

Hémodiafiltration en ligne

Un traitement de qualité pour tous

M. CLERC - Infirmière Conseil - Laboratoire GAMBRO



L'HDF en ligne est un mode de traitement qui partout dans le monde, présente un grand intérêt en terme de qualité de traitement.

La qualité de la dialyse dépend de plusieurs paramètres qui ont tous un impact majeur : épuration des solutés, élimination des liquides et biocompatibilité.

LES OBJECTIFS À ATTEINDRE ET LES MOYENS DONT NOUS DISPOSONS

1^{er} objectif : optimiser l'épuration des solutés :

- En augmentant le débit sanguin : c'est le moyen le plus efficace et le moins coûteux mais limité par la qualité de l'accès vasculaire.
- En augmentant le débit dialysat et en utilisant un dialyseur de plus grande surface,

mais leurs effets en hémodialyse standard sont moins importants.

- En utilisant des membranes à haute perméabilité qui permettent non seulement l'épuration des petites molécules mais aussi celles des moyennes et des grosses molécules.

Donc, en dépit de ces mesures, certains patients présentent encore une épuration insuffisante des toxines urémiques dans le temps de traitement prescrit.

Que pouvons-nous faire de plus afin d'optimiser l'élimination des toxines urémiques ?

2^{ème} objectif : mieux maîtriser l'ultrafiltration

La bonne maîtrise de l'UF est un objectif important en dialyse. Une chute de tension entraîne un manque de confort pendant le traitement et peut affecter l'équilibre hémodynamique du patient.

Pour éviter cela, on peut utiliser : un contrôle affiné du taux d'UF, le profil d'UF et le contrôle de la volémie pendant le traitement.

Cependant, la population en hémodyalyse évolue. Nous rencontrons de plus en plus de patients âgés, diabétiques ou présentant des problèmes cardio-vasculaires ce qui entraîne encore plus d'instabilité hémodynamique liée à l'UF.

La question qui revient est : pouvons nous faire plus ?

3^{ème} objectif : Améliorer la biocompatibilité

On peut améliorer la biocompatibilité de la dialyse en utilisant des membranes synthétiques ainsi qu'un liquide de dialyse d'une meilleure qualité microbiologique.

Ces dernières années, de plus en plus d'études ont montré que de telles mesures peuvent avoir un impact sur la morbidité et la mortalité à long terme.

Il semble donc juste de reposer la même question : que pouvons-nous faire de plus afin d'améliorer la biocompatibilité ?

Que peut donc nous apporter l'HDF en ligne afin :

- d'optimiser l'épuration,
- de mieux maîtriser l'UF
- et d'améliorer la biocompatibilité de la dialyse ?

PRINCIPES DE TRAITEMENT

Les solutés qui s'accumulent chez un patient en insuffisance rénale chronique sont de différentes tailles, depuis les petits ions hydrogène en passant par l'urée jusqu'aux protéines 10 000 fois plus grosses.

Ces solutés ont un retentissement sur le corps humain à différents niveaux et nous devons donc choisir de les épurer sur un large spectre.

Certaines toxines de grande taille sont connues comme étant à l'origine de la morbidité due à la dialyse, comme l'amylose conséquence de l'accumulation de Béta 2 microglobuline ou β_2m .

Les toxines urémiques peuvent être épurées du sang par deux mécanismes : la diffusion ou la convection.

La diffusion a lieu lorsqu'il y a une différence pour un soluté donné entre sa concentration dans le sang et celle du liquide de dialyse, et lorsque la membrane du dialyseur permet le passage de ce soluté.

La convection a lieu lorsqu'un mouvement de liquide entraîne les solutés. En dialyse cela veut dire que le mouvement des solutés à travers une membrane semi-perméable s'effectue avec l'ultrafiltration.

Le transport par diffusion est très efficace pour l'élimination des petits solutés mais chute rapidement avec l'augmentation du poids moléculaire. Si nous voulons également éliminer les grosses molécules, nous aurons besoin d'utiliser le transport par convection.

La convection permet l'élimination des grosses molécules aussi bien que celle des petites jusqu'au seuil de coupure de la membrane.

