

Cinquante années d'hémodialyse : progrès technologiques et morbi-mortalité

Thierry PETITCLERC

**Laboratoire de Biophysique
Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie**

**C.H. Pasteur Vallery-Radot
AURA**

PARIS

François Regnault

Chemin héréditaire

De la dialyse à la greffe



Voix du silence

fondation Mayer pour le progrès de l'homme

EDITIONS D'EN BAS

L'hémodialyse n'est pas physiologique en raison :

- **des liquides de dialyse**
qui stimulent l'inflammation
- **de la membrane de dialyse**
moins performante que le filtre glomérulaire
- **de la technique d'épuration**
plus diffusives que convective
- **du mode d'épuration intermittent**
qui crée le déséquilibre

Progrès technologiques et morbi-mortalité

- **Liquides de dialyse et morbi-mortalité**
- **Membranes de dialyse et morbi-mortalité**
- **Techniques de dialyse et morbi-mortalité**
- **Syndrôme de déséquilibre et morbi-mortalité**

Dialysat ultrapur

Dialysat

Bactéries

Endotoxines

classique

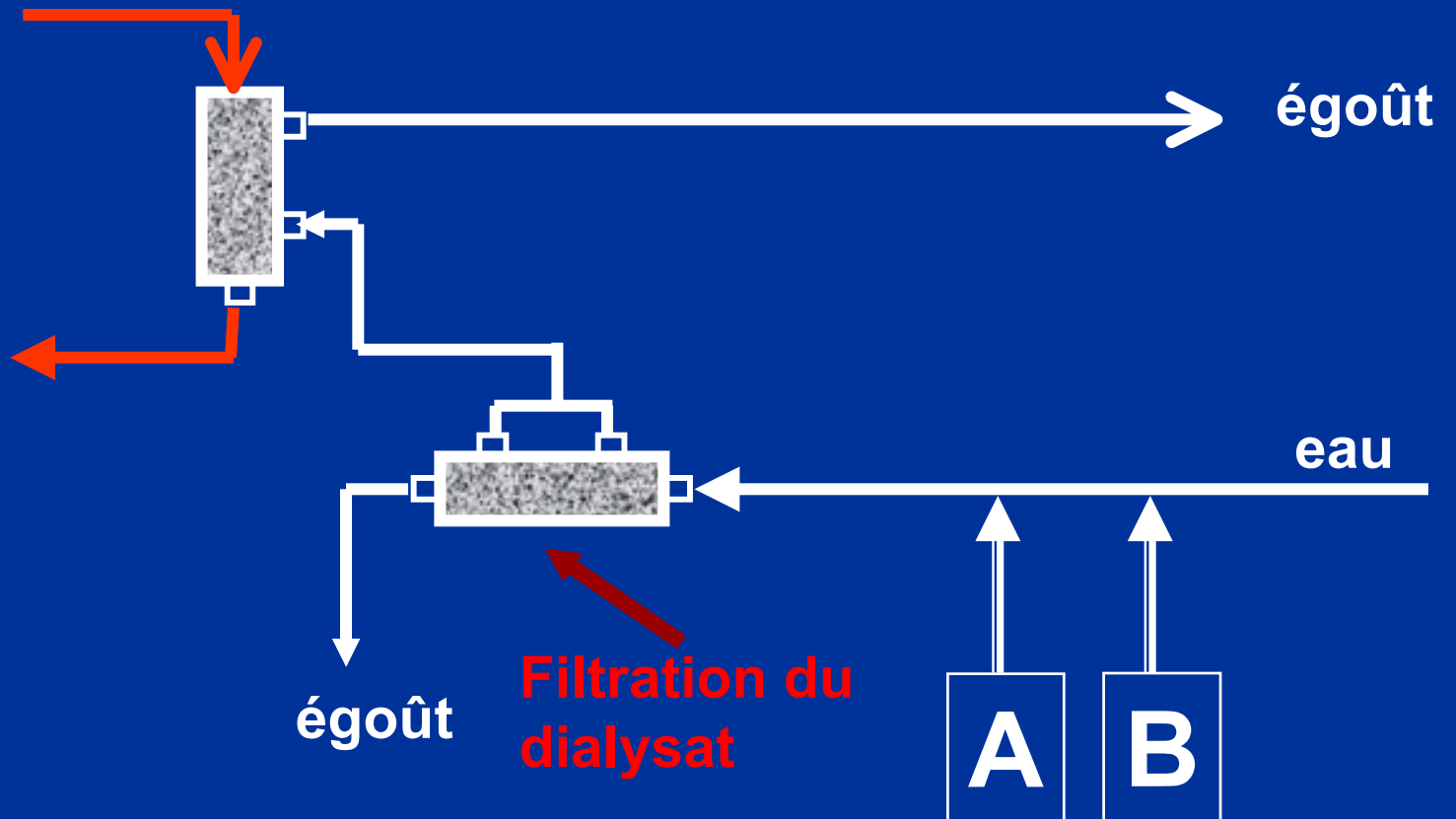
< 100 UFC/mL

< 0.25 UI/mL

ultrapur

< 10 UFC / 100 mL

< 0.25 UI/mL



Dialysat ultrapur

- **Intérêt**

- diminution de l'inflammation :
 - diminution des besoins en EPO
 - diminution de la CRP et de IL-6
 - augmentation de l'albuminémie
- amélioration des paramètres nutritionnels
 - augmentation de l'albuminémie
 - augmentation du taux de catabolisme protidique
- diminution de l'incidence du canal carpien
- préservation de la fonction rénale résiduelle

L'utilisation d'un dialysat ultrapur diminue les besoins en EPO

– *Hsu et al, J Nephrol 2004, 17 : 693-700* (34 patients)

● Mois	0	6
● Dialysat conventionnel :	14 000 ± 6 200	15 000 ± 7 200
● Dialysat ultrapur	12 500 ± 7 000	10 500 ± 7 000*

* $p < 0.05$ vs début de l'étude

– *Matsuhashi et al, Nephron 2002, 92 : 601-4* (27 patients)

● Dialysat conventionnel : hématocrite 30%	90 U/kg/semaine
● Dialysat ultrapur (5 mois) : hématocrite 32%	57 U/kg/semaine

Schiffl et al, NDT 2001, 16 : 1863-9 (et Schiffl et al, NDT 2000, 15 : 1207-11)

MOIS :	0	12
– EPO (U/kg/semaine)		
• Dialysat conventionnel	92 ± 15	90 ± 18
• Dialysat ultrapur	96 ± 22	66 ± 18 *
– Hb (g/dl)		
• Dialysat conventionnel	10.4 ± 0.3	10.3 ± 0.2
• Dialysat ultrapur	10.4 ± 0.4	10.5 ± 0.3

n = 48 patients * p < 0.05 vs début de l'étude cible : 10 < Hb < 10.5

- *Molina et al, Nefrologia 2007, 27 : 196-201* (107 patients)
 - cible : 11 < Hb < 14 g/dl
 - L'utilisation d'un dialysat ultrapur diminue de 34% les besoins en EPO exprimés en U/kg/semaine/ gramme d'Hb.

L'utilisation d'un dialysat ultrapur diminue le taux de CRP

– Mois	0	6	
– Dialysat conventionnel	5.8 ± 7.7	6.2 ± 8.0	mg/L
– Dialysat ultrapur	7.0 ± 5.1	4.5 V 3.8*	mg/L

n = 34 patients

* p < 0.05 vs début de l'étude

Hsu et al, J Nephrol 2004, 17 : 693-700

L'utilisation d'un dialysat ultrapur diminue le taux de CRP et de IL-6

– MOIS :	0	3	6	12
– CRP (mg/l)				
• Dialysat conventionnel	9 ± 3	10 ± 3	9 ± 2	11 ± 4
• Dialysat ultrapur	10 ± 4	6 ± 2	7 ± 2	5 ± 2 *
– IL-6 (pg/ml)				
• Dialysat conventionnel	21 ± 4	18 ± 6	22 ± 3	24 ± 6
• Dialysat ultrapur	19 ± 3	16 ± 4	14 ± 5	13 ± 3 *

n = 48 patients * p < 0.05 vs HDC

Schiffel et al, NDT 2001, 16 : 1863-9

L'utilisation d'un dialysat ultrapur augmente l'albuminémie et le PCR *(Schiffl et al, NDT 2001, 16 : 1863-9)*

