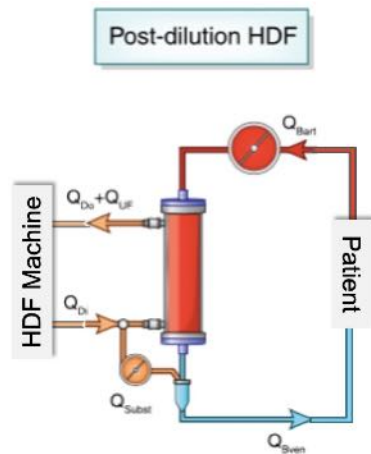




On-Line Hemodiafiltration, ol-HDF



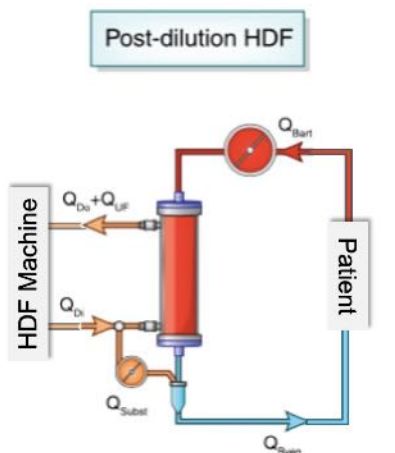
Hémodiafiltration 'en-ligne'

De la Théorie à la Pratique

Prof. Emérite Bernard Canaud

Université de Montpellier, Ecole de Médecine, Montpellier-F
& Senior Medical Scientist, Global Medical Office FMC, Bad Homburg-G
Directeur Médical, FMC-F

Plan de la présentation



On-Line Hemodiafiltration, ol-HDF

1

Comment définir l'HDF?
Quel intérêt en clinique?

2

Pourquoi l'HDF s'est imposée
dans le traitement IRC5?

3

Quelles sont les prérequis?
Quelles sont les bonnes pratiques?

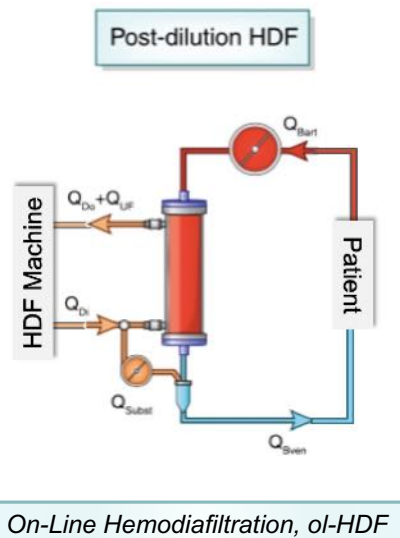
4

Quels sont les résultats actuels?
Quelles perspectives?

5

Que conclure?

Plan de la présentation



1

Comment définir l'HDF?
Quel intérêt en pratique clinique?

2

Pourquoi l'HDF s'est imposée
dans le traitement IRC5?

3

Quelles sont les prérequis?
Quelles sont les bonnes pratiques?

4

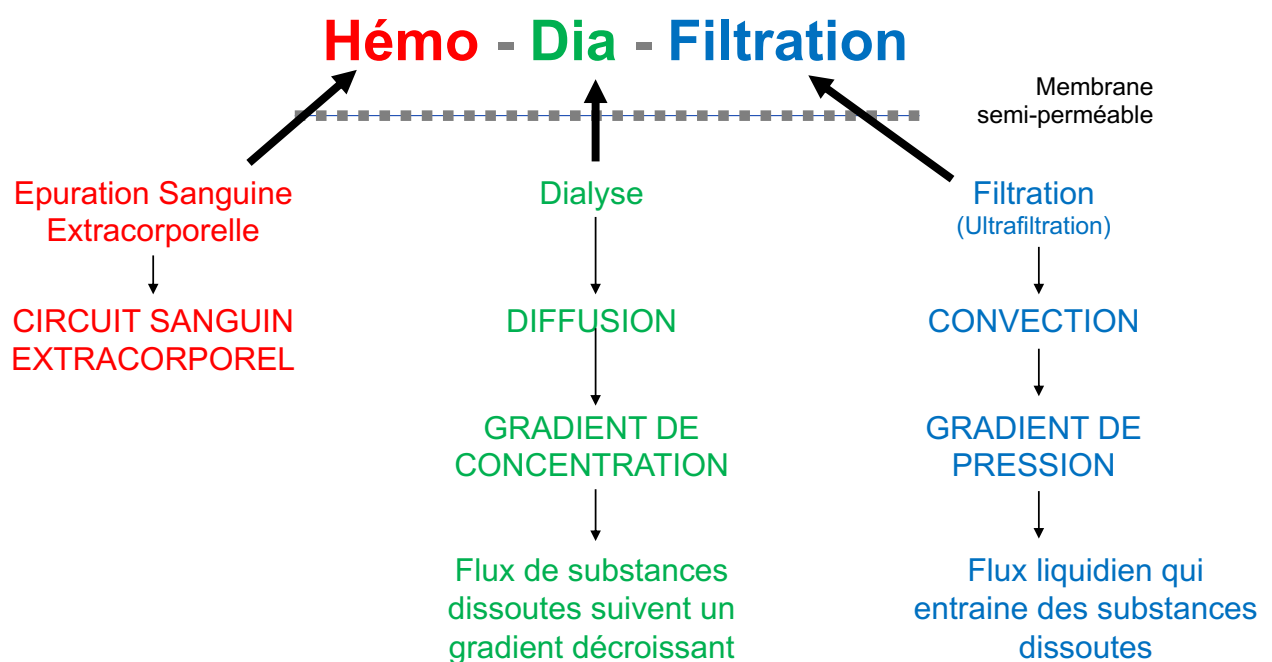
Quels sont les résultats actuels?
Quelles perspectives?

5

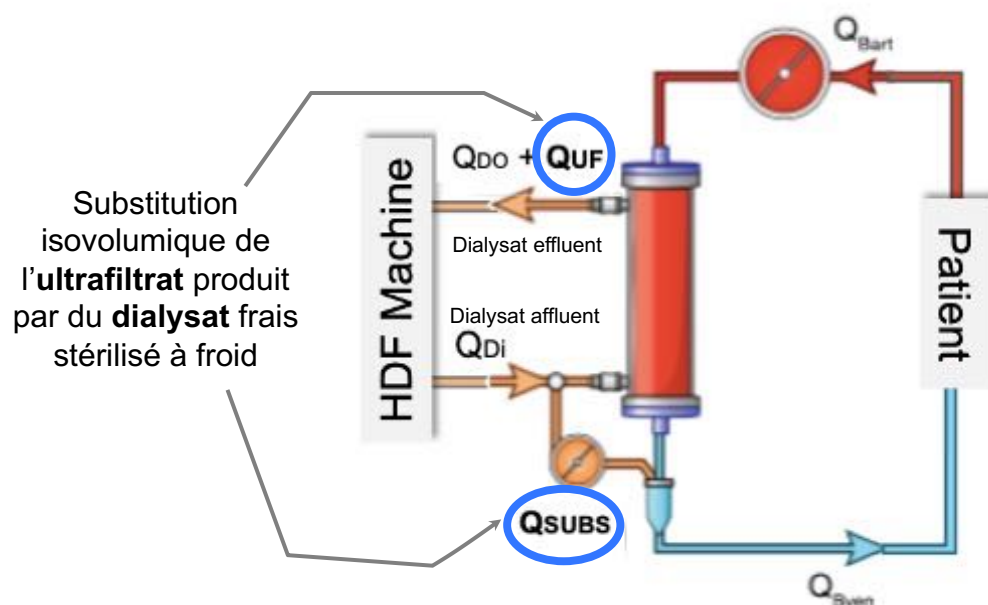
Que conclure?

Hémodiafiltration

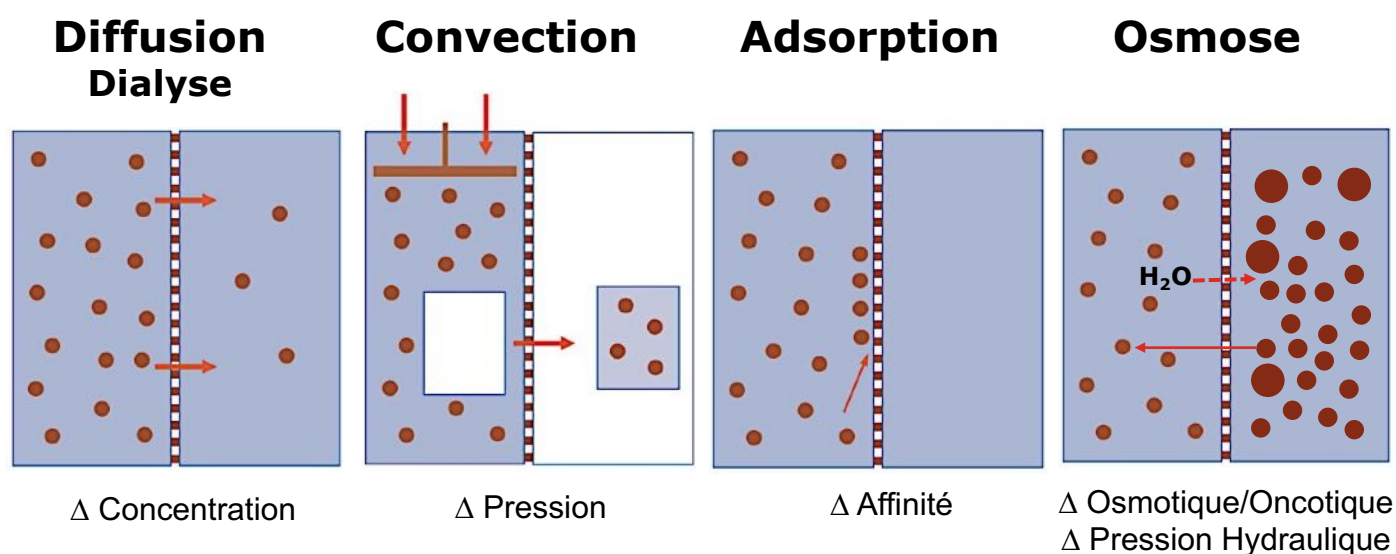
Modalité hybride qui associe hémodialyse et hémofiltration dans le même module