Afin d'augmenter le transport par convection des grosses molécules, la première étape repose sur le choix d'une membrane encore plus perméable comme celle d'un dialyseur à haute perméabilité et dans ce cas, on parle plus volontiers "d'hémodyalyse à haut débit".

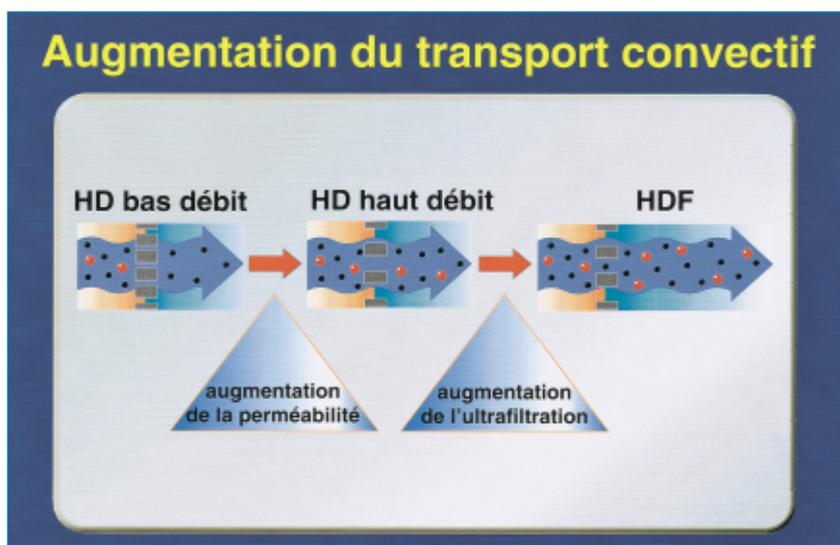
Ces membranes offrent de plus grandes capacités de passage de liquide, ce qui permet une meilleure élimination des solutés de grande taille.

Cependant, "l'hémodyalyse à haut débit" n'est pas encore suffisante si nous voulons optimiser les clairances. En ajoutant un débit plus important qui augmente l'ultrafiltration, il en résulte un transport convectif substantiel réalisant ainsi le mode de traitement par hémodiafiltration ou HDF.

L'HDF implique une ultrafiltration très importante qui nécessite l'infusion intraveineuse de liquide de substitution pour équilibrer la perte de poids du patient.

En combinant diffusion et convection, l'HDF offre les meilleures clairances de toutes les techniques d'épuration extrarénale et ceci sur un large spectre de poids moléculaire.

Ainsi, les conditions requises pour l'HDF sont :



- un dialyseur à haut débit avec une membrane à haute perméabilité.
- de larges volumes de liquide de substitution de qualité pour l'infusion intraveineuse
- un générateur avec un maîtreur d'UF très précis afin d'éviter au patient un déséquilibre de la balance des fluides durant le traitement.

Le liquide de substitution est disponible sous forme de poches stériles ou il peut être préparé en ligne par le générateur.

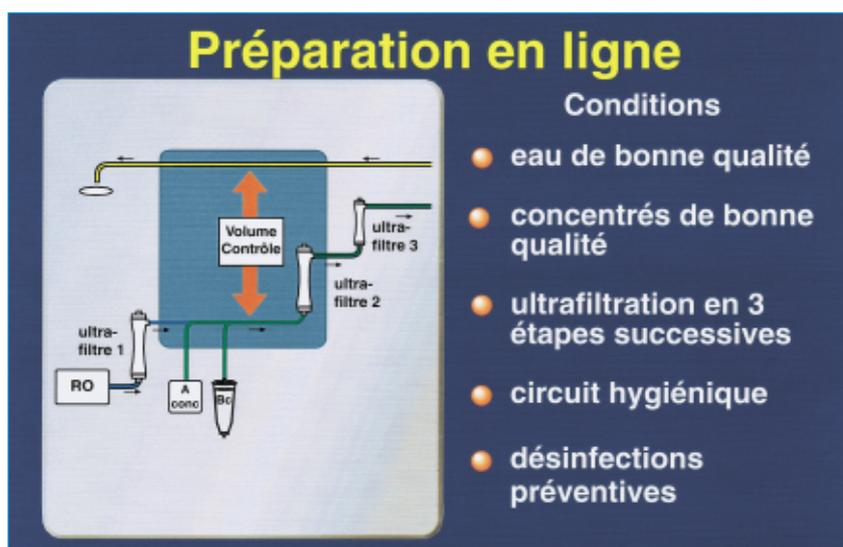
L'HDF avec poches utilise généralement un volume d'infusion moins important car les poches sont chères, difficiles à manipuler et encombrantes.

