

Réactions d'hypersensibilité en hémodialyse

Dr. DUCHATELLE, Polyclinique du Bois - LILLE

I - ANAPHYLAXIE

1913 RICHEL prix nobel de médecine

«Hypersensibilité due aux IGE (= Immunoglobulines E), provoquée par l'injection préalable d'un antigène, à l'égard d'une injection ultérieure du même antigène et se manifestant dans les formes franches et aiguës par un choc anaphylactique».

Sensibilisation acquise

- Injection initiale (exposition)
- Délai de quelques jours à quelques semaines
- Médiation par IGE

Réactions Anaphylactoïdes

Manifestations cliniques identiques mais non médiées par les IGE et ne nécessitant pas une exposition préalable à la substance provocante.

Réactions d'hypersensibilité

Utilisation indifférenciée des 3 termes

II - GLOSSAIRE

Immunoglobulines E ou réagines

= Anticorps ayant une grande affinité pour les récepteurs présents à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Une fois fixées sur ces cellules, elles sont responsables, avec leurs allergènes correspondants, de la libération de substances ou médiateurs causant la réaction anaphylactique dite d'hypersensibilité immédiate.

Système du complément

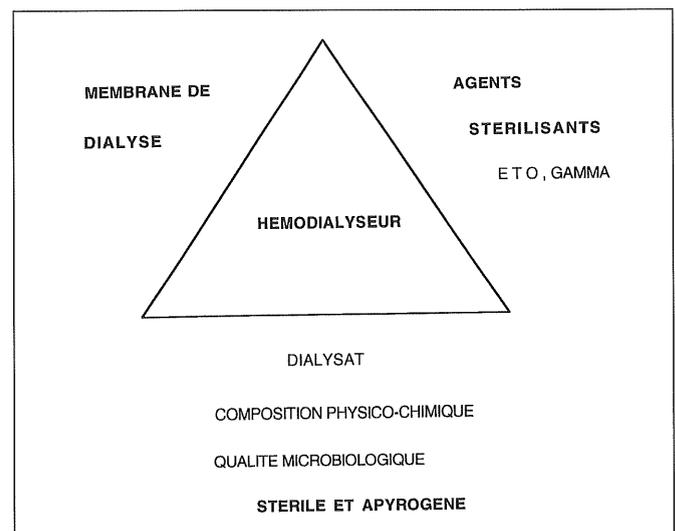
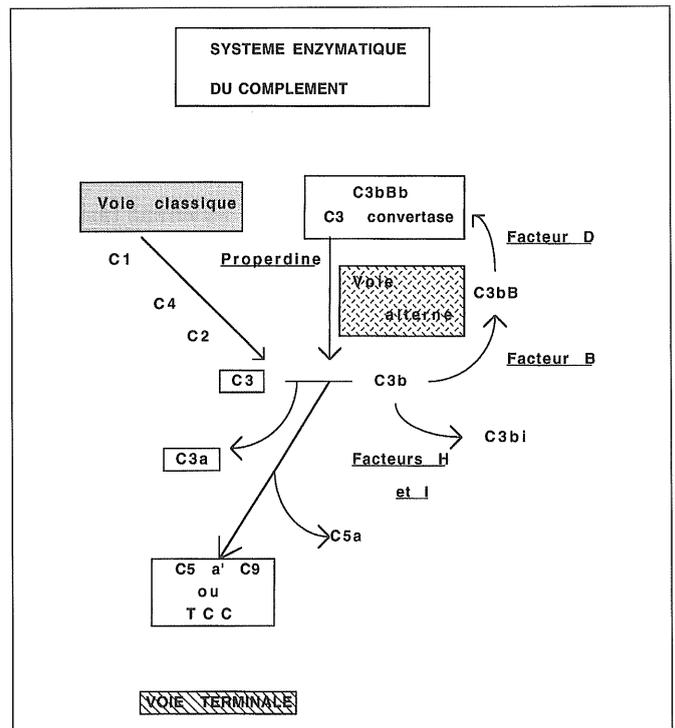
= Protéines circulantes dont l'activation en cascade aboutit par deux voies différentes (classique et alterne) à un complexe terminal (TCC ou C5-C9). Elles sont responsables d'activités biologiques variées (lyse cellulaire, libération d'histamine par les mastocytes, etc...).

