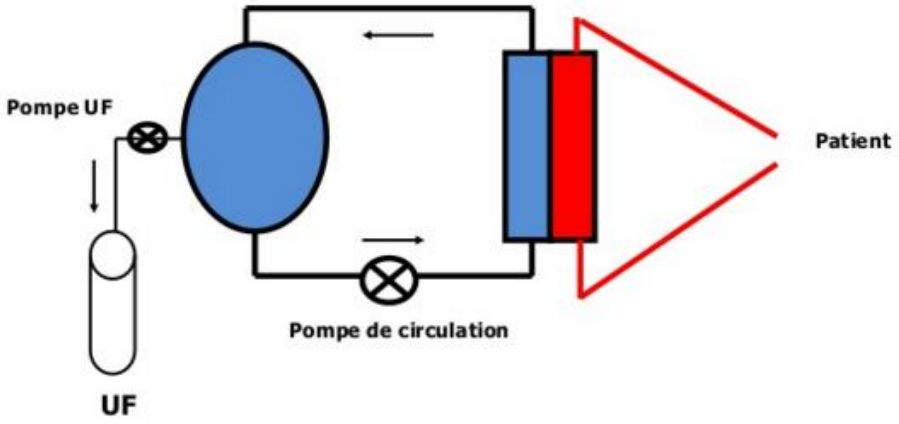


Figure 43 : La convection ou ultrafiltration [38]

Il faut attendre 1966 et Henderson pour que la force de convection ait également un rôle à jouer dans **le transport de solutés**. En effet, Henderson note que la masse d'urée retirée pendant une séance de dialyse péritonéale utilisant un dialysat hypertonique, est plus importante qu'en utilisant un dialysat isotonique. Il suggère qu'une force de convection entrainée par le gradient osmotique et de pression permet un transport net de solutés. L'université de Pennsylvanie étudiera le transport convectif en hémodialyse sur le « Twin Coil», expérience limitée par la faible perméabilité des membranes en cuprophane alors utilisées.

A la fin des années 1980, la technologie des **capteurs de volume** permettent l'apparition de générateurs avec maîtriseur d'ultrafiltration. [69]



<u>Figure 44</u> : Maîtriseur volumétrique d'UF. La pompe d'UF permet la déplétion d'un volume de liquide entrainant une dépression sur l'ensemble du circuit. Exemple du Baxter-550 (1987) de BAXTER. [101] [54]

- ***L'hémofiltration***

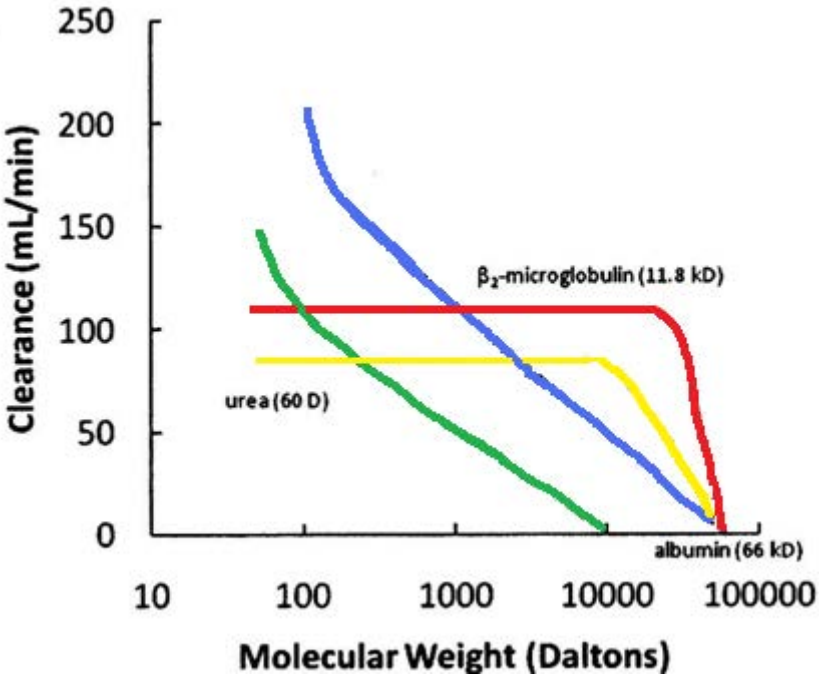
- Membrane et grosses molécules

Scribner note une diminution des neuropathies périphériques chez les patients en dialyse péritonéale par rapport aux hémodialysés, malgré une clairance de l'urée plus faible. Il associe cela à la faible capacité des membranes d'hémodialyse à retirer les molécules de moyennes tailles qui ont un taux de diffusion faible. La membrane péritonéale, beaucoup plus perméable, les élimine beaucoup mieux.

Ces molécules de taille moyenne décrites par Scribner sont celles dont la taille est comprise entre celle de l'urée (60Da) et l'albumine (66000Da). Elles sont à l'origine de l'idée d'une technique associant l'ultrafiltration et une membrane à haute perméabilité.

Compte tenu de la faible perméabilité hydraulique du cuprophane, et sa faible résistance à la pression, cette membrane très utilisée en hémodialyse ne peut être adaptée à l'ultrafiltration. La membrane synthétique d'Amicon en polysulfone est formée d'un revêtement fin supporté par une trame épaisse et spongieuse. De part sa structure, la trame n'offre aucune résistance à l'écoulement de fluide. La paroi épaisse de la membrane d'Amicon se présente comme une barrière à la diffusion. Cependant, le revêtement luminal est fin, et suffisamment poreux pour permettre à l'inuline de passer. Ce degré de perméabilité est similaire à la membrane glomérulaire, qui utilise le transport convectif.

Les travaux à l'université de Pensylvanie montrent que les membranes d'Amicon ont la capacité d'éliminer l'eau, mais également des solutés urémiques de taille variant entre celle de l'urée (60Da) et celle de l'inuline (5200Da). Les solutés s'accumulent dans la trame de la membrane à une concentration équivalente à celle du plasma. L'absence de flux de dialysat préserve cette couche de solutés, bloquant le développement d'un gradient de concentrations est donc le phénomène de diffusion. Ce transport est donc purement convectif, et est nommé par Burton : « hémofiltration ». [103]



Vert : Hémodialyse avec membrane à basse performance

Bleu : Hémodialyse avec membrane à haute performance

Rouge : Glomérule

Jaune : Hémofiltration

Figure 45 : Différents profils de clairance en fonction de la taille des molécules sur quatre modèles d'études [102]

- Balance volumique

Lors d'une hémofiltration, il est important de compenser les importantes pertes d'eau par l'injection dans le circuit sanguin d'une solution de substitution apyrogène. A l'université de Pennsylvanie, un système double pompe était installé pour ajouter la solution de substitution au circuit sanguin, en mode « pré-dilution », c'est-à-dire en amont de la membrane. Plus tard, le mode « post-dilution » sera plus utilisé car moins contraignant. En effet 100L de solution de substitution doivent être utilisés en « pré-dilution », seulement 20L en « post-dilution »

Ce système de pompe volumétrique était sujet à de nombreuses erreurs au dégazage, à cause des différences de pressions très importantes entre les deux pompes. Un nouveau système gravimétrique fut alors inventé pour évaluer la différence d'écoulement, tout en évitant ces erreurs. [103]

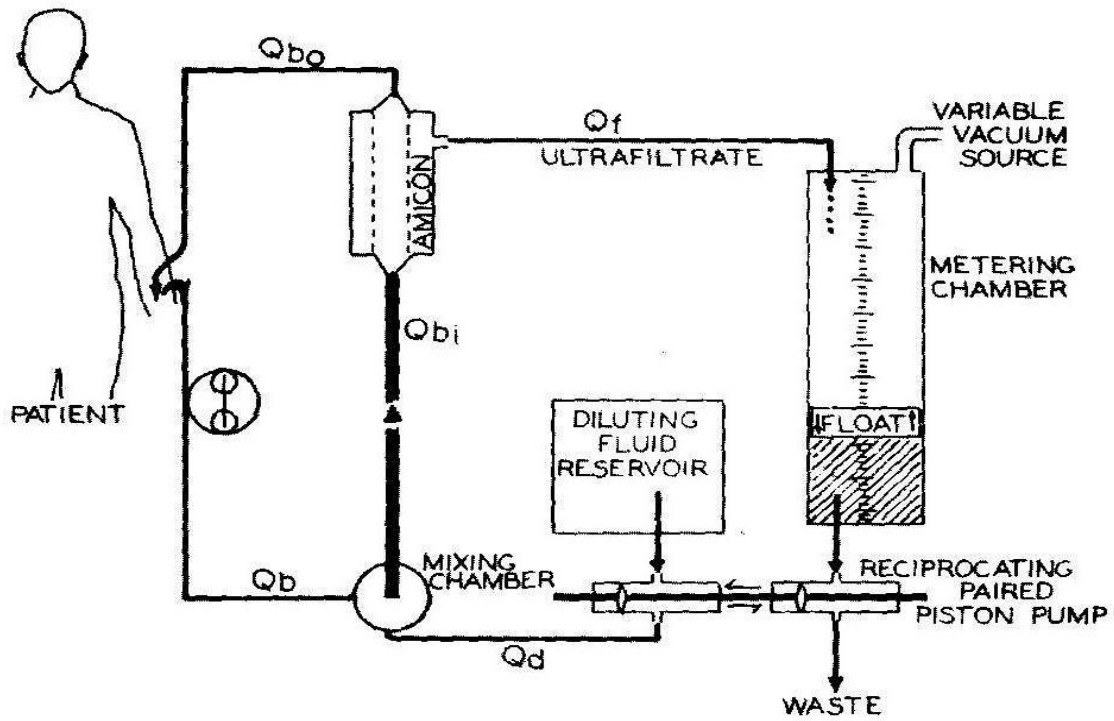


Figure 46 : Diagramme montrant une double pompe volumétrique pour les premiers essais cliniques d'hémofiltration en mode prédilution [103]

- ***L'hémodiafiltration***

La technique consistant à associer ultrafiltration et diffusion a été nommée « **hémodiafiltration** » par H.W Leber en 1977. Comme en hémodialyse, sa technique consistait à faire circuler un dialysat le long d'une membrane, à la différence près que cette membrane était une membrane d'hémofiltration à haute perméabilité. De plus, comme en hémofiltration, un filtrat était généré par un gradient de pressions. L'ultrafiltrat s'écoulait alors avec le dialysat. Le fluide retiré était reconstitué grâce à une solution de substitution, comme en hémofiltration. [103]

La composante diffusive permet l'épuration des petites molécules, la composante convective participe à l'élimination de moyennes et de grosses molécules. Dans l'hémodiafiltration « en-ligne », la production et l'administration de solutions de substitution apyrogènes est extemporanée. La solution de substitution est stérilisée à froid avec double

ultrafiltration. Elle doit répondre à des normes de stérilité supérieures à celles exigées pour les eaux pour préparations injectables.

Dans le futur, le développement de l'hémodiafiltration doit pouvoir accroitre l'efficacité du traitement de suppléance et permettre un traitement personnalisé. Les fluctuations métaboliques liées à l'intermittence du traitement seraient réduites. Ainsi l'hémodiafiltration apporte une réponse aux problèmes inhérents à l'hémodialyse conventionnelle au long court, résultant d'une insuffisance d'épuration ou de réactions immunologiques au système extracorporel. [104]

c) La « posologie » en hémodialyse

Au début de la dialyse chronique, la durée et la fréquence des séances pour permettre la disparition des symptômes urémiques étaient inconnues. Pour évaluer la qualité de leur traitement, les néphrologues se sont d'abord intéressés à la pression sanguine, au taux d'albumine, à la présence éventuelle de péricardite ou de polynévrite puis au « poids » sec. La qualité de l'épuration fut par la suite évaluée par la valeur du **KT/V**, proposée par Gotch en 1985.

- K : la clairance de l'urée en ml/mn
- V : le volume de distribution de l'urée dans l'organisme. Il se calcule par la formule de Watson

- Formule de Watson :

  Femme = - 2,097 + 0,2466 x Poids(kg) + 0,1069 x Taille(cm)

  Homme = + 2,447 + 0,3362 x Poids(kg) + 0,1074 x Taille(cm) - 0,09156 x âge(ans)

- T : le temps de dialyse exprimé en minute [105]

- ***Dialyse longue***

Au début des années 1960, devant le manque de connaissances et de recul, des dialyses durant de 12 à 18h pouvaient être réalisées tous les 10 à 15jours. Le format dialyse longue standardisé fut proposé dès le début du traitement chronique par Scribner. Il s'agissait de **deux séances de dialyse par semaine de 12h** chacune.

Guy Laurent dialysait à Lyon au rythme de **15h de dialyse tous les cinq jours**. Lors de l'ouverture du centre de Tassin en 1968, le traitement passa à **10h trois fois par semaine**. L'augmentation de l'efficience des dialyseurs dans les années 1970 diminua le temps de dialyse à **quatre à cinq heures** dans la plupart des centres, mais Tassin continuait

farouchement à pratiquer des séances d'au moins 8h. Les patients de Tassin, dialysés de jour comme de nuit en centre ou à domicile, bénéficiaient d'excellents résultats en matière de pression sanguine et d'un contrôle minutieux de leur poids sec. Le taux de survie sur 10 ans à Tassin était de l'ordre de 75%, soit un des meilleurs de l'époque.

La pratique de la dialyse longue, même à Tassin, déclina progressivement pour des raisons logistiques et financières. Cependant l'**hémodialyse intermittente longue** en centre revient depuis quelques années, avec une fréquence de **trois dialyses nocturnes par semaine**. Les publications sur le sujet sont unanimes concernant l'augmentation de l'amélioration de la qualité de vie. L'**hémodialyse nocturne intermittente à domicile** n'est pas en reste, avec 30% des patients hémodialysés en Australie qui en bénéficient par exemple.

- ***Dialyse courte***

La **dialyse quotidienne**, à raison de séance de **quatre à cinq heures** a été décrite par DePalma en 1969. Cet essai, avorté faute de moyens financiers et logistiques, avait pour but d'obtenir une réponse aux problèmes hémodynamiques et aux coagulations dans les plaques de Kill liées au traitement long.

En 1972 ; Bonomini, n'ayant pu améliorer les symptômes urémiques en augmentant la durée hebdomadaire de dialyse, opta pour l'augmentation de la fréquence à **trois à quatre heures cinq fois par semaine**. Il nota une amélioration de l'anémie, de l'hypertension, des neuropathies et des problèmes cardiaques, confirmée par Twardoswki.

Le caractère « non-physiologique » de l'hémodialyse invoqué par Kjellstrand conforte l'idée selon laquelle l'augmentation de la fréquence de dialyse obtient de meilleurs résultats.

Entre 1983 et 1988, une équipe italienne menée par Buoncristiani teste des traitements de **trois heures six fois par semaine**. A cette époque, un dialysat à base de bicarbonate et des dialyseurs en polyacrylonitrile pouvaient être utilisés. La qualité de vie des patients était significativement améliorée, malgré un Kt/V par séance très bas. Cela illustre les effets bénéfiques de l'augmentation de la fréquence des séances, malgré une faible dose de dialyse. Kjellstrand montra récemment que le taux de survie en hémodialyse courte quotidienne est similaire à la survie après greffe.

A partir des années 1990, de nouvelles machines de traitement quotidien à domicile apparaissent, puis des machines d'hémodialyse à bas débit à domicile comme Nxstage, facile à transporter et peu chère. L'ultrafiltration quotidienne grâce à la technique de l'hémodialyse

à bas débit permet d'obtenir un Kt/V similaire à ceux obtenus avec les machines d'hémodialyse classiques mais avec un besoin en dialysat beaucoup plus faible.

Depuis quelques années, il y'a un regain d'intérêt pour ces méthodes alternatives. Les clefs de ces méthodes résident dans le développement des machines à domicile, quotidiennes et nocturnes, ainsi qu'à l'apparition de la **dialyse à sorbant**, permettant de limiter le besoin en eau stérile d'un traitement à 6L. [106]

B. Nouvelles voies d'accès vasculaires

Indispensable pour prescrire une dialyse sans interruption, l'accès artério-veineux doit pouvoir servir jusqu'à ce que le patient insuffisant rénal chronique n'en ait plus besoin, c'est-à-dire jusqu'à la greffe. En posologie standard d'hémodialyse, c'est-à-dire trois fois par semaine, à l'aide de deux aiguilles par traitement, 312 ponctions par an sont effectuées. Les recherches sur les voies d'abord ont tenté de limiter au maximum les dommages liés à la perforation de la peau, permettant à l'accès d'être opérationnel dès la séance suivante.

