

Fer, stress oxydant et infections en hémodialyse

B. Hoen¹ et M. Kessler²

¹Service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Saint-Jacques, Besançon;

²Service de néphrologie, Hôpitaux de Brabois, Vandœuvre

Les infections bactériennes constituent, après les complications cardiovasculaires, la deuxième cause de morbidité et mortalité chez les patients en hémodialyse chronique. Les facteurs de risque d'infection bactérienne chez l'hémodialysé ont été identifiés au cours de ces dernières années. Il s'agit principalement de l'immunodépression humorale et cellulaire induite soit par l'insuffisance rénale chronique soit par des facteurs surajoutés, en particulier iatrogéniques, de l'utilisation de cathéters de dialyse de longue durée, des antécédents personnels d'infection bactérienne, de la surcharge en fer enfin.

L'objectif de cet éditorial est de passer en revue les données acquises au cours de ces dernières années sur les relations entre fer, surcharge en fer, stress oxydant et risque infectieux chez l'hémodialysé.

Le rôle essentiel du fer dans le métabolisme bactérien est connu depuis longtemps. On a montré *in vitro* que la déplétion en fer d'un milieu de culture entraîne une inhibition de la croissance bactérienne tandis qu'au contraire l'apport de fer la stimule. Or les bactéries sont incapables de transporter une quantité de fer suffisante à leur développement et à leur reproduction lorsqu'elles contaminent un nouvel hôte ou lorsqu'elles sont dans un environnement inerte. Elles doivent donc développer des mécanismes de captation du fer pour survivre. Il s'agit principalement de la synthèse de récepteurs de la transferrine ou de la lactoferrine, de l'utilisation du fer contenu dans les produits de dégradation de l'hémoglobine, de l'élaboration de sidérophores et enfin de l'utilisation de sidérophores élaborés par d'autres bactéries.

De leur côté, les vertébrés doivent également développer des systèmes efficaces de captation du fer, d'une part pour assurer leur propre accès au fer tout aussi indispensable à leur métabolisme et d'autre part pour priver en fer les envahisseurs microbiens potentiels. Il existe une véritable compétition entre les bactéries et leurs hôtes en matière de captation du fer. L'hôte peut ainsi développer à cet effet trois grands types de stratégies: la synthèse de protéines liant le fer, la réponse hypoferrémique, réponse d'urgence de l'hôte à une agression bactérienne médiée par les macrophages, et la déplétion en fer intracellulaire, également médiée par l'activation des macrophages et la production d'Interféron- γ .

Deux exemples classiques illustrent le rôle central joué par le fer dans la survenue d'infections bactériennes. On explique en grande partie que le nourrisson nourri par lait maternel développe moins d'infections bactériennes que le nourrisson nourri par lait artificiel maternisé par le fait que le lait maternel est pauvre en fer libre mais riche en lactoferrine tandis que le lait maternisé, pour pouvoir apporter une quantité identique de fer est supplémenté en fer libre tandis qu'il est dépourvu de lactoferrine. Dans un tout autre domaine, on explique également la survenue de péritonites bactériennes spontanées chez le cirrho-

tique par le fait que les cirrhotiques ont une surcharge systémique en fer parfois considérable tandis que le liquide d'ascite est dépourvu de protéines capables de capter le fer (lactoferrine et transferrine).

La responsabilité de la surcharge en fer dans la survenue d'infections bactériennes, qu'elles soient ou non bactériémiques, a été démontrée par plusieurs études cliniques, réalisées à une époque où – avant l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante – la prévalence de la surcharge en fer des patients hémodialysés était très élevée.¹⁻⁴

En 1990, Boelaert et coll. ont apporté une démonstration supplémentaire que la surcharge en fer augmente le risque d'infection bactérienne chez l'hémodialysé.⁵ Dans cette étude prospective sur deux ans de 258 patients hémodialysés, ils ont calculé l'incidence des bactériémies en fonction de leur niveau de ferritinémie. Ce niveau de ferritinémie était parfaitement corrélé avec le nombre de poches de sang transfusé chez ces patients, confortant ce paramètre comme un bon marqueur de la surcharge en fer d'origine transfusionnelle. L'incidence des épisodes de bactériémies était trois fois plus élevée chez les patients dont la ferritinémie était supérieure à 1000 $\mu\text{g/l}$ et cette association était indépendante de l'âge du patient et de l'ancienneté de l'hémodialyse.