Cytokines

= Messagers polypeptidiques qui assurent la communication ou la transmission entre les cellules du système immunitaire et permettent l'élaboration des réponses humorales et cellulaires.

Kinines et notamment Bradykinines

= Médiateurs cellulaires libérés par la dégranulation des cellules telles que les mastocytes, les polys basophyles et les monocytes.



III - HISTORIQUE SIMPLIFIÉ

1975 POOTHULLIL-DOLOVITCH

Allergie ETO (oxyde d'éthylène)

1977 CRADDOCK

Leucopénie et leucostase pulmonaire.

Rôle du complément

1978 KJELLSTRAND

Toxicité des matériaux utilisés en HD

1983 ING-DAUGIRAS

«First use syndrome» (1ère utilisation)

1984 VILLAROEL

Incidence de l'hypersensibilité en HD

51% 1ère exposition

14% 2e et 3e expositions

10% 4e à 10e expositions

25% après.

1982 3,5 pour 100 000 dialyseurs à fibres creuses

1984 HAKIM-LAZARUS

Réactions d'hypersensibilité et activation du complément.

1985 BOMMER

«Réactions Anaphylactoïdes»

1988 MAN

Haute Perméabilité Bio-compatible (HPBC) et contamination du dialysat

1988 MONTAGNAC

HPBC et rétrofiltration

1990 VERRESEN

1991 JADOUL-TIELEMANS-CAILLETTE

HPBC et IEC (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion)

IV - MANIFESTATIONS CLINIQUES

Nombreuses et variées

A) Cutanées

- Rougeur
- Urticaire
- Prurit
- Oedème facial ou périphérique

B) Respiratoires (++++)

- Dyspnée
- Gêne respiratoire
- Oppression - douleur thoracique
- Toux
- Rhinorrhée
- Larmolement
- Éternuement
- Impression de serrement des mâchoires

C) Cardio-vasculaires (++++)

- Hypotension

- Tachycardie
- Poussée d'HTA
- Arrêt cardio-respiratoire

D) Digestives

- Nausées
- Douleurs abdominales
- Douleurs dorsales
- Vomissements
- Diarrhée

E) Générales

- Agitation
- Appréhension
- Faiblesse générale...
- Malaise
- Brûlures faciales ou de tout le corps
- Fièvre -Céphalées - Frissons

F) Gustatives

- Goût métallique

«Toute manifestation clinique jugée anormale dans les 10 à 15 premières minutes»

V - GRAVITÉ DES MANIFESTATIONS

1) Réactions mineures

1 seul signe observé mais aucune manifestation respiratoire ou cardio-vasculaire

2) réactions modérées

2 signes associés mais toujours sans manifestation respiratoire ou cardio-vasculaire

3) Réactions sévères

2 signes associés avec manifestations respiratoires ou cardio-vasculaires.

- Les manifestations sévères sont heureusement rares mais mettent en jeu le pronostic vital

- Les réactions mineures à modérées sont inconfortables et anxiogènes.

*Cas particulier : «First use syndrome» (FUS) (Daugirdas 1988). Survenue sur un dialyseur neuf.

Type «A» évocateur d'une réaction d'hypersensibilité (RHS)

Type «B» avec des manifestations moins spécifiques. Incidence du «FUS»

Type «A» sur capillaires 4,3/100.000 dialyseurs vendus sur plaques 0,2/100.000

Type «B» 4 à 5%



VI - FRÉQUENCE DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ

A) Étude de la FDA (VILLAROEL 1985)

- Portant sur les années 1982-1983.
- 3 à 6/1000 patients/an
- Incidence sur capillaires 3,3 RHS/1000 patients/an
4,3 RHS/100000 dialyseurs
- Incidence sur plaques 0,3 RHS/1000 patients/an
0,2 RHS/100000 dialyseurs
- > 47% de RHS à la 1ère exposition
- > 14% 2ème et 3ème
- > 10% entre 4ème et 10ème
- > 25% après plusieurs mois, voire plusieurs années d'exposition
- Diminution de l'incidence si réutilisation
- Incidence intermédiaire si le dialyseur est prétraité avant utilisation
- Variations de l'incidence avec les origines ethniques :
 - Blancs = 2/1000 PTTS/AN
 - Noirs = 5,7/1000 PTTS/AN
 - Asiatiques = 6,7/1000 PTTS/AN
- Diminution de l'incidence avec l'âge