Hémodiafiltration en-ligne



Principes physiques utilisés en dialyse



Diffusion et dialyse par l'exemple

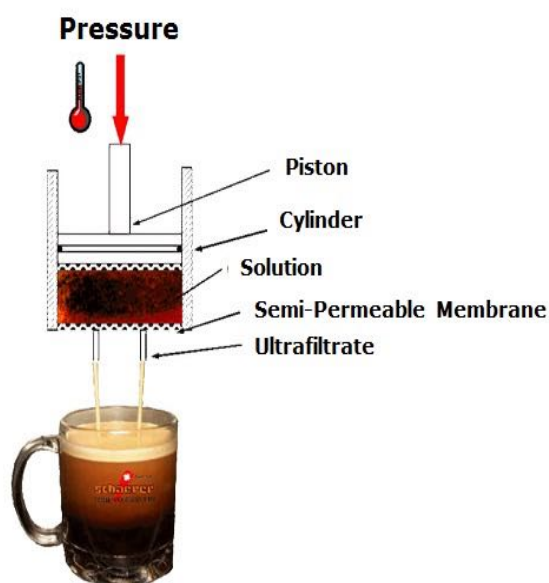


Diffusion
(soluté dissout dans solvant)



Dialyse
(soluté dissout dans solvant à travers une membrane semi-perméable)

Convection et adsorption par l'exemple

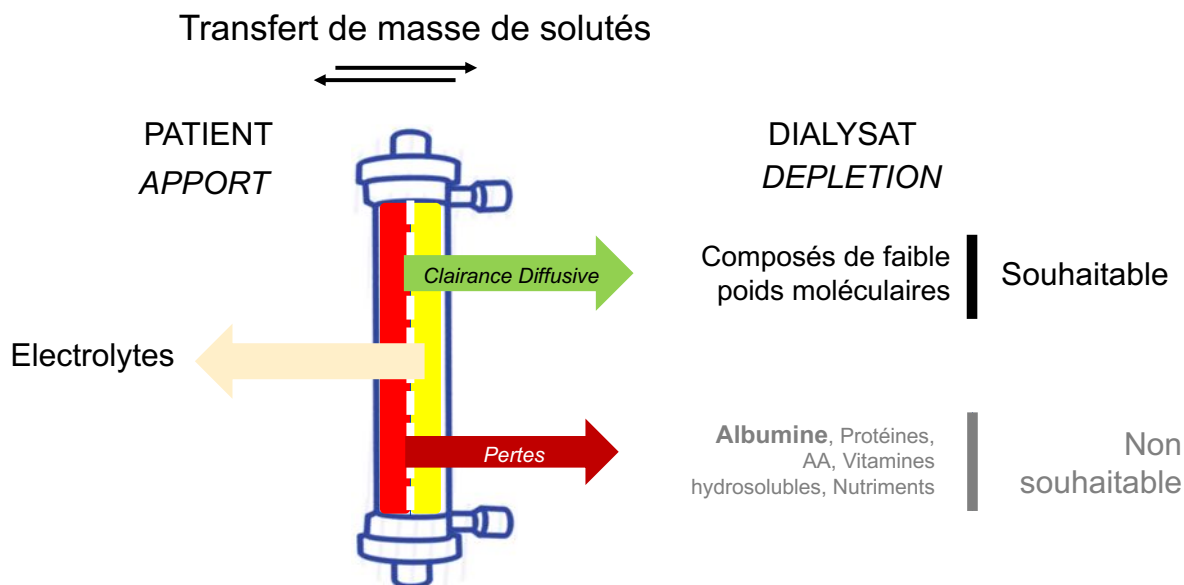


Convection
(soluté emporté par le flux liquidien induit par pression)

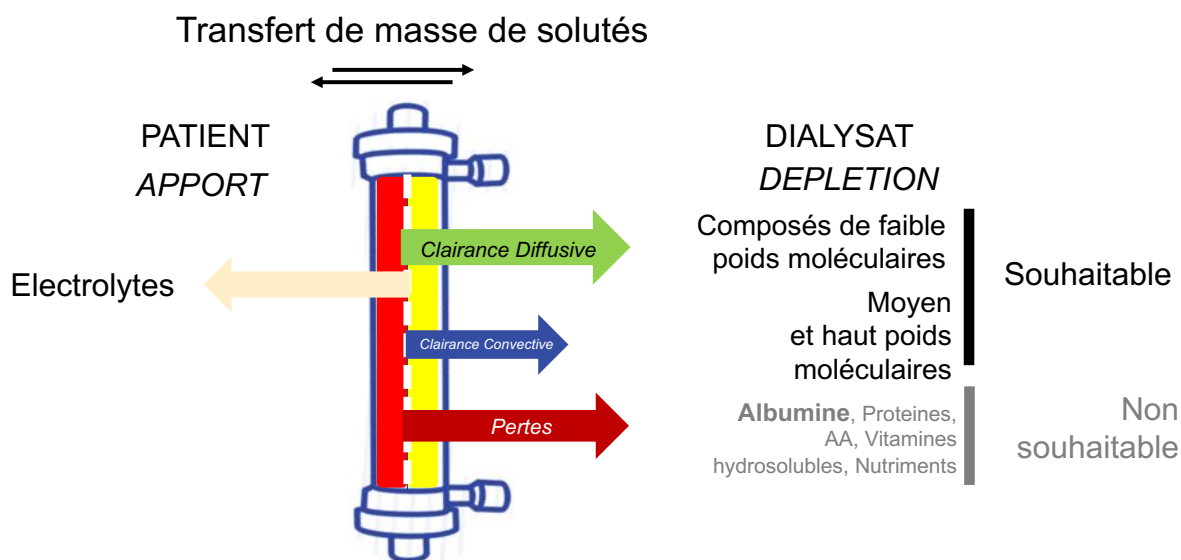


Adsorption
(soluté resté fixé sur la paroi par affinité)

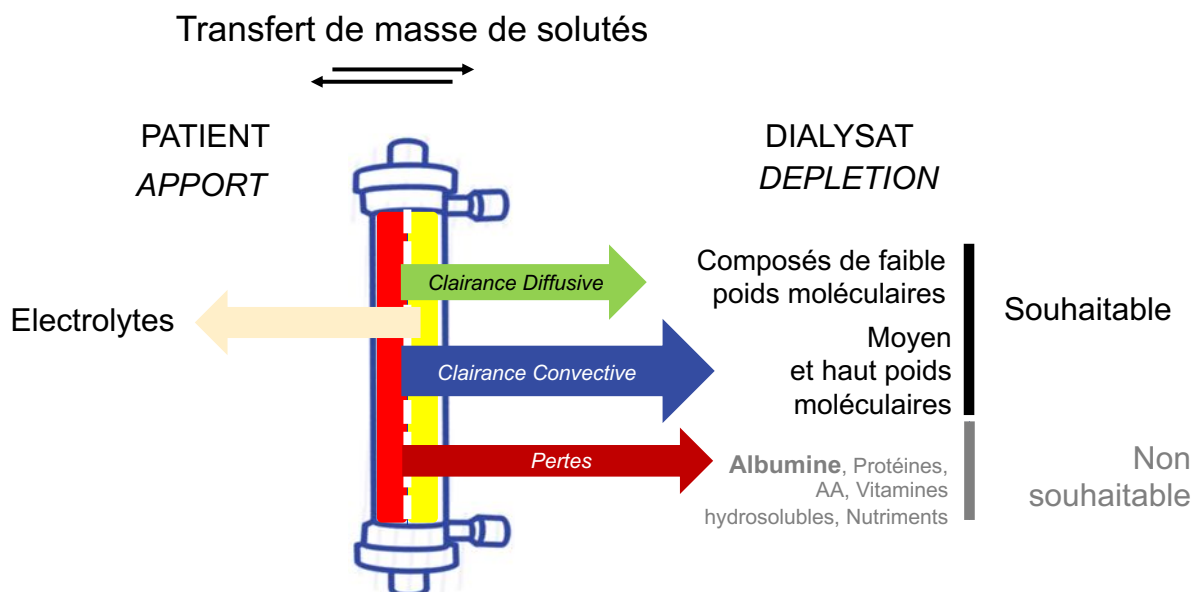
L'hémodialyse 'basse perméabilité' permet l'épuration des toxines de faible poids moléculaire



