

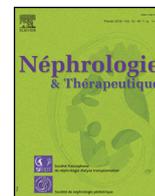


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Intoxication aluminique en hémodialyse chronique. Un diagnostic rarement évoqué de nos jours. Illustration par un cas clinique et revue de la littérature

Aluminic intoxication in chronic hemodialysis. A diagnosis rarely evoked nowadays. Clinical case and review of the literature

Alexandre Seidowsky^{a,*,b}, Emmanuel Dupuis^b, Tilman Druke^c, Serge Dard^b,
Ziad A. Massy^{a,d}, Bernard Canaud^{e,f}

^aService de néphrologie-dialyse, hôpital Ambroise Paré, AP-HP, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France

^bService de néphrologie-hémodialyse, hôpital américain de Paris, 63, boulevard Victor-Hugo, 92200 Neuilly-sur-Seine, France

^cInserm U-1018, CESP, équipe 5, 94800 Villejuif, France

^dInserm U-1018, CESP, équipe 5, université Versailles-Saint-Quentin, 94800 Villejuif, France

^eDepartment of medicine, centre of excellence medical, FMC Deutschland, Bad Homburg, Allemagne

^fMontpellier university, Montpellier, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 20 mars 2017

Accepté le 16 avril 2017

Mots clés :

Convulsions

Encéphalopathie

Hémodialyse

Insuffisance rénale chronique

Intoxication aluminique

RÉSUMÉ

Trois types de manifestations majeures sont attribués à l'intoxication par l'aluminium chez les patients insuffisants rénaux traités par dialyse au long cours : un syndrome neurologique (encéphalopathie des dialysés), une atteinte osseuse et une anémie microcytaire. Nous rapportons ici l'observation d'un patient traité par hémodialyse périodique qui a présenté une encéphalopathie aiguë révélatrice d'une intoxication aluminique par contamination de son dialysat secondaire à une panne de l'une des pompes du système d'osmose inverse du centre de dialyse. L'intoxication aluminique est devenue exceptionnelle de nos jours du fait de bonnes pratiques cliniques et d'un traitement d'eau adapté. Quel que soit le traitement, le pronostic de cette pathologie demeure sombre chez les patients dialysés et seule la transplantation rénale est en mesure d'améliorer le pronostic. Les sources majeures d'aluminium sont les bains de dialyse et, à un moindre degré, les médicaments aluminiques chélateurs du phosphate et les antiacides. Les cas d'intoxication aluminique les plus sévères s'observent généralement chez des patients dialysés lorsque la concentration en aluminium de l'eau de ville est élevée et que les systèmes de traitement de l'eau de dialyse sont inadaptés ou défectueux. En l'absence de biopsie osseuse, le diagnostic est confirmé par le dosage de l'aluminémie ou, mieux, après une perfusion dite test de mobilisation par la desferrioxamine. Le traitement est avant tout préventif. Il en va de la responsabilité des centres de dialyse de s'assurer que le traitement de l'eau permet de fournir un dialysat pauvre en aluminium. En cas de surcharge aluminique, les K/DOQI proposent un algorithme doses précis. Il est impératif de perfuser de faibles doses initialement de desferrioxamine en cas de concentration aluminique sérique supérieure à 200 µg/L afin de prévenir une mobilisation brutale d'aluminium et la survenue de lésions neurologiques irréversibles.

© 2017 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Keywords:

Aluminum intoxication

Chronic kidney disease

Encephalopathy

Hemodialysis

Seizures

Aluminum intoxication in chronic hemodialysis patients has virtually vanished over the last decade. Therefore, the diagnosis is rarely advocated at present. Aluminum intoxication in dialysis patients associates to different degrees with dialysis encephalopathy, bone disorders and microcytic anemia. We report here the observation of a patient receiving intermittent hemodialysis therapy who presented with acute encephalopathy. It turned out to be caused by aluminum intoxication secondary to a defect in

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : alexandre.seidowsky@ahparis.org (A. Seidowsky).

<https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.04.002>

1769-7255/© 2017 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

dialysis water treatment. Whatever the therapeutic approach, the prognosis of this dramatic complication in hemodialysis patients remains poor. In severe cases, only renal transplantation can be able to improve clinical outcome. Major sources of aluminum are tap water used for dialysis together with a defective water treatment system, and to a minor extent oral aluminum-containing phosphate binders and antacids. In the absence of a bone biopsy, the diagnosis can be made by measuring serum aluminum or better after a desferrioxamine test. Prevention of aluminum overload is of utmost importance. It is the responsibility of dialysis centers to provide aluminum-free water and dialysis fluid. In case of proven aluminum intoxication, the K/DOQI guidelines indicated how to best treat hemodialysis patients, based on long-term desferrioxamine infusions during the hemodialysis session. It is recommended to implement a stepwise increasing desferrioxamine dosage to prevent an acute decompensation with irreversible neurological lesions.

© 2017 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

C'est en 1921 que des signes de toxicité liés à l'aluminium chez l'homme sont décrits pour la première fois : un métallurgiste qui trempait des pièces métalliques chauffées au rouge dans un bain d'acide nitrique en utilisant un support en aluminium développe une encéphalopathie [1]. L'hémodialyse a été le premier exemple de pathologie humaine épidémique induite par une intoxication aluminique aiguë. Dans les années 1970, la communauté néphrologique fut alertée par la survenue, sous forme initialement sporadique, puis ultérieurement de mini-foyers épidémiques, d'une encéphalopathie à marche rapide chez des patients hémodialisés [2,3]. Cette encéphalopathie, faussement intitulée initialement « démence des dialysés », était en fait d'installation relativement brutale, marquée par une évolution inexorablement sévère et rapide vers le décès [4]. Il fallut plusieurs années de recherche et finalement les travaux princeps d'Alfrey et al. pour identifier que l'aluminium était la cause principale de cette encéphalopathie toxique [5].

