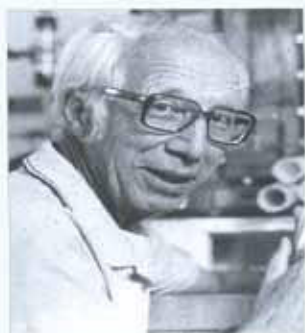


Le traitement de l'insuffisance rénale par dialyse extra-corporelle

Une révolution en Médecine au XXI^e siècle



Willem Johan KOLFF



Belding Hibbard SCRIBNER

LE remplacement des fonctions rénales les plus essentielles par les méthodes de dialyse a représenté une avancée fondatrice dans l'histoire de la médecine. Pour la première fois des fonctions vitales assurées par un organe humain très complexe ont pu être remplacées en cas de défaillance transitoire ou définitive par des machines fabriquées industriellement. La mise au point des méthodes de dialyse extra – corporelle s'étend sur environ 150 ans depuis la description de phénomènes physiques élémentaires par des chercheurs souvent non médecins jusqu'à la période contemporaine où des millions de malades atteints d'insuffisance rénale aiguë (IRA) ou chronique (IRC) sont maintenus en vie par ces techniques. Cet article se propose de retracer les principales étapes de ce parcours et de rendre hommage aux deux pionniers visionnaires dont les travaux et la détermination ont permis une des révolutions thérapeutiques majeures de notre époque : W. J. KOLFF et B. H. SCRIBNER.

Les travaux de KOLFF et SCRIBNER s'inscrivent dans la continuité d'un concept développé initialement près d'un siècle auparavant par le biochimiste écossais Thomas GRAHAM suivant lequel « *l'élimination des produits toxiques qui s'accumulent dans l'organisme en cas de défaillance des fonctions rénales peut être réalisée grâce à leur transfert hors de l'organisme par un processus de diffusion à travers une membrane semi-perméable.* » Les premières applications de ce concept furent réalisées aux États-Unis en 1912-1913 chez le chien à l'aide d'un appareillage qu'un journaliste du TIMES de Londres qualifia pour la première fois de « Rein artificiel ». La première tentative de traitement d'une insuffisance rénale (IR) chez l'homme à l'aide d'un appareillage de dialyse fut réalisée en 1915 en Allemagne à Giessen par le Dr Georges HAAS. Celui-ci poursuivit ses essais auxquels il mit fin en 1928, découragé par de nombreux échecs techniques. Les progrès décisifs dans l'application de la dialyse extra-corporelle comme traitement de l'IRA



Claude JACOBS

*Professeur émérite au
CHU Pitié Salpêtrière
Médecin Honoraire des
Hôpitaux de Paris*

(maladie transitoire, réversible et curable) sont dus à Willem Johann KOLFF (1911 – 2009). Médecin interniste dans un hôpital de province en Hollande occupée, KOLFF réalisa en 1940 – 43 avec le concours d'ingénieurs et de techniciens locaux le premier rein artificiel (RA) dit « à tambour rotatif ». Après une série d'échecs, KOLFF connut son premier succès avec le RA en septembre 1945 en assurant la survie d'une patiente jusqu'à sa guérison d'une IRA survenue dans un contexte de septicémie d'origine biliaire. Malgré un accueil initialement très réservé, voire hostile, des autorités médicales européennes de l'époque aux travaux de KOLFF, l'utilisation du RA connut une rapide diffusion comme traitement de l'IRA en particulier en France, au Canada et aux États-Unis. L'impossibilité pour KOLFF d'obtenir en Europe des crédits pour la poursuite de ses recherches le conduisit à émigrer aux États-Unis en 1950 pour prendre la direction d'une fondation de recherche à la Cleveland Clinic à Cleveland (Ohio), poste qu'il occupa jusqu'en 1967. Au cours de cette période, en partenariat étroit avec des partenaires industriels, il apporta de substantielles améliorations aux appareils d'épuration extra – rénale, et travailla à la mise au point d'autres dispositifs médicaux, comme des oxygénateurs à membrane, machine cœur – poumon artificiel etc.