B) Enquête multicentrique ouest de la France (6 mois)

- Portant sur 1573 PTTS correspondant à 122694 séances =
- * 21 patients ont fait 33 réactions soit, 1,3% (21/1573)
- * 548 patients, soit 34,8%, avaient un traitement Anti-HTA
- * 238 patients recevaient un inhibiteur de l'enzyme de conversion, soit 43,4%.
- * 43% de ces patients étaient dialysés sur AN69
- * Les réactions étaient mineures 17 fois, soit 0,7%
 - Modérées, 8 fois, soit 0,4%
 - Sévères, 8 fois, soit 0,25%
- * Les réactions sévères étaient constatées chez
 - 0,25% de la totalité (1573 PTTS)
 - 0,5% de membranes HP (Haute perméabilité)
 - 1,1% d'AN69
 - 4,69% d'association AN69+IEC

La présence d'un IEC multiplie par 2 à 3 la fréquence des RHS (Réactions d'hyper-sensibilité), quel que soit la membrane synthétique utilisée.

VII - FACTEURS ETIOPATHOGÉNIQUES D'ACTIVATION

Ils sont nombreux à connaître et souvent difficiles à identifier.

- Nature de la membrane

- Cuprophane
- Acétate de cellulose
- HPBC = PMMA (Polyméthylméthacrylate)
- PAN (Polyacrylonitrile)
- Polyamide
- PS (Polysulfone)

Différences d'importance d'activation ()**

- Conformation

Différences entre plaques - Fibres creuses

- Réutilisation

Rôle du «Protein cake» couvrant la membrane

- Rôle de la contamination du dialysat

- Bicarbonate en solution

- **Eau de fabrication** du dialysat

- Rôle de la rétrofiltration (**)

- Haute perméabilité (HPBC ou High flux)

- Rôle des médicaments utilisées

- IEC

- Intervention de facteurs complémentaires

- Rincage (Équilibre activation - inhibition)

- pH Acide

- Charges membranaires négatives (AN 69)

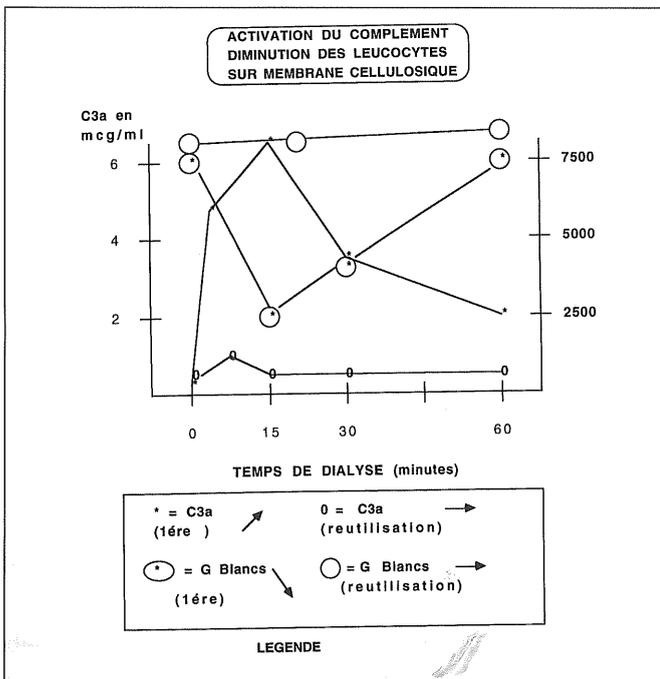
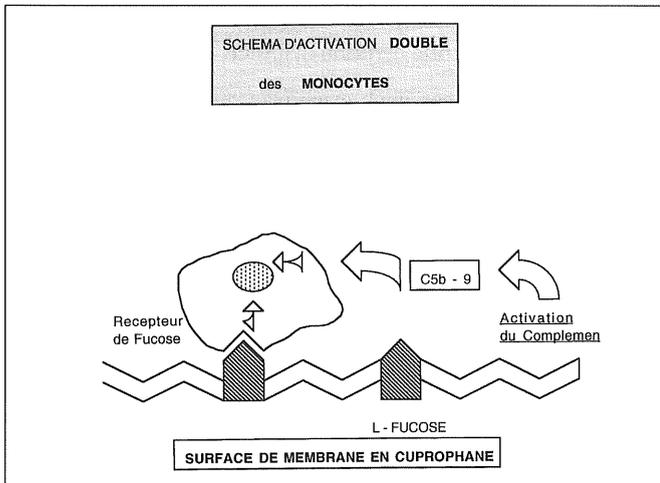
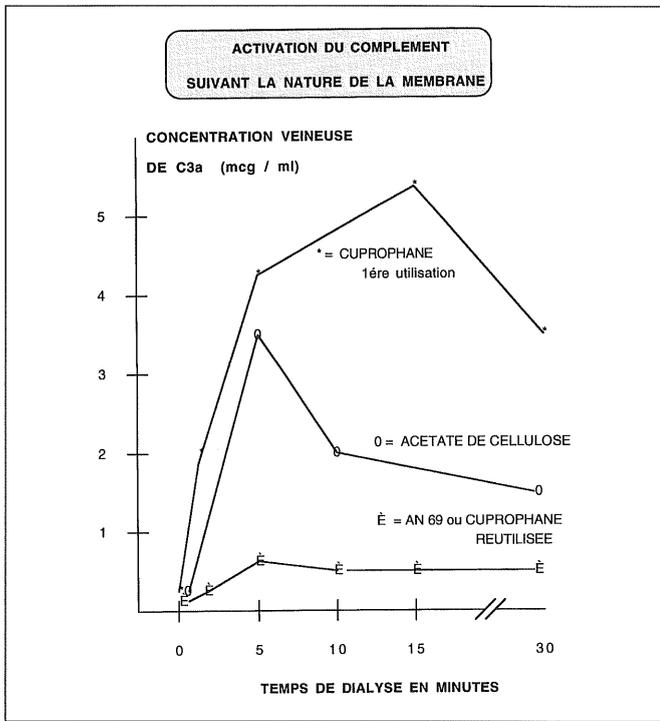
Au cours des années, la pensée a évolué, des réactions (rares) dues à l'activation des IGE (ETO) à celles dues à l'activation du complément (classiques), puis à celles dues à des mécanismes plus subtils, notamment depuis l'utilisation des nouvelles membranes à haut flux.