Dans le même temps, plusieurs travaux confirmèrent la toxicité systémique de l'aluminium chez les patients dialysés, marquée principalement par des désordres osseux à caractère ostéomalacique sans déficit vitamérique D [6] et une anémie de type microcytaire sans carence martiale [7]. Le caractère aluminique de ce tableau d'encéphalopathie a été plutôt bien accueilli en Europe et les séries d'études épidémiologiques ont finalement permis de convaincre les plus sceptiques [8]. Il fut par la suite clairement établi que cette intoxication résultait d'une accumulation progressive d'aluminium chez les patients dialysés, principalement due à une exposition prolongée et répétée à des concentrations élevées de cet oligoélément dans le liquide de dialyse ou, de façon moins massive, par absorption digestive plus ou moins facilitée (hyperparathyroïdie, citrate) due aux chélateurs de phosphate à base d'aluminium, prescrits pour contrôler l'hyperphosphatémie [9]. Une fois ces causes identifiées, l'intoxication aluminique a pratiquement disparu du paysage néphrologique (dès le début des années 1990), du fait de la mise en place de systèmes de traitement d'eau efficaces comportant notamment des osmoseurs et de l'utilisation de chélateurs du phosphate sans aluminium [10].

Nous décrivons le cas d'un patient hémodialysé présentant une comitialité ayant fait découvrir une intoxication aluminique liée à une contamination du traitement d'eau et du dialysat.

2. Cas clinique

Un patient camerounais, âgé de 64 ans, présente pour antécédents principaux un diabète insulinorequérant compliqué d'une rétinopathie, une hypertension artérielle avec cardiomyopathie hypertrophique, une hépatite C non traitée (génotype 1a,

AOF3, PCR VHC : 6.8 log) et une insuffisance rénale chronique arrivée au stade terminal, traitée par hémodialyse sur un cathéter tunnélisé depuis 2008 au Cameroun. Une première crise convulsive tonicoclonique est survenue en fin de séance de dialyse en mars 2014, dans un contexte infectieux non documenté. Le cathéter a été enlevé et remplacé par une fistule prothétique. Un traitement par dépakine a été instauré.

En avril 2014, le patient est hospitalisé en France pour plusieurs épisodes de crises convulsives tonicocloniques généralisées survenant en fin de séance d'hémodialyse. L'examen clinique intercritique retrouve une conscience et une vigilance normales, il n'y a pas de fièvre ni de syndrome méningé. Devant un œdème de la face majoré en position antéfléchie, un scanner thoracique met en évidence une sténose serrée de la veine cave supérieure et une thrombose chronique du tronc veineux brachiocéphalique droit séquellaire du cathéter de dialyse. Un traitement par lévétiracétam est introduit, ainsi qu'une anticoagulation par antivitamine K (AVK) au long cours dans l'hypothèse de convulsions en rapport avec un syndrome cave supérieur.

En juillet 2015, il est de nouveau admis en hospitalisation pour récurrence de crise convulsive post-dialytique. L'examen neurologique intercritique met en évidence une diminution de la force musculaire prédominante aux membres supérieurs ainsi que des troubles de l'élocution et une répétition. L'électroencéphalogramme (EEG) post-critique retrouve un tracé très altéré avec des anomalies lentes, pointues, monomorphes, d'expression pratiquement permanente. Les anomalies se présentent sous l'aspect de pointes lentes ou d'ondes T triphasiques de topographie diffuse (Fig. 1). Un traitement par clobazam adapté à la fonction rénale est débuté.

L'examen Doppler des troncs vasculaires supra-aortiques est normal. Il n'y a pas d'explication métabolique à ces crises convulsives (glycémie, natrémie et magnésémie normales ; hypercalcémie modérée). La numération formule sanguine retrouve une anémie microcytaire sans carence martiale traitée par un agent stimulant l'érythropoïèse (darbépôïétine alpha 40 µg par 15 jours) (Tableau 1). Des scanners cérébraux injectés et des IRM cérébrales répétées mettent en évidence une dilatation ventriculaire bilatérale. Dans l'hypothèse d'une hydrocéphalie à pression normale, plusieurs ponctions lombaires évacuatrices sont réalisées, toutefois sans amélioration clinique franche. L'étude du liquide céphalorachidien ne retrouve pas d'argument pour une méningo-encéphalite (aspect limpide, couleur eau de roche, protéinorachie 0,31 g/L [N : 0,15 à 0,45], glycorachie 5,18 mmol/L [N : 2,22 à 3,89], leucocytes 1/mm³, hématies 3/mm³, culture stérile, protéine bêta amyloïde 615 pg/mL [N : 562 à 1018], protéine tau 416 pg/mL [N : 116 à 370], absence d'ADN de mycobactérie, de virus herpès simplex, de varicelle zona virus, de cytomégalovirus, absence de synthèse intrathécale d'immunoglobuline G, ou IgG [IgG 33,46 mg/L, albumine 192 mg/L,



Fig. 1. Tracé électroencéphalographique : tracé très altéré avec des anomalies lentes, pointues, monomorphes, d'expression pratiquement permanente.