Le shunt artério-veineux de Scribner est une fistule externe, qui engendre des infections et une augmentation de la coagulation. Sa durée de vie est limitée et il ne reste pas toujours correctement en place, d'où des pertes de sang. L'apparition de la fistule interne palliera ces problèmes. [107]

Les caractéristiques d'un accès vasculaire optimal sont les suivantes :

- Durée de vie
- Maturation rapide
- Débit sanguin important
- Faible risque de thrombose
- Faible risque d'infection
- Facile à ponctionner, sans douleur
- Hémostase rapide en fin de dialyse
- Esthétique acceptable
- Position confortable pendant la dialyse. [108]

a) La fistule arterio-veineuse interne (FAV)

- ***Ponction veineuse***

James E. Cimino du Bronx Veterans Administration Hospital décrit en 1962 une méthode d'accès vasculaire par ponction veineuse. En instaurant un garrot au niveau d'une veine du bras, il induisait un gradient de pression entre deux sites de ponctions. Le sang était prélevé au

niveau de l'avant bras et remis en circulation au dessus du garrot. En utilisant cette technique, il était possible d'avoir un débit de 280mL/min, suffisant pour faire chuter le taux d'urée de 1,24 à 0,6g/L. Cette méthode s'avère efficace dans les cas d'urgence et particulièrement utiles pour les patients souffrant d'une surcharge hydrique sévère. Les aiguilles sont retirées après chaque séance, limitant les infections, les hémorragies et thromboses. Surtout, la méthode ne sacrifie pas définitivement les vaisseaux, autorisant une utilisation répétée.

Le succès de cette méthode était dû à la pression veineuse élevée des patients. En effet, lorsque les patients revenaient à un état hydrique stable, le débit sanguin était inadéquat pour la machine de dialyse.

Cette méthode suggère l'idée de créer un accès vasculaire basé sur l'utilisation de veines surchargées, dont la ponction permettrait un débit élevé pour l'hémodialyse.

- ***L'invention de la FAV (Fistule artério-veineuse)***

L'observation des vétérans de la guerre de Corée présentant des fistules artério-veineuses traumatiques, permet à Cimino de conclure qu'elles sont parfaitement tolérées au niveau cardiaque, même pour les larges. Il peut également ponctionner de façon répétée sans observer de phénomènes de coagulation ou de scléroses.

L'équipe de Cimino recrute Ken Appel, un chirurgien, pour créer une FAV utilisable en hémodialyse.

Il isole une portion de l'artère radiale pour y accoler la veine céphalique, au niveau du poignet, formant une anastomose de 3 à 5mm. La veine est exposée à la pression artérielle, se dilate, et une pulsation y est ressentie, le « **thrill** ». Un mois de maturation au moins est nécessaire pour que la veine s'élargisse et que sa paroi s'épaississe.

Les résultats sur 13 patients s'avèrent fructueux. Cependant ils furent mal interprétés par la communauté néphrologique, considérant que la « period of use » décrite dans l'article était la période pendant laquelle la fistule a fonctionné, alors qu'il s'agissait en réalité du temps entre l'instauration de la fistule et la publication de l'article. La plupart des fistules ont bien sûr survécu bien au-delà de la publication.

Le fait que l'étude ne concerne uniquement des hommes vétérans de Corée ajoute au scepticisme le fait que la procédure soit limitée aux hommes. De plus, le chirurgien de

Georgetown, pourtant mondialement connu, créa les deux premières anastomoses sur des femmes sans appliquer les instructions de Cimino : les fistules ne fonctionnèrent pas.

De plus à l'ère de l'hémodialyse à domicile, il était justifié de se demander comment un patient pourrait s'enfoncer une aiguille de 15 gauges (1.45mm de diamètre interne), soit une section presque deux fois plus large qu'une aiguille utilisée pour le don du sang (déjà relativement impressionnante) et la retirer sans saignement. Il s'avéra que ces problèmes supposés furent surmontés par une bonne éducation des patients grâce aux équipes médicales qui les entouraient. [109]

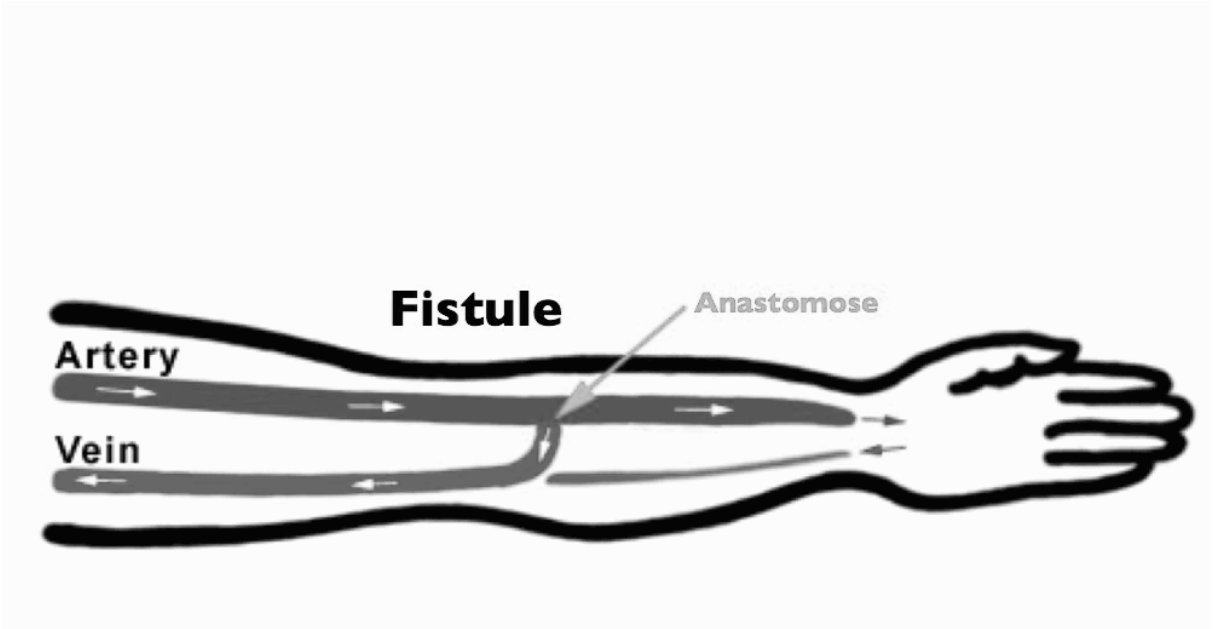


Figure 47 : Fistule artério-veineuse [110]

La taille de l'anastomose fut augmentée jusqu'à 10mm lorsqu'il fut conclu qu'elle n'entrainait pas de complications cardiaques. D'autres sites d'anastomose furent testés, comme la tabatière anatomique, le coude, le haut du bras, ainsi que différentes techniques. La plus prisée par les chirurgiens est l'anastomose latérale sur l'artère et terminale sur la veine. La technique nécessite l'utilisation d'une artère de calibre supérieur ou égale à 2mm et d'une veine de calibre supérieur ou égale à 2,5mm. Cela n'étant pas forcément possible, particulièrement chez l'enfant, les innovations techniques consistent à élargir la voie d'éjection veineuse ou à créer l'anastomose en haut du bras. En outre, l'essor de la microchirurgie permet de voir augmenter le taux de fistule artério-veineuse chez l'enfant. [110][111]

Lorsque la technique opératoire fut bien établie et acceptée, les résultats furent excellents. A contrario, l'augmentation des patients acceptés en dialyse avec un capital veineux plus faible entraina une diminution du taux de survie des fistules. Pour beaucoup d'entre eux, il était impossible de créer une fistule artério-veineuse. C'est alors que des connections entre artères et veines furent inventées, à base de section de veine saphène, de **greffon** bovin puis greffon de polytetrafluoroethylene (PTFE). Ce dernier greffon inventé à Phoenix en Arizona devint très populaire, jusqu'à dépasser la technique initiale de la fistule artério-veineuse jusqu'en 2003, avec « The Fistula First Initiative » qui fut à l'origine d'une augmentation de création de fistule artério-veineuse. [109][112]

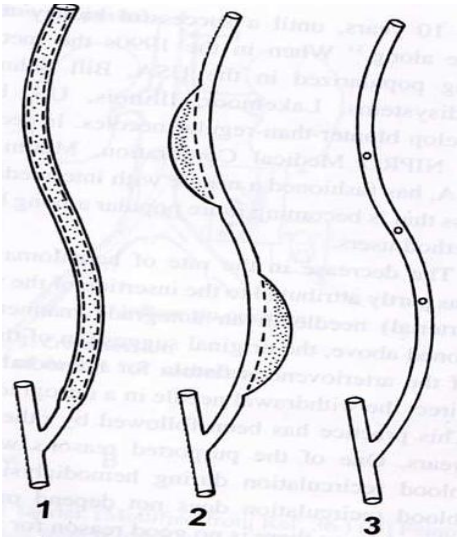
- ***Méthodes d'accès***

La survie du greffon et de la fistule dépendent non seulement de la qualité du matériel utilisé ou de la technique chirurgicale, mais aussi des méthodes d'accès pendant les séances.

Les premières recommandations incitaient à changer de site à chaque ponction pour permettre une bonne cicatrisation tout en évitant les complications comme les hématomes, la sténose, les infections et les pseudo-anévrismes. A l'inverse, d'autres données recommandaient de ponctionner exactement au même point. Cette méthode décrite par Twardowski et coll. en 1977 permet après plusieurs ponctions d'obtenir un tunnel entre la peau et la fistule. Un cal se forme et est retiré pour permettre l'insertion d'une aiguille dont l'extrémité est émoussée. [112][113]

Pour la plupart des patients qui bénéficient de trois séances par semaine, seulement deux points sont généralement nécessaires. Pour ceux qui sont à cinq fois par semaine, deux paires sont utilisées.

En 1984, George Krönung de Bonn analyse et compare les différentes méthodes de ponctions. Il en conclut que la ponction par zone est la plus mauvaise, augmentant le taux d'anévrismes et de sténoses. Une meilleure approche consiste à ponctionner tout le long de la fistule, « **rope-ladder poncture technique** » c'est-à-dire en échelle de corde. La meilleure est celle décrite par Twardowski et coll. qu'il rebaptise « **buttonhole puncture technique** ». La méthode fut la première fois utilisée en 1973 par un patient dont la fistule sera utilisable pendant 26ans. La méthode est particulièrement utilisée en hémodialyse à domicile.



1 : ponctions en échelle de corde

2 : ponctions par zone

3 : ponctions en « button hole »

Figure 48 : Différentes méthodes de ponctions de FAV [112]

Le sens d'insertion de l'aiguille a également été analysé. La logique voulait que l'aiguille soit insérée de façon rétrograde, pour limiter la recirculation du sang pendant l'hémodialyse. Or, il a été prouvé que cela ne dépend pas de la direction de l'aiguille mais plutôt de l'augmentation du débit sanguin dans le dialyseur par rapport à celui de la fistule, ce qui arrive lorsque les deux aiguilles sont proches. La position rétrograde provoque plusieurs effets néfastes comme des hématomes et des pseudo-anévrismes, c'est pourquoi l'insertion en mode antérograde fut bien mieux acceptée par la suite. [112]

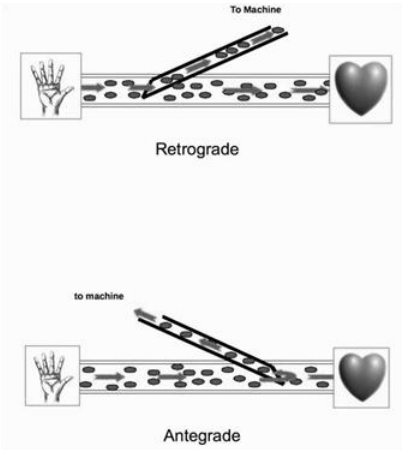


Figure 49 : Ponction rétrograde et antérograde [114]

La tendance à diminuer la durée des séances de dialyse tout en maintenant une clairance efficace des petites molécules provoque la nécessité d'augmenter le débit sanguin dans le circuit extracorporel. C'est pourquoi les anastomoses au niveau du poignet deviennent rares aux Etats-Unis au profit du haut du bras, augmentant le risque de complications cardiaques et diminuant la durée de vie de la fistule. [112]

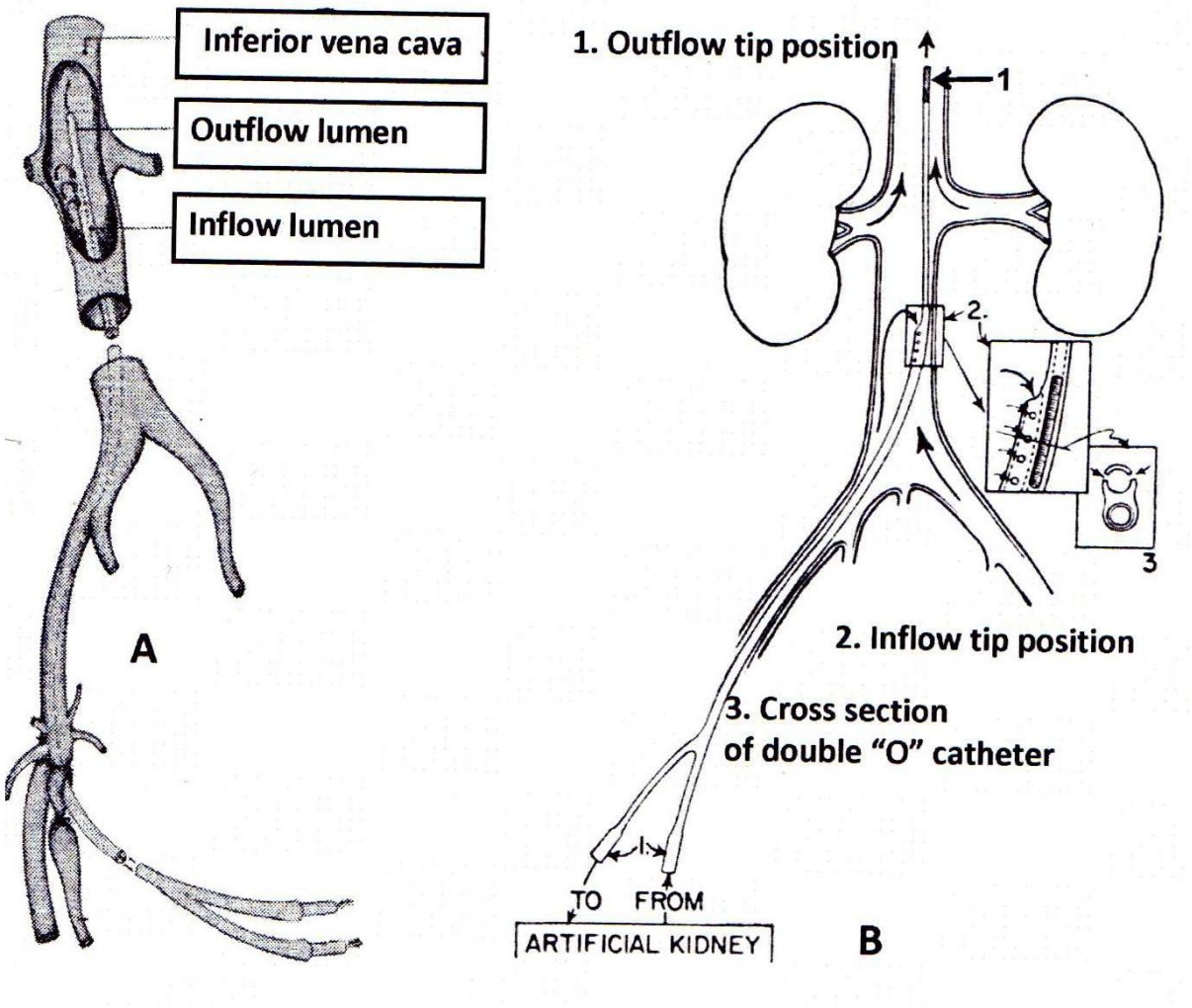
b) Voie centrale

En urgence, ou dans le cas où la fistule artério-veineuse est en cours de maturation, il est possible d'utiliser une voie centrale. Il existe plusieurs sites d'insertion.