VIII - RÉACTIONS ANAPHYLACTOÏDES EN DIALYSE

Réactions précoces, résolutive à l'arrêt du circuit, parfois mortelles (FUS).

en relation avec :

- 1) activation de la **voie alterne** du complément (*)
- 2) séquestration pulmonaire des leucocytes, responsable de la symptomatologie respiratoire et de la leucopénie.
- 3) **activation cellulaire monocytes** (*) et polynucléaires.
- 4) libération d'histamine (secondaire)
- 5) **formation de cytokines interleukine 1** (fièvre, hypercatabolisme)
- 6) augmentation de production de la beta 2-microglobuline.
- 7) formation de **kinines = bradykinine**
 - augmentation de la production
 - non dégradation due aux IEC.



D'où la **théorie des 3 facteurs**

- 1) effet **membrane**
- 2) effet **centre**
- 3) **troisième facteur**
(eau, dialysat, IEC, etc...)

Ces phénomènes d'activation répétée sont, sans doute, en partie, responsables de **manifestations chroniques** telles que :

- l'amylose à beta 2-microglobuline
- l'athéromatose du dialysé.

IX - MESURES À PRENDRE

1) Si FUS ou manifestations sévères

- arrêt immédiat de la CEC (++++), avec clampage des tubulures
- sans restitution (++++)
- corticoïdes - antihistaminiques - autres

2) Si réactions légères à modérées

- corticoïdes - antihistaminiques
- en général phénomène transitoire donc on peut continuer la dialyse sous surveillance

3) En préventif

- si FUS («first use Syndrome» = Syndrome de 1ère Utilisation), rien ou dialyseur pré-traité
- si allergie ETO, dialyseur et lignes gamma, ou dialyseur chaleur et lignes gamma
- si pb d'IEC, changement de membrane ou arrêt IEC
- ne pas oublier les phénomènes de récurrence
- de toute façon, en garder la mémoire (+++)
- le plus souvent, si réaction mineure, modification de la procédure de branchement, ce qui permet au patient de garder son dialyseur.

4) Pb installation d'eau (++++) et stérilisation du générateur (+++)