– MOIS :	0	3	6	12
– Albuminémie (g/l)				
• Dialysat conventionnel	35 ± 4	36 ± 3	36 ± 3	36 ± 4
• Dialysat ultrapur	36 ± 3	37 ± 3	38 ± 3	39 ± 3*
– PCR (g/kg/jour)				
• Dialysat conventionnel	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.3
• Dialysat ultrapur	1.0 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.2*

n = 48 patients

* p < 0.05 vs début de l'étude

Kt/V identique tout au long de l'étude

La diminution de l'albuminémie est un facteur indépendant de mortalité chez le patient dialysé

– Owen et al, NEJM 1993, 329 : 1001-6 (13 473 patients)

- Risque relatif de mortalité :

albuminémie > 45 g/l :	0.47
albuminémie entre 40 et 44 g/l :	1.00 (groupe contrôle)
albuminémie entre 35 et 39 g/l :	1.48
albuminémie entre 30 et 34 g/l :	3.13
albuminémie entre 25 et 29 g/l :	7.08
albuminémie < 24 g/l :	12.8

- **Zimmermann et al, KI 1999, 55 : 648-58 (280 patients)**

- Mortalité à 2 ans : 14% si albuminémie > 40 g/l
44% si albuminémie < 40 g/l

– **Yeun JY, Levine RA, AJKD 2000, 35 : 469-76 (91 patients)**

- Mortalité à 3 ans : 7/23 (30%) si albuminémie > 40 g/l
19/51 (40 %) si 35 g/l < albuminémie < 40 g/l
15/17 (90 %) si albuminémie < 35 g/l

– **Honda et al, AJKD 2006, 47 : 139-48 (166 patients)**

La diminution de l'albuminémie et l'augmentation de IL-6 sont des facteurs prédictifs de mortalité.

Dialysat ultrapur et canal carpien

- Le syndrome du canal carpien est lié à l'amylose à β 2-microglobuline
- L'utilisation d'un dialysat ultrapur diminue la β 2-microglobulinémie

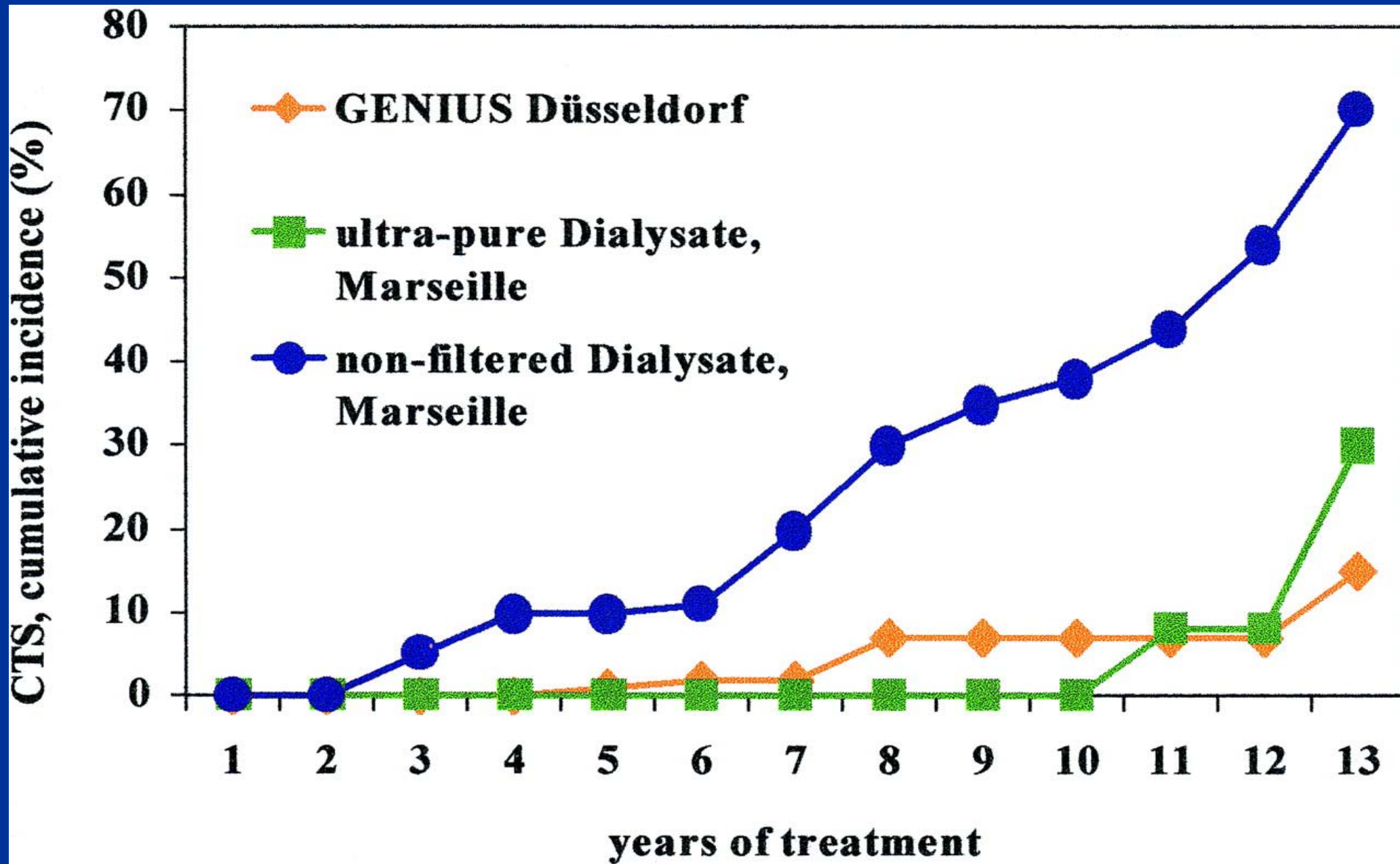
– MOIS :	0	1 (et 6)
– β 2-microglobuline (mg/dl)	30 ± 1.4	$27 \pm 1.4^*$

**p<0.05*

Furuya et al, Blood Purif 2005, 23 : 311-6 (16 patients)

- Incidence du canal carpien après 10 ans d'hémodialyse
- | | | |
|----------------------------|-----|----------------|
| – Dialysat conventionnel : | 38% | (84 patients) |
| – Dialysat ultrapur : | 8% | (103 patients) |

Baz et al, Int J Artif Organs 1991, 14 : 681-5



d'après Lonemann et al, J ASN 2002,13 : 72-7

L'utilisation d'un dialysat ultrapur ralentit la perte de fonction rénale résiduelle

– MOIS :	0	6	12	24
– Clairance créatinine				
Dialysat convent.	7.9 ± 1.8	5.4 ± 1.6	4.3 ± 1.5	2.5 ± 1.8
Dialysat ultrapur	7.9 ± 2.0	7.1 ± 1.6*	6.0 ± 1.6*	4.3 ± 1.8*
– Diurèse (l/jour)				
Dialysat convent.	2.0 ± 0.3	1.5 ± 0.3	1.1 ± 0.3	0.5 ± 0.2
Dialysat ultrapur	2.1 ± 0.4	1.9 ± 0.3	1.5 ± 0.3	1.0 ± 0.3

n = 30 patients randomisés (15 + 15)

* p < 0.05 vs HDC

Schiffl et al, NDT 2002, 17 : 1814-8

Dialysat ultrapur et mortalité

- L'utilisation d'un dialysat ultrapur diminue la CRP et l'IL-6 et augmente l'albuminémie
 - Ceci laisse présager que l'utilisation d'un dialysat ultrapur diminue la mortalité et la morbidité, en particulier cardiovasculaire
 - et donc justifie pour certains, selon le principe de précaution, l'utilisation systématique d'un dialysat ultrapur.
 - Mais cela n'est pas encore prouvé
 - et donc, pour d'autres, des études randomisées sont nécessaires pour savoir si l'utilisation en routine d'un dialysat ultrapur représente une utilisation adéquate de fonds limités.

