

LES COMPLICATIONS À LONG TERME EN DIALYSE : AMYLOSE À β 2-MICROGLOBULINE

Elisabeth FRIES
Laboratoire Gambro

INTRODUCTION

Les complications à long terme en dialyse constituent un problème croissant dont il faut tenir compte lors des traitements de dialyse périodique (1).

Les patients insuffisants rénaux chroniques (IRC) dialysés, présentent souvent à long terme des complications sévères, généralement liées à leur état urémique d'origine mais aussi au type de traitement de dialyse préconisé.

Les complications les plus couramment citées sont les suivantes :

- l'amylose liée à la dialyse,
- l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires,
- la malnutrition, important facteur de morbidité et de mortalité chez le dialysé,
- la déficience immunitaire se traduisant pas une susceptibilité accrue aux infections bactériennes et virales,
- et les anomalies du métabolisme lipidique.

L'amylose liée à la dialyse, appelée également amylose à β 2 microglobuline, est une maladie constatée chez 50 à 100 % des patients IRC traités depuis plus de quinze ans (2). Elle constitue donc l'une des complications majeures de la dialyse au long cours.

β 2 MICROGLOBULINE ET AMYLOSE

La β 2 microglobuline ou β 2 m est une protéine d'un poids moléculaire de 11 800 daltons. Elle est quotidiennement

synthétisée par le corps et est normalement éliminée par les reins.

Les cellules sanguines (lymphocytes, granulocytes) et les cellules endothéliales sont principalement responsables de la production de β 2 m et cette synthèse est régulée par des cytokines (3, 4).

La β 2 microglobuline est une protéine constituant la chaîne légère des molécules de classe I du C M H (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) et joue un rôle important dans les processus d'interactions cellulaires. La β 2 m nouvellement synthétisée est soit intégrée dans le complexe HLA, soit libérée dans le plasma.

Les sujets sains produisent environ 150 à 200 mg de β 2 m par jour, ce qui fait jusqu'à 60 à 80 g par an. Les taux plasmatiques normaux varient entre 1,5 et 3 mg/l

(3). Chez les patients anuriques, la production de β 2 m est identique ou parfois même, augmente légèrement.

Au fur et à mesure que la perte de la fonction rénale progresse, la mesure du débit de filtration glomérulaire permettant de suivre son évolution, la β 2 m s'accumule et son taux plasmatique s'élève progressivement (figure 1).

Lorsque le traitement par la dialyse commence, le taux plasmatique de la β 2 m est déjà 10 à 20 fois supérieur à la normale et continue à augmenter, suite à la perte de la fonction excrétrice des reins. Les sujets anuriques ont en général des taux circulants 30 à 50 fois supérieurs à ceux du sujet sain.

Les taux plasmatiques vont ensuite se stabiliser au cours du temps, grâce aux séances de dialyse.

Du fait de l'accumulation de β 2 m chez les patients en insuffisance rénale chronique, la protéine va commencer à constituer des dépôts au niveau de différents tissus entraînant à long terme l'apparition de l'amylose.

L'amylose liée à la dialyse se caractérise en effet par la formation de fibrilles de substance amyloïde, dans les tissus mus-

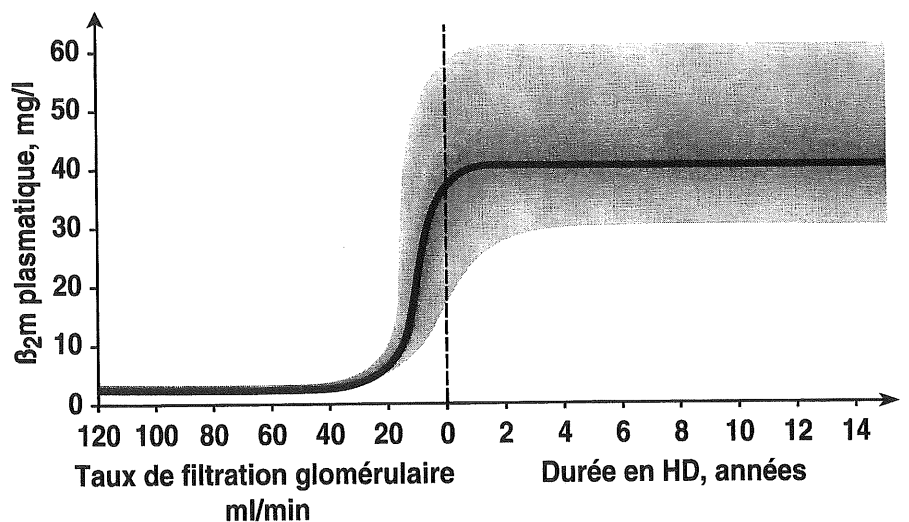


figure 1 : Taux de β 2 m plasmatique chez les patients urémiques

culaires du squelette notamment. Les dépôts amyloïdes semblent montrer une préférence particulière pour les tissus articulaires et périarticulaires.