Tableau 1

Paramètres biologiques (prélèvements sanguins avant séance de dialyse).

	Avril 2014	Juillet 2015	Août 2015
Glycémie (mmol/L)	7		
Créatininémie ($\mu\text{mol/L}$)	1250	1089	
Natrémie (mmol/L)	135	139	
Kaliémie (mmol/L)	6,2	4,8	
Calcémie (mmol/L)	2,47	2,91	2,28
Albuminémie (g/L)	31		37
Phosphatémie (mmol/L)	1,17	0,88	
Réserve alcaline sérique (mmol/L)	19		
Uricémie ($\mu\text{mol/L}$)			
PTH sérique (15–65 pg/mL)	186	200	202
Ammoniémie (16–60 $\mu\text{mol/L}$)			36
Aluminium sérique (normale < 10 $\mu\text{g/L}$)			245
25(OH)Vit D sérique (normale 30–80 ng/mL)	16	66	
Hémoglobine (g/dL)	12,2	10,7	10,8
Volume globulaire moyen (fL)	74	61	60
Ferritinémie (normale 30–400 ng/mL)	2913	805	
Fer sérique (normale 11–28 $\mu\text{mol/L}$)	23	13,3	
CRP sérique (normale < 1 mg/L)	< 1	< 1	
Cryoglobulinémie	Négative		
TSH sérique (normale 0,27–4,2 mUI/L)		1,98	

rapport IgG/albumine 17 %). Dans l'hypothèse d'une crise convulsive expliquée en partie par une hyperpression veineuse intracérébrale secondaire, une angioplastie et un stenting de la veine cave sont réalisés, permettant une régression partielle de la symptomatologie du syndrome cave supérieur, mais sans amélioration significative de l'examen neurologique. Dans l'hypothèse, d'une part, hépatique dans la survenue de l'encéphalopathie, un

traitement par lactulose est débuté, toutefois aucune amélioration significative n'est notée.

Une mesure de l'aluminium sérique est finalement réalisée et révèle une concentration de 245 $\mu\text{g/L}$ (normale < 10 $\mu\text{g/L}$). Un traitement par desferrioxamine à la posologie de 250 mg par semaine pendant 4 semaines avec séances d'hémodiafiltration à haut volume est débuté en raison de la gravité de l'état neurologique (état de mal épileptique réfractaire aux antiépileptiques). L'évolution est marquée par une amélioration initiale des symptômes neurologiques avec baisse de l'aluminémie. Après une interruption temporaire, la posologie de desferrioxamine est réduite à 200 mg par semaine en fin de séance de dialyse (Fig. 2). L'évolution est marquée, sur le plan neurologique, par l'apparition de troubles de la marche avec impotence fonctionnelle des membres inférieurs et ralentissement idéo-moteur, et sur le plan biologique par la correction de la microcytose et la baisse progressive de l'aluminémie, conduisant à l'arrêt des perfusions de desferrioxamine en février 2017.

Nous avons également réalisé un dosage de l'aluminémie chez un autre patient âgé de 75 ans, originaire du même centre de dialyse au Cameroun, présentant des symptômes de ralentissement psychomoteur. Le taux est également très élevé, à 261 $\mu\text{g/L}$. Le patient présente, en outre, une anémie avec un taux d'hémoglobine de 11,9 g/dL, à tendance microcytaire (VGM 83 fL). La calcémie est normale (2,53 mmol/L). La concentration de l'aluminium dans l'eau de ville dont les patients sont originaires est retrouvée supérieure à la normale : taux de 876 $\mu\text{g/L}$ (norme < 200 $\mu\text{g/L}$).

L'enquête menée à la recherche de l'origine de cette intoxication aluminique a permis de mettre en évidence que l'une des

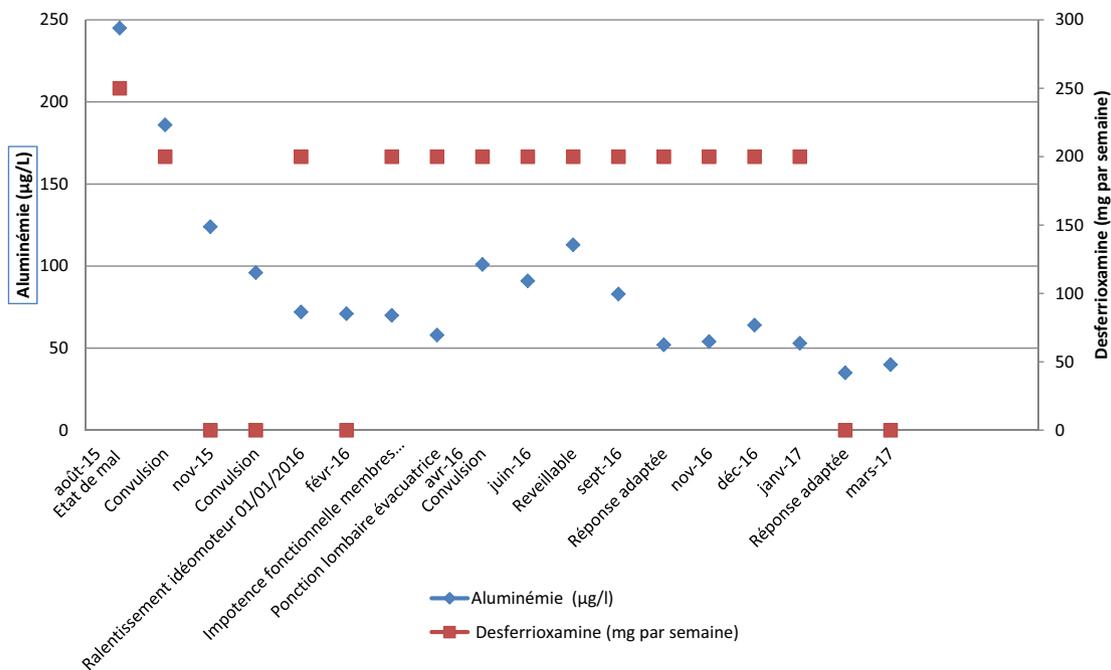


Fig. 2. Évolution de l'aluminémie en fonction du temps et du traitement par desferrioxamine.