Aujourd'hui, il existe une alternative plus attractive : la préparation en ligne du liquide de substitution par le générateur. Elle est raisonnable et n'entraîne pratiquement pas de travail supplémentaire.

Dans ce cas, un générateur conçu pour la préparation en ligne fabrique du liquide de substitution ultrapur sans inconvénients et permet d'optimiser le taux d'ultrafiltration. Le liquide de substitution est préparé en continu à partir du liquide de dialyse par ultrafiltrations successives à travers une série d'ultrafiltres qui lui garantissent sa haute qualité. De plus, cette technique permet l'emploi du bicarbonate comme tampon.

PRÉPARATION EN LIGNE AVEC LE SYSTÈME ULTRA DE GAMBRO

- **Premièrement** : l'eau utilisée doit être de très haute qualité et doit être fournie par un traitement d'eau moderne avec osmose inverse afin de lui assurer une qualité répondant aux normes de la Pharmacopée Européenne. Cette eau est encore purifiée en passant à travers un premier ultrafiltre situé à l'entrée du générateur.



- **Deuxièmement**, les concentrés utilisés pour la préparation en ligne ne devraient pas être une source de contamination. Il est donc très important d'employer un concentré bicarbonate en poudre pour éviter le risque de contamination bactérienne.

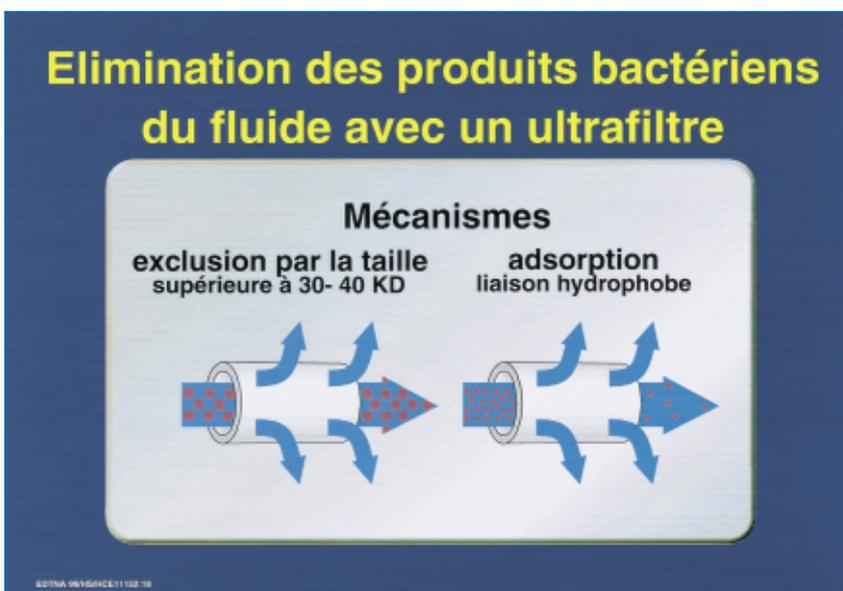
- **Troisièmement** : le liquide de dialyse est à nouveau ultrafiltré grâce à un deuxième ultrafiltre. Après cet ultrafiltre, les conditions sont réunies pour obtenir un liquide ultrapur qui est utilisé comme liquide de dialyse. Finalement, un dernier petit ultrafiltre stérile et à usage unique est intégré dans la ligne de réinjection et garantit la stérilité et l'absence de pyrogène du liquide de substitution.