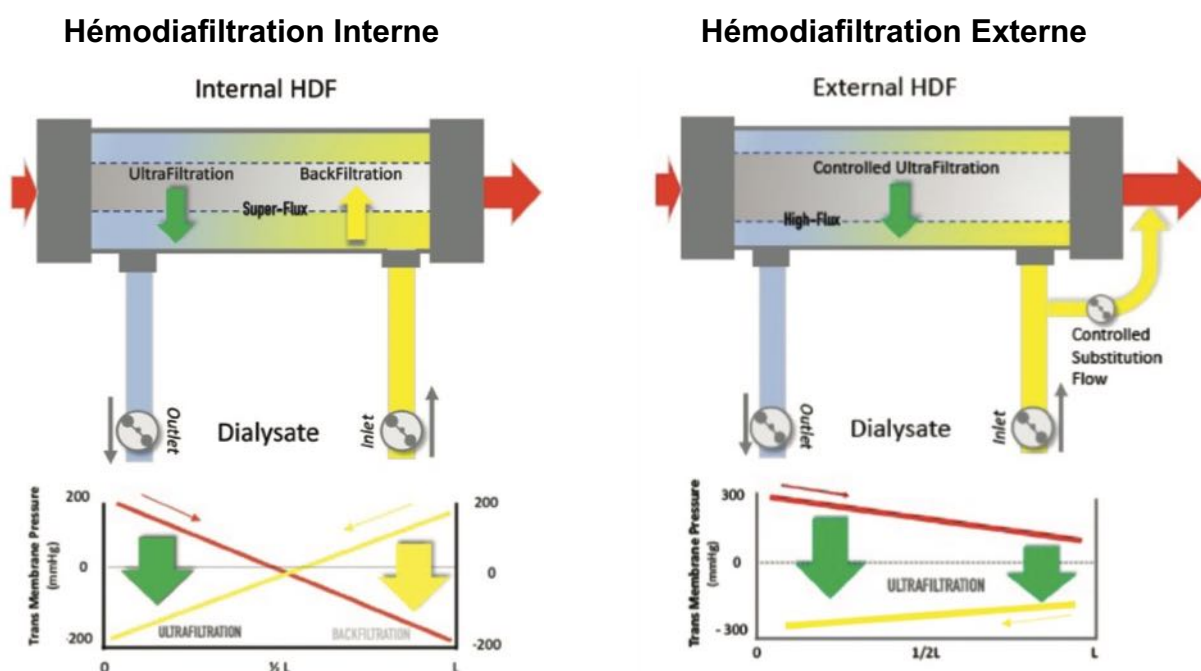
L'hémodialyse 'haute perméabilité' permet l'épuration des toxines de moyen et haut poids moléculaire



L'hémodiafiltration majeure l'épuration des solutés de moyen et haut poids moléculaire



Modalités d'épuration convectives



Clairance instantanée de solutés en HD et HDF

$$K_{\text{totale}} = K_{\text{diffusive}} + K_{\text{convective}} + (K_{\text{adsorptive}})$$

ml/min

$$K_{\text{diffusive}} = Q_B \cdot (C_{\text{art}} - C_{\text{vein}}) / C_{\text{art}}$$

ml/min

- Soluté (caractéristiques)
- Membrane (perméabilité membrane, surface)
[Coef UF, KUF; Coef Transfert de Masse, K_{0A}]
- Gradient concentration P/D (débits relatifs sang/dialysat, sens courants)

$$K_{\text{convective}} = Q_{\text{UF}} \cdot SC$$

ml/min

- Soluté (caractéristiques)
- Membrane (perméabilité membrane, surface)
[Coefficient Transmittance ou Tamisage, SC, Point de coupure; Colmatage]
- Débit d'ultrafiltration (colmatage, débit sanguin, PTM)

SC sieving coefficient ou coefficient de tamisage
 $SC = C_{\text{UF}} / [C_{\text{part}} + C_{\text{pvein}} / 2]$

Flux de solutés en hémodialyse en HD et HDF

$$J_{\text{F total}} = J_{\text{diffusif}} + J_{\text{convectif}} + (J_{\text{adsorptif}})$$

ml/min

$$J_{\text{F diffusif}} = Q_B \cdot (C_{\text{art}} - C_{\text{vein}}) / C_{\text{art}} \cdot C_{\text{moy}}$$

ml/min

- Soluté (caractéristiques)
- Membrane (perméabilité membrane, surface)
[Coef. UF, KUF; Coef. Transfert de Masse, K_{0A}]
- Gradient concentration P/D (débits relatifs sang/dialysat, sens courants)
- Concentration moyenne A-V soluté

$$J_{\text{F convectif}} = Q_{\text{UF}} \cdot SC \cdot C_{[\text{art-vein}]\text{moy}}$$

ml/min

- Soluté (caractéristiques)
- Membrane (perméabilité membrane, surface)
[Coefficient Transmittance ou Tamisage, Point de coupure]
- Débit d'ultrafiltration (colmatage, débit sanguin, PTM)
- Concentration soluté

Flux instantané de solutés en HD et en HDF

En théorie

$$J_F \text{ total} = J \text{ diffusion} + J \text{ convection} + (J \text{ adsorption})$$

ml/min

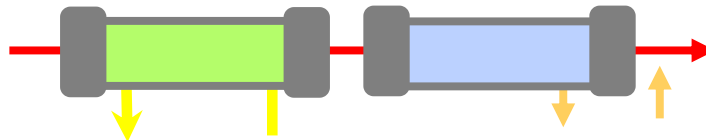
En pratique

L'HDF est l'exemple qui permet de démontrer que 1 + 1 ne font pas toujours 2

Clairance instantanée de solutés en HDF

$$K \text{ totale} = K \text{ diffusive} + K \text{ convective}$$

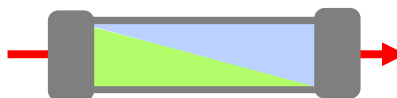
ml/min



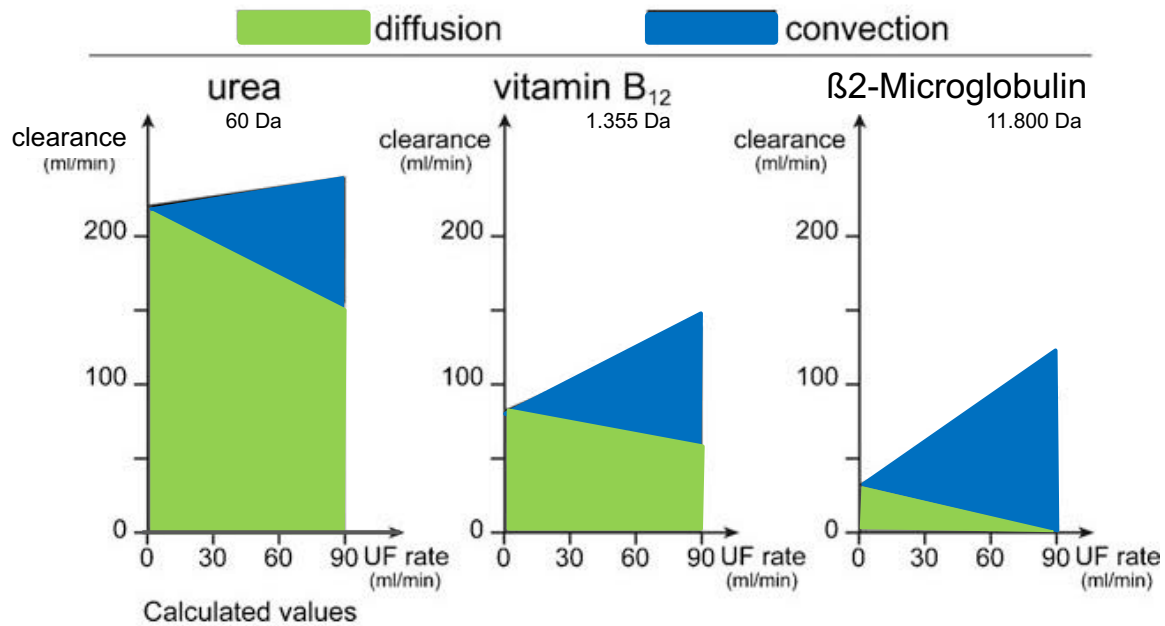
L'interaction des deux phénomènes réduit l'efficacité de chacun mais n'affecte que peu les solutés de moyen et haut poids moléculaires

$$K \text{ totale} = K \text{ diffusive} \rightleftharpoons K \text{ convective}$$

ml/min



Contribution relative de la diffusion et de la convection à la clairance totale des solutés en HDF



Ledebo I et al, *NDT Plus* 2010;3: 8-16

Estimation de la clairance des solutés en HDF

Contribution de la part convective

$$K_T = (K_D + K_C)$$

K_T total clearance
K_D diffusive clearance
K_C convective clearance

$$K_T = K_D + 0.46 Q_F$$

← Jaffrin MY et al. *J Biomech Eng.* 1990;112(2):212-219.

$$K_T = K_D + 0.43 Q_F + 8.3 \times 10^{-3} Q_F^2$$

← Jaffrin M et al, *Artif Organs.* 1995; 19(11):1162-1171

$$K_T = (K_D + K_C) \times DF$$

$$DF = Q_{pw} / (Q_{pw} + Q_{inf})$$

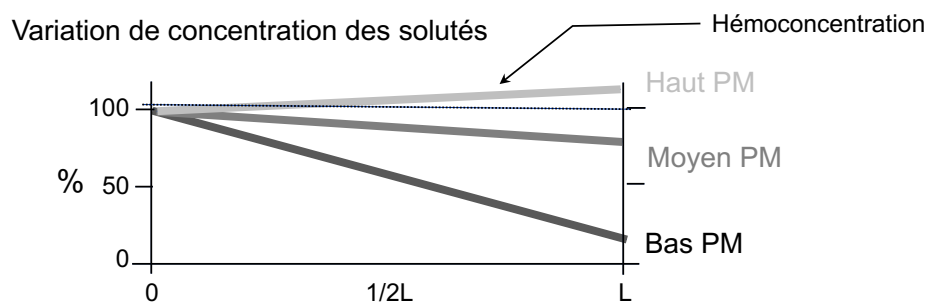
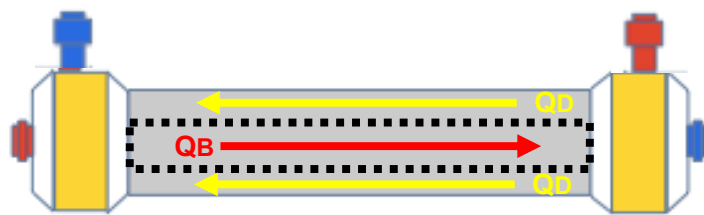
$$K_D = \frac{1 - e^{K_{OA} \times \left[\frac{Q_b \times Q_d}{Q_b \times Q_d} \right]}}{\left(\frac{1}{Q_b} \right) - \left(\frac{1}{Q_d} \right) \times e^{K_{OA} \times \left[\frac{Q_b \times Q_d}{Q_b \times Q_d} \right]}}$$

← Tattersall JE et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(3):542-50.

