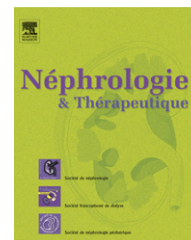




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



CAS CLINIQUE

Une série de réactions indésirables associées à l'utilisation concomitante d'une membrane AN69-ST et d'un IECA

Anaphylactoid reactions with the use of ST-AN69 dialysers in patients taking ACE inhibitors

Véronique D. Roux, Martin Plaisance *

Service de néphrologie, centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, 12^e avenue Nord, Sherbrooke, Quebec, Canada J1H 5N4

Reçu le 19 décembre 2007 ; accepté le 29 mars 2008

MOTS CLÉS

AN69-ST ;
IECA ;
Hémodialyse ;
Réactions
anaphylactoïdes

KEYWORDS

ST-AN69;
ACE inhibitors;
Hemodialysis;
Anaphylactoid reactions

Résumé Les réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane d'hémodialyse de type AN69 chez les patients prenant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) sont très fréquentes. Des filtres d'AN69 modifiés (AN69-ST) ont été créés pour obtenir une membrane moins thrombogénique qui soit sécuritaire avec l'utilisation d'IECA. Nous rapportons quatre cas de réactions anaphylactoïdes pendant des hémodialyses avec AN69-ST et la prise d'IECA.

© 2008 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Summary Anaphylactoid reactions from blood contact with AN69 hemodialysis membrane in patients taking ACE inhibitors are well-known. Modified AN69 dialyzers (ST-AN69) were invented to create a membrane combining low thrombogenic properties with safety with ACE inhibitors. We report four patients taking ACE inhibitors that presented anaphylactoid reactions with ST-AN69.

© 2008 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Bien que les membranes synthétiques soient davantage bio-compatibles, elles peuvent tout de même être associées à diverses réactions indésirables. Par exemple, les réactions de

type anaphylactoïde rencontrées chez les patients hémodialysés avec une membrane AN69 (polyacrylonitrile) et qui reçoivent un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) sont bien connues [1,2]. Au cours des dernières années, quelques cas similaires ont été rapportés chez des patients utilisant une membrane AN69-ST (surface traitée) et un IECA [3–5], dont l'un étant survenu dans notre centre. Les

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Martin.Plaisance@USherbrooke.ca
(M. Plaisance).

Tableau 1 Caractéristiques des patients.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Âge (ans)	62	66	79	60
Cause IRC	NP diabétique	NP diabétique	NP diabétique + GN membraneuse	GN chronique
Prescription dialyse	3 × 4 heures	3 × 4 heures	3 × 4 heures	3 × 4 heures
IECA utilisé et dose	Ramipril 10 mg die	Lisinopril 2,5 mg die	Lisinopril 5 mg die	Périndopril 2 mg die
Exposition antérieure à une membrane AN69-ST	Non	Oui	Oui	Oui
Présence IECA	N/A	Oui	Non	Oui
Durée traitement avant réaction (min)	60 et 90	60	90	60
Symptômes				
Diminution TA	Oui	Oui	Non	Oui
N/V	Oui	Oui	Non	Oui
Douleur abdominale	Oui	Oui	Oui	Oui
Diarrhée	Oui	Oui	Oui	Non
Réexposition à une membrane AN69-ST	Non	Oui	Oui	Non
Réaction lors de la réexposition	N/A	Non	Oui	N/A

IRC : insuffisance rénale chronique ; NP : néphropathie ; GN : glomérulonéphrite ; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; TA : tension artérielle ; N/V : nausées/vomissements ; N/A : non approprié.

principales manifestations cliniques observées étaient des chutes de la tension artérielle, des douleurs abdominales et des diarrhées importantes. Les membranes AN69-ST ont pourtant été conçues pour donner moins de réactions anaphylactoides et sont décrites comme étant sécuritaires chez les patients recevant un IECA [6].