pompes du système d'osmose inverse du centre de dialyse était en panne. De plus, il n'était pas réalisé de contrôle systématique du taux d'aluminium dans l'eau de dialysat à la sortie des osmoseurs. L'hypothèse d'une contamination des patients par le dialysat utilisé dans ce centre a conduit à sa fermeture temporaire.

3. Discussion

Notre cas clinique illustre bien la difficulté du diagnostic d'encéphalopathie par intoxication aluminique à l'heure actuelle. L'encéphalopathie aluminique des patients insuffisants rénaux chroniques, dialysés ou non, est une complication auparavant bien connue mais devenue si exceptionnelle que le clinicien n'y pense pas de prime abord devant des manifestations cliniques banales, comme des crises comitiales dans le cas particulier ici décrit. À l'origine de ce tableau clinique : l'apport massif en aluminium par l'eau de dialyse, et, à un moindre degré, l'aluminium absorbé par l'intestin après relargage par les gels ou sels d'alumine prescrits chez les patients urémiques pour contrôler l'hyperphosphatémie et prévenir ou traiter les calcifications des tissus mous [11–13].

Il est cependant important que les jeunes néphrologues, qui n'ont pas été confrontés à cette pathologie, demeurent vigilants et évoquent ce diagnostic dans certaines circonstances. Il nous a paru utile, à titre éducatif, de rapporter ce cas clinique et de refaire un point d'actualité sur l'intoxication aluminique chez les patients dialysés.

3.1. Sources de l'aluminium

L'eau de ville (qui alimente les centres de dialyse) peut contenir des concentrations relativement importantes d'aluminium, très variables d'une région géographique à une autre, voire d'une saison à une autre. Elles sont considérées comme inoffensives pour la population générale à fonction rénale normale, mais potentiellement extrêmement toxiques, même à doses infinitésimales, pour les patients hémodialysés. En effet, le sang de ces derniers est exposé directement, à travers la membrane de dialyse, à de grandes quantités de liquide pendant les séances d'épuration extrarénale. Or, ils sont incapables d'éliminer l'aluminium apporté de façon

itérative par diffusion à travers les membranes de dialyse, la voie urinaire étant la principale voie d'excrétion de l'aluminium entré dans l'organisme (83 %). Il existe une forte corrélation entre les moyennes annuelles des concentrations en aluminium des liquides de dialyse et celles sériques des patients dialysés. Ces dernières se normalisent lorsque les teneurs dans l'eau ne dépassent pas 4 µg/L [11].

Les formes symptomatiques ont pratiquement disparu. En effet, les centrales de traitement d'eau modernes comportant un ou plusieurs modules d'osmose inverse produisent un dialysat totalement dépourvu d'aluminium et les chélateurs digestifs du phosphate à base d'aluminium ne sont plus guère utilisés. Malgré l'amélioration des techniques de purification de l'eau de dialyse, plusieurs cas d'intoxication aluminique ont été rapportés dans la littérature par la suite. Parfois, il existe quelques cas groupés d'intoxication aluminique chez des patients dialysant dans le même centre, comme chez nos deux patients. Ces cas isolés sont généralement dus à une forte élévation de la teneur en aluminium dans l'eau de ville qui alimente la centrale d'épuration du centre de dialyse, et le plus souvent en association avec un défaut et/ou une panne dans le système de purification et/ou de distribution de l'eau [12,13]. Cela a en effet été mis en évidence dans le centre de dialyse de nos patients. Par exemple, en 2007, les cas de 10 patients hémodialysés ayant des concentrations aluminiques sériques élevées ont été rapportés aux États-Unis [13], par contamination du dialysat, du fait d'une pompe à tambours défectueuse. En 2001, 27 patients dialysés sur l'île de Curaçao ont été exposés à des taux toxiques d'aluminium suite à une modification de la canalisation de distribution d'eau. Dix de ces patients sont morts suite à cette exposition [14].

L'aluminium contenu dans les chélateurs de phosphate aluminiques et certains antiacides étaient une source historique non négligeable d'aluminium chez les patients insuffisants rénaux chroniques [15]. Ces médicaments ne sont plus guère utilisés en Europe. Seulement quelques séries de cas sont rapportés dans la littérature, dans des pays où les contraintes économiques ne permettent pas d'éviter la prescription de ces molécules [16,17]. Une intoxication aluminique sévère est rare chez les patients non dialysés. Elle peut notamment s'observer chez

des patients ingérant de fortes doses d'aluminium en présence de citrate [18,19], qui augmente l'absorption intestinale de l'aluminium ou en présence d'une hyperparathyroïdie floride [20].