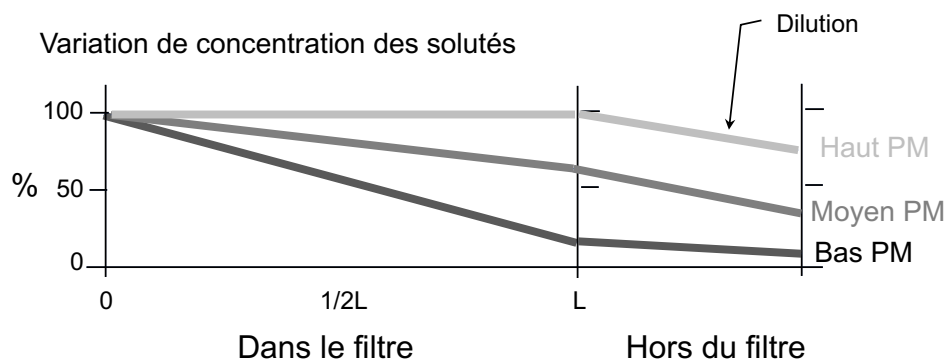
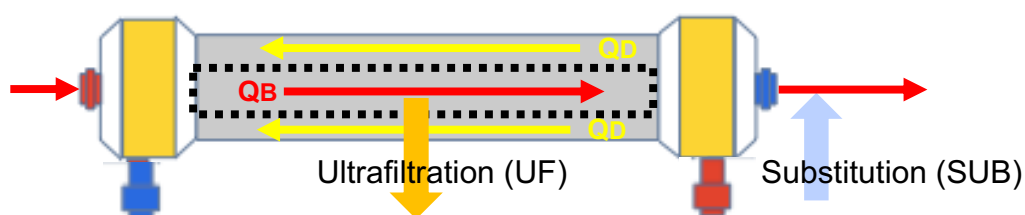
$$K_C = \frac{Q_b - K_d}{Q_d} \times Q_f \times SC$$

DF, Dilution factor

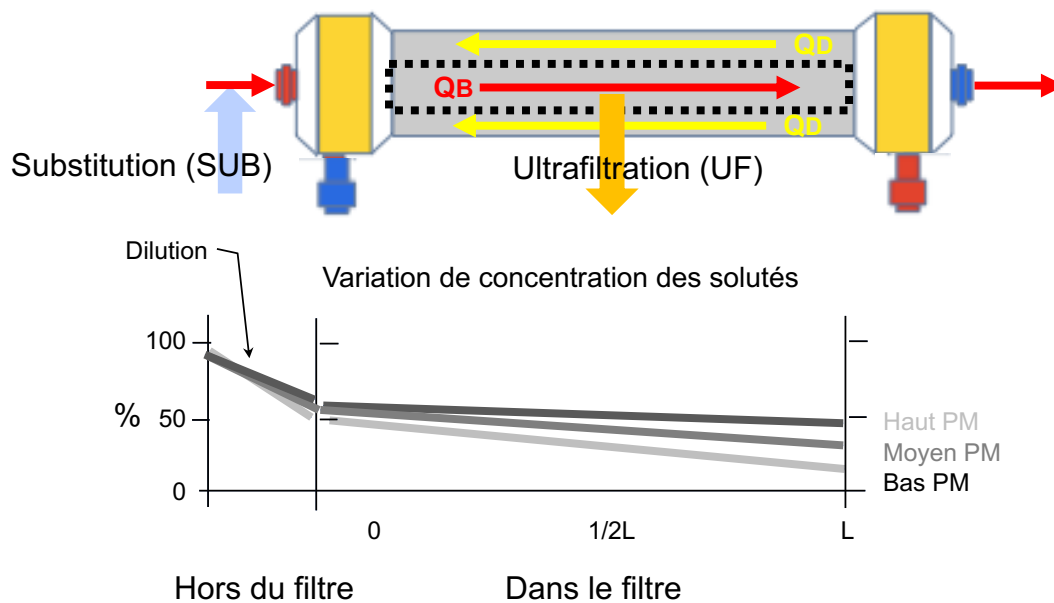
Cinétique des solutés dans le dialyseur en HD haute perméabilité



Cinétique des solutés en HDF mode postdilutionnel

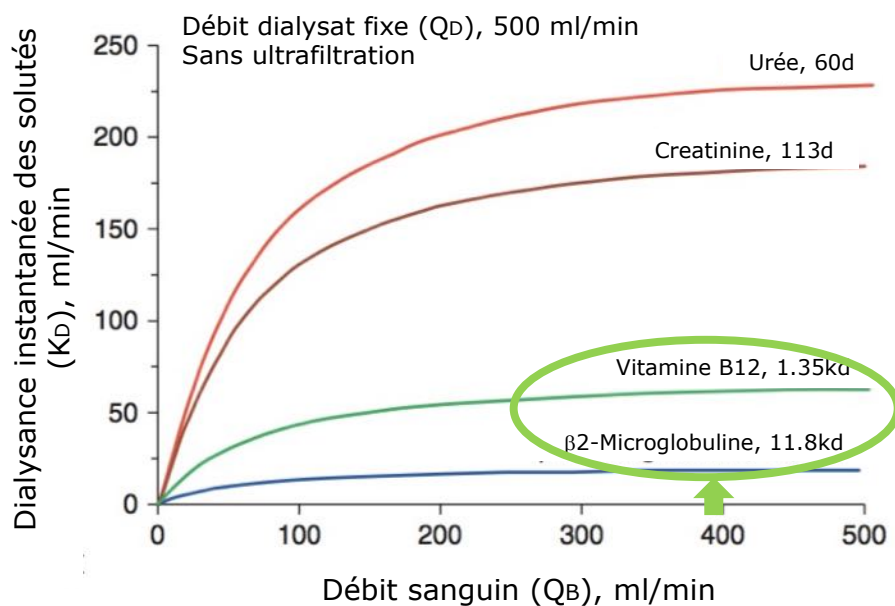


Cinétique des solutés en HDF mode prédilutionnel



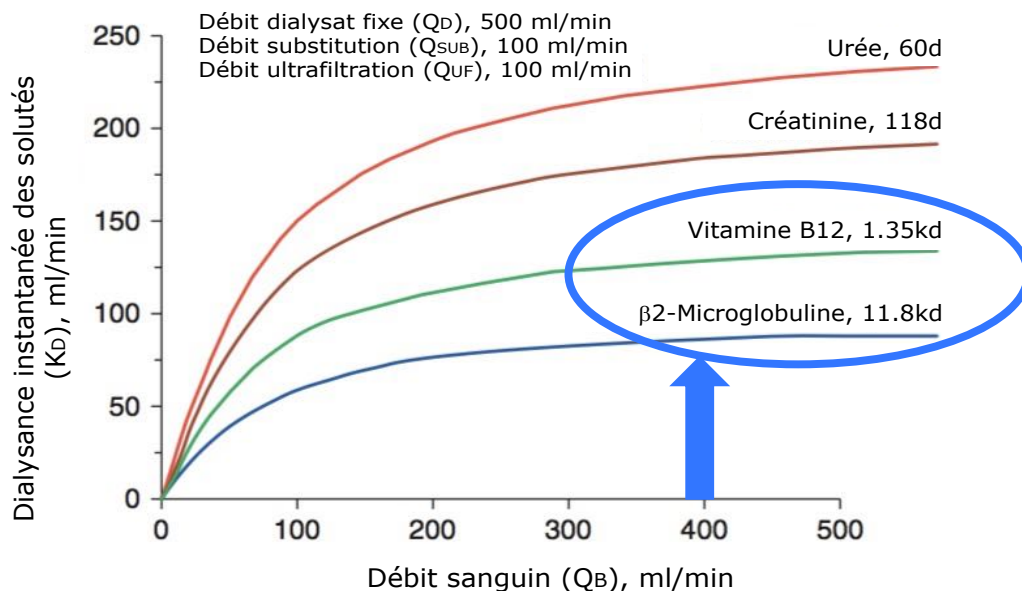
Dialysance instantanée de différents solutés en hémodialyse haute perméabilité

L'HD haute perméabilité a un effet limité sur la dialysance des solutés de moyen et haut PM