Progrès technologiques et morbi-mortalité

- Liquides de dialyse et morbi-mortalité
- **Membranes de dialyse et morbi-mortalité**
- Techniques de dialyse et morbi-mortalité
- **Syndrôme de déséquilibre et morbi-mortalité**

Perméabilité membranaire : les différents facteurs

K_0A (urée) : clairance de l'urée ; Kt/V (urée)

- dépend de l'épaisseur et de la surface de la membrane.
- low-efficiency vs high-efficiency

Pente : perméabilité hydraulique

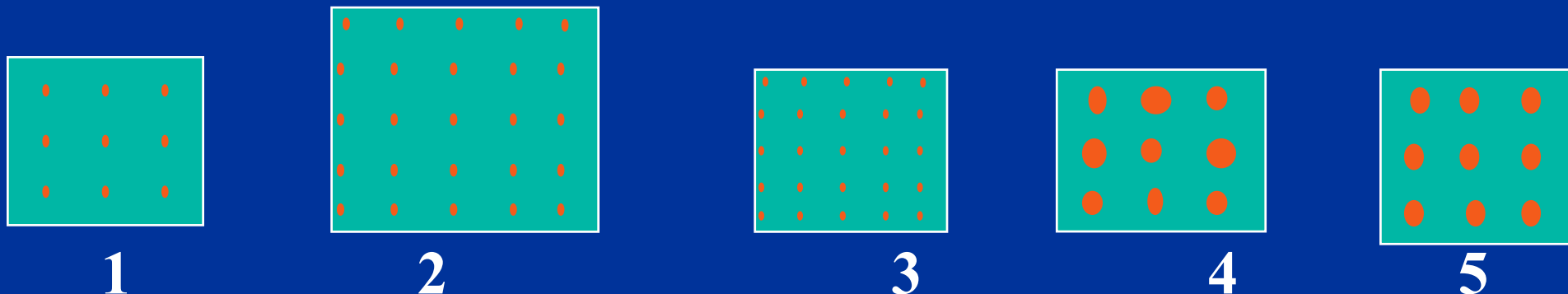
- dépend de la surface et de la porosité de la membrane.
- low_flux vs high-flux

Perméabilité : clairance de la β_2m

- dépend de la taille des pores de la membrane.
- low-permeability vs high-permeability

Sélectivité : homogénéité du diamètre des pores

Perméabilité membranaire : les différents facteurs



1 : low efficiency ; low-flux ; low-permeability

2 et 3 : high-efficiency ; high-flux ; low-permeability

4 : high efficiency, flux and permeability ; low-selectivity

5 : high efficiency, flux and permeability ; high-selectivity

1 : dialyseur low-flux à faibles performances (faible coût)

4 et 5 : dialyseurs high-flux à hautes performances (coût élevé)

Dialyseurs hautes vs faibles performances études rétrospectives observationnelles

- Chauveau et al, AJKD 2005, 45 : 565-71 :

650 patients : high-flux vs low-flux

mortalité plus faible avec membranes à hautes performances

- Krane et al, AJKD 2007, 49 : 267-75 :

648 patients diabétiques de type 2

mortalité plus faible avec membranes à hautes performances

- DOPPS (Canaud et al, KI2006, 69 : 2087-93)

1366 patients low-flux vs 546 patients high-flux

pas de différence significative de mortalité

Dialyseurs hautes vs faibles performances études prospectives randomisées

- **Locatelli et al (KI 1996, 50 : 566-70) :**

380 patients : polysulfone haute vs basse perméabilité
pas de différence significative de mortalité à 2 ans

- **HEMO study (Cheung et al, JASN 2003, 14 : 3251-63) :**

1813 patients : dialyseurs haute vs basse perméabilité
pas de différence significative de mortalité
(sauf pour patients dialysés depuis plus de 3,7 ans avant
randomisation)

- **MPO study (JASN 2009, 20 : 645-54) :**

pas de différence significative de mortalité
sauf pour patients diabétiques
ou hypo-albuminémiques (≤ 40 g/L)

Membranes de dialyse et mortalité

- Les guides européens de bonnes pratiques (EBPG) recommandent, au vu de la possible réduction de la mortalité :
 - l'utilisation de dialyseurs à hautes performances (guideline II.2)
 - associée à l'utilisation d'un dialysat ultrapur (guideline IV.1)

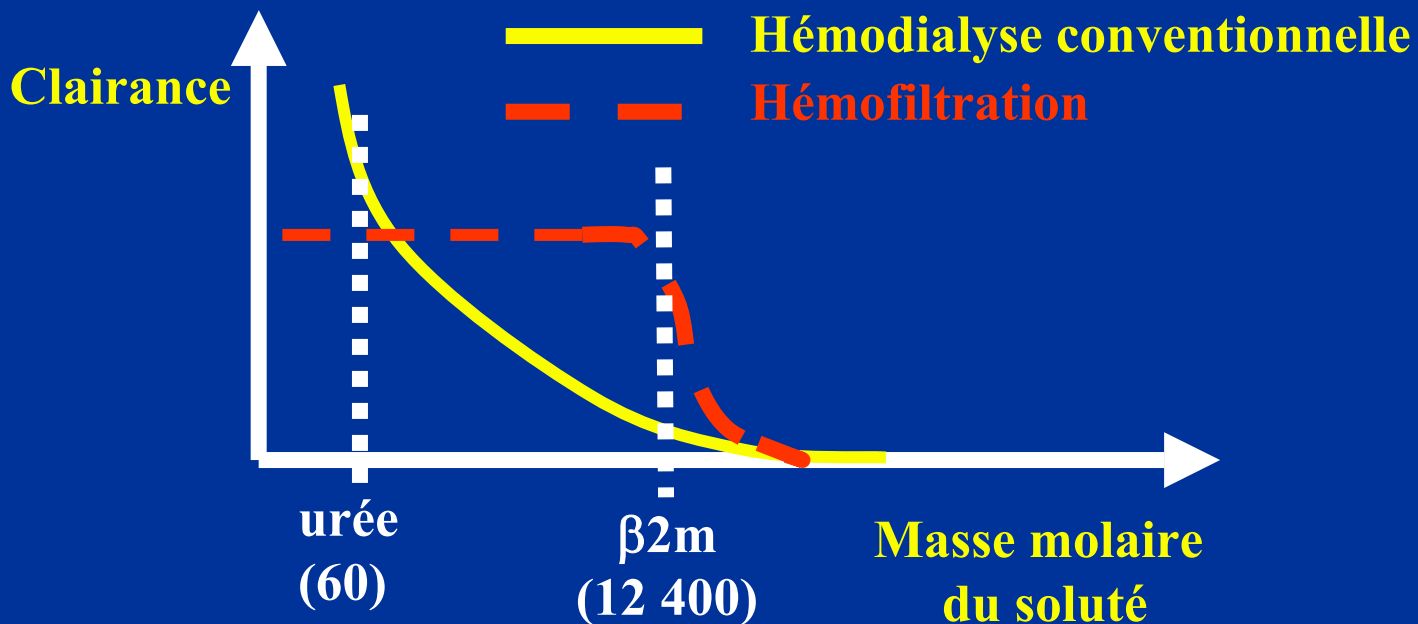
EBPG for haemodialysis (part 1), NDT 2002, 17 (suppl 7) : 1-107