Bien qu'une mesure d'aluminémie soit recommandée par les K/DOQI de manière annuelle, voire trimestrielle chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique et recevant des médicaments contenant de l'aluminium [21], celle-ci n'est pas réalisée en pratique courante chez les patients dialysés en raison de la faible prévalence de cette intoxication à l'heure actuelle. Il est cependant important de pratiquer cette détermination chez les patients hémodialysés dans un centre où la centrale de traitement d'eau peut dysfonctionner ou dans des régions où l'eau de ville contient de fortes teneurs en aluminium (source d'eau provenant d'une région argileuse ou clarification de l'eau de ville réalisée par floculation à partir de sels d'aluminium), ainsi que chez les patients recevant des chélateurs aluminiques du phosphate, notamment en cas de symptômes neurologiques inexplicables.

3.2. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques peuvent être aiguës ou chroniques suivant l'importance et la durée de l'exposition. Les manifestations chroniques peuvent faire suite à l'exposition à des concentrations plus faibles pendant plusieurs mois ou années.

L'encéphalopathie aluminique des dialysés ne présente pas de caractéristiques cliniques spécifiques qui la distinguent d'autres types d'encéphalopathie induits par d'autres toxiques. Les symptômes peuvent s'aggraver après les séances de dialyse et évoluer progressivement avec le temps jusqu'au stade de démence ou au décès. Malgré le faible passage de la barrière hémato-encéphalique, la neurotoxicité de l'aluminium est nette, en particulier chez les personnes hémodialysées. Il existe toutefois une discordance entre une symptomatologie clinique marquée et les lésions cérébrales minimales à l'examen macroscopique. En effet, le plus souvent, on n'observe qu'une atrophie cérébrale faible et une gliose non spécifique avec accumulation de lipofuscine et perte de cellules de Purkinje dans le cervelet [22]. Par ailleurs, certaines observations toxicologiques et pathologiques faites chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer ont mis en évidence une corrélation anatomique entre les régions du cortex cérébral à forte teneur en aluminium et la présence de dégénérescences neurofibrillaires, suggérant que l'aluminium puisse être associé au mécanisme dégénératif conduisant à la démence [23].

Le degré d'accumulation de l'aluminium dans l'organisme est fonction de la durée de la dialyse, suggérant que le risque est lié à la dose cumulée d'aluminium reçue tout au long du traitement [24].

Il pourrait exister un seuil d'exposition en-deçà duquel le risque d'encéphalopathie est négligeable. Les études publiées permettent de proposer un seuil autour d'une dose cumulée de 3–4 g d'aluminium par voie parentérale, avec cependant des variations liées à des susceptibilités individuelles. Il est possible que le maintien d'une diurèse résiduelle puisse protéger les patients dialysés de l'encéphalopathie. Il est à noter que les concentrations en aluminium retrouvées dans le sang circulant des sujets ayant souffert d'une telle encéphalopathie étaient généralement supérieures à 100–200 µg/L, alors que chez les sujets dialysés indemnes d'encéphalopathie, elles se situaient aux alentours de 30–40 µg/L (ces concentrations sont généralement inférieures à 10 µg/L chez le sujet sain non traité) [24].

Des douleurs musculaires et osseuses ainsi qu'une fatigabilité musculaire proximale sont également décrites [25]. Actuellement exceptionnelle, l'intoxication aluminique était la cause la plus fréquente d'ostéomalacie chez les patients insuffisants rénaux chroniques il y a 30 à 40 ans. L'effet toxique de l'aluminium sur l'os pourrait se manifester selon deux mécanismes :

- le premier pourrait correspondre à une action directe sur la minéralisation osseuse. L'aluminium se dépose au niveau du front de minéralisation, à la jonction de l'os calcifié et non calcifié, et peut alors, en constituant un obstacle physicochimique au dépôt de calcium, entraver le processus de minéralisation, se compliquant alors fréquemment d'hypercalcémie. L'aluminium cause ainsi un défaut de minéralisation, augmente la synthèse de matrice par les ostéoblastes et inhibe la différenciation ostéoblastique de même que les fonctions ostéoclastiques [26] ;
- le deuxième mécanisme pourrait correspondre à une action indirecte, par interférence avec l'action de l'hormone parathyroïdienne (PTH). L'aluminium peut réduire les taux de PTH sérique en agissant directement sur sa synthèse (réduction des ARN messagers) ou sa sécrétion, ou encore indirectement en augmentant les taux de calcium sérique, ce qui a pour effet de réduire l'activité parathyroïdienne et donc les indices de formation et de résorption osseuses. L'hyperparathyroïdie est en quelque sorte protectrice de l'ostéomalacie aluminique via l'augmentation du turnover osseux [27], mais elle majore aussi l'absorption intestinale d'aluminium.

Une anémie microcytaire est souvent associée, comme observée chez notre patient. Elle se corrige lorsque l'exposition est interrompue et que l'aluminémie diminue. Elle précède même la symptomatologie neurologique et osseuse [7,28]. Fait caractéristique, cette microcytose n'est pas associée à une carence martiale ou une hémoglobinopathie.

Le diagnostic de certitude est confirmé en mettant en évidence des dépôts d'aluminium marqués à la biopsie osseuse. Toutefois, elle est rarement réalisée en pratique courante du fait de l'absence d'expertise autant pour la réaliser que pour l'interpréter. La maladie osseuse due à l'aluminium est définie comme la présence de taches d'aluminium sur au moins 25 % de la surface osseuse associée à un faible niveau de reconstruction osseuse ($< 108 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2/\text{j}$) ou dans la fourchette basse de la normalité ($108 \text{ à } 250 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2/\text{j}$), mesurée par histomorphométrie [29].