De ce fait, apparaissent tout d'abord le plus souvent des douleurs, des réactions inflammatoires au niveau des articulations des épaules, des hanches et des poignets (figure 2).

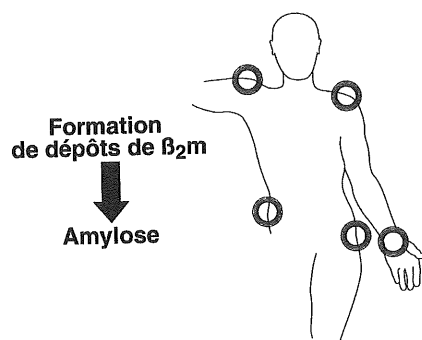


figure 2 : Formation de dépôts de β_2m

Lorsque l'amylose est détectée chez les patients en dialyse, la β_2m peut être retrouvée en grande quantité dans les fibrilles amyloïdes.

Il a été suggéré qu'il existe chez les sujets dialysés, une stimulation de la synthèse de β_2m et que la formation de dépôts amyloïdes se traduit cliniquement par des pathologies telles que (5, 6, 7) :

- des kystes osseux contenant de la substance amyloïde,
- le syndrome du canal carpien,
- des arthralgies,
- ou l'arthropathie destructrice.

Cependant, la compréhension de la pathogénie de l'amylose à β_2m microglobuline n'est qu'à ses débuts, ce qui rend le traitement de cette maladie délicat. Cette complication est fréquemment méconnue car elle peut rester longtemps sans expression clinique. Ainsi, la prévention du développement de l'amylose est souvent difficile.

β_2 MICROGLOBULINE ET MEMBRANES DE DIALYSE

Les membranes à basse perméabilité traditionnelles ne sont pas perméables aux larges solutés et la β_2m n'est donc pas épurée lors de la dialyse.

En revanche, les membranes à haute perméabilité sont perméables aux solutés tels que la β_2m , ou en tout cas partiellement. Les taux plasmatiques de β_2m peuvent être ainsi considérablement réduits lors d'une dialyse avec une membrane hautement perméable. Une élimination encore plus importante de β_2m peut être observée lorsque des thérapies par convection telles que l'hémodiafiltration ou l'hémo-filtration sont réalisées (Figure 3) (8).

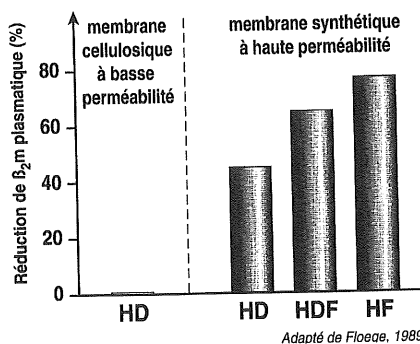


figure 3 : Réduction du taux plasmatique de β_2m par différentes membranes (8)

Au cours de chaque séance de dialyse, le taux de β_2m sérique est diminué d'environ 40 à 80 %, ceci en fonction du type de traitement.

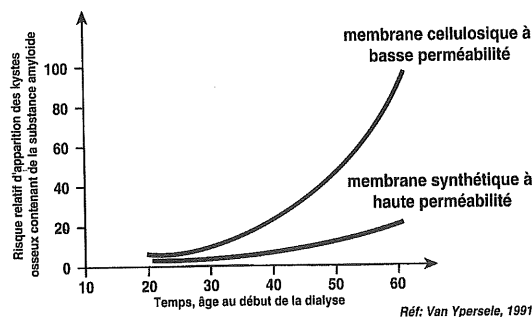


figure 4 : Risque d'apparition de l'amylose en fonction du type de membrane

L'élimination par semaine de β_2m , grâce à des membranes de dialyse hautement perméables, reste néanmoins inférieure à la production hebdomadaire de β_2m , par le corps.

Par conséquent, nous ne pouvons obtenir qu'une réduction des taux plasmatiques de β_2m et non pas une normalisation. L'épuration de la β_2m est cependant suffisante pour retarder l'apparition des symptômes liés à l'amylose et il semble que le risque de développer l'amylose peut également être réduit.