Afin d'assurer une telle qualité sur de longues périodes, la prévention consiste en de nombreuses désinfections du circuit hydraulique du générateur. Et, en dehors de toute période d'utilisation, il doit être rempli avec un désinfectant chimique.

Le liquide de substitution :

La préparation du liquide de substitution est basée sur le processus d'ultrafiltration par une membrane. Les ultrafiltres peuvent retenir les produits bactériens par exclusion de taille et par adsorption.

L'exclusion par la taille signifie que les substances qui sont plus grandes que les pores de la membrane sont exclues.



Les plus petits éléments comme les endotoxines et les fragments d'endotoxines, sont retenus par adsorption sur la membrane à condition qu'elle soit pourvue de sites de fixation hydrophobes.

Le type de membrane est donc important pour une bonne efficacité de l'ultrafiltre.

Le taux d'endotoxines est un indicateur important de la qualité du liquide de dialyse.

Les endotoxines proviennent des bactéries Gram Négative et leur taux peut être mesuré grâce à un test spécifique : le test Limulus ou LAL.

Le docteur Quellhorst a mesuré l'activité LAL dans le liquide de dialyse, le liquide de substitution en poches et dans le liquide préparé en ligne.

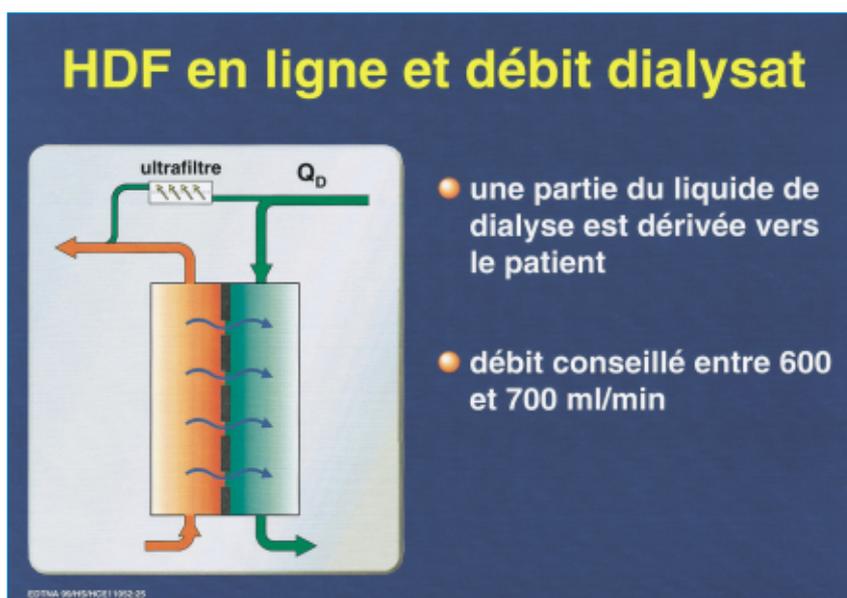
Ses résultats sont significatifs : le niveau des endotoxines est considérablement plus bas dans le liquide préparé en ligne que dans le liquide en poches.

PARAMÈTRES TYPIQUES DE TRAITEMENT

L'ultrafiltration :

Le transport par convection est par définition dépendant du mouvement des liquides, ce qui signifie que plus l'ultrafiltration est élevée, plus l'élimination par convection est importante.

Donc, la quantité de substances épurées dépend du volume d'ultrafiltration qui est fonction du taux d'ultrafiltration et du temps de traitement. L'augmentation du taux d'UF entraîne une augmentation de la clairance des petites molécules, mais de façon limitée. Par contre pour les solutés ayant un poids moléculaire supérieur à 5000 daltons, leur élimination est nettement plus importante grâce à l'augmentation du transport par convection lorsque le taux d'UF est supérieur à 90 ml/min.



Le débit sanguin :

Une bonne épuration sanguine nécessite un débit sang élevé.

Plus le débit sang est élevé, plus le gradient de concentration entre le sang et le liquide de dialyse est important et permet d'obtenir des clairances diffusives élevées.