Progrès technologiques et morbi-mortalité

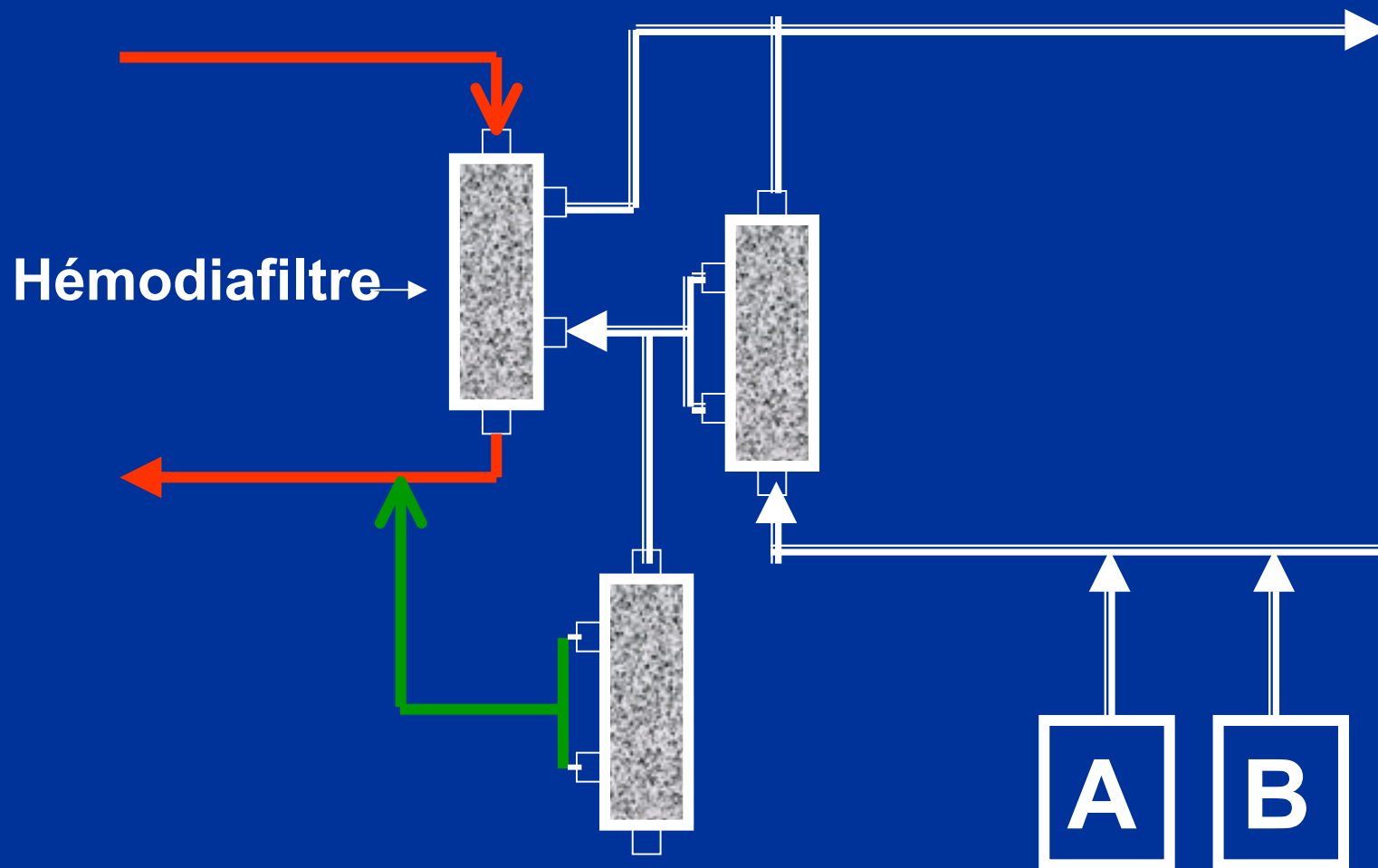
- Liquides de dialyse et morbi-mortalité
- Membranes de dialyse et morbi-mortalité
- **Techniques de dialyse et morbi-mortalité**
- **Syndrôme de déséquilibre et morbi-mortalité**

Techniques convectives

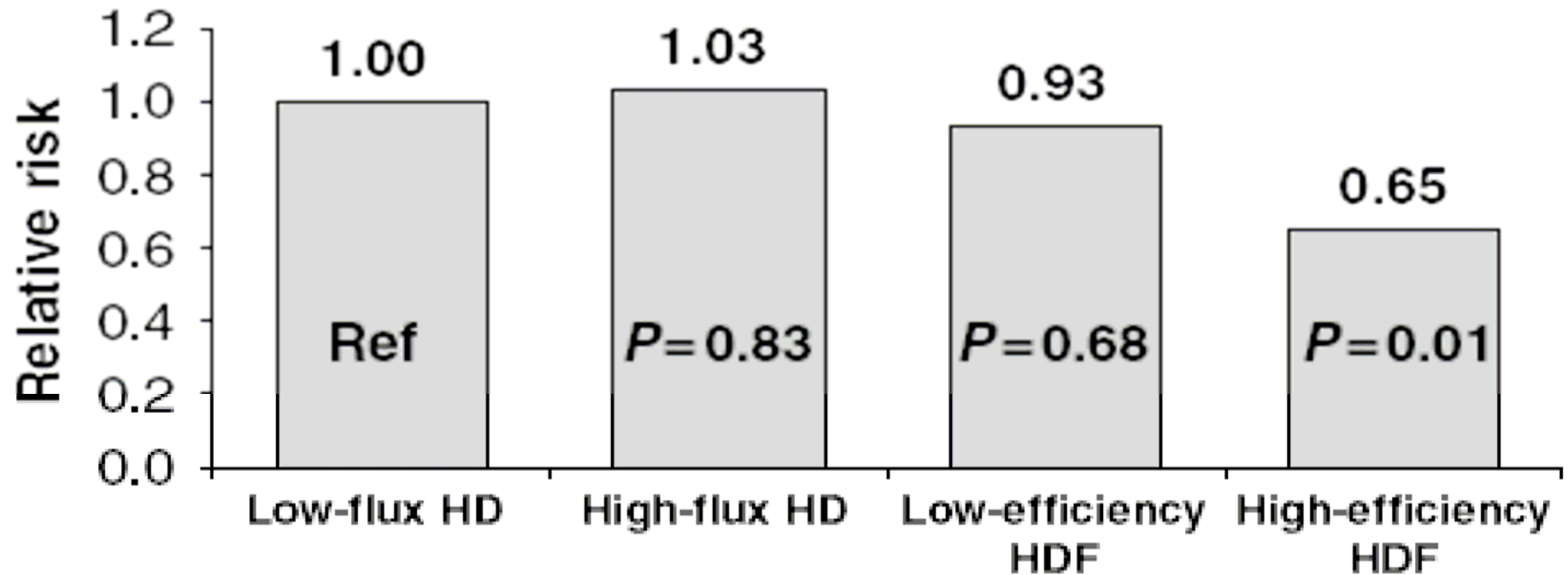
La convection (ultrafiltration) a l'avantage de garder la même efficacité d'épuration quelle que soit la taille du soluté (pour peu qu'il puisse traverser la membrane)



Hémodiafiltration (post-dilution)



HDF : risque relatif de mortalité



Low-flux HD (1366 pts) :

$K_{UF} \leq 20$ ml/h/mmHg

High-flux HD (546 pts) :

$K_{UF} > 20$ ml/h/mmHg

Low-efficiency HDF (156 pts) :

$Q_{sub} : 5 - 14.9$ l/séance

High-efficiency HDF (97 pts) :

$Q_{sub} : 15-25$ l/séance

Canaud et al, Kidney Int 2006, 69 : 2087-93 (DOPPS)

HDF : risque relatif de mortalité : études observationnelles (non randomisées)

Canaud et al, Kidney Int 2006, 69 : 2087-93

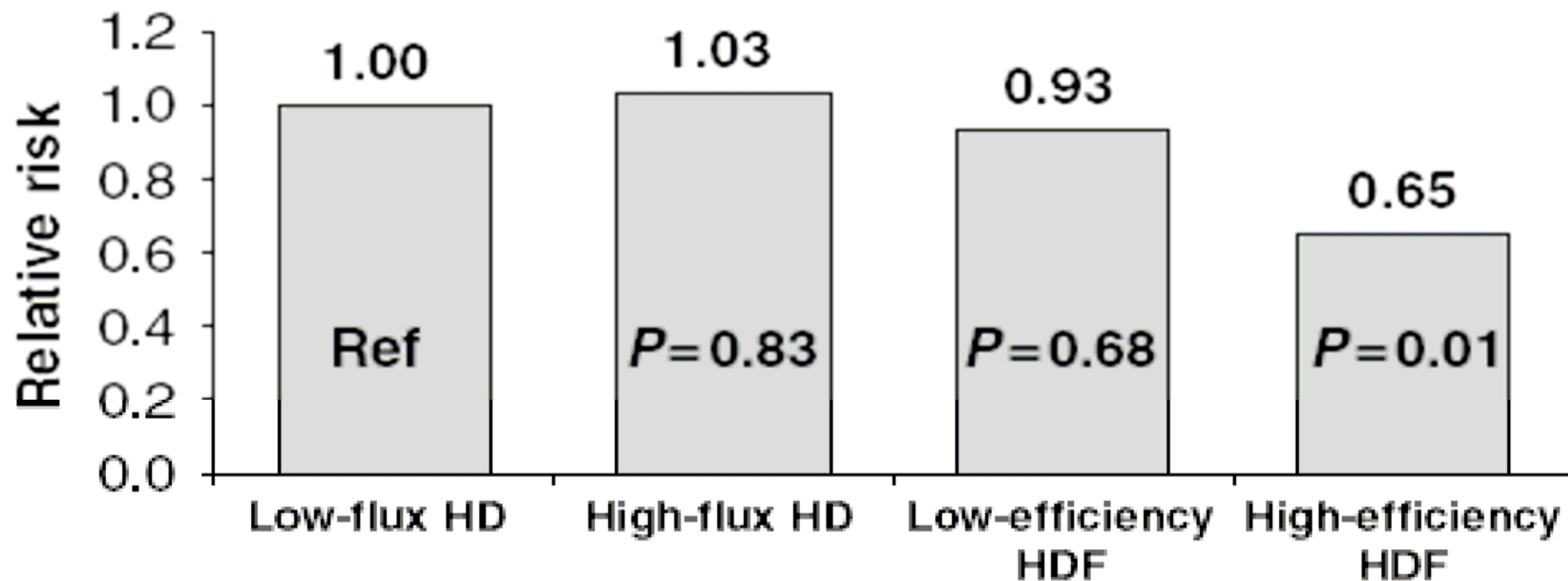
	low-flux HD	high-flux HD	low-effic. HDF	high-effic. HDF
n	1366	546	156	97
RR	1	1.03	0.93	0.65