Les résultats obtenus ici par Van Ypersele, montrent que le choix d'une membrane hautement perméable peut être très bénéfique pour des patients âgés (Figure 4) (9).

La possibilité que la biocompatibilité d'une membrane de dialyse ait une incidence sur la formation de dépôts amyloïdes a également été discutée ces dernières années.

La biocompatibilité d'un dialyseur est souvent évaluée par la mesure de l'activation du complément. Le système du complément joue un rôle capital dans la défense immunitaire contre les bactéries mais lorsqu'il est activé pendant la dialyse, il peut provoquer des effets secondaires.

Le degré d'activation du complément varie d'une membrane à l'autre. Les membranes synthétiques provoquent une activation du complément beaucoup plus faible que les membranes cellulosiques traditionnelles (figure 5) (10).

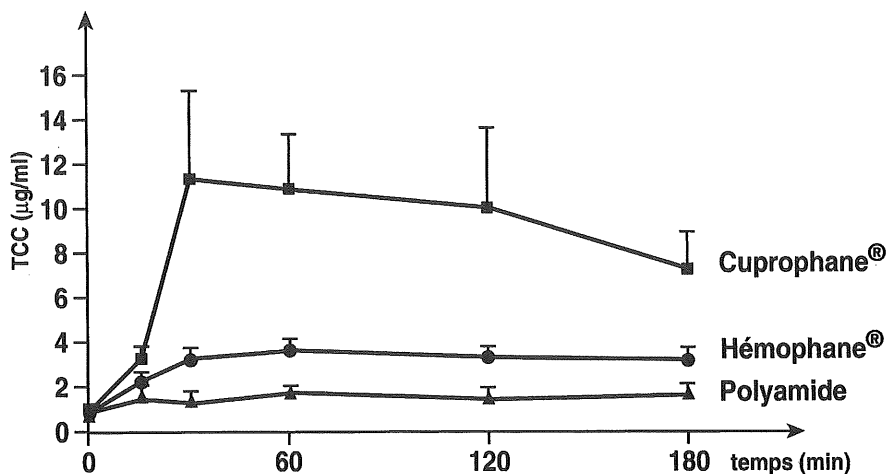


figure 5 : Activation du complément minime avec une membrane synthétique (Polyamide) par comparaison à la Cuprophane et l'Hémophane (10)

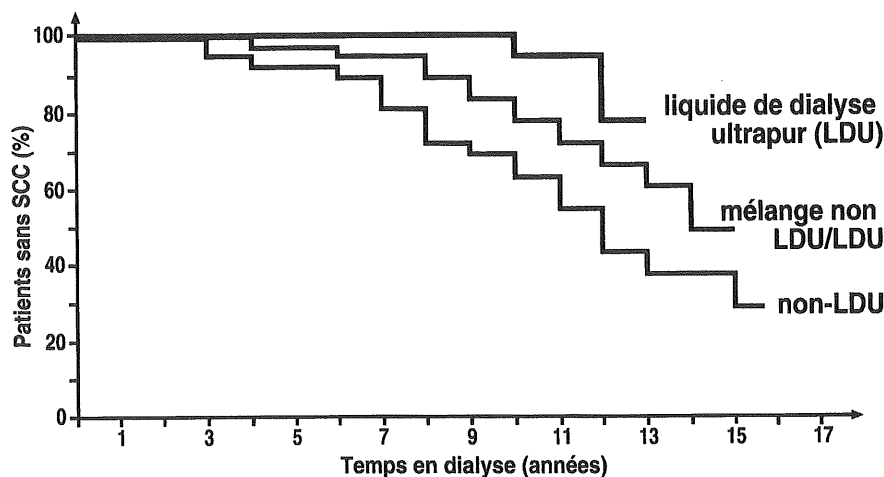
AMYLOSE ET QUALITÉ DU LIQUIDE DE DIALYSE

Il a été montré que la qualité du liquide de dialyse avait une influence sur l'apparition de l'amylose à β_2 m. A l'issue de l'étude réalisée par Baz et son équipe, pour étudier l'impact d'un liquide ultrapur sur l'apparition du syndrome du canal carpien (SCC), la courbe du pourcentage de patients dialysés ne présentant

pas encore ce syndrome a été tracée par rapport au temps en dialyse (figure 6).

On peut constater que les patients traités exclusivement avec un liquide de dialyse ultrapur présentent beaucoup moins de complications de syndrome du canal carpien que ceux traités avec un liquide de dialyse standard.