- ***Veine cave inférieure***

Il s'agit d'une voie pionnière dans l'histoire des accès vasculaires en hémodialyse. Gordon Murray y eut recours pour son dialyseur à bobine à la fin des années 1940. Il développe ainsi une méthode consistant à prélever le sang par voie veineuse et il le restituait par un autre point. Selon Murray, une artère ne doit pas être ponctionnée plusieurs fois. Plus tard, un premier patient insuffisant rénal aigu est soigné : le sang était prélevé à partir d'un cathéter inséré par la veine fémorale dans la veine cave inférieure et restitué dans la veine saphène. Ainsi, Gordon Murray est le premier à cathétériser la veine cave inferieure pour une hémodialyse par circuit veineux-veineuse.

Achille Dogliotti, Mario Battezzatii et Carlo Taddei vont plus loin en utilisant le premier cathéter à double lumière pour hémodialyse, amélioré par MacIntosh, Berry, Thompson et Peshel. Placé dans la veine cave inférieure, le cathéter permet de drainer le sang à l'aide de multiples trous positionnés de sorte qu'il n'y ait aucun effet de succion au niveau de la paroi du vaisseau. Le sang est restitué au bout du cathéter, à 19cm des trous de drainage. [112]



<u>Figure 50</u> : A : cathéter fémoral double lumière de Dogliotti, Battezati et Tadei ; B : cathéter double-lumière de McIntosh, Berry, Thompson et Peshel [112]

Stanley Shaldon abandonna sa technique de cathétérisation de l'artère fémorale au profit de la veine fémorale. Deux cathéters étaient insérés dans la veine fémorale, toujours suivant la technique de cathétérisation de Seldinger, et les extensions du cathéter étaient connectées à un raccord Luer permettant la perfusion d'une solution d'héparine. Quatre patients ont bénéficié de ce traitement, abandonné en 1964 suite à une embolie pulmonaire mortelle survenue chez l'un des patients.

- ***Veine cave supérieure et oreillette droite***

La cathétérisation de la veine sous-clavière et de la veine jugulaire est connue depuis les années 1950 pour la mesure de la pression veineuse centrale.

L'utilisation de la veine sous-clavière comme voie d'accès vasculaire pour hémodialyse a été décrite en Tchéquoslovaquie par Erben et coll. en 1969. Deux cathéters à simple lumière

étaient insérés. Un dans la veine sous-clavière gauche, l'autre, soit dans la même veine sous-clavière, soit la droite, soit dans la veine fémorale. Les cathéters pouvaient être laissés en place un mois.

Dans les années 1970, une nouvelle technologie de cathéters est utilisée pour la nutrition parentérale et la greffe de moelle osseuse. Jack W. Broviac, un collègue de Scribner à Seattle invente le premier cathéter en silastic avec manchon pour nutrition parentérale. L'idée d'intégrer un manchon au cathéter provient certainement du cathéter péritonéal de Tenckhoff, mis au point dans la même institution. Robert O. Hickman, faisant également partie de l'université de Seattle, rajoute un deuxième manchon et élargit le diamètre interne du cathéter. Cela permet à ce cathéter d'être utilisé pour l'administration de produits sanguins labiles ou de prélever du sang pour pratiquer des plasmaphérèses.

La suite logique pour l'amélioration du cathéter est une combinaison des inventions de **Hickman** et **Broviac** pour en faire un cathéter double-lumière. Ce cathéter est formé d'une portion simple-lumière à diamètre large, et d'une portion simple-lumière à diamètre fin. L'extrémité du cathéter était alors insérée dans l'oreillette droite via la veine jugulaire. La lumière large permettait alors de drainer le sang, ou d'infuser des médicaments. La petite lumière permettait d'infuser des solutions de nutritions parentérales. A l'aide du cathéter de Hickman, il était possible d'obtenir un débit sanguin de 50-60mL, suffisant pour les jeunes enfants mais pas pour les patients adultes.

L'évolution du cathéter continua de façon exponentielle au début des années 1980. Les double-lumières furent alors introduites pour obtenir un débit de sang suffisant afin de pratiquer une hémodialyse à une seule aiguille et de réduire le temps de canulation. Un cathéter double-lumière est développé à Toronto par la société **Vas-Cath** au canada puis amélioré à Pittsburgh par Harold Bregman et Marlene Hoover. Il est composé d'une canule « artérielle » en téflon de 17cm muni de six trous. La canule « veineuse » mesure 19cm ; elle devait être remplacée lors de chaque séance. Un débit de 227mL/mn était possible. [112]

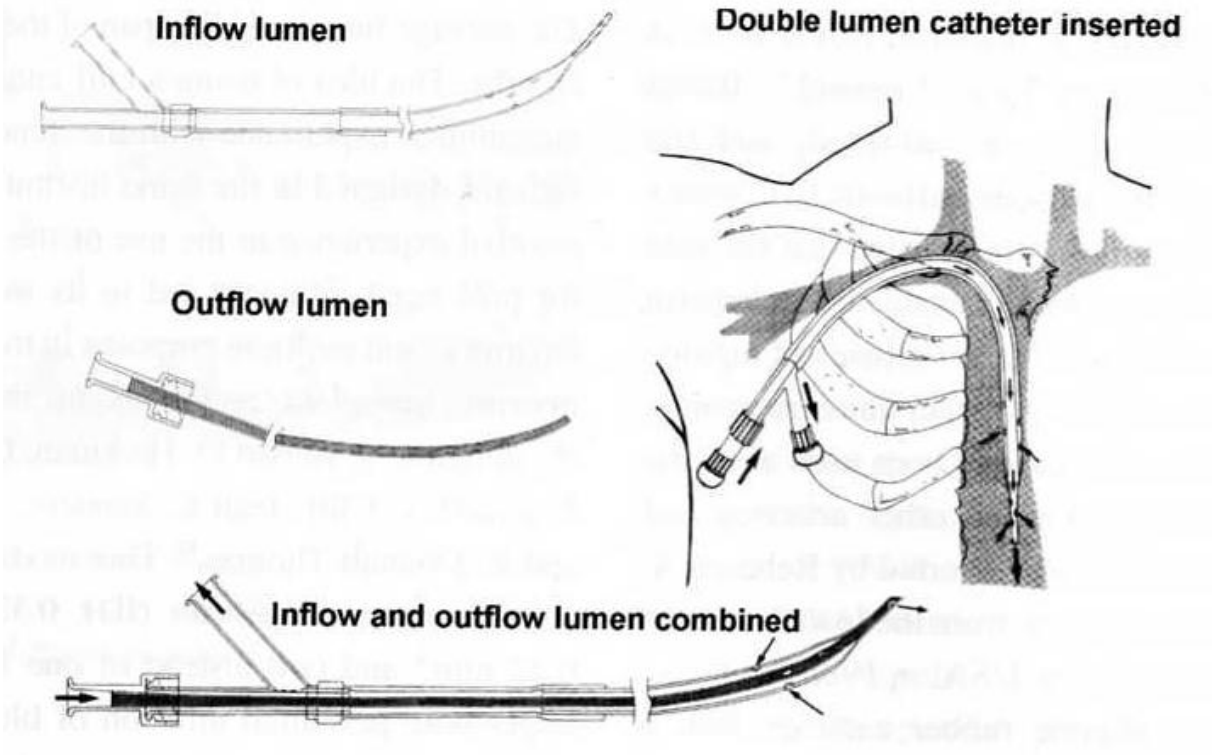


Figure 51 : Cathéter à double lumière développée par Vas-Cath au Canada [112]

La Quinton Instruments Company développe un cathéter dual-lumen en forme de D, séparé par un septum : le cathéter de **Quinton-Mahurkar**. La portion « artérielle » draine le sang par six trous latéraux, la portion « veineuse » restitue le sang au bout du cathéter et par deux trous proches de la sortie. Cette forme permet la diminution de la recirculation du sang.

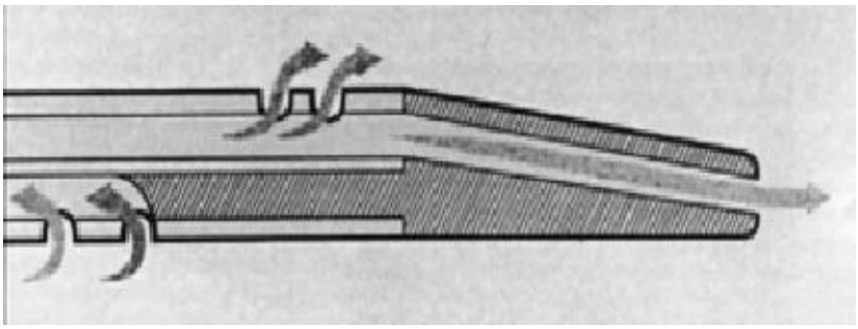


Figure 52: Diagramme de l'extrémité du cathéter de Mahurktar [115]

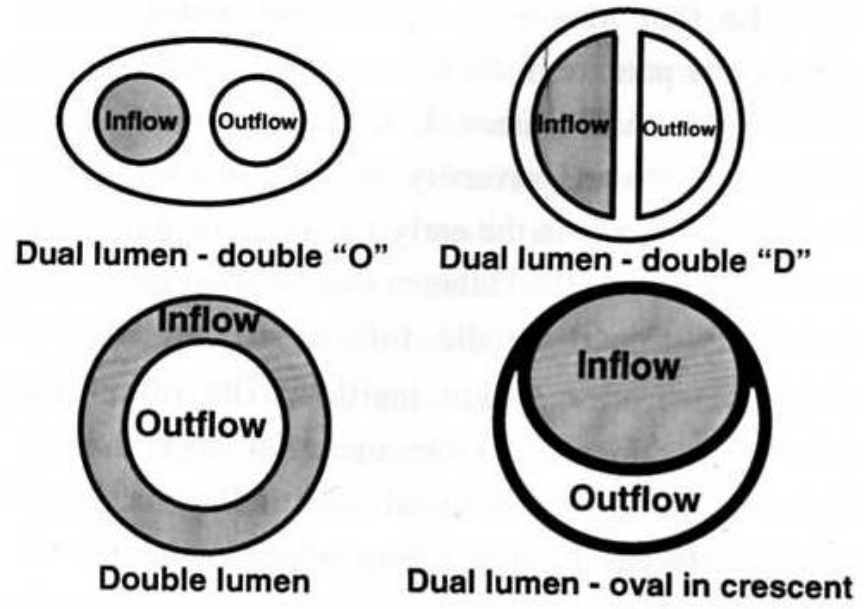


Figure 53 : Section de différents types de cathéter double lumière [112]

Vas-Cath et Quinton Instruments Company ont permis d'améliorer la conception des cathéters qui ont été largement utilisés pour des thérapies à court terme.

Quelques années plus tard, des cathéters dual-lumen en silastic munis d'un simple manchon sont utilisés en hémodialyse, pour l'insuffisance rénale aigue et chronique. Le PermCath, un cathéter double-O de la Quinton Instrument Company créé à la fin des années 1980 est alors considéré comme bien supérieur aux autres cathéters disponibles à cette période.

Depuis les années 1990, les cathéters à double lumières sont indiqués chez les patients en attente de maturation d'une fistule, ou si une telle opération ne peut être envisagée. Ils sont fabriqués en polyuréthane ou en silastic. Les cathéters silastics les plus populaires sont le PermCath et le cathéter de Hickman-Bard avec une section double-D. Les cathéters en polyuréthane les plus utilisés sont le Vas-Cath et l'Opti-flow.

L'insertion par la voie sous-clavière est abandonnée progressivement au profit de la voie jugulaire, l'utilisation de cette première voie étant associée à l'apparition de thromboses.

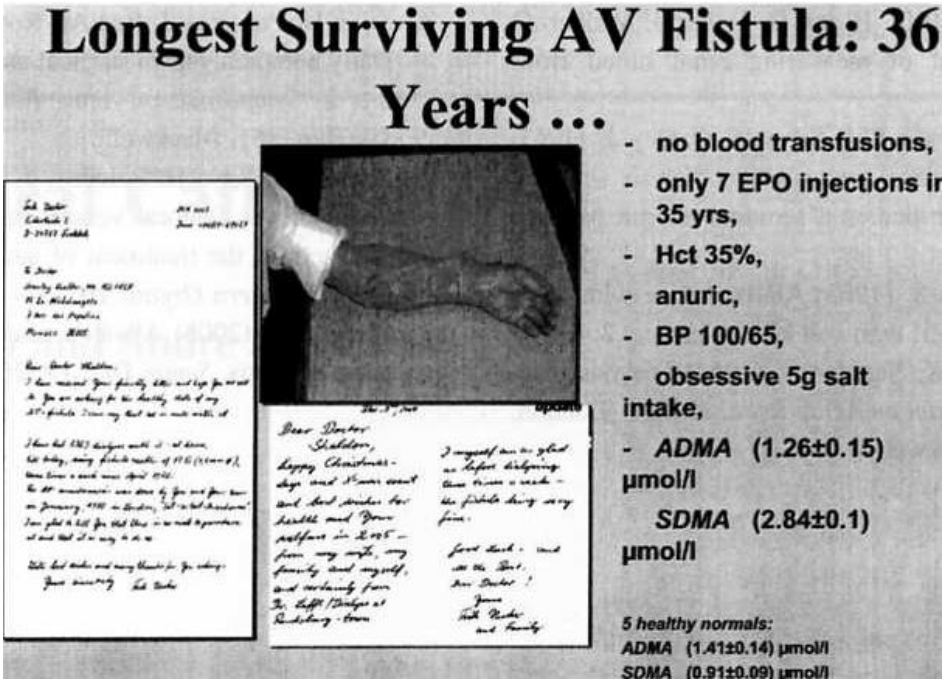
Par la suite, certains remirent au gout du jour la technique de bi-cathéter d'Erben, comme Bernard Canaud et coll. à Montpellier. Ce bi-cathéter est moins sujet aux infections et ce, malgré l'absence de manchon.

L'évolution continue avec le cathéter Tal-Palindrome. Ce cathéter double-D permet une recirculation du sang minimal grâce à deux directions d'écoulements. Les trous réalisés au laser ont une surface moins rugueuse que les trous percés manuellement. Ce cathéter devint populaire jusqu'à ce jour en donnant des résultats très positifs.

La meilleure alternative à la fistule arterio-veineuse reste l'utilisation des cathéters souples doubles lumière avec manchon en Dacron, permettant de limiter la prolifération bactérienne grâce à une portion tunnelisée. L'administration d'un « verrou » de cathéter entre chaque dialyse, composé d'eau, d'anticoagulant ou d'antibiotique doit alors être pratiquée entre chaque séance de dialyse. Les questions d'infection et de coagulation sont néanmoins toujours d'actualité. D'un autre côté, l'apparition de chambres implantables ne montre pas d'effet favorable.

L'accès vasculaire reste le talon d'Achille de la dialyse. Les méthodes et les techniques évoluent néanmoins, mais ne sont pas comparables à l'évolution impressionnante dont bénéficient d'autres axes de la dialyse comme les membranes. [112]

L'historique des voies vasculaires en hémodialyse est disponible en Annexe 1. [62]



<u>Figure 54</u> : Survie la plus longue pour une fistule artério-veineuse (1969-2009), crée par Shaldon [116]

C. Amélioration du matériel

a) Membranes

- ***Les membranes de cellulose régénérées***

Dans les 15 ans qui suivent les premiers succès de Kolff avec les membranes en cellophane, les dispositifs de dialyse évoluent peu. Les recherches sur les membranes sont difficiles car il y'a encore un manque de connaissances sur ce que peut accomplir une membrane en termes de séparation et de conservation. En 1966 né le Artificial Kidney-chronic Uremia program of NIAMD, programme pour la recherche sur les membranes synthétiques.