Jirka et al, Kidney Int 2006, 70 : 1524

	HD	on-line HDF
n	2170	394
RR	1	0.647

Probable rôle important de la clairance des moyennes molécules
la clairance de la β 2-microglobuline est un facteur indépendant de mortalité

Cheung et al for the HEMO-study, JASN 2006, 17 : 546-55



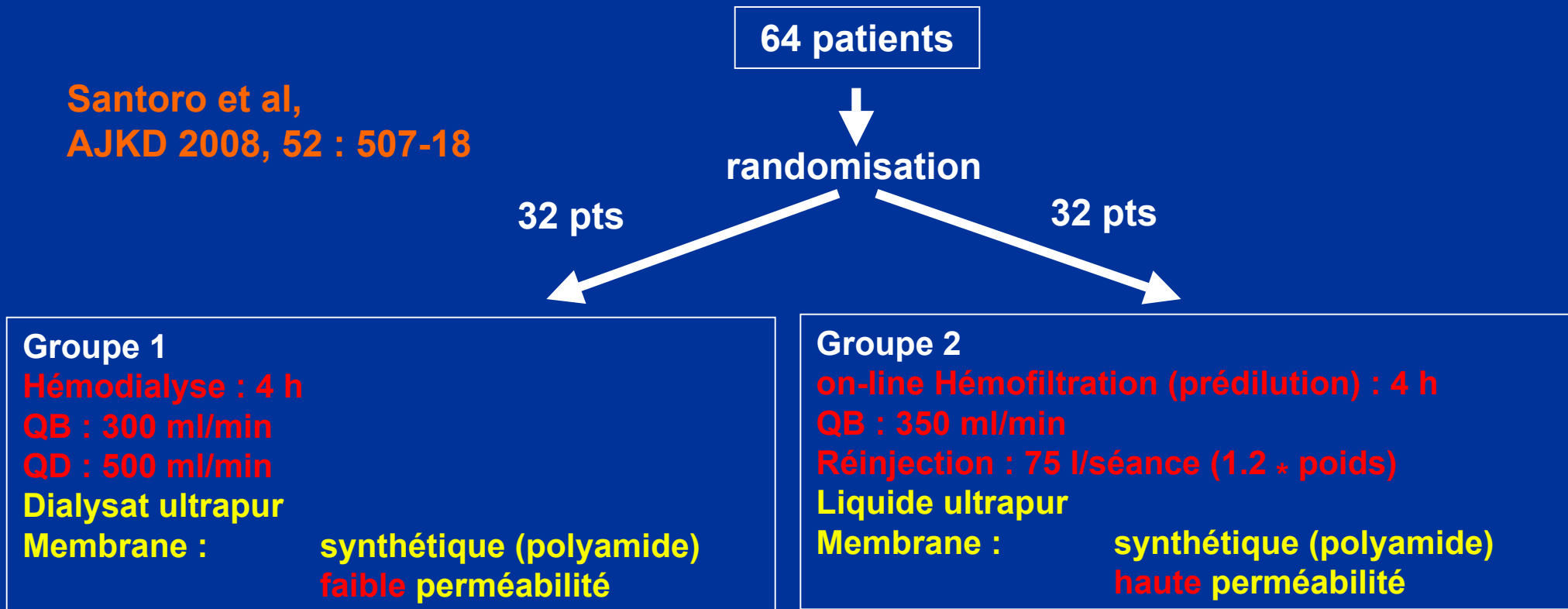
Membrane haute perméabilité
mais **pas de dialysat ultrapur**

Membrane haute perméabilité et
convection (ultrapure) mais **pas
de dialysat ultrapur**

Membrane haute perméabilité et
forte convection (ultrapure) **et
dialysat ultrapur**

Convection et mortalité

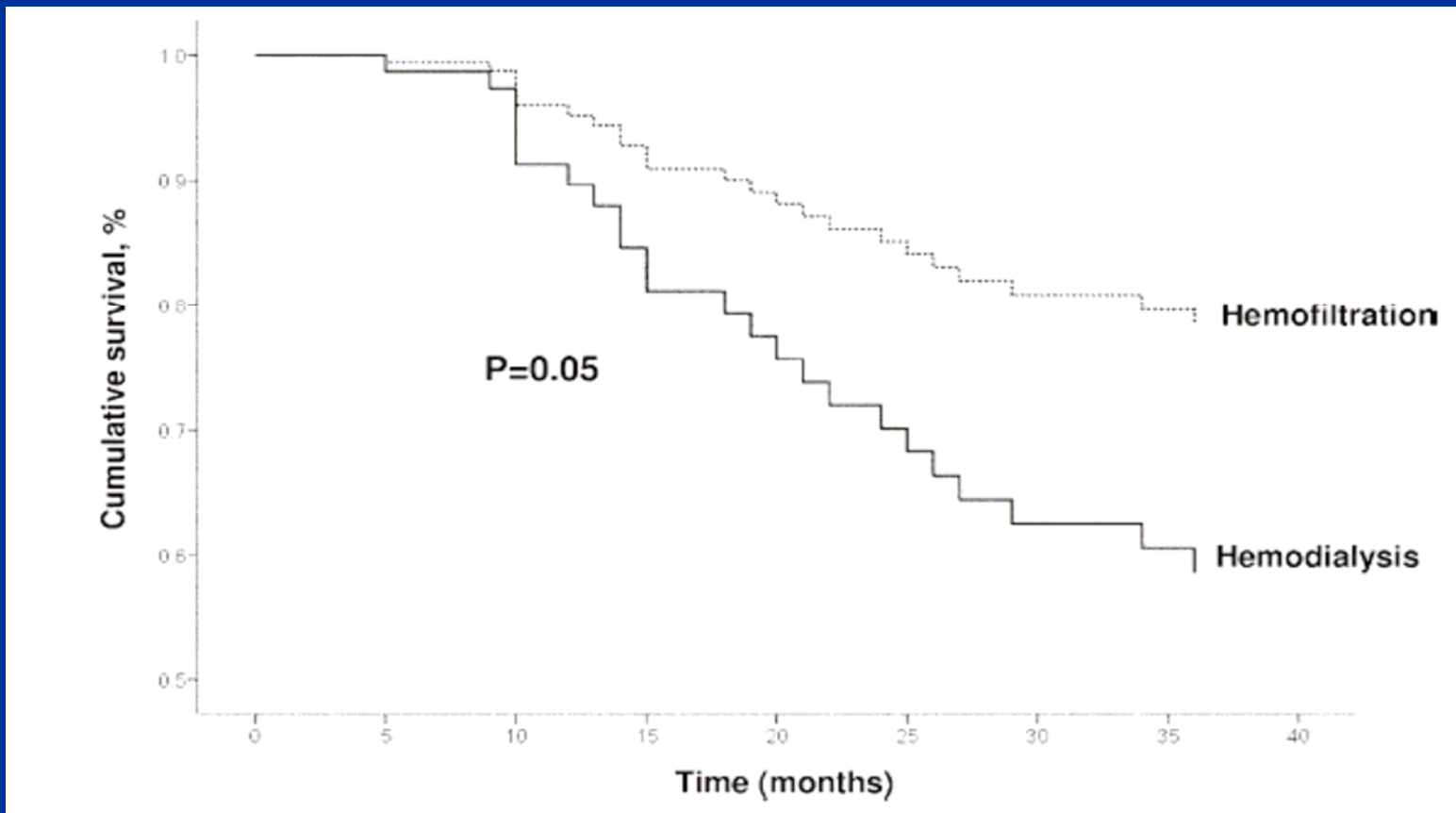
Santoro et al,
AJKD 2008, 52 : 507-18



Etude randomisée avec même qualité de liquides de dialyse et même nature de membrane dans les deux groupes.