Outre le fait que la surcharge en fer peut intervenir comme un facteur de croissance pour différents agents microbiens, elle semble également jouer un rôle délétère sur les fonctions des cellules phagocytaires et des lymphocytes T. Ceci a été bien démontré expérimentalement par Mencacci et coll.⁶ Boelaert et coll. en ont également fait la démonstration dans une étude prospective chez huit patients hémodialysés. Ils ont étudié la phagocytose et la bactéricidie des polynucléaires de ces huit patients avant et six mois après l'administration d'érythropoïétine. A l'entrée dans l'étude, les patients étaient surchargés en fer (ferritinémie moyenne 1860 $\mu\text{g/l}$). Après six mois d'érythropoïétine, la ferritinémie moyenne avait significativement baissé (958 $\mu\text{g/l}$) et l'index de phagocytose, le taux et la vitesse de bactéricidie des polynucléaires avaient significativement augmenté.⁷

Au cours des années 1990, le profil des patients hémodialysés a radicalement changé au regard de la surcharge en fer. Sous l'action de l'administration d'érythropoïétine recombinante, les réserves de fer ont été mobilisées et les patients, de surchargés en fer sont devenus carencés en fer au point de devoir être supplémentés en fer, essentiellement par voie intraveineuse, pour optimiser l'efficacité de l'érythropoïétine. Dès le milieu des années 1990, la surcharge en fer a presque complètement disparu chez les patients hémodialysés et ne constitue plus un facteur de risque d'infections bactériennes. Dans l'étude EPIBACDIAL réalisée au milieu des années 1990,⁸ les facteurs de risque de bactériémie chez l'hémodialysé étaient au nombre de quatre: 1) la nature de l'accès vasculaire (cathéter versus fistule: risque relatif = 7,6);

2) les antécédents de bactériémie (≥ 2 versus 0 : risque relatif = 7,3); 3) un traitement immunosuppresseur en cours (oui versus non : risque relatif = 3) et 4) le taux d'hémoglobine corpusculaire (par ingrément d'1 g/dl : risque relatif = 0,7). Dans cette étude, il n'y avait plus que 5% des patients dont le niveau de ferritinémie était supérieur à 1000 $\mu\text{g/l}$.

A la fin des années 1990, la nécessité de devoir administrer, le plus souvent par voie intraveineuse, des quantités parfois considérables de fer, a soulevé la question de l'innocuité de cette pratique, notamment en terme de risque infectieux. Dans deux communications à l'ASN, en 1997 et 1998, Collins et coll., en évaluant rétrospectivement les dossiers de plusieurs dizaines de milliers de patients hémodialysés aux Etats-Unis, ont suggéré que l'administration intraveineuse de fer à forte dose et à fréquence élevée, pouvait être associée à une majoration du risque de bactériémie et de décès.^{9,10} Ces résultats n'ont cependant pas été publiés à ce jour. Dans notre étude EPIBACDIAL, la fréquence de la supplémentation en fer au cours des six mois précédant l'inclusion dans l'étude n'était pas différente chez les patients ayant présenté un épisode bactériémique et chez ceux qui n'en avaient pas présenté.⁸ Nous avons donc revu la base de données constituée à l'occasion de cette étude pour étudier plus précisément la quantité et la voie d'administration de fer chez les patients inclus dans cette étude. En analyse multivariée, ni l'administration intraveineuse de fer, ni la quantité hebdomadaire de fer administrée dans le sous-groupe des patients traités par fer intraveineux n'ont été identifiées comme des facteurs de risque de bactériémie. Chez les patients bactériémiques, le fer n'était pas administré plus souvent par voie intraveineuse que chez les patients non bactériémiques. Nous avons par contre retrouvé que chez les patients traités par fer intraveineux, la fréquence et la quantité de fer étaient significativement plus élevées chez les patients bactériémiques que chez les patients non bactériémiques.¹¹ Cependant, ni les résultats de Collins et coll. ni nos récents résultats ne mettent en évidence une relation causale entre l'administration intraveineuse à forte dose et à fréquence élevée de fer et la survenue d'un épisode bactériémique. On peut même envisager que l'administration intraveineuse de fer ne soit qu'un facteur de confusion renvoyant en fait au niveau plus profond d'anémie de ces patients, qui de ce fait nécessitent des apports de fer plus élevés. Et nous avons effectivement démontré dans l'étude EPIBACDIAL que la sévérité de l'anémie augmentait le risque de survenue d'épisodes bactériémiques.⁸