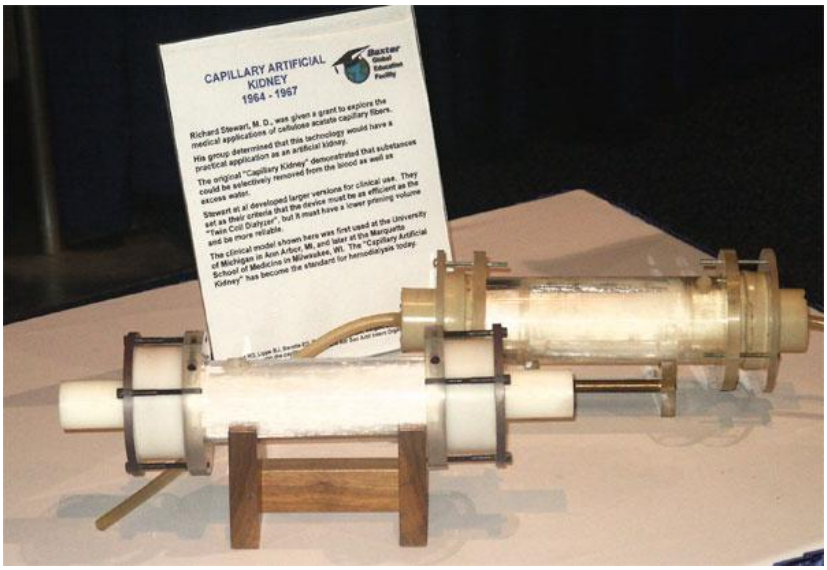
La cellophane induisait de nombreux problèmes, tel que les fuites et les ruptures de membranes, que Kolff savait réparer. Cependant, il était toujours en quête d'un meilleur matériel. [117]

Kiil avait besoin de larges feuillets de membranes pour son dialyseur. Il fut le premier à utiliser des membranes en **cuprophane**, plus fines et plus perméables aux solutés et à l'eau. Le cuprophane diffère de la cellophane par le solvant utilisé lors de la préparation à partir de cellulose. La cellophane et le cuprophane forment des **membranes cellulosiques régénérées non-substituées.**

Parallèlement, Kolff et B. Watchinger expérimentaient le « Twin Coil » à l'hôpital de Wuppertal en Allemagne. Cet hôpital était proche de la ENKA Company, une manufacture de cuprophane. Une collaboration née entre l'hôpital et ENKA, qui investit dans la membrane de dialyse. Il en découle la première production standardisée de membranes de dialyse en 1966. Il s'agissait alors de membranes en feuillets. Puis arrive la production de tubes en 1969. L'augmentation de patients acceptés en dialyse est reliée directement à cette production de masse. Kolff a donc encore joué un rôle majeur dans la popularisation de la dialyse. Il avait déjà obtenu de la société Baxter, le premier dialyseur commercialisé à grande échelle, le Travenol U200A en 1959.

Après la 2nde guerre mondiale, les membranes prenaient donc la forme, soit de feuillets, soit de tubes. Un progrès majeur fut l'apparition des **membranes ultrafines à fibres creuses**. Composées de capillaires de 200µm de diamètre, avec une épaisseur de paroi de 5-40µm, elles sont pratiques et autorisent un petit volume d'amorçage. Ce dialyseur a été décrit par Richard Stewart du Michigan. La membrane était en **DCDA** (deacetylated cellulose

diacetate), obtenue par saponification de cellulose diacétate. Les premiers essais sur l'homme, dès 1967, montrent des problèmes de coagulation, de stérilisation, et une difficulté à conditionner les capillaires. ENKA commence la production de fibres creuses en cuprophane en 1974 et la première étude clinique commence en 1977.



<u>Figure 55</u> : Dialyseur de Richard Stewart [61]

De la fin des années 1970 jusqu'aux années 1980, l'hémodialyse passe du stade de traitement expérimental au stade de thérapie de routine. Plusieurs défauts du cuprophane sont mis en exergue : un manque d'hémocompatibilité avec activation du complément, et son incapacité à agir comme une membrane à haute performance. La recherche sur les membranes s'accentue alors sur le fait de diminuer les effets négatifs du cuprophane. Ce déclin est matérialisé par un article de Chenoweth et Henderson datant de 1985 : « Cellulosic membranes, time for change ? ». Des membranes en cellulose **régénérée substituées** en esters de cellulose, comme l'acétate de cellulose et l'éther de cellulose (**Hemophan**) sont développées et obtiennent de meilleurs résultats sur l'hémocompatibilité.

De 1970 à 1990, la paroi des membranes à fibres creuses passe de 16µm à 8µm. En parallèle, de nouvelles membranes apparaissent dans le but d'imiter de mieux en mieux la membrane glomérulaire. [44]

<u>Figure 56 :</u> Dialyseur à bobine de Kolff : le Travenol U200A (membrane en cellulose) et un dialyseur moderne à fibres creuses (membrane en copolymère de polysulfone): Xenium 190 de BAXTER [58] [118]

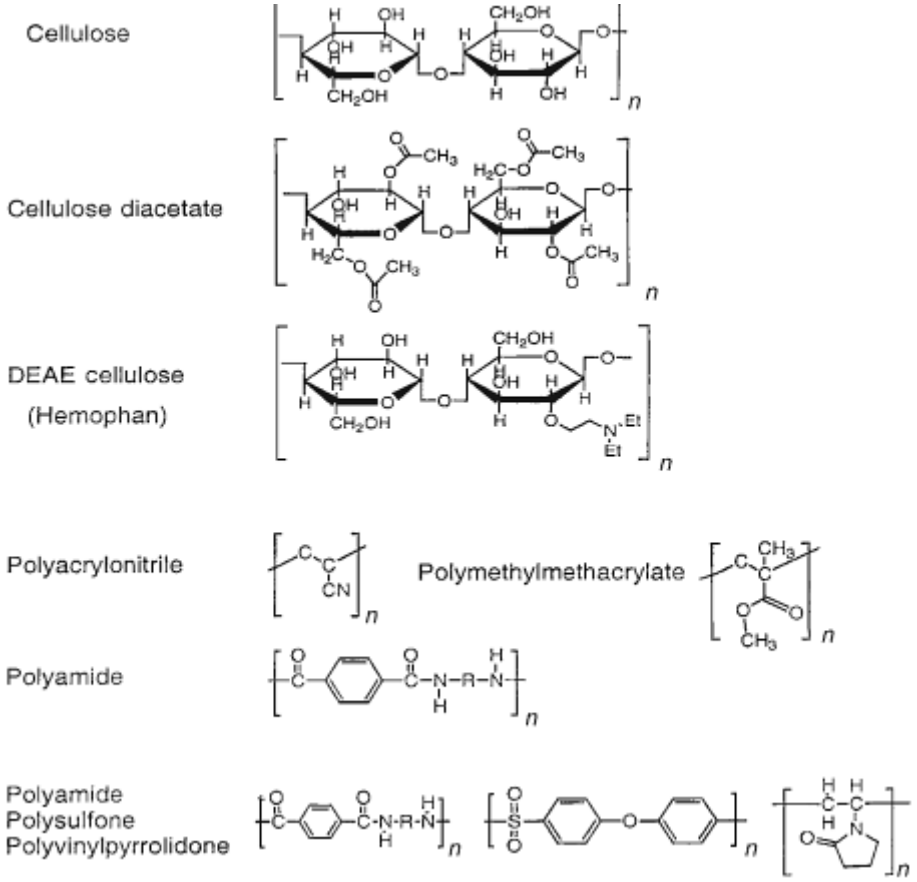
- ***Les membranes en polymère synthétiques***

L'augmentation de la **perméabilité hydraulique** et l'amélioration du **coefficient de tamisage moléculaire** font partie des qualités recherchées pour ces nouvelles membranes. De nombreuses membranes en polymères synthétiques sont développées à partir des années 1970. La première de ce type est à mettre au crédit de **Rhône-Poulenc**. Il s'agissait d'un copolymère de polyacrylonitrile sodium methallyl sulfonate.

Aujourd'hui, les membranes en **polysulfone** sont les « leaders » du marché. Les premiers essais réalisés avec celles-ci remontent à 1978. Il s'agit d'une membrane conçue initialement pour l'hémofiltration. Elle permet une ultrafiltration haute performance, avec une très bonne hémocompatibilité. Les nouvelles machines avec contrôle de l'ultrafiltration vont rendre le Polysulfone parfaitement adapté à l'hémodialyse ou l'hémodiafiltration. Une membrane à basse performance en polysulfone est disponible en 1987. Sa qualité principale étant d'adsorber les endotoxines, elle limite ainsi les effets indésirables. Elle témoigne de la prise de conscience au niveau de la sécurité du traitement par dialyse. 55% des dialyseurs sont faits à base de polysulfone [44] [119]

Les membranes en polymère synthétique sont hydrophobes contrairement aux membranes cellulosiques. Des membranes à base de copolymères plus récentes sont à la fois hydrophiles et hydrophobes, permettant une diffusion et une capacité d'adsorption accrues. Les dialyseurs FX de FRESENIUS sont par exemple un mélange de polysulfone et de PVP (PolyVinylPyrrolidone,) Les Polyflux de GAMBRO sont un mélange de polyarylethersulfone,

polyamide et PVP, et le Xenium de BAXTER sont maintenant un mélange de polyether sulfone et de PVP. [120]



<u>Figure 57 :</u> Composition chimique de membranes cellulosiques et des principales membranes en polymère. Les fonctions hydroxyls (-OH) sont à l'origine de l'hydrophilie des membranes cellulosiques. [121]

L'optimisation du diamètre et du nombre de pores de la membrane permet sans cesse d'augmenter la capacité d'extraction des solutés. La sélectivité des membranes est également améliorée, permettant le passage des grosses molécules tout en évitant la fuite de l'albumine. [120] [121]

La recherche s'intéresse également à l'optimisation de la distribution du sang et du dialysat. Les analyses mathématiques montreraient que la distribution du sang est meilleure lorsque le flux de sang arrive latéralement dans les fibres creuses. Telle est le cas pour la série FX de FRESENIUS

L'importance de la densité des fibres creuses au sein des dialyseurs à également été étudiée. Des paquets de fibres trop serrées empêchent un bon débit du dialysat. Si ces paquets

sont trop lâches, il y'aura des zones ou le dialysat ne sera pas en contact avec les fibres. Deux approches sont étudiées pour un flux optimal :

- Mise en place d'écarteurs entre les paquets de fibres creuses
- Modifier la forme des fibres, selon un modèle ondulé par exemple. [44]

La technologie des membranes, de plus en plus en fines, serait inutile sans que le médicament principal du patient dialysé soit également affiné et sécurisé : l'eau.

b) Le liquide de dialyse

En 1913, le liquide de dialyse n'était rien de plus que du liquide physiologique (à 0,9% de chlorure de sodium) avec des doses variables de potassium.

Dans les années 1940, Kolff prépare son dialysat à l'avance. Pour ajuster le pH il injecte du **CO2** à travers le fluide. Le dialysat est alors fortement concentré en glucose, pour induire une force osmotique et prévenir l'hémolyse. Le dialysat, en circuit fermé, est alors substitué toutes les 2h pour optimiser le départ des toxines. Un pH à 7,4 est maintenu grâce à l'**acide lactique** et au CO2.

Dès 1965, les générateurs sont déjà munis d'un **système de monitoring** pour la mesure de la pression, de la température, des fuites de sang, ainsi que d'un réchauffeur.

Dans les années 1960, l'utilisation d'un **système centralisé et standardisé** de la préparation de dialysat permet une obtention d'une grande quantité de fluide. Le dialysat « en vrac » est progressivement remplacé par des concentrés avec le développement de système doseurs. [123]

<u>Figure 58 :</u> Le générateur AK-3 (1971) de GAMBRO prépare le fluide de dialyse à partir d'eau et de concentré (tampon à base d'acétate) [122]

- ***Composition du liquide de dialyse***

- Le sodium, concentration physiologique : 135-145 mmol/L

Au début de la dialyse, le sodium inter-dialytique est retiré par diffusion et osmose, son taux dans le dialysat est de l'ordre de 126mmol/L

Avec l'apparition de l'ultrafiltration, il n'y a plus besoin de glucose en grande quantité. En parallèle, la concentration de sodium augmente jusqu'à 135mmol/L. Ce taux atteint des valeurs physiologiques de 135 à 145mEq/L. Un dialysat à taux bas de sodium était utilisé pour prévenir l'hypertension artérielle, limiter la **soif inter-dialytique** et la prise de poids. Cependant, ces taux bas sont susceptibles de déclencher des **hypotensions**. Depuis, les unités de dialyses utilisent un taux physiologique de sodium, de l'ordre de 135-145mmol/L pour minimiser l'hypotension intra-dialytique. Le niveau auquel le sodium du dialysat peut être élevé est limité par le développement de **l'hypernatrémie post-dialytique** associée, à la prise de poids, et la soif inter-dialytique. [123]

De nouveaux générateurs incluent un système de mesure ionique comme Diascan, associé à un programme capable d'ajuster la concentration en sodium (biofeedback), comme Diacontrol, Cela permet une modélisation des variations de sodium dans le dialysat et

d'obtenir une concentration cible, personnalisée pour chaque patient. Il est alors possible de commencer une séance de dialyse avec un taux de sodium dans le dialysat de 145-155mmol/L puis de diminuer progressivement pour atteindre 135-140mmol/L en fin de dialyse. [124] [125]

- Potassium, concentration physiologique 3-4mmol/l

Le potassium de l'alimentation est physiologiquement excrété à 90% par le rein, et à 10% par les intestins. La perte de la fonction rénale entraine une augmentation de l'excrétion par les intestins jusqu'à 30%. Cette adaptation ne suffit pas, la dialyse est alors le moyen d'excrétion principal du potassium. Excrétion difficile à prévoir, la majorité des centres s'accorde pour une concentration de 2-3 mmol/L. Pour des patients stables, il peut être conseillé d'utiliser un taux de potassium de 2 mmol/L permettant d'obtenir un taux de potassium sous les 6 mmol/L à la pré-dialyse suivante. Pour les patients avec pathologies cardiaques, particulièrement ceux sous digoxine, le potassium peut être augmenté à 3-4 mmol/L afin de réduire le risque d'arythmies associés à un flux de potassium intra-dialytique. [120] [123]

- Calcium, concentration physiologique : 2.2 et 2.6mmol/L

Dans les années 1960, une concentration de 1.25mmol/L était utilisée. Ce taux entrainait souvent des **hypocalcémies**. Ce taux fut donc augmenté jusqu'à 1.75mmol/L pour augmenter la charge de calcium et prévenir l'hypocalcémie. Lorsque les tampons de phosphate à l'aluminium furent substitués par des **tampons à base de calcium** dans le milieu des années 1980, l'apport de calcium plus élevé chez le patient entraina une re-diminution du taux de calcium dans le dialysat.

KDOKI recommande l'utilisation d'un dialysat avec un taux de 1.25 mmol/L de calcium. En pratique, l'utilisation d'un faible taux de calcium peut engendrer un risque de survenue d'hyperparathyroidie secondaire. Ces patients doivent alors recevoir une supplémentation en vitamine D plus importante que les patients traités avec des dialysats à teneur élevée en calcium (1.5-1.75mmol/L).

En outre, certaines études ont montré que le taux de calcium affecte également l**a stabilité hémodynamique** pendant la dialyse. Certains auteurs ont reporté une diminution de la pression sanguine associée à un taux bas de calcium dans le bain de dialyse, que ce soit chez des patients avec une fonction cardiaque normale ou avec complications. Les bénéfices sur le

plan hémodynamique associés à une augmentation de la concentration de sodium dans le dialysat sont donc à peser contre les risques de calcifications vasculaires. [120] [123]

- Glucose, concentration physiologique à jeun : 3.5-6.1 mmol/L (0.6-1.1g/L)

Le besoin d'obtenir une pression osmotique amène la concentration de glucose dans le dialysat à **18g/L** dans les années 1960. Cette pratique est abandonnée suite à l'apparition de l'utrafiltration, le glucose étant associé à un risque de **syndrome hyperosmolaire**.

De nos jours, il peut être utilisé des dialysats glucose-free, iso glycémique ou modérément hyperglycémique.