Groupe 1 : clairance minimale des moyennes molécules (membrane à faible perméabilité)

Groupe 2 : clairance maximale des moyennes molécules (membrane à haute perméabilité et convection exclusive)



Suivi sur 3ans

RR de mortalité en HF (vs HD) : 0.452 IC 95% : 0.21 – 0.99

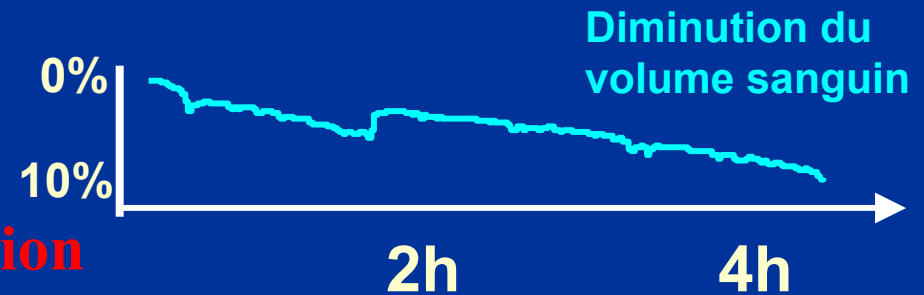
Kt/V (urée) plus faible en HF (1.07) qu'en HD (1.42).

Progrès technologiques et morbi-mortalité

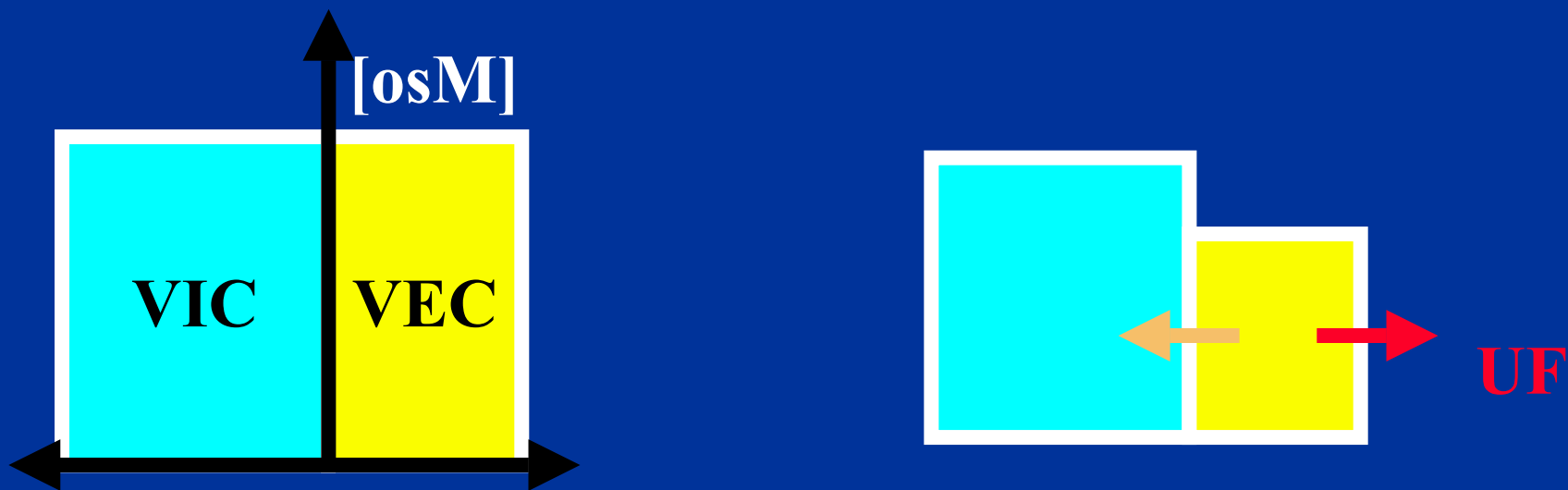
- Liquides de dialyse et morbi-mortalité
- Membranes de dialyse et morbi-mortalité
- Techniques de dialyse et morbi-mortalité
- **Syndrôme de déséquilibre et morbi-mortalité**

Le syndrome de déséquilibre

- **Hypotension symptomatique**
- en rapport avec **l'hypovolémie**
principalement liée à **l'ultrafiltration**



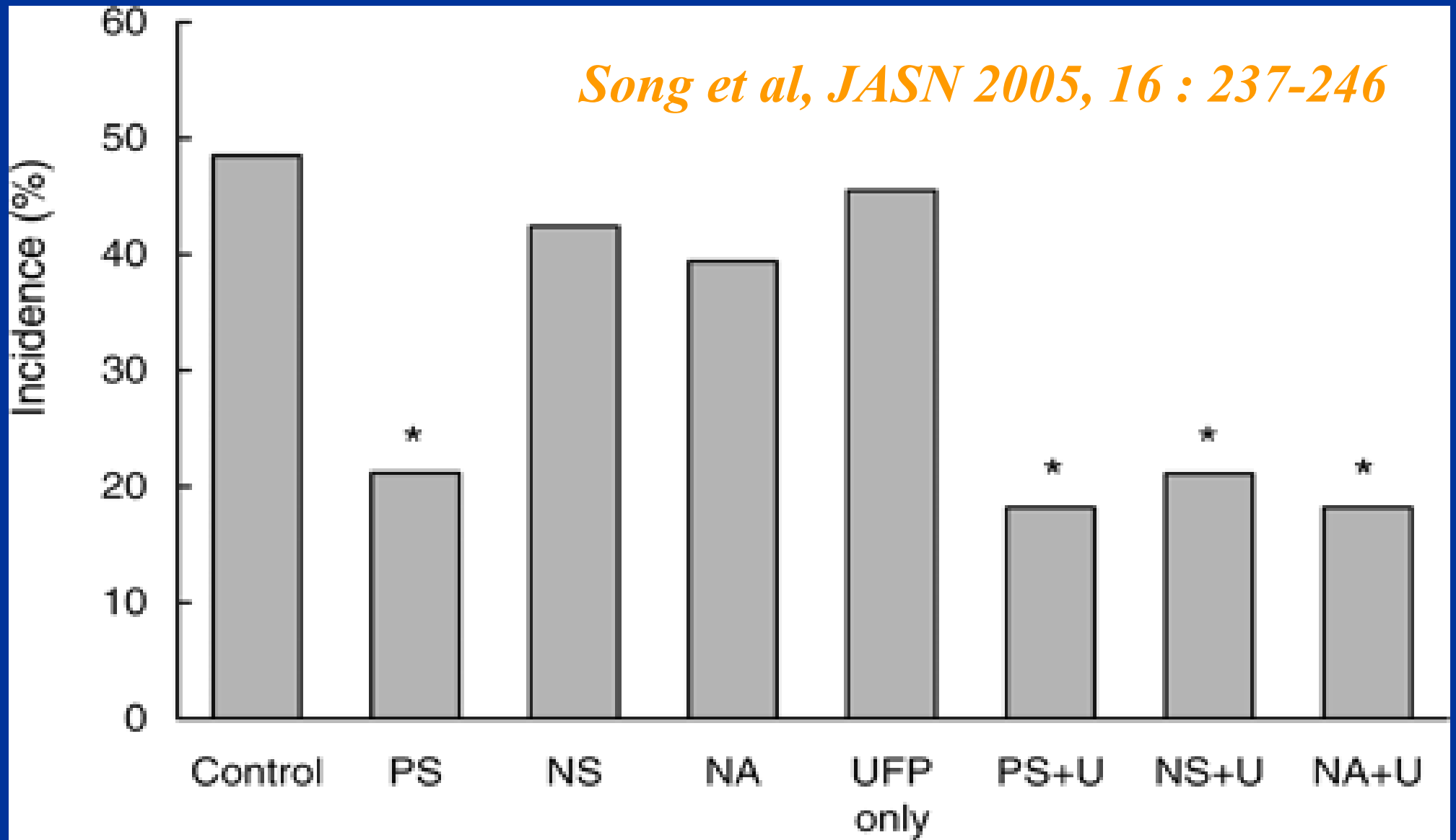
- **Crampes** (hyperhydratation cellulaire)
Nausées, vomissements, céphalées (hypertension intracrânienne)
- en rapport avec **le watershift**
principalement lié à la chute de **l'osmolalité efficace**