En l'absence de biopsie osseuse, le diagnostic est obtenu par le dosage de l'aluminémie et chez les patients ayant un taux de 20 à 60 µg/L après perfusion de desferrioxamine. Le test est considéré positif en cas d'élévation de plus de 50 µg/L de la concentration d'aluminium sérique. Ce test a l'intérêt d'apprécier plus justement la concentration intracellulaire d'aluminium [30,31].

3.3. Traitement

La mesure la plus importante est la prévention. Il en va de la responsabilité des centres de dialyse de s'assurer que le traitement de l'eau permet de fournir un dialysat pauvre en aluminium [32]. L'étude d'échantillons issus de 5 centres de dialyse iraniens a récemment montré des taux anormalement élevés d'aluminium dans le liquide de dialyse [33]. De tels manquements aux normes de qualité du traitement de l'eau utilisée pour l'hémodialyse peuvent être à l'origine de conséquences catastrophiques. Le monitoring et contrôle des dialysats sont des mesures de santé publique essentielles pour assurer la sécurité des patients. La concentration qu'il conviendrait de ne pas dépasser dans l'eau utilisée pour la dialyse pour éviter une augmentation de la concentration d'aluminium sérique et donc de « surexposition » en aluminium des patients doit être inférieure à 4 µg/L selon Fernandez-Martin et al. [11]. Ces valeurs sont nettement inférieures à celles préconisées à l'heure actuelle par la réglementation européenne : une concentration maximale admissible dans l'eau pour dilution des solutions concentrées pour l'hémodialyse a été fixée à 30 µg/L (depuis juin 1985), puis abaissée en 1992 à 10 µg/L (norme 1167 de la pharmacopée européenne 01/2002). L'ensemble

de ces mesures a permis de réduire drastiquement les cas d'intoxication aluminique [34] : depuis 2003, la fréquence d'une aluminémie supérieure à la normale des patients dialysés est de l'ordre de 0,5 à 0,8 % [35].

Avec l'évolution de la réglementation, les concentrations sériques en aluminium des patients dialysés ont baissé, mais restent toutefois supérieures aux concentrations sériques rencontrées en population générale. Il est couramment conseillé de veiller à ce que l'aluminémie ne dépasse pas 40 à 50 µg/L. Si elle s'élève au-delà de ce seuil, les patients doivent être traités par desferrioxamine afin d'essayer de mobiliser l'aluminium accumulé dans les tissus et d'éliminer le complexe desferrioxamine-aluminium par la dialyse. Le traitement curatif est détaillé dans les K/DOQI suivant la sévérité clinique et le niveau d'aluminémie [21]. Les patients symptomatiques ayant une concentration d'aluminium entre 20 et 200 µg/L et dont la concentration s'élève de 50 à 299 µg/L après test à la desferrioxamine doivent recevoir 5 mg/kg de desferrioxamine par semaine pendant 8 semaines. Il n'y a pas eu d'essai contrôlé randomisé, toutefois quelques séries de cas ont montré une diminution des symptômes, notamment des douleurs osseuses, et une amélioration de la faiblesse musculaire, des symptômes et signes neurologiques et de l'anémie microcytaire [34–41].

La desferrioxamine est généralement perfusée sur la dernière heure de dialyse. Toutefois, s'il existe des effets secondaires comme des nausées, myalgies, prurit, hypotension, ou altérations de l'état neurologique, la desferrioxamine doit être perfusée sur une durée d'une heure et ce, 5 heures avant la séance d'hémodiafiltration. Cette stratégie est censée minimiser l'induction de fortes concentrations du complexe desferrioxamine-aluminium, présumées potentiellement toxiques [42]. Après 8 perfusions, si le test à la desferrioxamine est toujours positif, un nouveau cycle de huit semaines doit être prescrit jusqu'à diminution de l'aluminémie à moins de 50 µg/L.

Les patients symptomatiques ayant une concentration d'aluminium entre 20 et 200 µg/L et dont la concentration s'élève à plus de 299 µg/L après test à la desferrioxamine doivent recevoir 5 mg/kg de desferrioxamine par semaine pendant 4 mois. De même, la desferrioxamine doit être perfusée sur une heure, mais 5 heures avant la séance d'hémodiafiltration.

Les patients ayant une concentration sérique > 200 µg/L ne doivent pas recevoir de perfusion de desferrioxamine dans un premier temps. En effet, celle-ci causerait une forte mobilisation de l'aluminium tissulaire, augmentant transitoirement le taux d'aluminium dans le liquide céphalorachidien avec risque de toxicité neurologique aiguë [43–45].

En plus d'une éventuelle neurotoxicité, la desferrioxamine peut aussi se compliquer de nausées, prurit, myalgies, hypotensions et parfois de réactions anaphylactoïdes. À noter que le traitement par desferrioxamine doit être surveillé de près car il réduit les défenses immunitaires et peut exposer les patients à des complications graves (mucormycose, tuberculose) [46].

Chez notre patient, le diagnostic a été relativement tardif, probablement parce que l'intoxication aluminique est devenue rare. La gravité de l'encéphalopathie aiguë initiale et la découverte d'une aluminémie > 200 µg/L ont conduit à administrer la desferrioxamine à la posologie initiale de 250 mg par semaine, associée à des séances d'hémodiafiltration pendant 4 semaines. L'évolution a été marquée par une amélioration transitoire de la symptomatologie ayant conduit à en réduire la posologie à 200 mg par semaine. On a constaté une amélioration clinique lentement progressive parallèlement à la baisse de l'aluminémie. Il est probable que les techniques d'épuration actuelles à haut volume permettent une meilleure épuration et une meilleure tolérance de l'aluminium mobilisé par la desferrioxamine. Les K/DOQI offrent des recommandations thérapeutiques précises et louables, qui

peuvent être adaptées au cas par cas, et cette observation illustre le fait que même au-delà de la limite des 200 µg/L on peut obtenir un résultat favorable avec un traitement par desferrioxamine, en association avec une hémodiafiltration très performante permettant d'épurer plus efficacement les complexes aluminium-desferrioxamine.