Libre de tout glucose, le dialysat entraine une perte de 30g de glucose, associé à des céphalées, des nausées, et une **fatigue post-dialytique**. Le glucose à 1-2g/l est recommandé pour les diabétiques et personnes âgées. [104]

- Tampons

La présence d'un tampon est indispensable pour corriger l'**acidose métabolique**. Le **bicarbonate** est utilisé logiquement au début de la dialyse car il s'agit du tampon biologique de l'organisme. Ce tampon est sujet à la précipitation en présence de calcium et de magnésium. C'est alors que Charles Mion décrit l'**acétate** pour le remplacer en 1964. L'acétate est un vasodilatateur périphérique et a des propriétés hypotensives par réduction de la contractabilité myocardique. Ainsi, dans les années qui suivirent, et particulièrement avec l'apparition des dialyseurs à hautes performances susceptibles d'entrainer une **rétrofiltration** de dialysat, de plus en plus de patients développèrent des problèmes cardiovasculaires et une **hypotension intra-dialytique par surcharge d'acétate**. La solution fut la réhabilitation du tampon physiologique, le bicarbonate, à l'aide de nouveaux moyens. [123] [126] [127]

<u>Figure 59</u> : Générateur AK-10 de GAMBRO (1977) avec moniteur de bicarbonate [126]

L'utilisation du bicarbonate est rendue possible par l'utilisation de deux concentrés, un contenant les électrolytes et un acide, **concentré dit « acide »,** l'autre le bicarbonate. La présence de l'acide est justifiée par la nécessité de diminuer le pH pour que le bicarbonate ne précipite pas avec le calcium et le magnésium. [123] [127]

D'abord sous forme de solution concentrée, le bicarbonate en cartouches de poudre apparait en 1987. [108]

<u>Figure 60</u> : Cartouche Bicart de GAMBRO [128]

Dans le concentré acide, l'**acide acétique** est le plus souvent utilisé. Il se forme également une petite quantité d'acétate au cours de la réaction, susceptible d'avoir des effets néfastes sur le patient.

$CH_3 COOH + HCO_3 - \rightarrow CH_3 COO- + CO_2 + H_2O$

Cette petite quantité d'acétate est susceptible d'avoir des effets néfastes sur le patient.

L'**acide chlorhydrique** a également été étudié par une équipe française.

L'acide citrique est désormais disponible et présenterait plusieurs intérêts :

- Une meilleure épuration
- Une amélioration de la stabilité hémodynamique
- La possibilité de dialyser sans ou avec peu d'héparine grâce à la formation de citrate.

La dialyse au bicarbonate et concentré entraine la formation de CO2 avec acidification transitoire dans le dialyseur (acidose vite rééquilibrée par excrétion du CO2 par les poumons). Cette acidification du dialyat dans le dialyseur est susceptible d'entrainer une activation de la coagulation sur la membrane avec un risque de réaction allergique.

Le problème a été étudié et la **dialyse au bicarbonate sans acide** a été inventée. Les différentes techniques consistent en une réinjection du tampon ou des électrolytes en post dilution [129]. Un tableau récapitulatif du dialysat selon les techniques est disponible en Annexe 3

La composition du dialysat étant bien établie, il reste à éliminer tout risque de contamination chimique ou biologique.

- ***Qualité du liquide de dialyse***

Belding Scribner, chef de file du traitement de l'insuffisance chronique terminale bénéficiait d'une eau relativement bonne à Seattle. Les praticiens qui suivirent la « méthode Scribner » dans d'autres régions firent fasse à de nombreux problèmes liés à la qualité de l'eau. L'histoire de la qualité des liquides de dialyse est caractérisée par une farouche tendance à la création de nouveaux problèmes au détour d'un problème résolu.

- Risques chimiques

Le **calcium** et le **magnésium** sont présents en de telles proportions dans certaines régions que les patients développaient des hypercalcémies/magnésémie, et les formations de carbonate de calcium (le tartre) étaient courantes avec l'utilisation du bicarbonate. La solution fut l'invention des adoucisseurs. [106]

Les adoucisseurs

Un adoucisseur fonctionne par permutation d'ion par la réaction suivante.

2(R-NA) + Ca_2+⇔ R2-Ca + 2Na+ ; Calcium ou magnésium sont ainsi remplacé par du Na+. [26]

L'utilisation d'un adoucisseur nécessite la régénération de la résine d'échange. Si cette régénération n'était pas bien contrôlée, par exemple pratiquée pendant une séance de dialyse, il pouvait en découler une augmentation du sodium dans le dialysat, avec une hypernatrémie potentiellement très sévère pour le patient. [87]

La dé-ionisation

Il s'agit **d'un système de résines échangeuses de cation et d'anions**, relarguant des ions H+ ou OH-. Initialement, la dé-ionisation était utilisée pour contre carrer les **apports de fluor** que certaines municipalités ajoutaient à l'eau de boisson pour prévenir les carries dentaires. Pratique considérée comme inadéquate de nos jours. La déionisation fut également utilisée pour éliminer l'**aluminium** lorsque sa toxicité fut avérée. Elément difficile à éliminer par ce procédé car l'aluminium possède des propriétés amphotère et n'est pas sous forme ionique à un pH entre 6.5 et 7.5. De plus, lorsque la résine est surchargée, l'ion le moins avide, le fluor, est relargué en grande quantité dans l'eau. De ce fait, des cas de toxicité mortelle au fluor ont été relevés suite à l'épuisement de résines dans certains centres. [87]

Filtre à charbon

En France, la désinfection de l'eau de boisson est réalisée grâce à un apport de chlore. La formation de chloramines se fait alors par liaison entre des éléments azotés comme l'ammoniaque ou des matières organiques et le chlore. [130]

Aux USA, les chloramines peuvent être utilisées comme alternative au chlore, accusées d'entrainer l'apparition de dérivés organo-halogénés, potentiellement cancérigènes. Les chloramines sont susceptibles d'être à l'origine d'anémie hémolytique et de résistance à l'érythropoïétine et leur élimination par filtre à charbon a été décrite à Minneapolis au début

des années 1970. Bloquée par le filtre à charbon, la chloramine ne peut désinfecter l'eau en aval du filtre d'où une augmentation de la prolifération bactérienne. De plus ces filtres sont affectés par le pH, la température et la présence massive de contaminants. [87] [130]

Lorsque la désinfection de l'eau est basée sur un apport de chlore, comme en France, l'élimination des chloramines peut se faire par surchloration.

En effet en augmentant progressivement la dose de chlore dans l'eau, il y'a effectivement apparition de chloramine et de dérivé organo-halogéné, mais la surchloration va finalement détruire ces composés fabriqués de novo. Le filtre à charbon élimine le chlore en excédent et un dosage régulier de la concentration du chlore doit être effectué. Ainsi il existe une norme européenne pour le chlore total et une norme américaine pour le chlore libre et les chloramines.

L'élimination des chloramines par l'association d'un filtre à charbon et d'un système d'**osmose inverse** est également pratiquée. Malgré les avancées technologiques marquées par l'apparition de l'osmose inverse, la gestion du risque liée au chlore reste toujours un problème. [130]

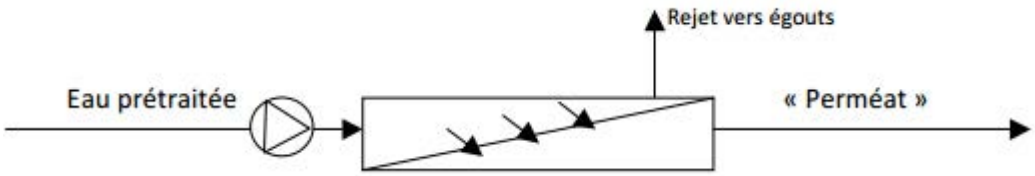


Figure 61 : Principe de l'osmose inverse : une pompe permet le passage de solutés du compartiment le moins concentré au plus concentré. [26]

L'osmose inverse apporte également une réponse à la gestion du risque de contamination microbiologique.

- Risques microbiologiques.

Stagnation du liquide

Scribner utilisait un réservoir de 300L pour la préparation du dialysat. Rempli d'eau non traitée, ce réservoir maintenu à 37°C était un bouillon de culture adéquate pour les bactéries, et particulièrement pour Pseudomonas.

Pour éradiquer ce phénomène, Scribner trouve le moyen de refroidir le dialysat à 4°C, et de le réchauffer juste avant son passage dans le dialyseur. De plus, des procédures de

désinfections furent rapidement mises en place entre les séances. Dans le cas où les séances sont courtes, d'autres observateurs ne trouvèrent aucun effet positif significatif à réfrigérer le dialysat. Cette pratique fut alors abandonnée. Cette observation montre que le problème est avant tout lié à la stagnation du liquide. D'autres générateurs avaient un système de stérilisation par pasteurisation. [69] [87]

Favero et coll. mettent le doigt plus tard sur les réactions pyrogéniques associées à la contamination bactérienne. Il fut alors proposé la technique de l'osmose inverse associée à une remise en question conceptuelle des générateurs, afin de minimiser la stagnation du dialysat, en plus d'une désinfection régulière.

A la fin des années 1970, apparaît le système doseur de concentrés, permettant une fabrication continue de dialysat et entrainant l'arrêt définitif de l'utilisation de réservoirs à 37°C. [87]

Figure 62 : Exemple du générateur Model A de Milton Roy (1965) intégrant un système de pasteurisation à 85°C [69]

Retour au bicarbonate

Lorsque le bicarbonate remplaça l'acétate comme tampon de dialyse dans le milieu des années 1980, deux problèmes ont dû être gérés. En effet, à l'époque de l'acétate, une séance de dialyse de 4h consommait en moyenne **5L de concentré** d'acide acétique. La dialyse avec des solutions de bicarbonate nécessitait une **solution concentrée « acide » de 5L** et une **solution de bicarbonate de 10L**. Cela entrainait des **problèmes de stockage** pour les

opérateurs. De plus, le tampon physiologique de l'organisme constitue également un milieu bien plus propice à la prolifération bactérienne que les solutions d'acide acétique. Le paradoxe de cette époque est que malgré les améliorations technologiques liées aux traitements de l'eau, les foyers de contamination augmentèrent du fait de l'utilisation de bicarbonate.

L'apparition de bicarbonate en poudre en 1987, permettant la préparation continue constitue un progrès majeur dans la manipulation et la sécurité des dialysats. La forme la plus répandue est la cartouche de bicarbonate de 720 ou 950g. Une séance de 4h consommant 5L de concentré acide et 750g de bicarbonate en poudre. [87] [127]

Au fil des années, des solutions concentrées de bicarbonate industrielles prêt à l'emploi réapparurent grâce à de nouvelles méthodes de filtration à froid garantissant une parfaite innocuité microbiologique. Le fabricant de cartouche de bicarbonate ne peut garantir l'innocuité absolue de son produit particulièrement au niveau des endotoxines ou des levures. En revanche, la manipulation d'une solution est plus propice à la contamination que la manipulation d'une cartouche, directement intégrée dans le réseau hydraulique du générateur. [127]

- Risques liés aux dialyseurs réutilisables

Prohibée en France depuis 1995, la réutilisation des dialyseurs est pratiquée dans de nombreux pays, et permet de diminuer le cout de la dialyse. Cela était rendu possible par des méthodes de désinfections propres à chaque système, que ce soit pour le dialyseur de Kiil, le Twin Coil et plus tard les dialyseurs à fibres creuses. La réutilisation apporte un avantage évident sur le plan économique et environnemental, et de nos jours, de nombreuses études ne montrent aucune différence avec les dialyseurs jetables au point de vue de la morbidité.

L'apparition des membranes à hautes performances, particulièrement onéreuses, entraina un essor dans la réutilisation des dialyseurs réutilisables. Ces membranes sont sujettes à la rétro-filtration du dialysat, avec un risque d'adsorption d'endotoxine, et la possibilité de relargage de produits bactériens lors de la prochaine séance de dialyse. Les membranes à basse perméabilité protégeaient de ce phénomène jusqu'aux années 1980.

Cela mis en évidence les phénomènes de réactions pyrogéniques liées au passage d'endotoxines dans l'organisme et plaça le risque biologique au premier plan au tournant du

millénaire. Une nouvelle définition de l'eau « ultrapure » est alors créée et son utilisation est recommandée pour toute dialyse. [87]

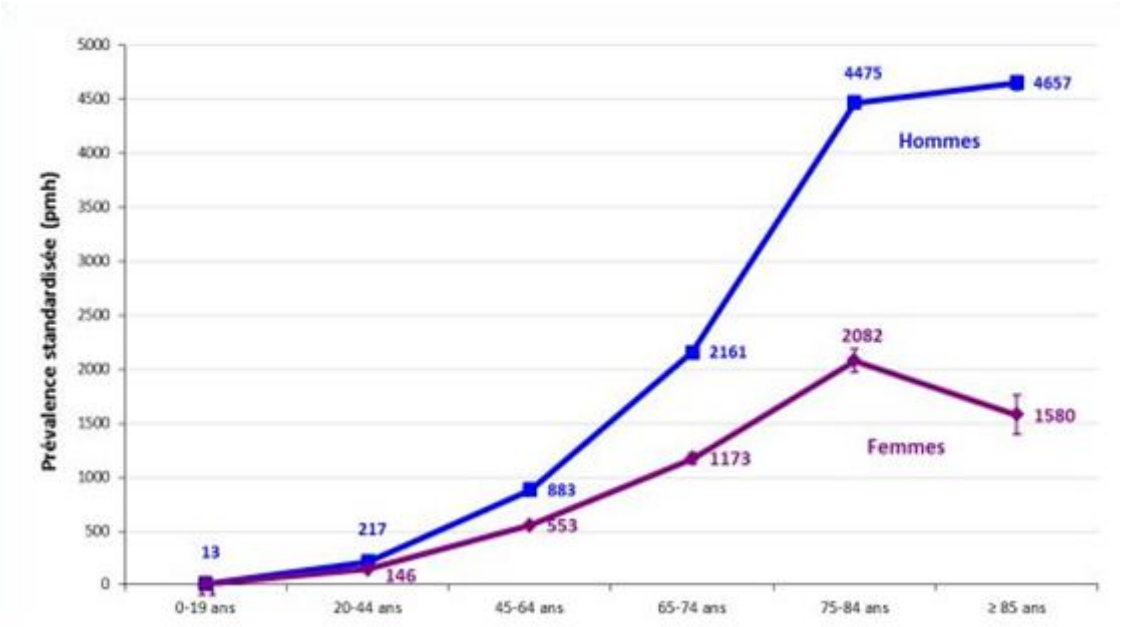
V. Evolution de la dialyse

A. Facteur socio-économique de la dialyse

a) Prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale par dialyse en France

Au 31/12/2013, Le Rapport REIN rapporte qu'il y'a 42 501 patients sous dialyse en France. La prévalence est de 649 par million d'habitant. Cette prévalence augmente avec l'âge, 72% des patients en dialyse ont plus de 65 ans. La moyenne d'âge se trouve aux alentour de 70 ans.

La prévalence augmente régulièrement pour les patients de plus de 75 ans et reste stable pour le reste de la population [131]



<u>Figure 63</u>: Prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale par dialyse en fonction de l'âge [131]

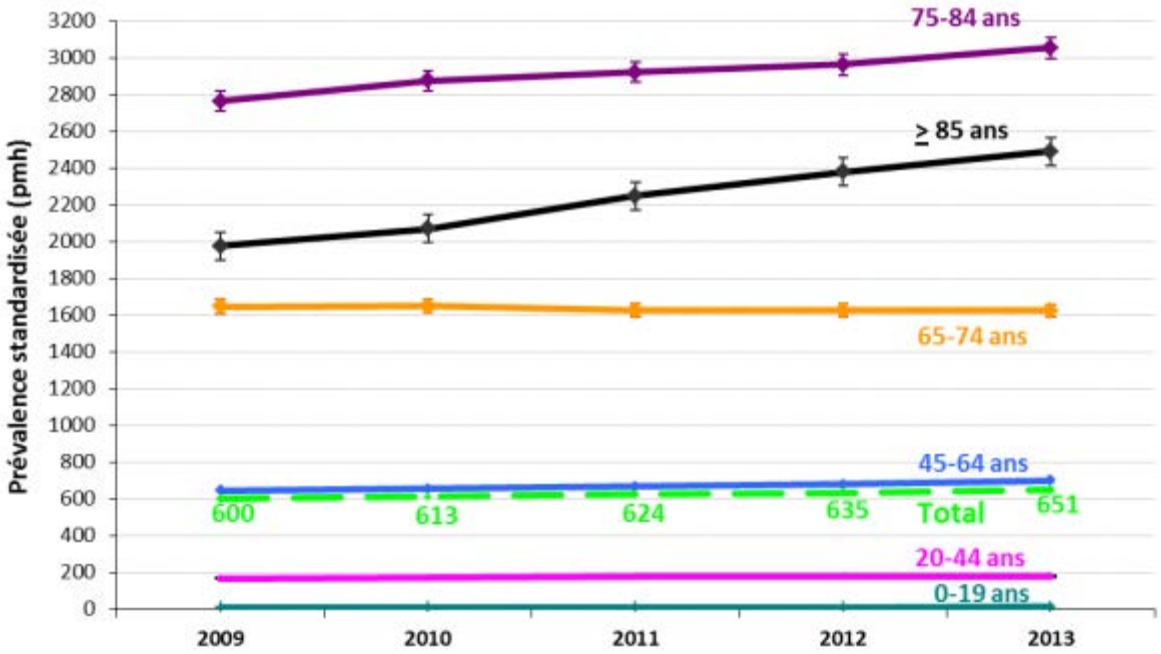


Figure 64 : Evolution de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale par dialyse en fonction de l'âge [131]

b) Répartition dans le système de soin

Le secteur privé à but non lucratif reste le premier opérateur de la dialyse en France.