Entre le 6 juillet et le 13 août 2007, cinq épisodes sont survenus chez quatre patients ayant été exposés à une membrane AN69-ST (Nephral ST 400, Gambro), au cours desquels les patients ont présenté des manifestations semblables à celles décrites plus haut. Voici une brève description de chacun des cas. Le [Tableau 1](#) résume les données cliniques pertinentes.

Patient 1

Il s'agit d'un homme de 62 ans, connu pour une insuffisance rénale chronique terminale secondaire à une néphropathie diabétique, hémodialysé depuis février 2007. Il est également connu pour une maladie cardiaque athérosclérotique, une hypertension artérielle avec hypertrophie ventriculaire gauche et une dyslipidémie. Sa médication cardiovasculaire comprend de l'aspirine, du ramipril, de l'amlodipine, du métoprolol, du furosémide, de l'atorvastatine et un timbre de nitroglycérine.

Le 6 juillet 2007, le cathéter d'hémodialyse situé au niveau de la veine jugulaire droite a été retiré, juste avant le début de la séance de dialyse, car le patient était porteur d'une fistule artérioveineuse qui était utilisée depuis quelque temps avec succès. Une membrane AN69-ST a donc été utilisée pour diminuer le risque de saignement au site du cathéter retiré. Environ une heure après le début de la dialyse, le patient a présenté une diminution de la tension artérielle (impossible à mesurer avec l'appareil) avec vomissements, une diarrhée importante et une perte de conscience ayant duré environ 30 secondes. La dialyse a aussitôt été interrompue et un bolus de 400 mL de NaCl

0,9 % a été administré au patient. La tension artérielle a alors été mesurée à 140/72 et un électrocardiogramme (ECG) effectué a montré un bloc de branche gauche nouveau. Une réaction vagale associée à une ischémie myocardique a été soupçonnée et le patient a été hospitalisé en cardiologie. La même membrane a été réutilisée lors de la dialyse subséquente le 9 juillet 2007. Le même phénomène s'est reproduit, cette fois après 90 minutes de traitement. La tension artérielle est passée de 140/61 à 98/52, accompagnée de diaphorèse et de diarrhée, le tout se résolvant peu après l'arrêt de la dialyse. L'ECG était normal. Une coronarographie faite le lendemain a révélé une coronaire droite obstruée à 100 % et une circonflexe à 50 %. Le patient a également présenté plusieurs épisodes de bradycardie pendant son hospitalisation qui ont nécessité l'installation d'un stimulateur cardiaque.

Patient 2

Le deuxième patient est un homme de 66 ans, hémodialysé depuis novembre 2006 en raison d'une néphropathie diabétique. Parmi ses antécédents figurent aussi une maladie cardiaque et vasculaire athérosclérotique, une cardiomyopathie dilatée (fraction d'éjection du ventricule gauche [FeVG] à 27 %), une insuffisance mitrale modérée à sévère, une hypertension artérielle, une dyslipidémie et une maladie pulmonaire obstructive chronique. Sa médication cardiovasculaire comprend de l'aspirine, du lisinopril, du furosémide et du carvedilol.

Le patient ayant bénéficié d'un changement de son cathéter d'hémodialyse tout juste avant la séance, une membrane AN69-ST a été utilisée le 9 août 2007. Soixante minutes après le début de la dialyse, une chute de la tension artérielle a été observée avec des valeurs passant de 113/58 à 80/20, ainsi que des nausées, des vomissements et des diarrhées. La dialyse a été interrompue et un bolus de 200 mL de NaCl 0,9 % administré, avec résolution rapide des symptômes.

Patient 3

Il s'agit cette fois d'un homme âgé de 79 ans, atteint d'une insuffisance rénale chronique secondaire à une néphropathie diabétique et une glomérulonéphrite membraneuse, dialysé depuis décembre 2002. Il est aussi connu pour une cardiomyopathie hypertensive (FeVG 45 %), une dyslipidémie, une hypothyroïdie et une hémorragie digestive basse secondaire à un saignement diverticulaire en décembre 2006. Sa médication cardiovasculaire comprend de l'aspirine, du lisinopril, du métoprolol, de l'atorvastatine et de la nitroglycérine sublinguale au besoin.