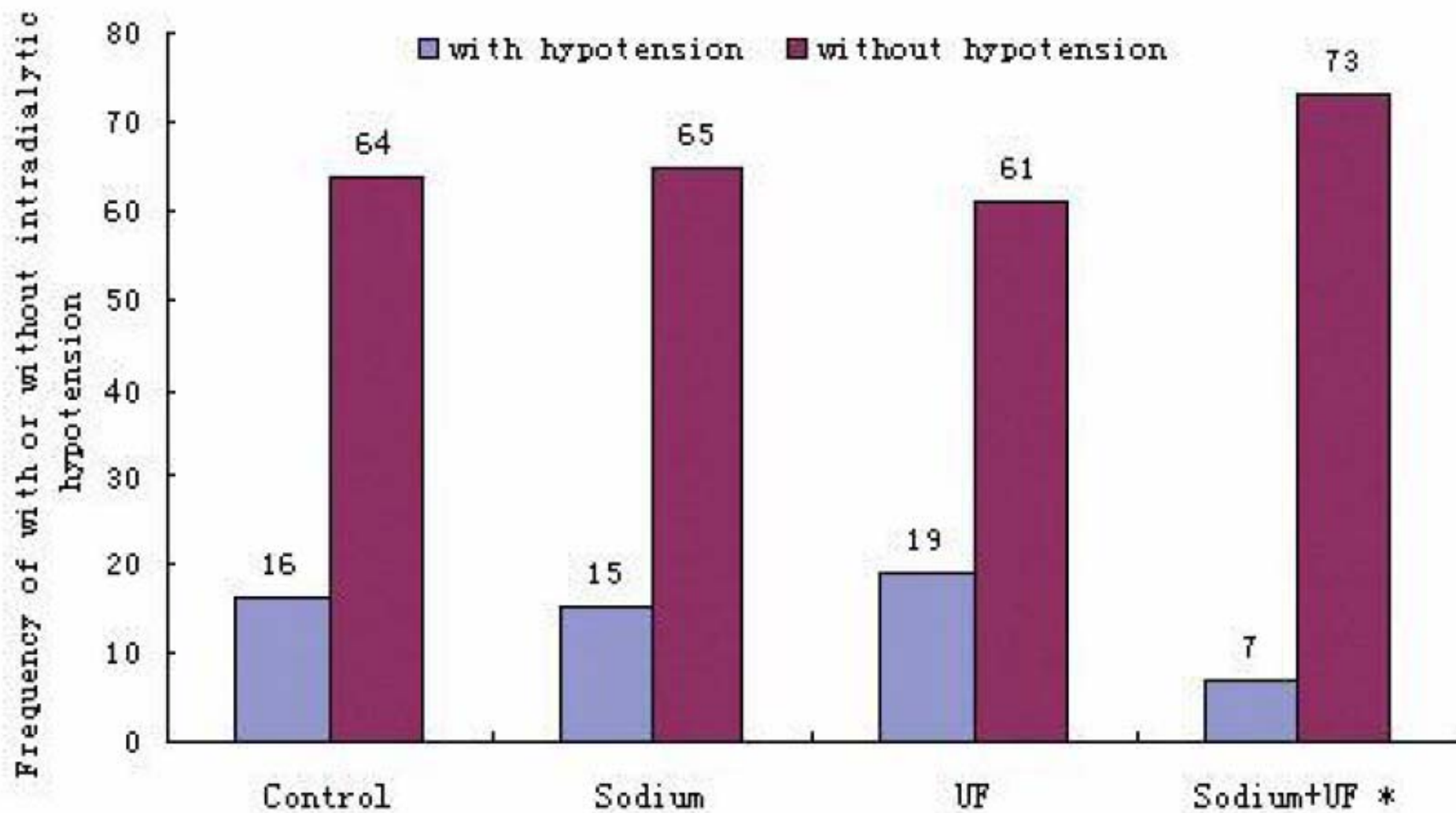
Profils d'UF et de sodium

- **Le profil décroissant d'UF**
 - Diminue le risque d'hypotension en fin de séance
MAIS favorise le risque d'ischémie et d'hypotension en début de séance
- **Le profil décroissant de sodium**
 - Diminue le syndrome de déséquilibre et la soif post-dialytique
MAIS risque d'OAP en début de séance et d'hypotension en fin de séance
- **Intérêt d'y associer un profil décroissant d'UF**