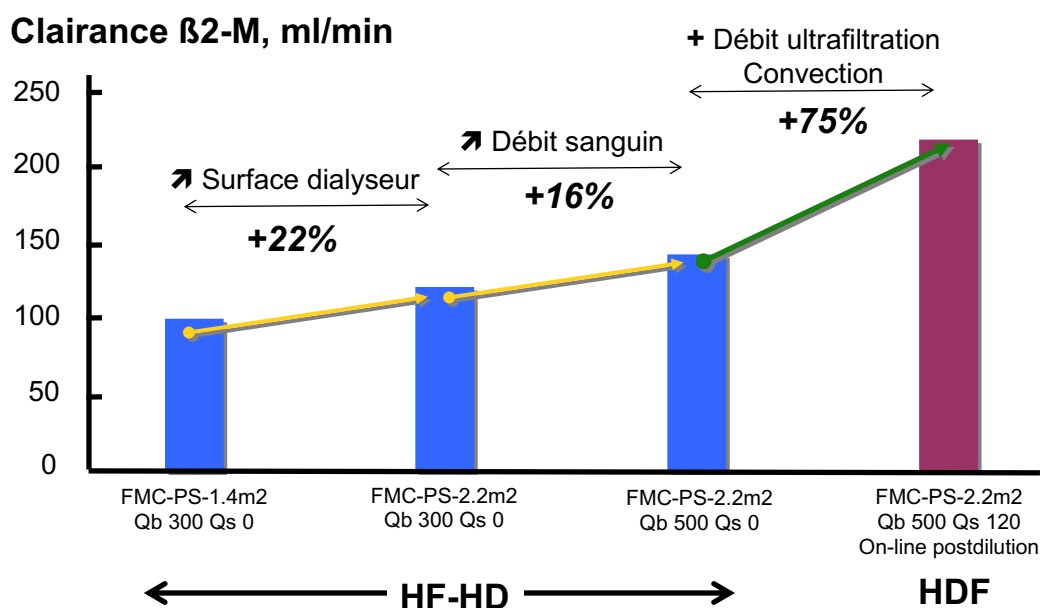


Dialysance instantanée de différents solutés en hémodiafiltration haut débit

L'HDF augmente considérablement la dialysance des solutés de moyen et haut PM



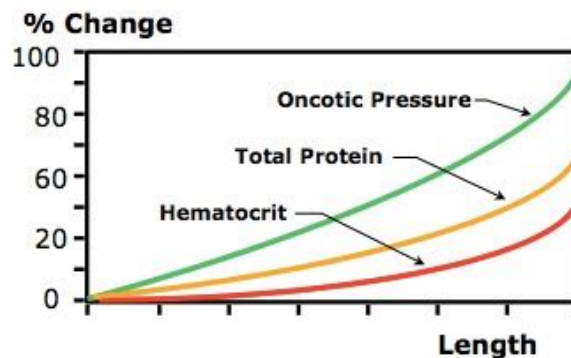
Effet cumulatif de l'augmentation de surface du dialyseur, du débit sanguin et du débit d'ultrafiltration sur la clairance de la β 2M



Pour les méthodes convectives (HF/HDF)

Le débit d'ultrafiltration limité par les conditions hémorhéologiques

La fraction de filtration est un facteur limitant dans les méthodes convectives



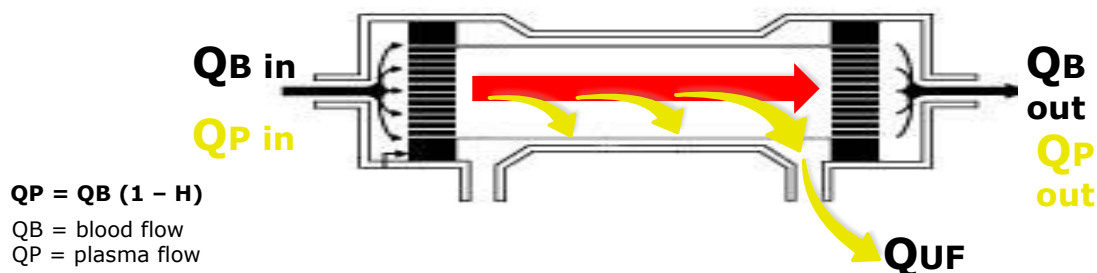
$$FF = Q_{UF}/Q_B$$

$$FF = 100/400 = 0.25$$

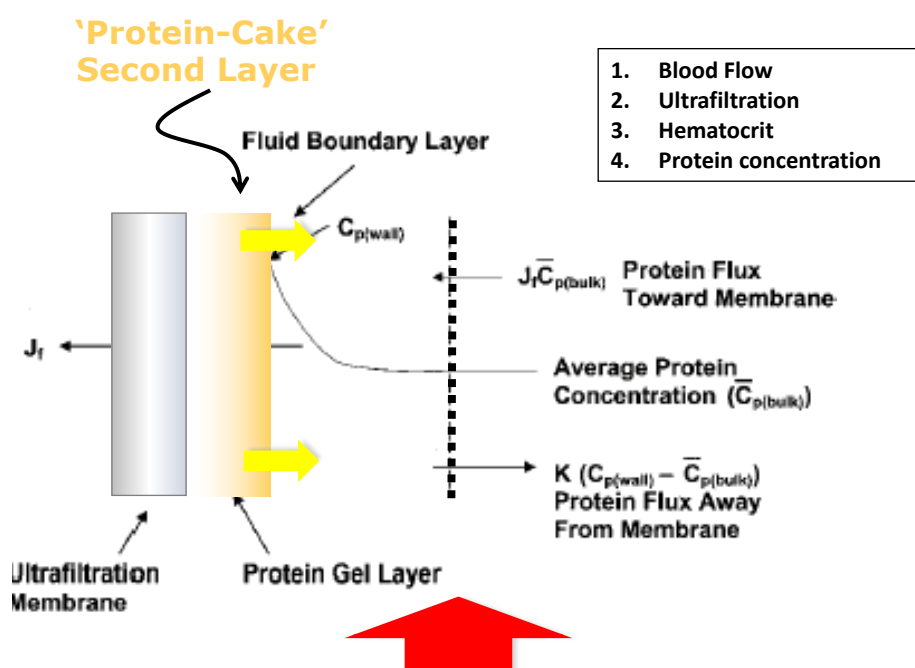
$$Q_P = Q_B (1 - H)$$

$$Q_P = 400 (1 - 0.30) = 280$$

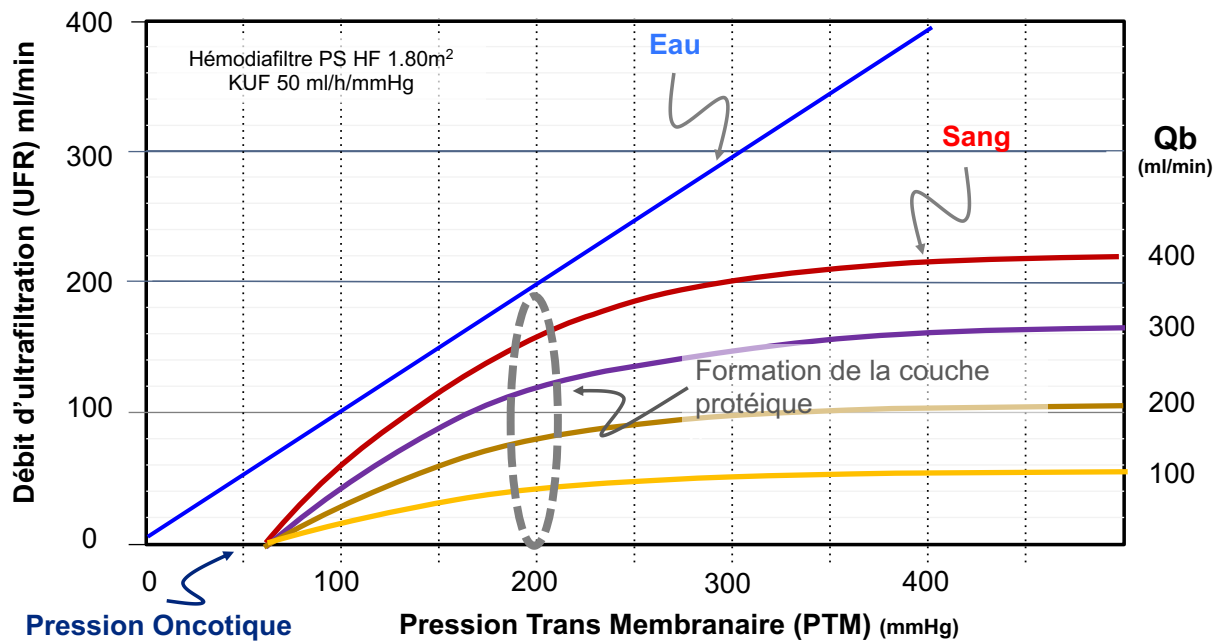
$$FF = 100/280 = 0.36$$



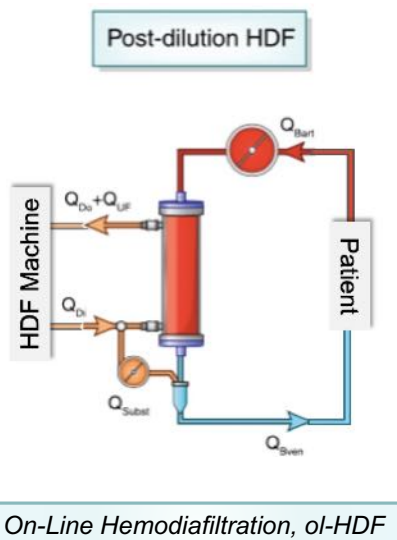
La formation d'une couche protéique polarisée dite 'seconde membrane' réduit la perméabilité de la membrane