Le patient a présenté un épisode de rectorragie secondaire à des hémorroïdes le 8 août 2007. Sa dialyse suivante (10 août 2007) a donc été effectuée à l'aide d'une membrane AN69-ST. Environ 90 minutes après le début de la séance, des diarrhées importantes se sont manifestées, sans hypotension franche toutefois. La dialyse a tout de même été interrompue, avec résolution des symptômes abdominaux.

Patient 4

Le quatrième patient est un homme de 60 ans, hémodialysé pour une glomérulonéphrite chronique depuis novembre 2005. Il est lui aussi hypertendu, dyslipidémique et connu pour une insuffisance mitrale et une insuffisance tricuspiddienne modérées à sévères. Sa médication comprend de l'aspirine, du péridopril, de l'amlodipine, du furosémide et de la simvastatine.

Le patient a subi une fistulographie avec angioplastie le matin du 13 août 2007. Lors de sa dialyse dans l'après-midi, une membrane AN69-ST a été utilisée. Après 60 minutes de traitement, le patient a présenté une diminution de la tension artérielle passant de 110/60 à 79/42, accompagnée de nausées et douleur abdominale, sans diarrhée. L'administration de 200 mL de NaCl 0,9 % et l'arrêt de la dialyse ont amené une résolution rapide des symptômes.

Discussion

Les radicaux méthylsulfonates se trouvant à la surface des membranes de polyacrylonitrile (AN69) leur confèrent une forte électronégativité. Cela peut activer le facteur de Hageman (facteur XII), déclenchant ainsi la cascade de coagulation [7,8]. La formation de thrombose dans le circuit de dialyse peut alors survenir, majorant les pertes sanguines et diminuant l'efficacité d'épuration du filtre. Le facteur de Hageman active aussi la prékallikréine en kallikréine, qui clive la bradykinine du kininogène. La bradykinine est vasodilatatrice et augmente la perméabilité vasculaire. On attribue à ce mécanisme des réactions anaphylactoïdes survenues en hémodialyse lors de l'utilisation de membranes AN69. La bradykinine est détruite par l'enzyme de conversion de l'angiotensine, appelée aussi kininase II, et l'aminopeptidase P. Ces enzymes sont bloquées par les IECA, ce qui empêche la dégradation des bradykinines. Cet effet explique possiblement une partie des conséquences cliniques bénéfiques de cette classe de médicaments, mais aussi probablement les risques d'angioedème rapportés dans 0,1 à 0,7 % des patients [9]. La combinaison des IECA et de l'AN69 entraîne des réactions anaphylactoïdes jusque dans 57 % des cas [10].

Les membranes AN69-ST sont recouvertes d'une solution polycationique de polyéthylèneimine, ce qui rend leur surface moins électronégative. Il a été démontré que ce traitement des membranes AN69-ST réduit la liaison du facteur XII et du kininogène et la génération des kinines [11]. Pourtant, des cas de réactions anaphylactoïdes ont récemment été décrits chez des patients hémodialysés avec une membrane AN69-ST et prenant un IECA. Peces a rapporté un cas d'angioedème, se manifestant 30 minutes après la prise d'un comprimé de captopril [3]. Le patient avait présenté un œdème de la gorge, de la dyspnée, du prurit et du *flushing*. Lafrance et Lebanc ont rapporté deux cas [4] et nous avons décrit un autre cas [5] de manifestations digestives (douleurs abdominales et diarrhées) avec hypotension, survenues entre 60 et 90 minutes après le début de la dialyse chez des patients prenant un IECA.