Pour avoir un impact significatif sur l'élimination des grosses molécules par convection, l'ultrafiltration doit être la plus élevée possible. Elle est cependant limitée par le débit sang. Généralement, la fraction de sang qui peut être filtrée se situe au maximum autour de 30 % du débit sang et elle dépend de la composition du sang du patient.

Avec un débit sang de 200ml/min on pourra obtenir un taux d'ultrafiltration de 60ml/min, tandis qu'un débit sang de 400ml/min permet de doubler la capacité de filtration.

En hémodialyse, la clairance de l'urée dépend principalement du débit sang.

En HDF, son augmentation dépend également du débit sang. Elle est modeste à bas débit et plus significative avec un débit sang élevé.

Quant aux solutés de grande taille, l'augmentation du débit sang n'aura presque pas d'influence sur leur clairance en hémodialyse standard. Par

contre, en HDF, elle aura un effet plus significatif si on augmente la capacité d'ultrafiltration qui va de pair avec un débit sang élevé.

Le débit dialysat :

Il doit être élevé pour deux raisons. Premièrement : Une partie du liquide de dialyse ultrapur est détournée vers le patient pour la production du liquide de substitution ce qui réduit son débit d'entrée dans le dialyseur. Deuxièmement et afin d'optimiser l'élimination par diffusion, le débit dialysat doit être supérieur au débit sang. En conséquence, en HDF, il est conseillé d'augmenter le débit dialysat au-delà du débit habituel de 500ml/min.

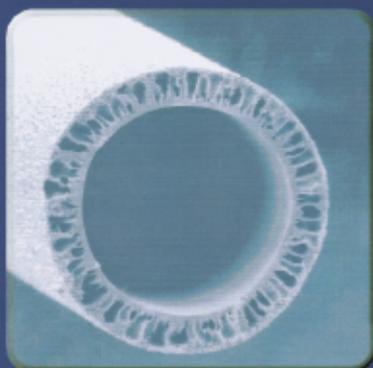
L'hémodialyseur :

Le dialyseur utilisé pour l'HDF doit répondre aux exigences suivantes :

- Il doit avoir une forte perméabilité aux liquides, c'est-à-dire avoir un coefficient d'ultrafiltration élevé.
- Il doit être de grande surface pour permettre l'échange de volumes importants.
- Il doit avoir un coefficient de tamisage stable et élevé, c'est-à-dire être perméable à un soluté donné.

Les courbes de tamisage sont différentes pour chaque membrane :

L'Hémodialyseur



membrane Polyamide S

- coefficient d'UF élevé
- coefficient de tamisage stable et élevé
- grande surface d'échange

EDINA 98154FCE110226

La membrane basse perméabilité présente une décroissance rapide du coefficient de tamisage à partir d'un poids moléculaire de 1000 daltons.

La membrane idéale pour l'HDF devrait présenter une courbe de tamisage se rapprochant le plus possible de celle de la membrane basale glomérulaire qui permet le passage des grosses molécules comme la β_2m tout en restant imperméable à l'albumine. La membrane en Polyamide des dialyseurs Polyflux S répond à ces exigences par ses performances stables et élevées durant le traitement.

HDF et site d'infusion :

L'infusion du liquide de substitution peut avoir lieu avant le dialyseur dans ce cas on parle d'HDF pré-dilution ou après le dialyseur, et là on parle d'HDF post-dilution.

Généralement, la post-dilution est le premier choix, car avec la pré-dilution l'élimination par diffusion des petits solutés comme l'urée est moins efficace.

Cependant, si un taux d'UF optimal ne peut pas être obtenu en post-dilution, par exemple en raison d'un débit sang trop bas, la pré-dilution est une bonne alternative. Enfin et en théorie, l'élimination des solutés de

grande taille peut être plus importante en pré-dilution si l'ultrafiltration est optimisée.

EXPÉRIENCE CLINIQUE

Bien que les premières publications sur l'utilisation clinique de l'HDF en ligne datent des années 80, ce n'est que vers le milieu des années 90 que ce mode de traitement s'est largement développé. Durant cette période, il y a eu de nombreuses publications démontrant les bénéfices de l'HDF en ligne.

HDF en ligne à Munich.