Augmentation des forces de friction et réduction de la couche protéique



Plan de la présentation



1

2

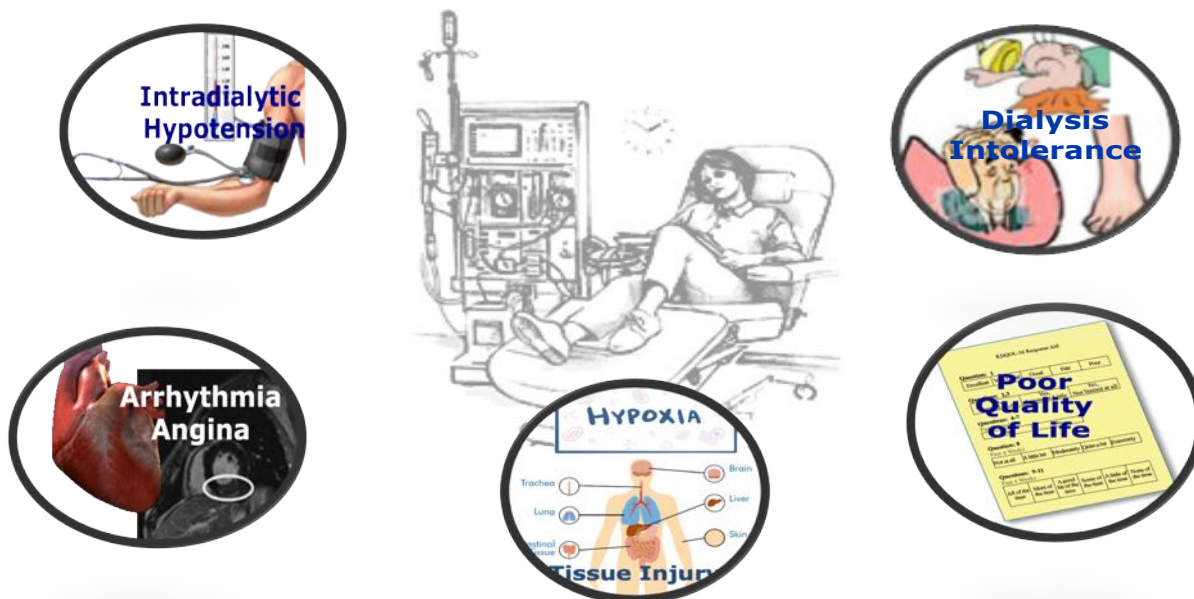
Pourquoi l'HDF s'est imposée dans le traitement IRC5?

3

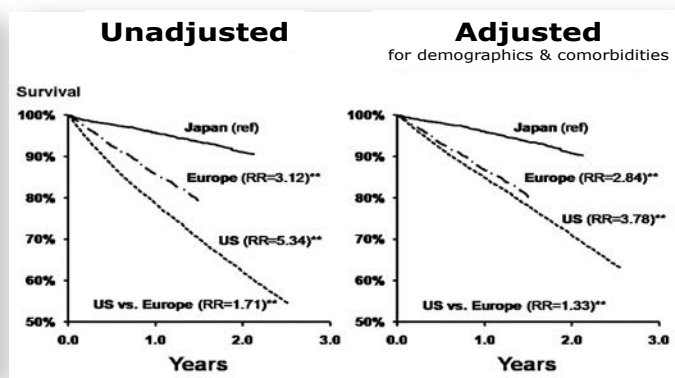
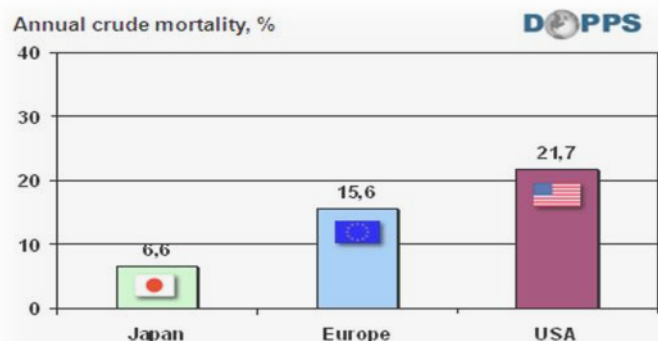
4

5

La symptomatologie intradialytique ou morbidité intra ou péri-dialytique demeure fréquente

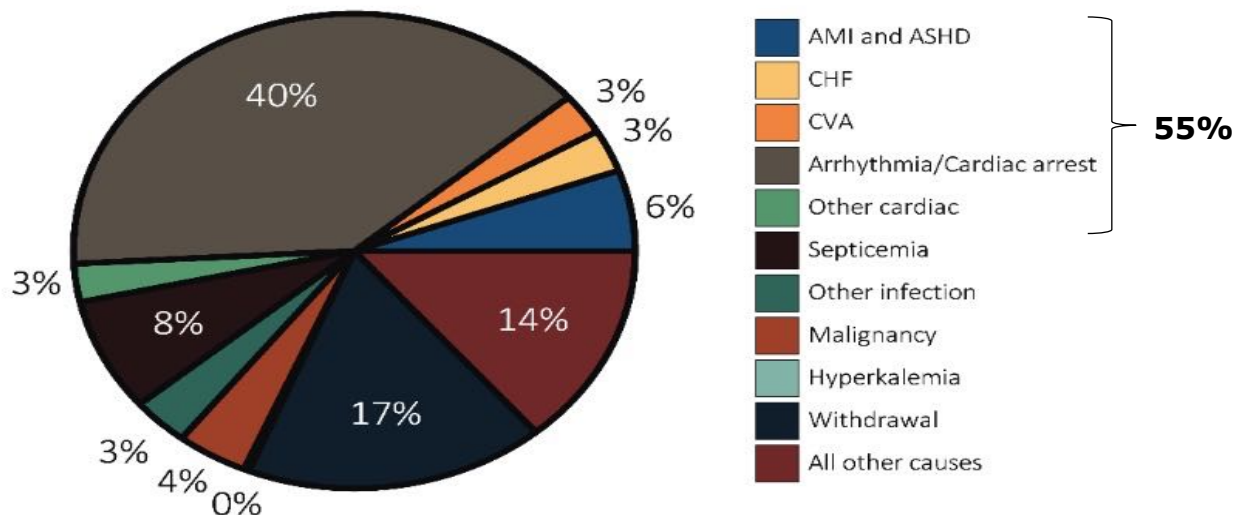


La mortalité en dialyse demeure importante



La première cause de mortalité chez les dialysés est d'origine cardiovasculaire

Unadjusted Causes of Death in Dialysis Patients (2014)



USRDS
UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM

https://www.usrds.org/2017/download/v2_c05_Mortality_17.pdf

Les toxines urémiques organiques ont des caractéristiques pharmacodynamiques

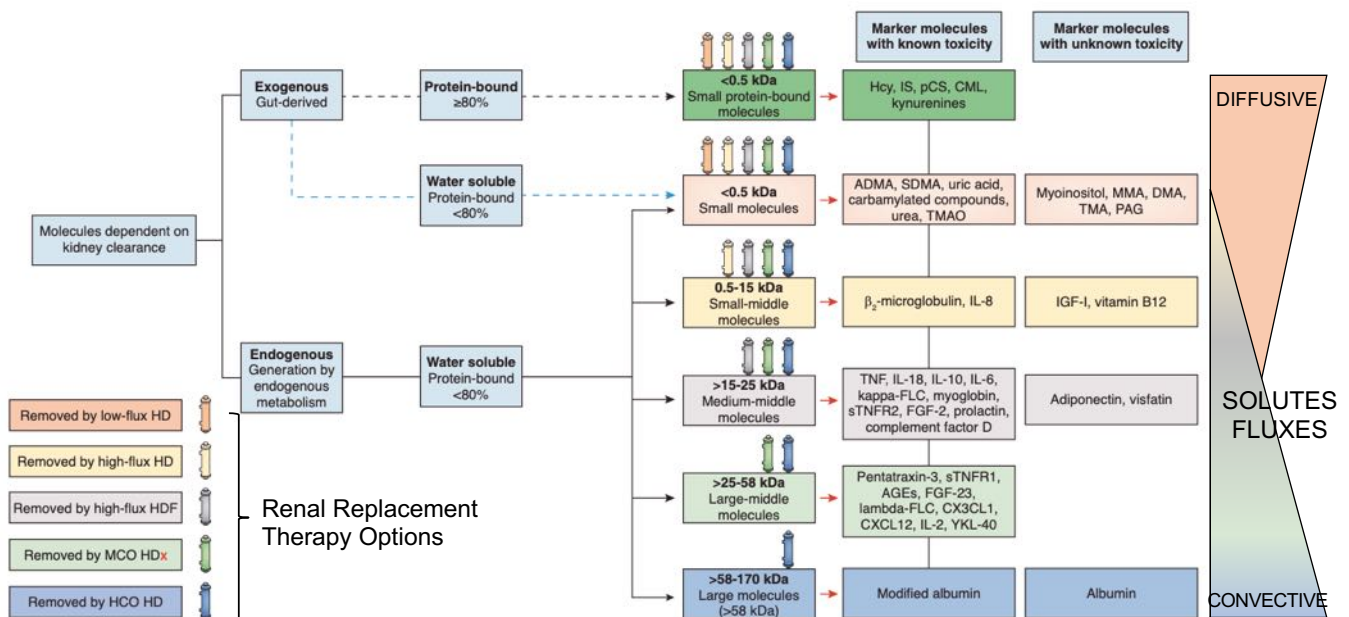
Small Molecules (Water Soluble) < 500 Da	Protein-Bound Molecules 500 - 22000 Da	Middle → Large Molecules > 500 Da to >25K Da
Asymmetric dimethylarginine Benzylalcohol β-Guanidinopropionic acid β-Lipotropin Creatinine Cytidine Guanidine Guanidinoacetic acid Guanidosuccinic acid Hypoxanthine Malondialdehyde Methylguanidine Myo-inositol Orotic acid Orotidine Oxalate Pseudouridine Symmetric dimethylarginine Urea Uric acid Xanthine	3-Deoxyglucosone Carboxy-Methyl-Propyl-Furanpropionic Acid Fructoselysine Glyoxal Hippuric acid Homocysteine Hydroquinone Indole-3-acetic acid Indoxyl sulfate Kinurenine Kynurenic acid Methylglyoxal N-carboxymethyl-L-lysine P-cresol Pentosidine Phenol P-OH Hippuric Acid Quinolinic acid Spermidine Spermine	Adrenomedullin Atrial natriuretic peptide β2-Microglobulin β-Endorphin Cholecystokinin Clara cell protein Complement factor D Cystatin C Degranulation inhibiting protein 1 Delta-sleep-inducing peptide Endothelin Hyaluronic acid Interleukin 18 Interleukin 6 Kappa-Ig light chain Lambda-Ig light chain Leptin Methionine-Enkephalin Neuropeptide Y Parathyroid hormone Retinol Binding Protein Tumor Necrosis Factor Alpha