4. Conclusions

Les complications graves résultant de l'accumulation d'aluminium sont décrites de longue date chez des patients exposés à un dialysat riche en aluminium ou, à un degré moindre, à des chélateurs aluminiques de phosphate. L'intoxication aluminique est devenue extrêmement rare dans les pays développés grâce à l'installation de centrales d'épuration d'eau modernes et du quasi-abandon des chélateurs aluminiques de phosphate. Chez les patients hémodialysés, le suivi des recommandations actuelles de la pharmacopée européenne paraît efficace pour prévenir la survenue d'encéphalopathie et de fractures liées à l'ostéopathie aluminique. Ce diagnostic doit être évoqué chez un patient insuffisant rénal chronique, en particulier s'il est traité par hémodialyse et présente des douleurs musculaires et/ou osseuses, une anémie microcytaire, une hypercalcémie et des signes neurologiques inexplicables. Les symptômes peuvent apparaître dès une élévation de la concentration d'aluminium sérique au-dessus de 20 µg/L. Le diagnostic repose non seulement sur la concentration d'aluminium sérique, mais également sur l'ensemble des symptômes. L'identification de la porte d'entrée et l'initiation précoce du traitement par desferrioxamine sont d'une importance capitale. Quant à l'administration optimale de ce complexant, il faut suivre les recommandations K/DOQI, avec un algorithme thérapeutique précis. Il faut éviter de perfuser de la desferrioxamine en cas de concentration aluminique sérique supérieure à 200 µg/L afin de ne pas induire de lésions neurologiques irréversibles. Dans tous les cas, il est nécessaire de perfectionner le traitement de l'eau de dialyse dans un premier temps, puis d'avoir recours à la desferrioxamine seulement dans un deuxième temps.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Spofforth J. Case of aluminium poisoning. *Lancet* 1921;2:1301.
- [2] Elliott HL, Dryburgh F, Fell GS, Sabet S, Macdougall AI. Aluminium toxicity during regular haemodialysis. *Br Med J* 1978;1:1101–3.
- [3] Alfrey AC, Mishell JM, Burks J, Contiguglia SR, Rudolph H, Lewin E, et al. Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1972;18:257–61 [266–7].
- [4] Flendrig JA, Krus H, Das HA. Letter: aluminum and dialysis dementia. *Lancet* 1976;1:1235.
- [5] Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 1976;294:184–8.
- [6] Drüeke T. Dialysis osteomalacia and aluminum intoxication. *Nephron* 1980;26:207–10.
- [7] Short AI, Winney RJ, Robson JS. Reversible microcytic hypochromic anaemia in dialysis patients due to aluminium intoxication. *Proc Eur Dial Transpl Assoc* 1980;17:226–33.
- [8] Parkinson IS, Ward MK, Feest TG, Fawcett RW, Kerr DN. Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy. An epidemiological survey. *Lancet* 1979;1:406–9.
- [9] Wills MR, Savory J. Aluminum and chronic renal failure: sources, absorption, transport, and toxicity. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1989;27:59–107.
- [10] Graf H, Stummvoll HK, Meisinger V, Kovarik J, Wolf A, Pinggera WF. Aluminum removal by hemodialysis. *Kidney Int* 1981;19:587–92.
- [11] Fernández-Martín JL, Canteros A, Serrano M, González-Carcedo A, Díaz-Corte C, Cannata Andía JB. Prevention of aluminium exposure through dialysis fluids. Analysis of changes in the last 8 years. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl. 3):78–81.