Sur 6.5 millions de séances de dialyse réalisées par an, 40.3% sont effectuées par les cliniques privées à but non lucratif, soit 17 000 patients traités sur 44 000 dialysés.

c) Coût de l'insuffisance rénale chronique terminale

La prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale est un enjeu économique important pour la France comme pour tous les pays développés. D'après l'assurance maladie, le traitement de l'IRCT a coûté quatre milliards d'euros en 2007 et coûtera cinq milliards d'euros par an en 2025.

Un traitement de suppléance de l'insuffisance rénale terminale coûte entre 2700€ par mois pour les 18-45 ans non diabétiques et 7000€ par mois pour les patients de plus de 70 ans et diabétique.

Toutes les études s'accordent à dire que la greffe reste le moyen le plus économique pour lutter contre l'insuffisance rénale chronique terminale.

En absence de greffon, la dialyse péritonéale à domicile ou la pratique de l'auto-dialyse dans les limites du possible représentent des stratégies à promouvoir pour limiter les frais.

L'évolution de la dialyse doit en effet se porter vers une meilleure autonomie du patient, une proximité du lieu de dialyse, et des modes de prise en charge diverses et variées. Le tout pour générer une meilleure efficience. [132]

B. Avancée de la dialyse

a) Avancées techniques

- ***Les accès vasculaires***

Les voies d'accès vasculaires restent le talon d'Achille de l'hémodialyse. En effet les avancées en matière d'accès vasculaire sont en retard par rapport aux autres composantes de l'hémodialyse. Une fistule artério-veineuse correctement placée et entretenue a une durée de vie moyenne de 10 ans. La technique du « button hole » et la ponction à une seule aiguille permettent de limiter les complications.

Le contrôle de la voie d'accès vasculaire, en matière de débit sanguin et d'état physique a été suggéré pour prévenir les complications de la fistule et améliorer sa durée de vie. Il s'agit d'un travail pluridisciplinaire, associant le néphrologue, le chirurgien vasculaire, l'infirmier et le patient.

Les complications au niveau des cathéters incluent des **thromboses**; des **infections** et des **dislocations**. Les nouveaux cathéters implantables et **thrombolytiques** résolvent seulement en partie ces problèmes.

Des innovations au niveau des fuites de sang sont également mises en place. Une fuite de sang sur la ligne est détectée par le générateur de la machine qui active une alarme. Une fuite de sang au niveau de l'aiguille ne sera détectée que par la chute de tension dans la machine, et laisse donc le temps d'entrainer une exsanguination aux graves conséquences. De nouveaux appareils comme RedSense sont capables de détecter les fuites au niveau de l'aiguille. [133]

- ***Générateur d'hémodialyse***

La sophistication des générateurs inclue des machines occupant un espace de plus en plus restreint. Le **contrôle volumétrique** de l'ultrafiltration permet de programmer la quantité de

fluide à retirer. Des systèmes d'alarmes et des technologies informatiques limitent les erreurs tout en diminuant l'intervention humaine dans le traitement.

Les dernières évolutions incluent la détermination du **Kt/V**, la **mesure de l'hématocrite** et la **modulation du sodium**. Cela permet une prescription individuelle de la dialyse.

La variation du poids sec est indirectement liée à la variation de l'hématocrite. Il pourrait être imaginé des générateurs incluant une méthode directe de la détermination du poids sec comme la **bio-impédance** en complément de la mesure de l'hématocrite.

Pareillement, la valeur Kt/V et la clairance du sodium déterminent l'**efficience de la dialyse**. La production d'urée par jour dépend de l'activité, de la diététique, du métabolisme. Des mesures fines de l'urée pourraient déterminer la dose de dialyse nécessaire pour la séance. L'avancée en matière de modélisation du sodium couplée à un contrôle de la température du dialysat pourrait minimiser les hypotensions pendant la séance.

De même, des **pompes à sang pulsatiles** capables de répondre aux mesures de pressions sanguines données par le générateur, permettent de limiter le risque de l'hémolyse, et éventuellement de se passer de chambre goutte à goutte sur la ligne artérielle. La Pulsar Blood Pump aurait également la capacité de limiter les nanoparticules se décrochant des tubulures pendant la séance de dialyse. Propriété particulièrement intéressante car la tubulure parfaite n'existe pas. Toutes les matières utilisées, que ce soit le polyvinyl chloride (PVC), le Pivipol, le di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) relarguent des particules dans le circuit extracorporel. [133]

- ***Dialysat***

La production de dialysat nécessite une grande quantité d'eau pure. Un traitement de dialyse consomme approximativement 120L d'eau ultra-pure. Dans les pays industrialisés, le dialysat est jeté après usage alors qu'en zone de pénurie d'eau, il est réutilisé. Cela devrait justifier le développement des méthodes de recyclage du dialysat.

Au niveau de la composition du dialysat, l'usage du **citrate** comme tampon de dialyse semblerait avoir des effets positifs sur la qualité de la dialyse et diminuerait le besoin d'héparine. Pour les carences, des méthodes de supplémentation en fer et phosphore directement injecté par le concentré acide du dialysat présenteraient une bonne alternative à la supplémentation par voie intraveineuse. [133]

b) Les reins artificiels

- ***Le rein portable***

Kolff avait déjà pensé à la possibilité d'un rein artificiel portable en 1976. Les premiers modèles furent abandonnés, à cause de problèmes de coagulation, de taille, et de sécurité du système.

Les nouveaux prototypes de **WAK** (Wearable Artificial Kidney) sont portés comme une ceinture. Ces appareils pèsent moins de 2.3kg et utilisent des dialyseurs à fibres creuses ayant une surface d'échanges de 0.2m². Monté en série avec des cartouches permettant de régénérer 375mL de dialysat, le dialyseur permet une bonne épuration du sang. Le système inclut des réservoirs d'héparine et d'électrolytes.

Les chercheurs américains espèrent que le WAK sera disponible pour les patients d'ici deux ans. La FDA encourage le projet, ayant déclaré en octobre 2015 que les approbations nécessaires pourront être accélérées lorsque les études seront en mesure de démontrer l'innocuité et l'efficacité du système. [134]

Dans ce cas, une dialyse de 168h/semaine serait théoriquement possible. [133]

- ***Le Rein bio-artificiel***

Contrairement au pancréas artificiel dont les essais deviennent concluants, le rein bio-artificiel est bien plus compliqué à imaginer. En effet, le pancréas artificiel a pour unique rôle de mesurer la glycémie et adapter l'insulinothérapie, tandis que le rein bio-artificiel doit mimer l'ensemble des fonctions métaboliques et endocrinologiques du rein.

Cela est théoriquement possible par le truchement d'un système **RAD** (Renal tubul cell Assist Device), composé de cellules tubulaires proximales bio-artificielles et d'une **membrane en fibres creuse**s. [133]

La partie cellulaire a été progressivement miniaturisée en **BRECS** (Bioartificial Renal epithelial cell system). Sa conception a été faite pour maintenir une population dense de cellules cultivées sur des disques poreux en carbone. Conservées dans un boitier, les cellules peuvent être cryo-conservées pour être utilisées à la demande en hémodialyse ou en dialyse péritonéale. Les premiers essais ont été réalisés récemment sur des bovins. [135]

C. Accès à la suppléance rénale dans le monde

L'accès aux traitements de l'insuffisance rénale chronique terminale dépend de divers facteurs : du personnel soignant formé, un accès à l'électricité, à l'eau et à la technologie. Le tiers-monde manque d'infrastructures en la matière. Les avancées technologiques permettant une diminution du coût de traitement ou des systèmes de financements permettraient d'augmenter l'accès à la dialyse. [133]

L'exemple d'un homme, Hu Songwen reflète les difficultés à avoir accès aux traitements en Chine. Diagnostiqué comme patient insuffisant rénal terminal en 1993, ce chinois cultivé et ingénieux se retrouve après 6 ans de dialyse en centre, incapable de payer son traitement.

En effet, en 2008, il est estimé que seul 10% de la population chinoise a la possibilité de financer un traitement de base. Sans se décourager, il décide de se fabriquer son propre système de dialyse dans sa salle de bain, le coût de la séance passant de 80$ à 9.50$. Pendant 14 ans, il se dialyse avec ce système malgré un risque très important lié à l'utilisation d'eau non stérile. Il utilise des dialyseurs à 15$ qu'il utilise huit fois chacun. Après qu'il ait posté une vidéo de son système sur internet, les autorités chinoises décident de lui offrir ses traitements à l'hôpital aux mêmes honoraires que ses séances à domiciles. Celui-ci fut réticent à l'idée de quitter son dialyseur à domicile pour effectuer ses séances de dialyse à l'hôpital qu'il considérait comme trop éloigné de chez lui. La seule alternative à sa dialyse reste la possibilité d'une greffe. [117]

Figure 65 : M. Hu et son système de dialyse (136)

CONLUSION

Pour M. Hu, la dialyse n'est pas une fin en soi. Seule la greffe apporte l'espoir d'une vie normale.

Victor Gura, un chercheur américain travaillant sur le rein portatif, racontait à la chaine CNN en novembre 2015: « Je suis très frustré, je le suis toujours, parce que depuis des décennies, nous devons dialyser avec de grosses machines pour prolonger la vie des patients, un petit peu. En plus, ils n'ont pas une bonne qualité de vie ». Cette déclaration est significative du chemin qu'il y'a encore à parcourir, mais également significative du chemin déjà parcouru.

Stanley Shaldon et Jack Ernest Cimino ont également dû se dire qu'il était intolérable que l'accès veineux de leurs patients insuffisants rénaux chroniques soit si mauvais. Avant cela, Scribner a dû penser à l'avancée colossale que représenterait un shunt qui permettrait de dialyser les patients insuffisants rénaux chroniques. Willem Kolff et tous les néphrologues des années 1950 devaient se féliciter d'avoir pu sauver ne serait-ce qu'une vie grâce à la dialyse.

Georg Haas, quant à lui, quasiment le seul à croire en la dialyse, écrivait en 1928 : « De l'idée initiale à la réalisation effective de la méthode de dialyse, il y'a eu un très long chemin. Je dois dire, c'était un vrai chemin de croix. »

Bibliographie

[1] L.G Fine « Hier et d'aujourd'hui : Galien et le rein ». [en ligne] http://www.soc-nephrologie.org/enephro/publications/hier/2_2.htm (consultation: 09/2014)

[2] C. Frelin B. Swynghedauw. Biologie de l'évolution et médecine. Paris: Lavoisier, 2010, p. 8.

[3] K.L Moore, A. F. Dalley, Clinically oriented anatomy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

[4] R. Azzous « Les reins anatomies et fonctionnement » [en ligne] http://slideplayer.fr/slide/3674633/ (consultation : 09/2014)

[5] « Portrait de médecin : Arrêtée de CAPPADOCE ». En ligne - disponible sur : http://medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/aretee_cappadoce.htm (consultation: 10/2014)

[6] F. Adams. The Extant works of Aretaeus the Cappadocian. Sydenham Society, Wertheimer &Co. 1856.

[7] L'urologie dans les planches anatomiques d'André Vésale (1514-1564) [en ligne] http://urofrance.org/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/lurologie-dans-les-planches-anatomiques-dandre-vesale-1514-1564.html (consultation: 09/204)

[8] T. Quirico Les siècles d'or de la médecine. Padoue XVe-XVIIIe siècles. Electa, Milano, 1989. p. 112-118.

[9] G. Androutsos. « L'urologie dans les planches anatomiques d'André Vésale (1514-1564) ». Histoire de la Médecine, Faculté de Médecine, Université d'Ioannina, Grèce. [en ligne] http://urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/lurologie-dans-les-planches-anatomiques-dandre-vesale-1514-1564.html (consultation 09/2014)

[10] P.F.Didot. Histoire De L'Anatomie Et De La Chirurgie, Paris 1710, p. 610.

[11] J. Cruveilhier Anatomie descriptive, Volume 2. Paris, Bechet 1843, p. 697-700.

[12]: Coupe de rein [en ligne] http://www.arche-de-venoix.fr/ (consultation 10/2015)

[13] F. Schmmit « pathologie rénales », in in biochimie, hématologie, vol. 2,4 vol., Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer, 2007, p544-571.

[14] P. Romagnani. «parietal epithelial cells : their role in health and disease» in Experimental Models for Renal Diseases: Pathogenesis and Diagnosis. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2011, vol 169, pp 23–36.

[15] Le système rénale [en ligne] biologie.univ-mrs.fr/upload/p239/Le_systeme_renal.ppt

[16] F. Morel «Hier et d'aujourd'hui : La anse de Henlé : un tournant de la physiologie rénale». [en ligne] http://www.soc-nephrologie.org/enephro/publications/hier/6_1.htm (consultation: 10/2014)

[17] «Nephron : function and definition » [en ligne] http://www.beltina.org/health-dictionary/nephron-function-kidney-definition.html (consultation: 10/2015)

[18] P. Wise «Claude Bernard and the milieu intérieur: Origin and evolution of the concept» in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012, p. 13-18

[19] C.W. Gottschalk, R.W Berliner, G. Giebisch. Renal Physiology: People and Ideas. Springer, 2013, p. 43-45.

[20] J. Henderson. A Life of Ernest Starling. Springer Science & Business Media,2013, p. 139-141.

[21] D. Godin-Ribuot « la filtration glomérulaire et sa régulation » [en ligne] http://www.uvp5.univ-paris5.fr/wikinu/docvideos/Grenoble_1011/godin_ribuot_diane/godin_ribuot_diane_P04/godin_ribuot_diane_P04.pdf (consultation : 10/2015)

[22] H. Guenard. «Physiologie humaine» 3ème édition. Wolters Kluwer France 2001 p. 246.

[23] P. Lutz «The Rise of Experimental Biology: An Illustrated History. » Springer Science & Business Media, p. 154.

[24] J.M. Suc « Hier et d'aujourd'hui : Du « milieu intérieur » de Claude BERNARD à « l'homéostasie » de Walter B. CANNON ». [en ligne] http://www.soc-nephrologie.org/enephro/publications/hier/3_3.htm (consultation 10/2014)

[25] S. Leonard, M.D. Marks, H. Morton, M.D Maxwell. « Tigerstedt and the discovery of renin, an historical note. » [en ligne] http://hyper.ahajournals.org/content/1/4/384.full.pdf (consultation : 01/2015)

[26] E. Kunegel L'eau et les liquides de dialyse dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale. Université de Lorraine, faculté de pharmacie 2013.

[27] G. Laurent « Aventure médicale Découverte et mise au point du rein artificiel Histoire des pionniers » p. 22.

[28] J. Brossolet, « BRIGHT RICHARD - (1789-1858) », Encyclopædia Universalis, [en ligne] http://www.universalis.fr/encyclopedie/richard-bright/ (consultation 11/2015)

[29] W.H. Hörl « the development of our understanding of uremia» in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012, p. 3-12.

[30] « Rapport 2010 : Registre Français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale Chronique ». Agence de la Biomédecine, 2010.

[31] « Historical aspects of type 1 diabetes » [en ligne] http://www.diapedia.org/type-1-diabetes-mellitus/historical-aspects-of-type-1-diabetes d'après HARRIS P. The Discovery of Insulin. By M. Bliss. Paul Harris: Edinburgh. 1983.