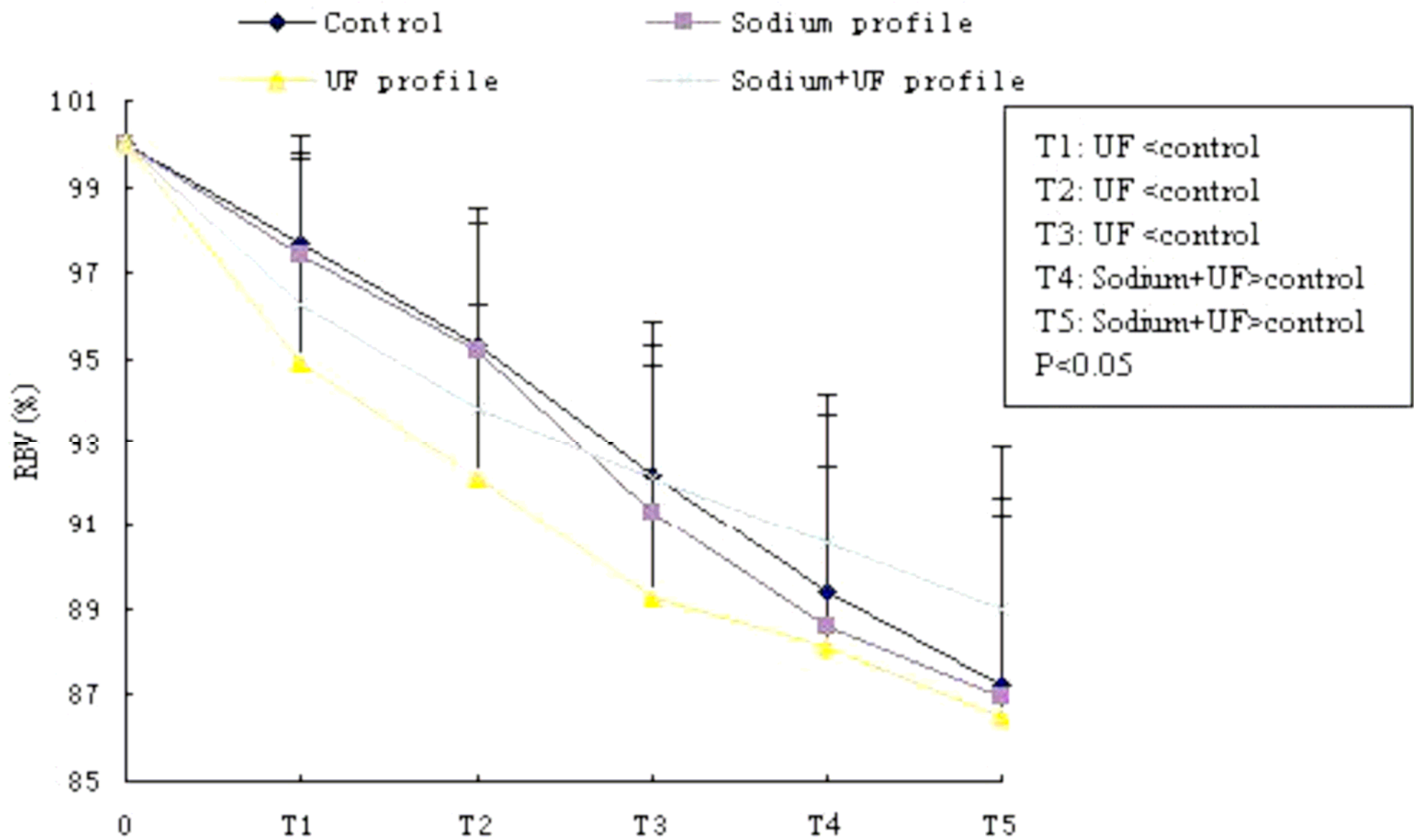
Song et al, JASN 2005, 16 : 237-246



Profil Na →
Profil UF ↗
Profil UF + Na ↗

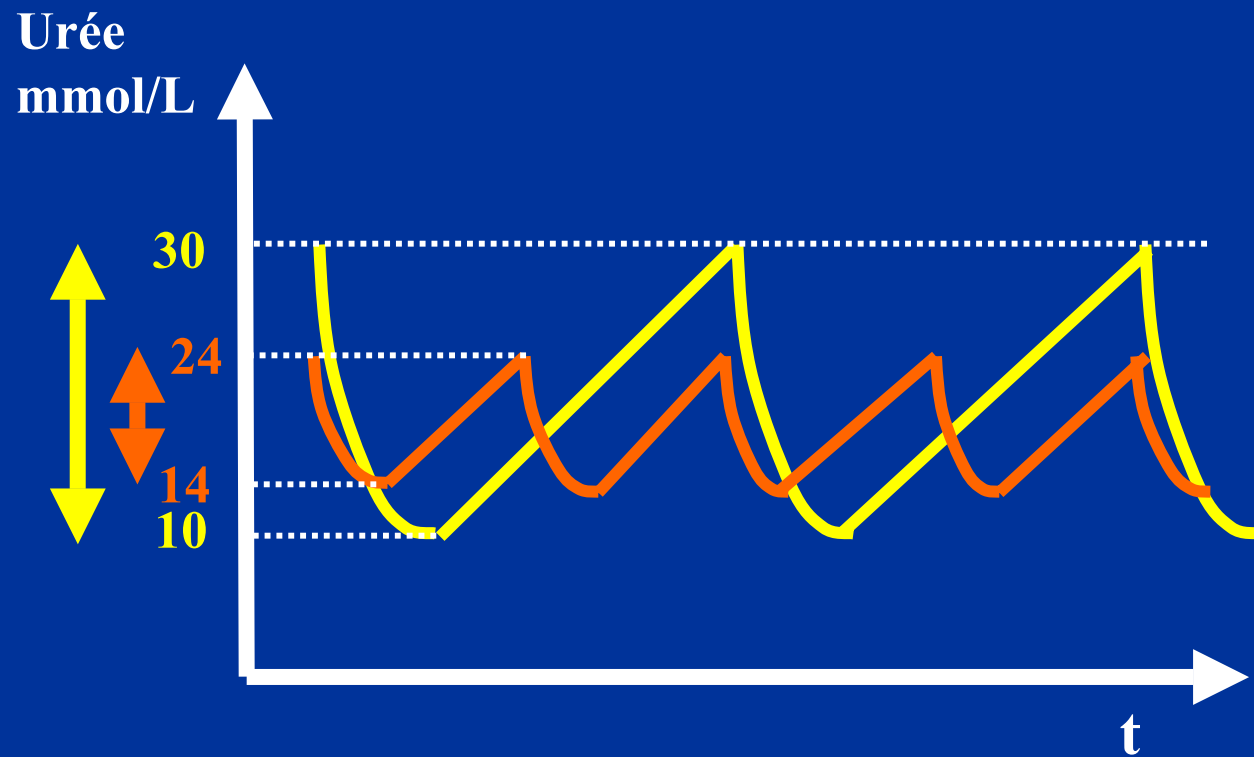


Zhou YL et al, Nephrol Dial Transplant 2006



Zhou YL et al, Nephrol Dial Transplant 2006

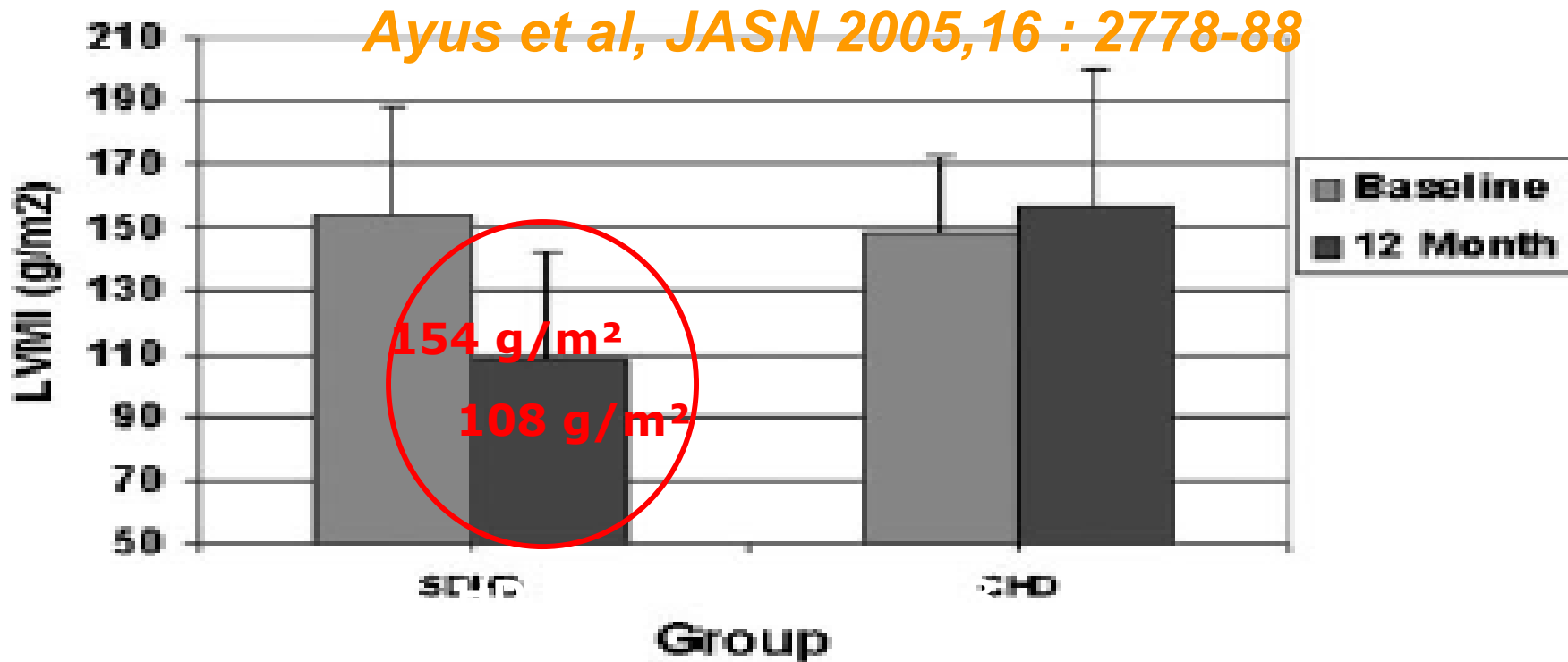
L'hémodialyse n'est pas physiologique en raison de son caractère intermittent :



● **L'hémodialyse quotidienne permet :**

- **diminution du VEC et de l'HVG**
- **meilleur contrôle tensionnel**
- **meilleur état nutritionnel (poids sec, albuminémie)**
- **meilleure qualité de vie**
- **diminution des doses d'EPO et de chélateurs des phosphates**
 - . **diminution du temps de récupération post-dialytique**
 - . **Amélioration de l'activité physique**
 - . **diminution du nombre et de la durée des hospitalisations**

Hémodialyse quotidienne



Risque relatif de mortalité : 0.73

(0.35 pour adultes < 45 ans)

n = 415 (USA)

Kjellstrand et al, NDT 2008,23 : 3283-89

Conclusion :

amélioration de la morbi-mortalité

- **Le passé**
 - La maîtrise de l'ultrafiltration
 - La dialyse au bicarbonate
 - L'osmose inverse (aluminium)
- **Le présent**
 - Le dialysat ultrapur
 - Les membranes à hautes performances
 - Les techniques convectives
- **Le futur (proche ?)**
 - Vers de plus en plus d'autonomie

Merci pour votre attention !

- Ma reconnaissance à ceux qui nous ont quittés :
 - Monsieur J. Hamburger
 - Monsieur J.L. Funck-Brentano et Monsieur J. Crosnier
 - François Regnault
- Un grand merci à :
 - J.P. Grünfeld, N.K. Man, T. Drueke, J. Zingraff,
Ph. Lesavre
 - et à tous mes amis de Necker