En 1997 à Munich débutait une étude à long terme qui comparait un groupe de patients traités en hémodialyse à haut débit avec un groupe de patients traité en HDF en ligne.

La même membrane de dialyse fut utilisée dans les deux groupes, mais avec une surface plus importante pour le groupe HDF.

HDF en ligne à Munich

	n=21	n=24
Q_s (ml/min)	274	281
Polyflux S (m^2)	1.4	1.7
Volume d'UF (L)	2.9	21
Temps (min)	251	247
Résultats après 1 an		
Kt/Vsp urée	1.39	1.55
créat. Red. (%)	60	64
β_2m (%)	57	74

Ref : Ward et al. ASN 08

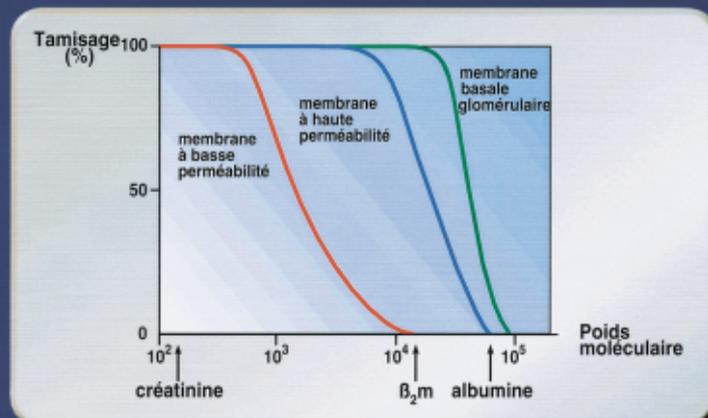
Les résultats obtenus confirment l'excellente efficacité de l'HDF en ligne particulièrement pour l'élimination de la β_2m .

HDF en ligne à Montpellier.

A Montpellier, le Dr Bernard Canaud pratique l'HDF en ligne depuis de nombreuses années.

Le Dr Canaud annonce que ses patients traités en HDF depuis 8 ans ne présentent aucun signe d'amylose. Outre ces données sur la dose de dialyse, il rapporte une excellente tolérance hémodynamique avec une

Perméabilité de la membrane



EDINA 98154FCE1112227

HDF en ligne à Montpellier 56 patients sur 2 ans

Q_s : 361 ml/min UF: 112 ml/min
 Q_D : 650 ml/min Temps: 206 min
 Urée.Réd: 78% Kt/V dp urée: 1.52
 Phosphates Réd: 59% β_2 m.réd. : 78%

**"Pas de signe d'amylose après
8 ans en HDF"**

Ref : B Canaud, NDT '98

faible incidence d'épisodes d'hypotension, peu de patients sous traitement anti-hypertenseurs et des doses réduites d'érythropoïétine.

HDF en ligne à Florence.

Lors d'une étude réalisée à Florence en Italie 13 patients furent traités en HDF en ligne. Le pourcentage cumulé d'épisodes d'hypotension nécessitant l'infusion de sérum physiologique ou hypertonique, est passé de 15,1 % à 9,7 % par rapport à L'HD standard. Ce qui confirme l'excellente tolérance cardio-vasculaire de cette technique.

L'HDF en ligne exige un liquide de dialyse ultrapur.

Un autre aspect très important de l'HDF en ligne concerne la très haute qualité bactériologique du liquide de dialyse comparé à celui utilisé en HD standard.

La qualité du liquide de dialyse est réglementée par la Pharmacopée Européenne qui a fixé des limites pour le liquide de dialyse.

Pour les bactéries la limite est fixée à 100 CFU/ml

Et pour les endotoxines, elle est à 0,25 EU/ml.

Avec une eau de haute qualité et un système d'ultrafiltration du liquide dialyse préparé en ligne, on peut obtenir une qualité ultrapure avec moins de 0,1 CFU/ml pour les bactéries et un taux d'endotoxines en dessous du seuil de détection de 0,03 EU/ml.

HDF et Syndrome du Canal Carpien.

Le Syndrome du Canal Carpien est une complication fréquente de la dialyse à long terme qui se caractérise par une accumulation de β_2 m. Cependant, l'état inflammatoire semble également jouer un rôle prépondérant dans l'apparition de ce syndrome.