[32] B. Chamontin « Hypertension artérielle de l'adulte : épidémiologie, étiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, pronostic et traitement de l'hypertension artérielle essentielle ». Service de Médecine Interne et d'Hypertension Artérielle CHU RANGUEIL, [en ligne] (consultation 02/2015) http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/MODULE%209/item%20130/poly/130_1_poly_HTA.pdf

[33] J. Fourcade « Néphropathie glomérulaire ». Module intégré de néphrologie. Faculté de médecine Montpellier-nîmes 2006. [en ligne] http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIC/Ressources_locales/Nephrologie/264_glomerulopathies.pdf (consultation 03/2015)

[34] « La créatinine d'hier à aujourd'hui » annales de biologie clinique vol. 68, no 5, septembre-octobre 2010. [en ligne]

http://www.labac.eu/telechargements_labac/2012/09/creatinine-hier.pdf (consultation 01/2015)

[35] Stade HAS de l'insuffisance rénale. [en ligne] http://www.leblogmedical.fr/wp-content/Calcul_FR.htm (consultation 01/2015)

[36] W. Drukker« Heamodialysis a historical review» in Replacement of Renal Function by Dialysis: A Textbook of Dialysis edition 2, Kluwer academics publisher, 2012 p. 3-43

[37] S.J. Cameron « Thomas GRAHAM (1805-1869) – The «Father » of Dialysis » in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012, p. 19-25

[38] G. Louis «Hemocomptabilité des membranes d'hémodialyse ». Etude pilote concernant trois membranes couramment utilisées dans un centre d'hémodialyse lourd. » Université Henri Poincarré I, Faculté de médecine

[39] C.R.P George, G. Eknovan « John Jacob Abel » in Dialysis history, development and promise p.27-34

[40] G. Laurent « Un peu d'histoire » dans Aventure médicale Découverte et mise au point du rein artificiel Histoire des pionniers p. 25

[41] J. Vienken « Hemodialysis as an experimental therapy: Georg Haas and the first clinical treatment of a human kidney patient » in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012, p. 43-49

[42] P. Wise «History and development of anticoagulation » in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012, p. 224-226

[43] D.N. Paskalev «Georg Haas (1886–1971): The Forgotten Hemodialysis Pioneer» Dialysis & transplantation volume 30, number 12 december 2001

[44] J. Vienken, P. Ivanovitch « Dialysis membranes – the heart of the dialyzer » in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012, p. 317-325

[45] E. Lerma, R. Nissensson « Nephrology beginning » inNephrology Secrets 3rd edition », Elsevier, 2011, p.613

[46] S. Moss« William Thalhimer» in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012, p. 61-62

[47] G. Laurent « Un peu d'histoire » dans Aventure médicale Découverte et mise au point du rein artificiel Histoire des pionniers p. 24

[48] G. Piouffre, Les Grandes Inventions, Broché, 2013

[49] J-N. Fabiani « Ces histoires insolites qui ont fait la médecine: Les transplantations », Plon, 2012

[50] S. Tanh, K.N. Lai« Anticoagulation in dialysis page» in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012, p. 223-225

[51] G. Laurent « Un peu d'histoire » dans Aventure médicale Découverte et mise au point du rein artificiel Histoire des pionniers p. 26-27

[52] E.A. Friedman « Willem Johan "Pim" Kolff: Artificial kidney therapy founder and overlord » in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012, p. 69-73

[53] R.M. Lindsay «Trailblazing approaches to hemodialysis: Gordon Murray » in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012, p. 92

[54] M.A Khalfaoui : Generateurs de dialyse [en ligne] http://fr.slideshare.net/Medamine86/genrateur-de-dialyse

[55] C.M. Kjellstrand, B. Lindergard, I. Odar-Cederlof «Nils Alwall, the first complete artificial kidney and the development of acute and chronic dialysis» in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.77-88

[56] G. Laurent« La dialyse en France » dans Aventure médicale Découverte et mise au point du rein artificiel Histoire des pionniers p. 39

[57] W. Drukker« Heamodialysis a historical review» in Replacement of Renal Function by Dialysis: A Textbook of Dialysis, Kluwer academics publisher, 1989 p. 19-21

[58] A. Bernardo, K. Leyopoldt « Evolution of dialyzer Designs» in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.327-333

[59] G. Laurent« Un peu d'histoire » dans Aventure médicale Découverte et mise au point du rein artificiel Histoire des pionniers p. 33-38

[60] Z.J. Tardowski« Development of blood accesses for hemodialyis» in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.145-165

[61] Dialysis machine museum [en ligne] http://homedialysis.org/home-dialysis-basics/machines-and-supplies/dialysis-museum (consultation 10/2015)

[62] L. Catizone Guide de la dialyse, traduit de «Guida alla dialisi » par Sylvie Salzmann p.60

[63] W. Drukker« Heamodialysis a historical review» in Replacement of Renal Function by Dialysis: A Textbook of Dialysis edition 2, Kluwer academics publisher, 2012 p. 3-43

[64] G. Laurent « La dialyse en France » dans Aventure médicale Découverte et mise au point du rein artificiel Histoire des pionniers p. 39-50

[65] Y. Caille, F. Martinez « The time of my life » D'autre reins que les miens. Cherche midi

[66] J. Crosnier « Des ténèbres à la transplantation, les débuts de la néphrologie à Necker (1951-1960) » dans d'hier d'aujourdhui [en ligne] http://www.soc-nephrologie.org/enephro/publications/hier/1_2.htm (consultation 02/2015)

[67] M. Derot, M. Legrain, C. Jacobs « Indications respectives du rein artificiel et de la dialyse peritonéale dans le traitement de l'insuffisance rénale aigue (à propos de 537 observations) » entre 1962 et 1965

[68] Y. Caille, F. Martinez « Un grand patron » D'autres reins que les miens, Cherche midi

[69] H. De Wardener «Hier et d'aujourd'hui : Histoire des méfaits rénaux du sel». [en ligne] http://www.soc-nephrologie.org/enephro/publications/hier/1_1.htm (consultation 02/2015)

[70] O. Kohn, C. Chazot, C. Kjellstrand, T. Ing« The story of sodium restriction in dialysis patients» in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.671-682

[71] J.Sweeny et A.A Bernardo « Baxter travenol hemodialysis et peritoneal dialysis devices » in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.252-260

[72] P. Urena « Hypotension artérielle chez le dialysé » dans Néphrologie Vol. 22 n° 3 2001

[73] J. Traeger, R. Galland, N-K.Man « Historique et évolution des idées» dans Hemodialyse quotidienne, théorie et pratique, medecine-science flammarion, 2010

[74] G. Jean « L'hémodialyse nocturne » [en ligne] http://www.soc-nephrologie.org/PDF/epart/industries/gambro/2010/12-jean.pdf consultation (03/2015)

[75] G. Laurent. « Les complications apparaissant en dialyse » dans Aventure médicale Découverte et mise au point du rein artificiel Histoire des pionniers p. 61-74

[76] H. Bazin « La révolution génétique et les vaccins de deuxième génération » in L'Histoire des vaccinations, John Libbey Eurotext 2008 p. 381-384

[77] J. Peron, S. Intidhar Labidi-Galy, G. Chvetzoff et I. Ray-Coquard « Anémie en cancérologie, coordonné par Guillaume Cartron » John Libbey Eurotext 2012, p.76

[78] J.B. Wish et K. Chen « The strory of erythropoietin » in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.687-695

[79] Haute autorité de santé, « Anémie chez l'insuffisant rénal : comment utiliser les agents stimulant l'érythropoïèse », bon usage du médicament, juin 2013 [en ligne] http://www.fnair.asso.fr/images/HAS%20EPO%20guide%20utilisation.pdf consultation (05/2015)

[80] M. Kessler « Traitement martial du patient en insuffisance rénale chronique terminale » [en ligne] http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/publications/actualites/2004/2004_18.pdf (consultation : 05/2015)

[81] B. Allard «médicaments et dialyses» [en ligne] http://www.omedit-basse-normandie.fr/portail/gallery_files/site/1533/1534/1571/2192/2195/4122.pdf (consultation :05/2015)

[82] I. Moinuddin et D.J. Leehey « The story of parenteral iron therapy» in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.707-711

[83] Information Vidal 2015

[84] L. MAGY « Neuropathies périphériques et reins » CHU Limoges, DES Nephrologie 2010 [en ligne] http://www.cuen.fr/sem-regionaux/IMG/pdf/Magy_Neuropathies_periph_2010.pdf (consultation 07/2015)

[85] « Aspects cliniques et epidemiologiques de la neuropathie diabétique : à propos de 37 cas dans le service de medecine interne de l'hopital national du point G » faculté de medecine de pharmacie et d'odontolo-stomatologie du Mali 2002

[86] R. Oprisiu, C. Hottlart, S. Ghitsu, S. Said, P.F Westeel, Ph. Morinière, N. El Esper, A. Pruna et A. Fournier : « Ostéodystrophie rénale (1) ; diagnostic invasif et non invasif des variétés histopathologiques » services de néphorologie-médecine interne, CHU d'amiens, Néphrologie Volume 21 n°5 2000, p.229-237

[87] I. Ledebo et R.A. Ward « The evolution of fluid quality for hemodialysis» in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012, p. 481-489

[88] M.K. Ward and I.S. Parkinson, «Aluminium toxicity in renal failure » in Replacement of Renal Function by Dialysis: A Textbook of Dialysis, Kluwer academics publisher, 1989 p.815

[89] D. Joly, B. Guery, A. Servais, M. Touam et P. Urena : « Traitements pharmacologiques de l'hyperparathyroidisme secondaire au cours de l'insuffisance rénale chronique : une vue critique flammaraion medecine-sciences, actualités néphrologiques 2008

[90] C.R. Blagg «Home hemodialysis» in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.511-520

[91] Th. Petitclerc, J.-P. Juquel, P. Raymond, B. Utzinger et Cl. Buisson « L'Hémodialyse quotidienne : un avenir pour l'hémodialyse à domicile ? » Nephrologie vol. 25 n°1 2004

[92] D.A Clark, A.T. Beck « Learned Heplenessess model » in Cognitive Theory and Therapy and depression of therapy, John Whiley & sons, 1999, p.41-44

[93] Site du centre François Baclesse à Caen [en ligne] http://www.docvadis.fr/oncologie-baclesse/page/maladie_traitements/cancer_de_l_ovaire_peritoine/je_me_renseigne_sur_le_cancer_du_peritoine.html (consultation 11/2015)

[94] W. Drukker « Peritoneal dialysis: a historical review replacement» in Replacement of Renal Function by Dialysis: A Textbook of Dialysis, Kluwer academics publisher, 1989 376-405

[95] C-C Szeton, P. Kam-Tao Li «History of peritoneal dialysis solution» in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.554-559

[96] M. Balland « Utilisations des solutés de DP : des stratégies qui se perfectionnent » dans les solutions de dialyse peritonéale : médicaments et stratégies en évolutions, 2014

[97] D. Negoi, R. Khanna, K.D. Nolph "History of peritoneal dialysis" in n Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.543-551

[98] In vivos analysis techniques – surgical operations [en ligne] http://www.ufrgs.br/imunovet/molecular_immunology/invivo_surgical.html (consultation : 11/2015)

[99] Fresenius France : La dialyse péritonéale [en ligne] http://www.nephrocarefrance.fr/3264.htm (consultation 11/2015)

[100] R. Villano: Multicenter registry of patients using the '0' set system for CAPD [en ligne] : http://www.advancesinpd.com/adv88/pt6multicenter88.html (consultation : 11/2015)

[101] Dialysis Devices : "a photographic history of progress" http://www.rpc-rabrenco.com/presentations/dialysis-devices-a-photographic-history-of-progress

[102] J.K Leypoldt, L.W Henderson et A.K. Cheung «Middle Molecules» in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.379

[103 L.W Henderson « The beginnings of hemofiltratrion and hemodiafiltration » in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p. 389-397

[104] B. Canaud, L. Chenine, L. Patrier, A. Granger, H. Leray-Moragues, A. Rodriguez, A Gontier-Picard et M. Morena, « L'hémodiafiltration en-ligne : La thérapie de suppléance rénale du futur disponible dès aujourd'hui » [en ligne] http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/publications/actualites/2011/06-canaud.pdf (consultation 09/2015)

[105] Formules de calcules [en ligne] http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Les_formules_de_calcul_de_surface_corporelle_poids_ideal_masse_maigre_eau_totale_depense_energetique_azote_corporel.pdf (consultation :09/2015)

[106] A. Pierratos, C.T. Chan, et R.M Lindsay. « History of alternative dialysis schedules» in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.349-359

[107] R.M Marticorena et S.M Donnelly. « Prolonging access survival: the principles of optimal cannulation » in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.185-191

[108] J. Work : « Optimal vascular acess» in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.173-181

[109] J.J Cimino, R.S. Rigolosi et J.E Cimino : « James Ernest (Jack) Cimino: inventor of arteriovenous fistula » in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.125-133

[110] Site nephroblog.org « Quelques rappels sur les abords vasculaire de la dialyse » [en ligne] http://nephroblog.org/2012/10/02/quelques-rappels-sur-les-abords-vasculaires-de-dialyse/ (consultation 09/2015)

[111] Rein échos interview : Docteur Pierre Bourquelot [en ligne] : http://rein-echos.fr/Rein_Echos/Rein_Echos_4/ReinEchos_4_HD/files/assets/downloads/page0016.pdf (consultation : 10/2015)

[112] Z.J Twardowski: « Development of blood accesses for hemodialysis» in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.145-169

[113] Di@lisez, Hopitaux universitaire de Genève Mars 2009 [en ligne] https://vincentbourquin.files.wordpress.com/2010/01/journal-14-pdf-1.pdf. (consultation 08/2015)

[114] Site de homedialysis.org J. « Agar_Rethinking AVF Needling Techniques - (Make Both “Pointy Ends Face Towards The Heart!)” » [en ligne] http://homedialysis.org/news-and-research/blog/73-rethinking-avf-needling-techniques-make-both-pointy-ends-face-towards-the-heart (consultation 08/2015)

[115] S.E Wilson « Vascular Access Principle and practice » 4è édition, science, 2004 p.122

[116] A.A Kaplan « Stanley Shaldon : Pioneer in dialysis» in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.135-138

[117] D.J Lyman. « Membranes» in Replacement of Renal Function by Dialysis: A Textbook of Dialysis, Kluwer academics publisher, 1989 p. 97-204

[118] Catalogue Baxter [en ligne] https://ecatalog.baxter.com/ecatalog/loadproduct.html?cid=10006&lid=10002&hid=10007&pid=555555 (consultation : 11/2015)

[119] I. Ledebo et R.A Ward «The evolution of fluid quality for hemodialysis» in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.481-489

[120] N.K Man, M. Touman et P. Jungers « Le matériel d'hémodialyse » dans hémodialyse de suppléance 2nde édition, médecine-sciences flamarion 2010 p.38-55

[121] J. Vinken « Membranes in hemodialysis » in membranes of life science volume 1, Klaus-Viktor Peineman et Suzana Pereira Nunes, 2008, p.5-7

[122] N. Finsen, sydnvenska medicinhistorika sällskapet "Utrustning för dialysövervakning Gambro AK-3 [en ligne] http://www.medicinhistoriskasyd.se/bildspel/Dialys2011/Dialys_04.03.03.html (consultation 10/2015)

[123] A. Voinescu et M. Misra « Hemodialysate composition » in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.471-483

[124] J.P Kooman, F.Van der Sande, K. Leunissen, F. Locatelli F : Sodium balance in hemodialysis therapy, Seminars in Dialysis, 2003, p.351-355.

[125] A. Bosetto, B. Bene, T. Petitclerc : Sodium managment in dialysis by Conductivity, Advances in Renal Replacement Therapy, 1999, p. 243-254.