La série de cas que nous décrivons nous a amenés à soupçonner un problème avec notre lot de membranes AN69-ST. La survenue rapprochée des événements et le fait que trois patients, dont deux sous IECA, avaient déjà été exposés à des membranes AN69-ST sans problème appuyaient cette hypothèse. Nous avons alors cessé l'utilisation de celles-ci pour tous les patients, y compris ceux qui n'avaient pas eu de réaction indésirable. Après réception d'un nouveau lot, nous avons recommencé à utiliser cette membrane. Les effets chez le patient 1 ayant été particulièrement sévères (syncope, changements à l'ECG), un avertissement a été consigné au dossier de celui-ci à l'effet de ne plus employer ce type de membrane chez lui. Le patient 3 a été réexposé à une membrane AN69-ST (provenant du nouveau lot) le 20 août 2007, sous contrôle médical étroit. Après deux heures de dialyse, celle-ci a dû être interrompue en raison de la récurrence d'une diarrhée importante. Le deuxième patient a été réexposé lui aussi le 23 août 2007, toujours sous contrôle médical et avec une membrane provenant du nouveau lot, mais cette fois la dialyse s'est effectuée sans aucun problème. Le patient 4 n'a pas été réexposé, car il est dialysé dans une unité satellite.

La réaction semble donc dépendre à la fois d'une sensibilité individuelle et du degré de réussite du traitement de surface de la membrane AN69-ST. Les réactions entre les IECA et les membranes AN69 étant en général précoces, il demeure possible que les réactions plus tardives que nous avons observées ne soient pas reliées aux kinines.

Nous croyons donc qu'il faut se montrer particulièrement vigilant lors de l'utilisation d'une membrane AN69-ST chez un patient prenant un IECA. Les manifestations cliniques d'une réaction anaphylactoïde dans ce contexte sont souvent les mêmes (chute de la tension artérielle, prédominance de symptômes digestifs), mais elles peuvent être plus ou moins sévères. Nous recommandons d'interrompre la séance d'hémodialyse dès l'apparition de ces symptômes. L'utilisation subséquente d'une membrane AN69-ST chez ce type de patient devrait être évaluée sérieusement en tenant compte de divers facteurs, dont la sévérité de la réaction et le risque associé à l'anticoagulation du patient.

Références

- [1] Tielemans C, Madhoun P, Lenaers M, Schandene L, Goldman M, Vanherweghem JL. Anaphylactoid reactions during hemodialysis

- on AN69 membranes in patients receiving ACE inhibitors. *Kidney Int* 1990;38:982–4.
- [2] Verresen L, Fink E, Lemke HD, Vanrenterghem Y. Bradykinin is a mediator of anaphylactoid reaction during hemodialysis with AN69 membrane. *Kidney Int* 1994;45:1497–503.
- [3] Peces R. Anaphylactoid reaction induced by ACEI during hemodialysis with a surface-treated AN69 membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1859–60.
- [4] Lafrance JP, Leblanc M. Intestinal manifestations with a surface-treated AN69 membrane and ACEI during hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2999–3000.
- [5] Roux VD, Plaisance M. Abdominal manifestations associated with use of a surface-treated AN69 membrane and ACEI during hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1792–3.
- [6] Maheut H, Lacour F. Using AN69 ST membrane: a dialysis centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1519–20.
- [7] Schulman G, Hakim R, Arias R, Silverberg M, Kaplan AP, Arbeit L. Bradykinin generation by dialysis membranes: possible role in anaphylactic reaction. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1563–9.
- [8] Renaux JL, Thomas M, Crost T, Loughraieb N, Vantard G. Activation of the kallikrein–kinin system in hemodialysis: role of membrane electronegativity, blood dilution and pH. *Kidney Int* 1999;55:1097–103.
- [9] Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992;117(3):234–42.
- [10] Parnes EL, Shapiro WB. Anaphylactoid reactions in hemodialysis patients treated with the AN69 dialyzer. *Kidney Int* 1991;40(6):1148–52.
- [11] Desormeaux A, Moreau ME, Lepage Y, Chanard J, Adam A. The effect of electronegativity and angiotensin-converting enzyme inhibition on the kinin-forming capacity of polyacrylonitrile dialysis membranes. *Biomaterials* 2008;29(9):1139–46.