KOLFF poursuivit ensuite sa carrière à partir de 1967 comme Directeur de l'Institut de Bio-Engineering de l'Université d'Utah à Salt Lake City jusqu'à son départ à la retraite en 1997 (à l'âge de 86 ans). Dans cette institution ses travaux furent consacrés plus particulièrement, avec le concours de son élève Robert JARVIK, au développement d'un cœur artificiel qui fut implanté pour la première fois en 1982 chez un patient dont il per-

mit la survie pendant 112 jours. Il anima un programme de recherche pour un œil et une oreille « artificiels » dont les fonctions étaient obtenues par des stimulations électriques de certaines régions du cerveau. Après sa retraite KOLFF continua à mener une vie très active sous forme de conférences, publications et éditoriaux. Il partagea en 2002 avec B.H. SCRIBNER le prix LASKER, distinction prestigieuse venant immédiatement après le Prix Nobel de médecine. Son décès survint à son domicile en Pennsylvanie en février 2009, quatre jours avant son 98^{ème} anniversaire.

Les travaux de KOLFF ont permis de sauver la vie de dizaines de milliers de patients atteints d'IRA qui, en l'absence de traitement par le RA, auraient connu une mort certaine. Toutefois KOLFF ne considérait pas qu'une néphropathie chronique (par définition d'évolution prolongée, irréversible et mortelle) soit une indication de traitement par le RA car la limite principale d'utilisation de cette technique est représentée par la possibilité de disposer d'un accès permanent aux axes vasculaires artériel et veineux. Au-delà de cet obstacle, le fait est que KOLFF n'avait pas conceptualisé le principe d'un traitement d'une Insuffisance rénale chronique par des séances d'hémodialyse (HD) répétées pendant une période de durée prolongée, voire indéfinie. Pour que ce pas décisif puisse être franchi il faudra attendre mars 1960...

Le deuxième volet de l'histoire du traitement substitutif de la fonction rénale par l'HD s'ouvre à partir de l'année 1960 à l'hôpital Universitaire de Seattle, état de Washington, sur la côte ouest des États-Unis où le Docteur Belding H. SCRIBNER (1921-2003) exerçait depuis 1951 les fonctions de médecin interniste et de directeur du programme de recherche clinique. Le premier contact de SCRIBNER avec l'HD datait de 1950 à l'occasion d'une conférence sur le RA de KOLFF à laquelle il avait assisté pendant son séjour comme médecin assistant à la Mayo Clinic de Rochester, Minnesota. Persuadé d'emblée de l'intérêt majeur d'un tel équipement pour le traitement des patients il ne réussit cependant pas à obtenir de son administration les fonds nécessaires pour son acquisition et du attendre jusqu'en 1953 que l'hôpital universitaire de Seattle fasse l'achat de son premier RA. Au cours des années suivantes SCRIBNER, comme tous les autres médecins dans le monde bénéficiaires d'un tel équipement, utilisa le RA pour le traitement des patients atteints d'IRA. Par contre, les patients atteints d'urémie chronique au stade terminal étaient

Les progrès décisifs dans l'application de la dialyse extra - corporelle comme traitement de l'IRA (maladie transitoire, réversible et curable) sont dus à Willem Johann KOLFF (1911 – 2009). Médecin interniste dans un hôpital de province en Hollande occupée, KOLFF réalisa en 1940-43 avec le concours d'ingénieurs et de techniciens locaux le premier rein artificiel (RA) dit « à tambour rotatif ».