[126] J. Sternby et A. Felding "The development of Gambro dialysis machines" in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.289-301

[127] G. Fournier, M. Crovazier et N.K Man, A.I.R.B.P Chartres et INSERM U 507, hôpital Necker, « Les concentrés en poudre favorient-ils l'obtention d'un dialysat ultrapur ? » Journal de l'Association des Techniciens de Dialyse n°11 octobre 2000

[128] Site de Gambro « Bicart Cartidge » [en ligne] http://www.gambro.com/en/global/Products/Hemodialysis/Concentrates/BiCart/ (consultation 10/2015)

[129] F. Le Roy et M. Hanoy, service de néphrologie CHU de Rouen :« Quel acide dans le concentré pour hémodialyse ? » [en ligne] http://www.soc-http://www.soc-nephrologie.org/PDF/epart/industries/gambro/2010/08-leroy.pdf (consultation 10/2015)

[130] B. Allard « Les chloramines en hémodialyse » Journal de l'Association des Techniciens de Dialyse n°22 Juin 2004

[131] Agence de la biomedecine, registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique « Rapport annuel REIN 2013 » 2013

[132] Haute autorité de santé « Evaluation médico-économique des stratégis de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France » octobre 2014

[133] S.Q. Lew et J.P Bosh « Advances in hemodialysis» in Dialysis history, development and promise. World Scientific, 2012 p.793-801

[134] C. Storrs « Could wearable artificial kidney free patients of big dialysis machine ?» [en ligne] http://edition.cnn.com/2015/11/11/health/wearable-artificial-kidney-dialysis-study/ (consultation : 11/2015)

[135] D.A. Buffington, C.J Pino, L. Chen, A.J Westover, G. Hageman et H.D Humes "Bioartificial Renal Epithelial Cell System (BRECS): A Compact, Cryopreservable Extracorporeal Renal Replacement Device" in HHS Public access [en ligne] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3933030/ (consultation 11/2015)

[136] B. Brice "Chinese man has kept himself alive for 14 years on home-made dialysis machine" in medicaldaily.com , 2013 [en ligne] http://www.medicaldaily.com/chinese-man-has-kept-himself-alive-14-years-home-made-dialysis-machine-244362 (consultation 11/2015)

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Situation des reins

Figure 2 : Exemple d'une planche anatomique de Vésale

Figure 3 : Coupe de rein

Figure 4 : Description du glomérule

Figure 5 : Description d'un néphron

Figure 6 : Deux forces qui s'opposent

Figure 7 : Débit de filtration glomérulaire

Figure 8 : Le « Hoop dialyzer » de Graham en 1861

Figure 9 : Transfert par diffusion = transfert de soluté, le moteur du transfert est la différence de concentration.

Figure 10 : Transfert par convection = transfert simultané d'eau et de soluté ; la force motrice est la différence de pression.

Figure 11 : Les forces transmembranaires

Figure 12 : Dialyseur de Abel

Figure 13 : Dialyseur de Georg Haas

Figure 14 : Dialyse d'un enfant en 1925

Figure 15 : Système de dialyse de Kolff

Figure 16 : Rein de Kolff

Figure 17 : Hemodialyseur de Murray (1952)

Figure 18 : Système de Alwall

Figure 19 : Le système de dialyse Twin Coil

Figure 20 : le Travenol U200A de Baxter

Figure 21 : Dialyseur à plaques de Kiil

Figure 22 : Les connections du dialyseur d'Abel

Figure 23 : Dialyseur de Guarino

Figure 24 : Voie vasculaire au dialyseur de Guarino

Figure 25 : Le shunt d'Alwall

Figure 26 : Le shunt de Quinton-Scribner

Figure 27 : Système de dialyse à Seattle au début des années 1960 : Dialyseur de Kiil à deux couches

Figure 28 : Schéma du circuit de dialyse à Seattle avec élimination du dialysat dans les années 1960

Figure 29 : Rein à tambour rotatif de Kolff modifié à l'hôpital Necker de Paris

Figure 30 : Exemple du générateur Model A de Miltron Roy (1965) intégrant la mesure de la conductivité et de la température, mais également de la pression sanguine

Figure 31 : Pressions sanguines corrélées avec les variations des apports en sodium

Figure 32 : Corrélation entre la pression sanguine, le poids corporel et le sodium échangeable pendant six mois d'hémodialyse avec restriction diététique [60]

Figure 33 : Complexe de fer injectable : une coque de carbone stabilise le Fer sous forme Fe III et libère du Fer sous forme de Fe II assimilable

Figure 34 : Taux d'aluminium retrouvé dans le sang en fonction de la méthode d'épuration de l'eau

Figure 35 : Dialyse à domicile à Boston en 1964

Figure 36 : Education thérapeutique de la première patiente dialysée à domicile à Seattle

Figure 37 : Situation de la cavité péritonéale

Figure 38: Circuit de Fine pour irrigation continue péritonéale avec deux réservoirs de dialysat de 20L

Figure 39 : Dialyse intermittente au début des années 1960

Figure 40 : Les cathéters de Tenkhoff : droit (A) et enroulé (B)

Figure 41 : Cycle de dialyse péritonéale continue ambulatoire

Figure 42 : Méthode "Flush and fill"

Figure 43 : La convection ou ultrafiltration

Figure 44 : Maitriseur volumétrique d'UF. La pompe d'UF permet un volume de liquide entrainant une dépression sur l'ensemble du circuit. Exemple du Baxter-550 (1987) de BAXTER

Figure 45 : Différents profils de clairance en fonction de la taille des molécules sur quatre modèles d'études

Figure 46 : Diagramme montrant une double pompe volumétrique pour les premiers essais cliniques d'hémofiltration en mode prédilution

Figure 47 : Fistule artério-veineuse

Figure 48 : Différentes methodes de ponctions de FAV

Figure 49 : Ponction rétrograde et antérograde

Figure 50 : A : catheter fémoral double lumière de Dogliotti, Battezati et Tadei ; B : cathéter double-lumière de McIntosh, Berry, Thompson et Peshel

Figure 51 : Catheter à double lumière développée par Vas-Cath au Canada

Figure 52 : Diagramme de l'extrémité du cathéter de Mahurktar

Figure 53 : Section de différents types de cathéter double lumière

Figure 54 : Survie la plus longue pour une fistule artério-veineuse (1969-2009), crée par Shaldon

Figure 55 : Dialyseur de Richard Stewart

Figure 56 : **Dialyseur à bobine de Kolff : le Travenol U200A (membrane en cellulose) et un dialyseur moderne à fibres creuses (membrane en copolymère de polysulfone): Xenium 190 de BAXTER**

Figure 57 : **Composition chimique de membranes cellulosiques et des principales membranes en polymère. Les fonctions hydroxyls (-OH) sont à l'origine de l'hydrophilie des membranes cellulosiques.**

Figure 58 : **générateur AK-3 (1971) de GAMBRO : prépare le fluide de dialyse à partir d'eau et de concentré (tampon à l'acétate)**

Figure 59 : Générateur AK-10 de GAMBRO (1977) avec moniteur de bicarbonate

Figure 60 : Cartouche Bicart de GAMBRO

Figure 61 : Principe de l'osmose inverse : une pompe permet le passage de solutés du compartiment le moins concentré au plus concentré.

Figure 62 : Exemple du générateur Model A de Miltron Roy (1965) intégrant un sytème de pasteurisation à 85°C

Figure 63: Prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale par dialyse en fonction de l'âge

Figure 64 : Evolution de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale par dialyse en fonction de l'âge

Figure 65 : M. Hu et son système de dialyse

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Stade de l'insuffisance rénale

Tableau II : Etiologies des tubulopathies oligo-anuriques entre 1962-1964 à l'hôtel Dieu

Tableau III : Accès à la dialyse en Europe entre 1965 et 1967

Tableau IV : Agent stimulant de l'erythropoïèse disponible en France

Tableau V : Recommandations internationales pour la supplémentation martiale

Tableau VI : Historique du développement des solutions de dialyse péritonéale

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1: Historique des voies d'accès vasculaire en hémodialyse

ANNEXE 2: Historique de la composition du liquide de dialyse péritonéale

ANNEXE 3: Tableau récapitulatif de la composition des dialysats en fonction de la technique utilisée

ANNEXE 1 : Historique des voies d'accès vasculaire en hémodialyse

1st Author	Year	Ref.	Main New Feature(s)	Prior Similar Concept(s)
Haas	1924	4	Glass cannulae with rubber extensions attached to artery and vein	Glass cannulae with rubber extensions used in animal experiments by Abel *et al.* (Ref. 2, Fig. 1)
Haas	1925–1935	5	Fractionated dialysis with blood taken from and returned to the cubital vein	Method used in blood transfusions where blood was transferred from a donor to a recipient
Murray	1947	35	Blood taken from the inferior vena cava and returned to another vein	Original idea of the authors (Ref. 37) tried in animals using a spiral dialyzer
Alwall	1949	11	First attempt at creating an arteriovenous shunt	Arteriovenous shunt in rabbits (Ref 12, Fig. 4)
McIntosh	1959	37	Inflow bore and side holes placed away from the vein intima; large distance between inflow and outflow bores to minimize recirculation	Improvements on Murray's (Ref. 37) and Dogliotti's (Ref. 38) ideas
Shaldon	1960	9	Cannulation of the femoral artery and the femoral vein	Method used in surgery and interventional radiology (Ref. 10)
Quinton	1960	16	All-Teflon arteriovenous shunt	Alwall attempts using glass cannulae in 1949
Quinton	1962	17	Teflon/silicone rubber shunt	Failure of all-Teflon shunt
Cimino	1962	20	Simple venipunctures for blood drawing and return	Observation of brisk blood flows from veins in blood donors (Ref. 20)
Cimino Brescia	1966	22 23	Arteriovenous fistula to increase blood flow through the distended veins	Original approach of utilizing simple venipunctures found inadequate for providing satisfactory blood flows in most patients
Erben	1969	48	Subclavian vein cannulations with two single-lumen catheters	Methods widely used in surgery and radiology
Baker	1976	28	Expanded polytetrafluoroethylene arteriovenous graft	Small artery prosthesis (Ref. 28)
Twardowski	1979	29	Constant-site (buttonhole) method of needle insertion into arteriovenous fistulae	Serendipitous discovery (Ref. 29)
Uldall	1980	59	Double-lumen stiff subclavian cannulae	Gradual improvement of single-lumen cannulae (Ref. 53)
Bregman	1982	60	Dual-lumen soft catheter with cuff	Broviac (Ref. 57), Hickman (Ref. 58)
Schwab Moss Carbone	1988 1988 1988	63 64 65	Perm-Cath™ (Quinton Instruments Company): dual-lumen staggered silicone rubber double-"O" catheter with Dacron cuff	Gradual improvement of dual-lumen catheters manufactured by the Quinton Company (Ref. 64)
Spector	2008	82	Palindrome catheter	Twardowski (Refs. 78, 80–82); Tal (Ref. 83)

* The first author of an article is not necessarily the inventor.

ANNEXE 2 : Historique de la composition du liquide de dialyse péritonéale

	Na *mmol/l*	*K* *mmol/l*	*Cl* *mmol/l*	*Ca* *mmol/l*	*bicarb* *mmol/l*	*lact.* *mmol/l*	*glucose*[2] *g/100 ml*	*osmolal* *m osm/l*		*Ref* *nr*
Ganter 1923	136	0	136	0	0	0	0	272	—	24
Balasz, Rosenak 1934	136 0	0 0	136 0	0 0	0 0	0 0	0 4.2	272 233	—	29
Wear, Sisk, Trinkle 1938	130 156	4 3	110 165	2 4	28 2	0 0	0 0.09	274 326	Hartmann sol Locke/Ringer sol	30
Fine, Frank, Seligman 1946	151	3	145	1	12	0	1.5	321	Mod. Tyrode	32
Reid, Penfold, Jones 1946	306	0	306	0	0	0	0	612	Twice normal saline	38
Kop 1946-1947	135	5.4	109	2.5	23	0	1-3	330-440	—	37
Odel, Ferris, Power 1948	151 139 140	3 3 3	145 109 109	1 1 1	12 36 24	0 0 13	1.5 1-2 1-2	321 344-400	Mod. Tyrode 'P' solution Mod. 'P' sol	22
Maxwell, Rockney, Kleeman, Twiss 1959	140	0-4	101-105	2	0	45	1.5	372-380	—	40
Doolan and coworkers 1959	128	as indicated	100	paren-terally	28	0	3.25	400	—	39
Moriarty, Parsons 1966	141	0	101	1.8	0	45	1. 36-6.36	372-667	—	41
Presently	130-135	0	99-101	1.75-2.0	0	35-45	1.5-4.25	334-350	—	42

[1] Magnesium values in these fluids fluctuate between 0 and 1½ mmol/l
Na, K, Cl, bicarbonate, acetate, lactate: mmol/l = mEq/l
Ca, Mg: mmol/l × 2 = mEq/l, Ca mmol/l × 4 = mg/dl, Mg mmol/l × 2.4 = mg/dl.

[2] Glucose = dextrose monohydrate; 1.5 g/dl of dextrose monohydrate = $\frac{180 \times 1.5}{198}$ = 1.36 g/dl anhydrous dextrose.

Presently for most commercially made peritoneal dialysis fluids the term dextrose (which is anhydrous) is used.

ANNEXE 3

Tableau récapitulatif de la composition des dialysats en fonction des techniques

	Acétate	Dialyse bicarbonate avec acide			Dialyse bicarbonate sans acide		
		acétique	citrique	chlorhydrique	AFB	HD sans acétate	Duocart biofiltration
Na	140	140	140	140	140	120	140
K	2	2	2	2	2	2	0
Ca	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.75	0
Mg	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0
Cl	111	108	108	111	146	126	105
Acétate	35	3	0.3	0	0	0	0
Bicarbonate	0	35	35	35	0	0	35
Citrate	0	0	0.8	0	0	0	0
CO_2	0	3	3	3	0	0	0
Glucose	0	5.55	5.55	5.55	5.55	5.55	0
Réinjection	non	non	non	non	Bicarbonate Na (167mmol/l) 1.5 à 2 litres/h	Bicarbonate Na (595mmol/l) 0.5 litre/h	Ca, K, Mg glucose

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 03 février 2016

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : M. Marc LOUIS

Sujet : Le traitement de l'insuffisance rénale chronique par dialyse : une aventure technologique et humaine.

Jury :

Président : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur des universités
Directeur : M. Alain RAGON, Pharmacien
Juges : M. Emmanuel RANFAING, Pharmacien
M. Jean-Luc FABRE, Médecin néphrologue

Vu,

Nancy, le 6.01.2016

Le Président du Jury Directeur de Thèse

M. Mme B. LEININGER M. Alain RAGON

Vu et approuvé,

Nancy, le 8 01 . 2016

Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9047

N° d'identification :

TITRE

Le traitement de l'insuffisance rénale chronique par dialyse : une aventure technologique et humaine.

Thèse soutenue le 03 février 2016

Par Marc LOUIS

RESUME :

L'objectif de ce travail est de comprendre le cheminement historique qui a mené à la dialyse contemporaine.

Le rein a été un organe longtemps méconnu. Les descriptions macroscopiques à partir de la renaissance, puis microscopiques à partir du XVIIème siècle ont permis aux scientifiques de percer progressivement les secrets de la physiologie rénale.

Alors que les mécanismes régissant la fonction rénale n'étaient pas totalement élucidés, Thomas Graham inventa dans les années 1860 une méthode de séparation par l'intermédiaire d'une membrane. Initialement créée à des fins industrielles, il nomme cette méthode : « dialyse » : « dia » pour « passer à travers » et « lyse » pour « dissolution ».

Au début du XXème siècle, John Jacob Abel appliqua la dialyse à des animaux pour en extraire des solutés à analyser. Dans les années 1920, Georg Haas est le premier à appliquer l'hémodialyse sur des patients insuffisants rénaux en vue de diminuer les symptômes inhérents à la perte de leur fonction rénale.

Il faudra attendre les années 1940 pour qu'une nouvelle membrane : la cellophane, et un nouvel anticoagulant : l'héparine, permettent à Willem Kolff de sauver pour la première fois une patiente souffrant d'insuffisance rénale aiguë.

La dialyse va alors se démocratiser lentement, restant une méthode lourde et onéreuse. De plus, les accès vasculaires de l'époque ne résistant pas à des ponctions intempestives, il n'était pas envisageable de pouvoir soigner les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. Belding Scribner permit de changer la donne au début des années 1960 en inventant le shunt artério-veineux, le premier dispositif permettant des traitements répétés par hémodialyse. Parallèlement, la dialyse péritonéale s'était également développée permettant une diversification des méthodes de suppléances rénales.

Les voies d'accès vasculaires évoluèrent, ainsi que les membranes et le fluide de dialyse ou dialysat, indispensable à l'efficience du traitement par dialyse. Ces avancées permirent d'améliorer la vie des patients insuffisants rénaux chroniques, qui auront progressivement le choix de se dialyser à domicile, ou en centre.

Malgré les recherches innovantes sur le rein artificiel, l'espoir des patients insuffisants rénaux est de pouvoir un jour bénéficier d'une greffe d'organe. Cet espoir est une invention de la spectaculaire histoire de la dialyse.

MOTS CLES : Histoire – Rein – Hémodialyse – Dialyse péritonéale – Urémie – Hirudine – Collodion – Kiil – Graham – Bright – Haas – Kolff – Scribner.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Docteur Alain RAGON	Pharmacien – Laboratoire Pôle Uro-Néphrologie – Hôpital de la Conception – 13005 Marseille	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** X **Thème** 3

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament
4 – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie
6 – Pratique professionnelle