L'utilisation d'un liquide de dialyse ultrapur est d'autant plus importante que des



Réf.: Baz et al. 1991

figure 6 : Rôle du liquide de dialyse ultrapur dans l'apparition tardive du syndrome du canal carpien (11)

membranes de dialyse hautement perméables sont utilisées.

En effet, avec ce type de membrane, les patients sont exposés à un risque accru dû à une contamination bactérienne éventuelle du dialysat, le coefficient de tamisage plus élevé facilitant la possibilité d'un transfert membranaire des endotoxines. L'hypothèse d'un mécanisme de passage des endotoxines à travers la membrane, stimulant la production de cytokines par des cellules sanguines et des médiateurs de l'inflammation, a été émise. La capacité de rétention des endotoxines par les membranes de dialyse devient de ce fait un atout important.

CONCLUSION

Compte tenu de l'amélioration constante des techniques de traitement de dialyse et de l'augmentation de la survie des patients ces dernières années, les complications à long terme prennent de plus en plus d'importance.

Si, à l'heure actuelle, nous commençons tout juste à découvrir le rôle des différents facteurs responsables de ces complications, nous ne pouvons pas tous les éviter et un choix approprié des conditions de traitement peut permettre de prévenir ou de retarder le développement des symptômes associés. Cela semble être en tout cas la possibilité pour l'amylose liée à la dialyse.

En choisissant une membrane hautement perméable, une épuration substantielle de la β_2 m peut être réalisée, évitant ainsi un excès de dépôts au niveau des tissus.

En choisissant une membrane biocompatible peu activatrice du complément, ainsi qu'un équipement favorisant l'obtention d'un liquide de dialyse ultrapur, la prévention des symptômes peut être également entreprise.

Références bibliographiques

1. Bardin T., Zingraff J., Kuntz D., Drüeke T., Dialysis-related Amyloidosis. *Nephrol. Dial. & Transplant.*, 1986, 1, p. 151-154.
2. Bardin T., Zingraff J., Drüeke T., Kuntz D., Clinical aspects of Beta-2-microglobulin amyloidosis. In Gejyo, Bracaccio, Bardin (eds) : *Dialysis Amyloidosis*, 1989, p. 79-90.
3. Vincent C., Revillard J.P., Gallant M., Traeger J., Serum Beta-2-microglobulin in hemodialyzed patients. *Nephron*, 1978, 21, p. 260-268.
4. Floege J., Granolleras C., Bingel M., Deschodt G., Branger B., Oules R., Koch K.M., Shaldon S., Beta-2-microglobulin kinetics during hemodialysis and hemofiltration. *Nephrol. Dial. & Transplant.*, 1987, 1, p ; 223-228.
5. Floege J., Diagnostic approaches to AB-amyloidosis. *Blood Purif.*, 1991, 9, p. 63-69
6. Vaca Diez Busch H., Touan M., Zingraff J., Juquel J.P., Bardin T., Drüeke T., Kuntz D., The arthropathies of patients on hemodialysis for more than 10 years : a retrospective study. *Nephrology*, 1986, 4, p. 165-169.
7. Charrs B., Calemard E., Uzan M., Terrat J.C., Vanel T., Laurent G., Carpal tunnel syndrome, shoulder pain and amyloid deposits in long term hemodialysis patients. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. Eur. Ren. Assoc.*, 1984, 21, p. 291-295.
8. Floege J., Granolleras C., Deschodt G., heck M., Baudin G., Branger B., Tournier O., Reinhard B., Eisenbach G.M., Smeby L.C., Koch K.M., Shaldon S., High flux synthetic versus cellulosic membranes for Beta-2-microglobulin removal during hemodialysis, hemodiafiltration and hemofiltration. *Nephrol. Dial. & Transplant.*, 1989, vol. 4, p ; 653-657.
9. Van Ypersele C., Jadoul M., Malghem J., Maldague B., Jamart J., and working party of Dialysis Amyloidosis. Effects of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int.*, 1991, 39, p ; 1012-1019.
10. Haag-Weber M., Mai B., Deppisch R., Göhl H., Hörl W.H., Studies of biocompatibility of different dialyzer membranes : role of complement system, intracellular calcium and inositol triphosphate. *Clin. Nephrol.*, 1994, vol. 41, n° 4, p. 245-251.
11. Baz M., Durand C., Ragon A., Jaber K., Andrieu D., Merzouk T., Purgus R., Olmer M., Reynier J.P., Berland Y. Using ultra-pure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *The Int. J. of Artif. Organs*, 1991, vol. 14, n° 11, p. 681-685.