Comment faire la synthèse de toutes ces données et les traduire dans la pratique quotidienne de la correction de la carence martiale des patients hémodialysés? On peut sûrement accepter comme un fait établi que la surcharge en fer constitue un réel facteur de risque d'infections bactériennes et bactériémiques chez les patients hémodialysés. De même que la surcharge en fer augmente le risque infectieux d'une part comme facteur de promotion de la croissance bactérienne et d'autre part par l'altération des fonctions des polynucléaires qu'elle entraîne, la correction de cette surcharge en fer par l'érythropoïétine recombinante a permis d'une part de diminuer la surcharge en fer et d'autre part d'améliorer les fonctions des polynucléaires. La carence en fer induite par le traitement par érythropoïétine nécessite de supplé-menter les patients en fer, en recourant préférentiellement à la voie intraveineuse, plus efficace et mieux supportée. Le risque d'infections bactériémiques lié à l'administration de fer intraveineuse semble inexistant^{11,12} mais il paraît néanmoins prudent de

ne pas administrer de fer intraveineux en l'absence de carence martiale et d'arrêter ou de diminuer les apports de fer lorsque la ferritinémie atteint et *a fortiori* dépasse 500 μg .

Adresse de correspondance :

Pr Bruno Hoen
Service de maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Saint-Jacques
F-25030 Besançon Cedex
E-mail : bruno.hoen@ufc-chu.univ-fcomte.fr



Références

1. Kessler M, Hoen B, Mayeux D, Hestin D, Fontenaille C. Bacteremia in patients on chronic hemodialysis. A multicenter prospective survey. *Nephron* 1993; 64: 95-100.
2. Hoen B, Kessler M, Hestin D, Mayeux D. Risk factors for bacterial infections in chronic haemodialysis adult patients: A multicentre prospective survey. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 1: 377-81.
3. Seifert A, von Herrath D, Schaefer K. Iron overload, but not treatment with desferrioxamine favours the development of septicemia in patients on maintenance hemodialysis. *Q J Med* 1987; 65: 1015-24.
4. Tielemans CL, Lenclud CM, Wens R, Collart FE, Dratwa M. Critical role of iron overload in the increased susceptibility of haemodialysis patients to bacterial infections. Beneficial effects of desferrioxamine. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 883-7.
5. Boelaert JR, Daneels RF, Schurgers ML, Matthys EG, Gordts BZ, Van Landuyt HW. Iron overload in haemodialysis patients increases the risk of bacteraemia: A prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 130-4.
6. Mencacci A, Cenci E, Boelaert JR, Bucci P, Mosci P, Fe DC, et al. Iron overload alters innate and T helper cell responses to *Candida albicans* in mice. *J Infect Dis* 1997; 175: 1467-76.
7. Boelaert JR, Cantinieaux BF, Hariga CF, Fondu PG. Recombinant erythropoietin reverses polymorphonuclear granulocyte dysfunction in iron-overloaded dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 504-17.
8. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: A multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 869-76.
9. Collins A, Ebben J, Ma J. Frequent IV dosing is associated with higher infectious deaths. (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 190A.
10. Collins A, Ebben J, Ma J, Hjjz H. IV iron dosing patterns and mortality (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 205A.
11. Hoen B, Paul-Dauphin A, Kessler M. Intravenous iron administration does not significantly increase the risk of bacteremia in chronic hemodialysis patients. *Clinical Nephrology* 2002; 57: 457-61.
12. Macdougall IC, Chandler G, Elston O, Harchowal J. Beneficial effects of adopting an aggressive intravenous iron policy in a hemodialysis unit. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (4 Suppl. 2): S40-S6.

Date de soumission : mars 2002 Date d'acceptation : avril 2002