Les docteurs Baz et Berland à Marseille, ont démontré que l'emploi d'un dialysat ultrapur retarde considérablement l'apparition du Syndrome du Canal Carpien chez leurs patients.

Les patients traités avec un dialysat ultrapur développent le Syndrome du Canal Carpien au bout de 10 ans, alors que chez les patients traités avec un dialysat standard, il apparaît déjà après 2 ans de dialyse.

HDF EN LIGNE EN PRATIQUE

La règle de base de l'HDF.

Le taux d'UF élevé a pour conséquence d'augmenter la clairance des grosses molécules comme la β_2 m et celle des petites molécules comme l'urée, la créatinine et le potassium. Comme notre objectif est d'augmenter la clairance convective, en pratique, cela veut dire que nous devons augmenter le plus possible le taux d'UF.

Le taux d'UF dépend de la composition du sang et de sa concentration en lipides et en protéines.

Un taux d'hématocrite élevé réduit la part de plasma, ce qui rendra l'ultrafiltration plus difficile. A contrario, un faible taux d'hématocrite permettra plus facilement d'obtenir un taux d'ultrafiltration élevé.

La part de liquide disponible pour l'ultrafiltration est individuelle et en règle générale, on recommande un taux d'UF total correspondant à 30 % du débit sang.

Réglage du taux d'UF

Règle de base
Taux d'UF = $Q_s \cdot 0.30$

Calcul du volume d'ultrafiltration total durant le traitement.

Prenons par exemple un débit sang égal à 300ml/min et calculons le taux d'UF : $300 \times 30\%$ donne 90ml/min. Pour un temps de traitement de 4 heures, cela équivaut à un volume total de 21,6 litres.

Ce volume est satisfaisant pour maintenir une bonne stabilité de la PTM durant la séance.

- Si nous voulons augmenter le volume d'UF total, cela risque d'augmenter l'hémoconcentration qui engendrera probablement des alarmes de PTM.

- Si le volume d'UF est trop bas, nous n'utiliserons pas suffisamment toutes les capacités du dialyseur.

Calcul du volume de substitution :

Pour équilibrer correctement la balance des fluides chez le patient nous devons tenir compte de sa perte de poids réelle.

Cela signifie que le volume de substitution sera égal au volume d'ultrafiltration total moins la perte de poids du patient.

$$\text{Volume de substitution} = \text{Volume d'UF total} - \text{Perte de poids patient}$$

Si nous augmentons le débit sang de 300 à 400ml/min, nous disposons d'un volume d'ultrafiltration supplémentaire de 1,8 litres par heure.

Pour un temps de traitement de 4 heures avec un débit sang à 400ml/min, cela équivaut à 7,2 litres supplémentaires d'ultrafiltration par rapport à un débit sang de 300ml/min.

Pour obtenir un volume d'ultrafiltration équivalent avec un débit sang de 300ml/min, il faudrait rallonger le temps de séance de 1 heure et 20 minutes.

Avec une ultrafiltration aussi importante, le taux d'hématocrite augmente lorsque le sang circule dans le dialyseur, et il s'accroît du côté veineux juste avant le site d'infusion.

En fin de séance, la réduction du volume sanguin due à la perte de poids du patient, augmente encore plus le taux d'hématocrite du côté veineux.

Plus on augmente le débit sang et plus la pression artérielle (négative) augmente. Le corps de pompe s'écrase et ne se remplit plus correctement, ce qui entraîne un collabage qui n'autorise plus une entrée correcte du sang dans le dialyseur.