**Indoxyl Sulfate (IS)
Para Cresyl Sulfate (PCS)**

β2-Microglobulin

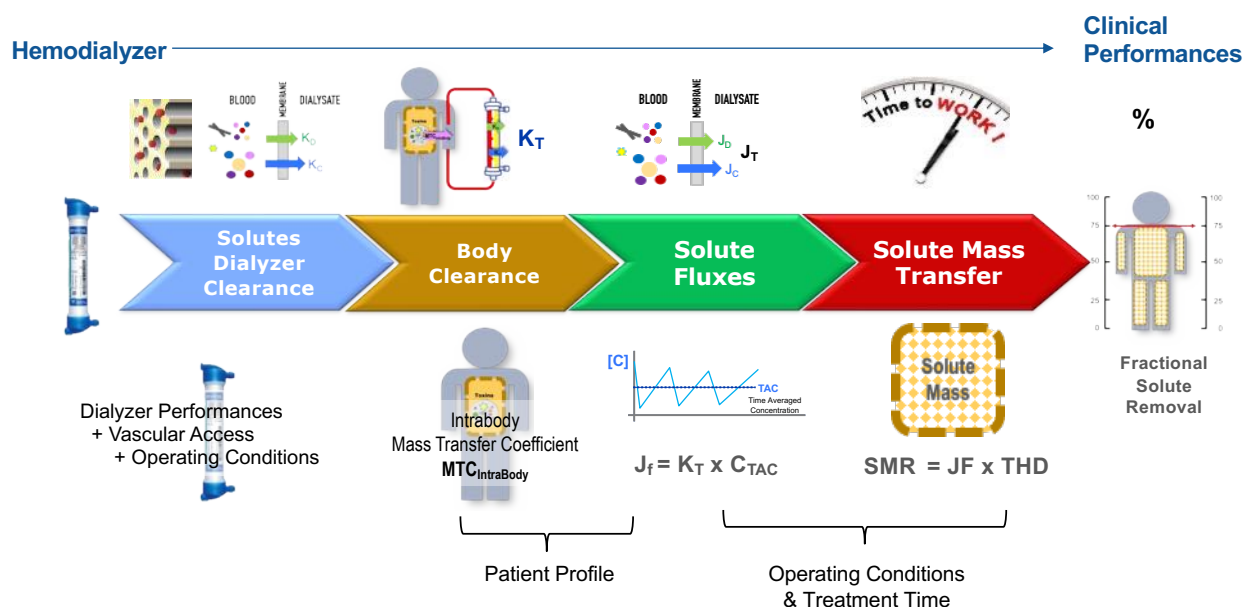
Urea

Une nouvelle classification des toxines urémiques et un lien avec les modalités thérapeutiques est proposée

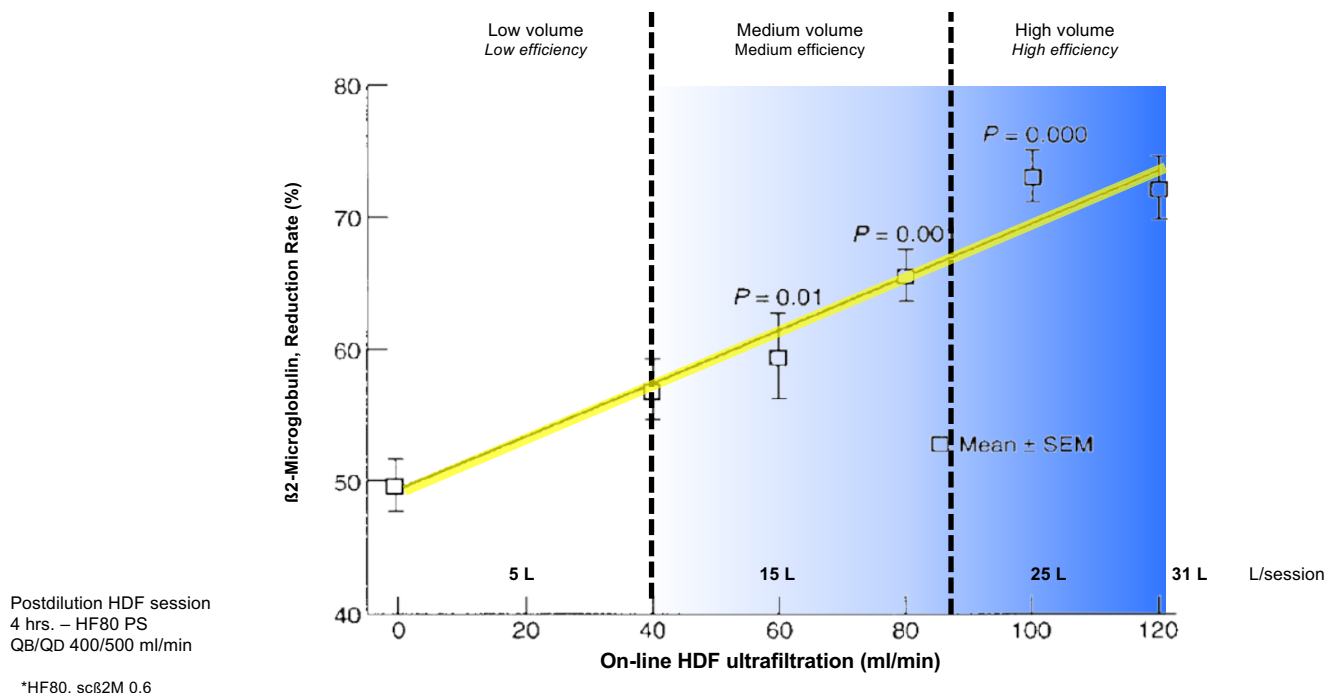


Rosner MH et al, *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Jul 7. ePub. doi: 10.2215/CJN.02660221.

Les performances cliniques du traitement de suppléance ne se résument aux clairances du dialyseur

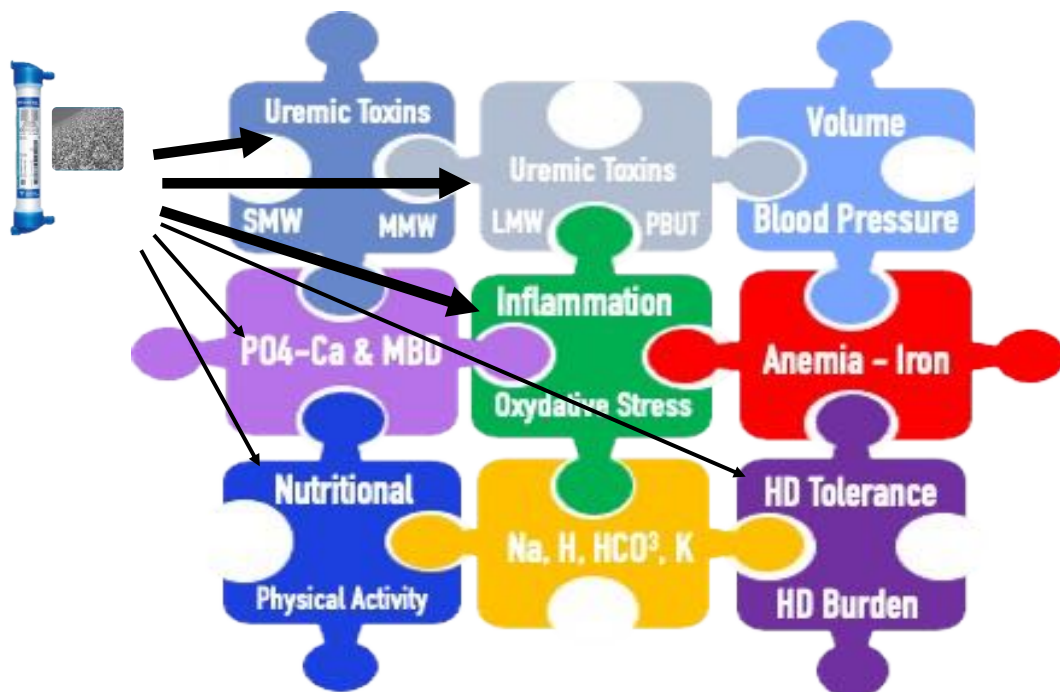


Le taux de réduction de la β 2M est directement corrélé au débit de filtration et au volume ultrafiltré ('dose dialytique convective')

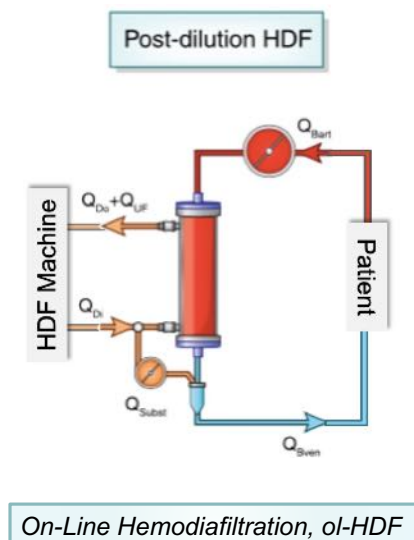


Lorroy W et al, *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 49-54

L'hémodialyse efficace dite 'adéquate' répond à des cibles et des critères thérapeutiques multiples



Plan de la présentation



1

Comment définir l'HDF?
Quel intérêt en clinique?