- [12] Centers for disease control and prevention (CDC). Elevated serum aluminum levels in hemodialysis patients associated with use of electric pumps – Wyoming, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:689–91.
- [13] Burwen DR, Olsen SM, Bland LA, Arduino MJ, Reid MH, Jarvis WR. Epidemic aluminum intoxication in hemodialysis patients traced to use of an aluminum pump. *Kidney Int* 1995;48:469–74.
- [14] Berend K, van der Voet G, Boer WH. Acute aluminum encephalopathy in a dialysis center caused by a cement mortar water distribution pipe. *Kidney Int* 2001;59:746–53.
- [15] Salusky IB, Foley J, Nelson P, Goodman WG. Aluminum accumulation during treatment with aluminum hydroxide and dialysis in children and young adults with chronic renal disease. *N Engl J Med* 1991;324:527–31.
- [16] Edalat-Nejad M, Ghasemikhah R, Delavar M. Aluminum overload: still as a source of concern in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2014;25:412–4.
- [17] Bakir AA, Hryhorczuk DO, Berman E, Dunea G. Acute fatal hyperaluminemic encephalopathy in undialyzed and recently dialyzed uremic patients. *ASAIO Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1986;32:171–6.
- [18] Molitoris BA, Froment DH, Mackenzie TA, Huffer WH, Alfrey AC. Citrate: a major factor in the toxicity of orally administered aluminum compounds. *Kidney Int* 1989;36:949–53.
- [19] Bakir AA, Hryhorczuk DO, Ahmed S, Hessel SM, Levy PS, Spengler R, et al. Hyperaluminemia in renal failure: the influence of age and citrate intake. *Clin Nephrol* 1989;31:40–4.
- [20] Mayor GH, Keiser JA, Makdani D, Ku PK. Aluminum absorption and distribution: effect of parathyroid hormone. *Science* 1977;197:1187–9.
- [21] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1–201.
- [22] Parkinson IS, Ward MK, Kerr DN. Dialysis encephalopathy, bone disease and anaemia: the aluminum intoxication syndrome during regular haemodialysis. *J Clin Pathol* 1981;34:1285–94.
- [23] Crapper DR, Krishnan SS, Quittkat S. Aluminium, neurofibrillary degeneration and Alzheimer's disease. *Brain J Neurol* 1976;99:67–80.
- [24] Schreeder MT, Favero MS, Hughes JR, Petersen NJ, Bennett PH, Maynard JE. Dialysis encephalopathy and aluminum exposure: an epidemiologic analysis. *J Chronic Dis* 1983;36:581–93.
- [25] Netter P, Kessler M, Burnel D, Hutin MF, Delones S, Benoit J, et al. Aluminum in the joint tissues of chronic renal failure patients treated with regular hemodialysis and aluminum compounds. *J Rheumatol* 1984;11:66–70.
- [26] Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995;333:166–74.
- [27] Slatopolsky E. The interaction of parathyroid hormone and aluminum in renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1987;31:842–54.
- [28] Touam M, Martinez F, Lacour B, Bourdon R, Zingraff J, Di Giulio S, et al. Aluminium-induced, reversible microcytic anemia in chronic renal failure: clinical and experimental studies. *Clin Nephrol* 1983;19:295–8.
- [29] Kausz AT, Antonsen JE, Hercz G, Pei Y, Weiss NS, Emerson S, et al. Screening plasma aluminum levels in relation to aluminum bone disease among asymptomatic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;34:688–93.
- [30] McCarthy JT, Milliner DS, Johnson WJ. Clinical experience with desferrioxamine in dialysis patients with aluminium toxicity. *Q J Med* 1990;74:257–76.
- [31] Milliner DS, Nebeker HG, Ott SM, Andress DL, Sherrard DJ, Alfrey AC, et al. Use of the deferoxamine infusion test in the diagnosis of aluminum-related osteodystrophy. *Ann Intern Med* 1984;101:775–9.
- [32] D'Haese PC, Clement JP, Elseviers MM, Lamberts LV, Van de Vyver FL, Visser WJ, et al. Value of serum aluminium monitoring in dialysis patients: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:45–53.
- [33] Shahryari A, Nikaeen M, Hatamzadeh M, Vahid Dastjerdi M, Hassanzadeh A. Evaluation of bacteriological and chemical quality of dialysis water and fluid in Isfahan. Central Iran. *Iran J Public Health* 2016;45:650–6.
- [34] Jaffe JA, Liftman C, Glickman JD. Frequency of elevated serum aluminum levels in adult dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:316–9.
- [35] Sandhu G, Djebali D, Bansal A, Chan G, Smith SD. Serum concentrations of aluminum in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011;57:523–5.
- [36] Hood SA, Clark WF, Hodsmann AB, Bolton CF, Cordy PE, Anderson C, et al. Successful treatment of dialysis osteomalacia and dementia, using desferrioxamine infusions and oral 1-alpha hydroxycholecalciferol. *Am J Nephrol* 1984;4:369–74.
- [37] Ott SM, Andress DL, Nebeker HG, Milliner DS, Maloney NA, Coburn JW, et al. Changes in bone histology after treatment with desferrioxamine. *Kidney Int Suppl* 1986;18:S108–13.
- [38] Felsenfeld AJ, Rodriguez M, Coleman M, Ross D, Llach F. Desferrioxamine therapy in hemodialysis patients with aluminum-associated bone disease. *Kidney Int* 1989;35:1371–8.
- [39] Ackrill P, Ralston AJ, Day JP, Hodge KC. Successful removal of aluminium from patient with dialysis encephalopathy. *Lancet* 1980;2:692–3.
- [40] Ackrill P, Ralston AJ, Day JP. Role of desferrioxamine in the treatment of dialysis encephalopathy. *Kidney Int Suppl* 1986;18:S104–7.
- [41] Milne FJ, Sharf B, Bell P, Meyers AM. The effect of low aluminum water and desferrioxamine on the outcome of dialysis encephalopathy. *Clin Nephrol* 1983;20:202–7.
- [42] Molitoris BA, Alfrey AC, Alfrey PS, Miller NL. Rapid removal of DFO-chelated aluminum during hemodialysis using polysulfone dialyzers. *Kidney Int* 1988;34:98–101.
- [43] Sherrard DJ, Walker JV, Boykin JL. Precipitation of dialysis dementia by deferoxamine treatment of aluminum-related bone disease. *Am J Kidney Dis* 1988;12:126–30.
- [44] McCauley J, Sorkin MI. Exacerbation of aluminium encephalopathy after treatment with desferrioxamine. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:110–4.
- [45] Ellenberg R, King AL, Sica DA, Posner M, Savory J. Cerebrospinal fluid aluminum levels following deferoxamine. *Am J Kidney Dis* 1990;16:157–9.
- [46] Goodill JJ, Abuelo JG. Mucormycosis – a new risk of deferoxamine therapy in dialysis patients with aluminum or iron overload? *N Engl J Med* 1987;317:54.