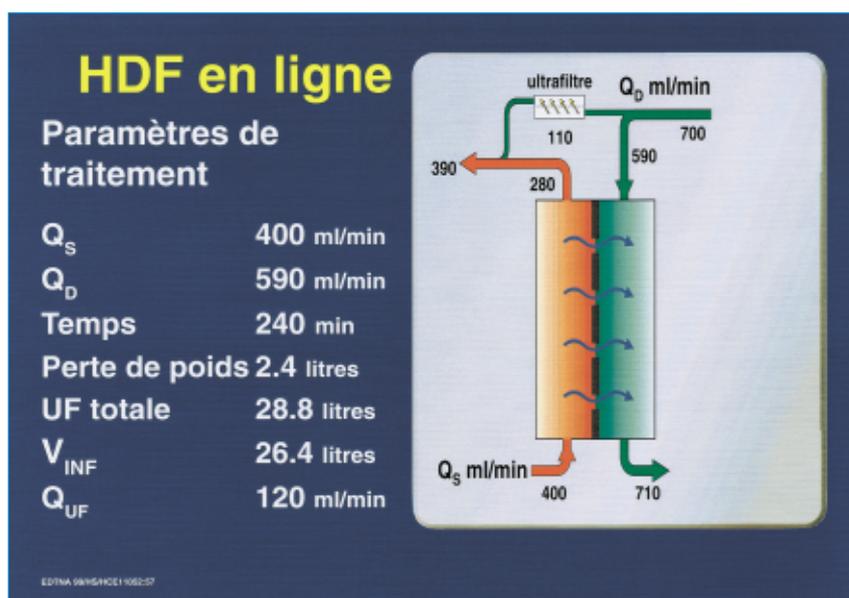
Une aiguille de petit diamètre comme une 17 gauge entraîne rapidement une forte pression négative avec l'augmentation du débit sang.

Il est donc important de choisir une aiguille de diamètre approprié pour nous aider à augmenter le débit sang : par exemple, une 15 voire une 14 gauge.

Résumé des paramètres de traitement optimums.

- Le débit sang est à 400ml/min et le temps de séance à 4 heures.
- Le taux d'ultrafiltration dans le dialyseur est de 120ml/min.
- Pour compenser le volume substitué, le débit d'infusion est de 110ml/min.

La différence de 10ml entre le débit d'ultrafiltration et le débit d'infusion correspond à la perte de poids du patient.



Le liquide d'infusion est obtenu à partir du liquide de dialyse ultrapur et est ultrafiltré juste avant l'injection intraveineuse par un petit ultrafiltre à usage unique inclus dans la ligne d'infusion.

Le débit dialysat est à 590ml/min, ce qui est satisfaisant par rapport à la diffusion.

CONCLUSION

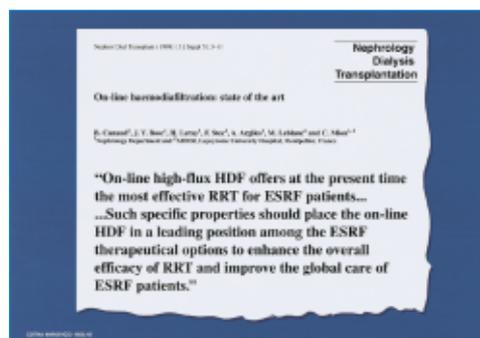
En conclusion, nous pouvons dire que L'HDF en ligne est une thérapie d'avenir qui offre :

- la meilleure capacité d'épuration sur un large spectre de toutes les techniques de dialyse.
- Un meilleur contrôle de la balance des fluides et une meilleure tolérance hémodynamique pour le patient.
- Une biocompatibilité encore améliorée par l'utilisation de membranes synthétiques et d'un liquide de dialyse ultrapur.

Grâce au système de préparation en ligne du liquide de substitution, l'HDF est devenu un mode de traitement abordable et utilisable par tout le monde.

Aujourd'hui, l'HDF n'est pas plus difficile que l'hémodialyse standard et la sécurité de la préparation en ligne est bien acceptée.

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé va publier prochainement une circulaire contenant des recommandations pour l'utilisation des techniques d'HF et d'HDF en ligne. Actuellement nous estimons environ à 1100 le nombre de patients traités par HDF en ligne en France et ce chiffre devrait s'accroître dans les prochaines années.



Article conçu d'après la session éducative "L'HDF en ligne : un traitement de qualité pour tous", présentée à l'AFIDTN à Deauville en mai 2000.

La version anglaise (On-line Hemodiafiltration - a quality treatment for everybody) a été présentée pour la première fois à l'EDTNA à Berlin en 1999.