tous condamnés à une évolution fatale inéluctable. A la recherche d'une solution visant à pouvoir disposer d'un accès permanent au système vasculaire pour la réalisation des circuits extra-corporels d'HD, SCRIBNER et QUINTON, ingénieur à l'hôpital de SEATTLE, eurent l'idée de réaliser un court circuit artério-veineux externe (shunt) initialement à l'aide de tubulures en téflon puis secondairement en silicone. Insérés dans une artère et une veine périphériques. Les deux tubulures étaient laissées en place entre les séances de dialyse réunies par un « connecteur » en teflon. De la sorte était réalisée un abord artério-veineux permanent permettant des connexions en nombre non limité à un RA. La première implantation de ce nouveau dispositif eu lieu le 9 mars 1960 au profit d'un patient âgé de 39 ans en phase terminale d'IRC qui eu ensuite une survie de onze années sous traitement par dialyse de suppléance. Le procédé fut ensuite appliqué d'abord à plusieurs patients à Seattle avant de bénéficier d'une validation par la communauté néphrologique et scientifique américaine et internationale. L'obstacle le plus ardu pour la diffusion plus large de la méthode était son coût très élevé, non couvert initialement par les systèmes d'assurances privés, obligeant pendant plusieurs années l'équipe de Seattle à opérer des « sélections » draconiennes fondées sur des critères médicaux et sociétaux parmi les nombreux patients qui auraient pu bénéficier de ce traitement salvateur. Cette procédure a constitué la première expérience de l'introduction d'une notion de « bioéthique » en médecine. La recherche du moindre coût et d'une meilleure autonomie des patients soumis à un traitement très contraignant stimulèrent les initiatives en vue de la pratique de l'HD à domicile. L'équipe de B. SCRIBNER prit ensuite une part prédominante dans l'exploration des multiples conséquences métaboliques, ostéo-articulaires, hématologiques, endocriniennes, neurologiques en rapport avec une survie prolongée de patients privés de fonction rénale autonome et qui constituent un domaine entièrement nouveau de la médecine. Une grande partie de la première génération de médecins néphrologues qui initièrent des programmes de dialyse chronique dans les pays du monde occidental reçurent leur formation technique à Seattle et gardent de la qualité et de la chaleur de l'accueil qui leur avait été réservé un inoubliable souvenir.

Au cours des années suivantes, jusqu'à la fin de ses fonctions universitaires en 1986, SCRIBNER poursuivit ses travaux sur les multiples aspects médicaux,

Le premier contact de SCRIBNER avec l'HD datait de 1950 à l'occasion d'une conférence sur le RA de KOLFF à laquelle il avait assisté pendant son séjour comme médecin assistant à la Mayo Clinic de Rochester, Minnesota.

techniques, socio-économiques et éthiques de la dialyse de suppléance. Co-lauréat avec KOLFF du Prix Lasker en 2002, les dernières années de sa vie jusqu'à son décès en juin 2003 furent assombries par une réaction fortement dépressive au développement très mercantile pris par le traitement de l'urémie terminale dans la plupart des pays du monde qui va de pair avec une persistance de l'inégalité, voire de l'absence d'accès à ces techniques salvatrices pour encore une large part de l'humanité.

D'origine et de formation très différentes, les personnalités de KOLFF et SCRIBNER présentent un certain nombre de points communs :

- Ils furent des NOVATEURS dans un domaine jusqu'à eux encore peu exploré : les organes artificiels.
- Il furent pleinement engagés face aux pouvoirs politiques et administratifs pour trouver des solutions aux problèmes financiers sociaux et éthiques créés par l'émergence et l'extension rapide d'une nouvelle population de patients candidats à des traitements extrêmement coûteux qui rendent impérative leur prise en charge par des organismes de financement de santé publique.
- Ils ont été les initiateurs d'un concept de PARTENARIAT étroit entre des animateurs d'investigations cliniques conduites en milieu médico-universitaire et des entrepreneurs industriels, qui seul permet une diffusion à large échelle de travaux initiés dans le cadre limité de programmes de recherche.
- Ils ont du, chacun à leur époque, combattre une hostilité initiale des autorités médicales établies pour lesquelles leurs innovations purement « techniques » ne comportaient pas de composante véritablement « scientifique ». Ce dédain (pour ne pas dire plus) ne semble pas s'être atténué au fil du temps si l'on considère que ni KOLFF ni SCRIBNER n'ont obtenu un Prix Nobel de Médecine que l'impact de leurs idées et de leurs travaux sur la survie de millions de patients à travers le monde depuis un demi-siècle aurait largement légitimé.

L'un et l'autre ont illustré de façon emblématique l'opinion exprimée par Albert EINSTEIN selon laquelle « L'imagination est plus importante que la connaissance ».