2

Pourquoi l'HDF s'est imposée
dans le traitement IRC5?

3

Quelles sont les prérequis?
Quelles sont les bonnes pratiques?

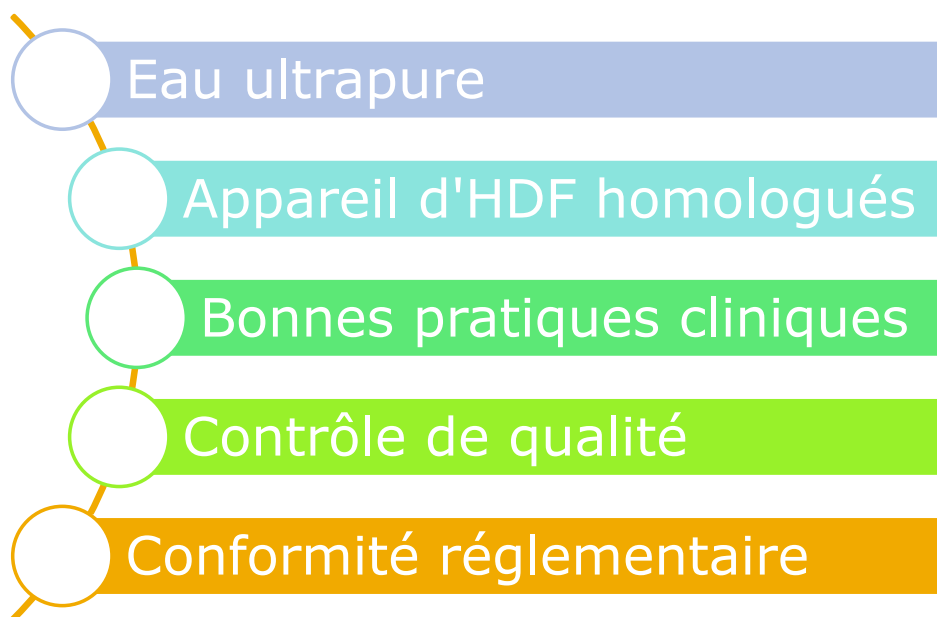
4

Quels sont les résultats actuels?
Quelles perspectives?

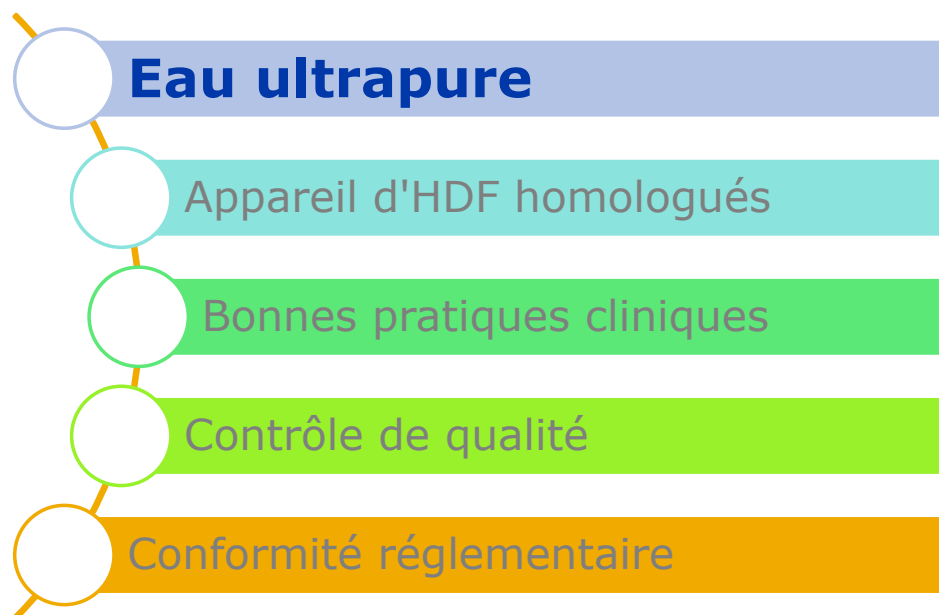
5

Que conclure?

Bonnes pratiques en HDF

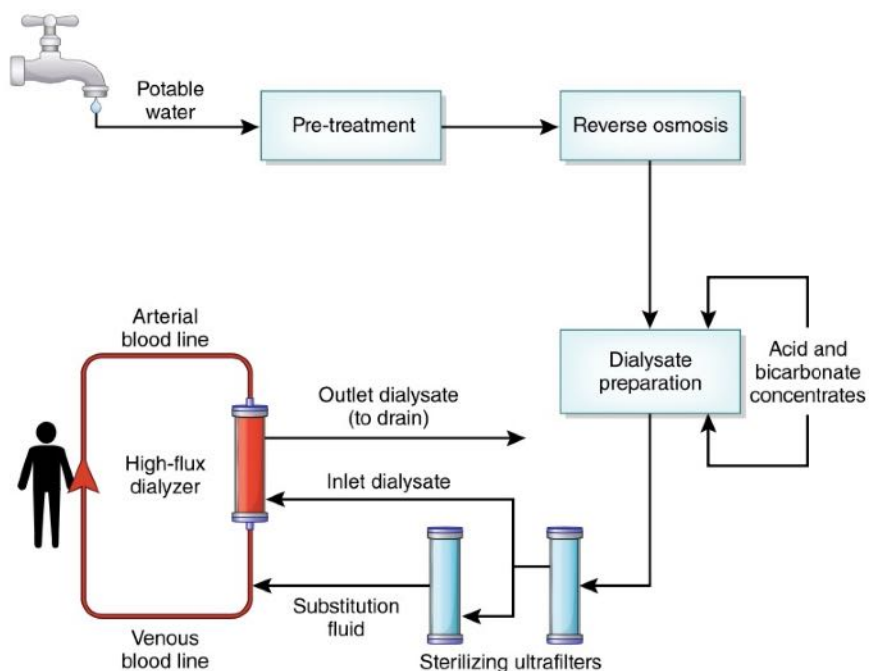


Bonnes pratiques en HDF

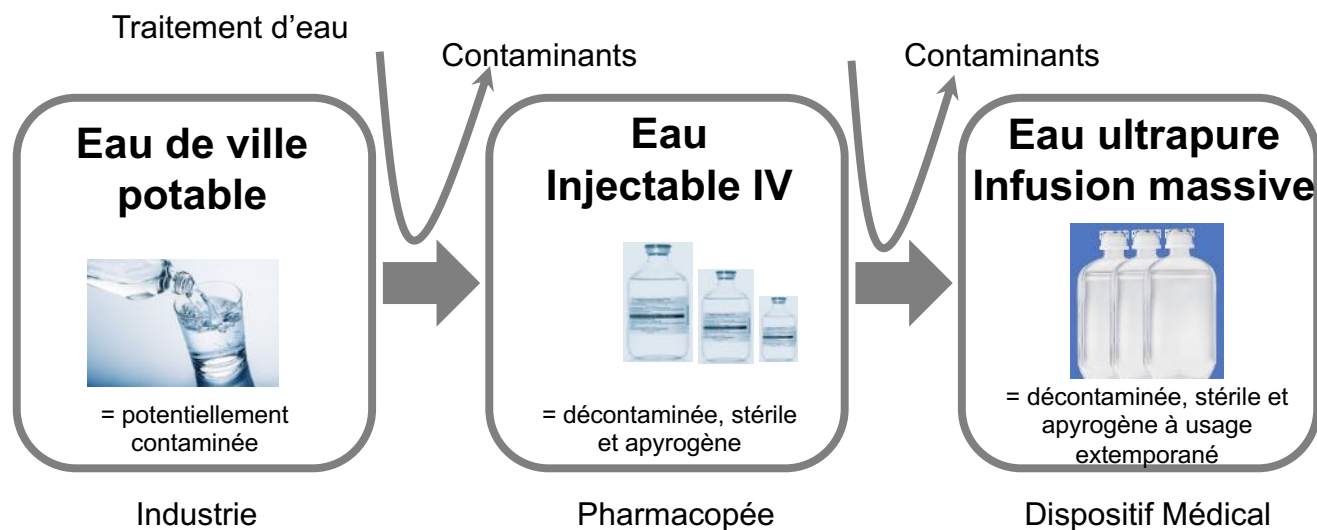


Un défi technique !

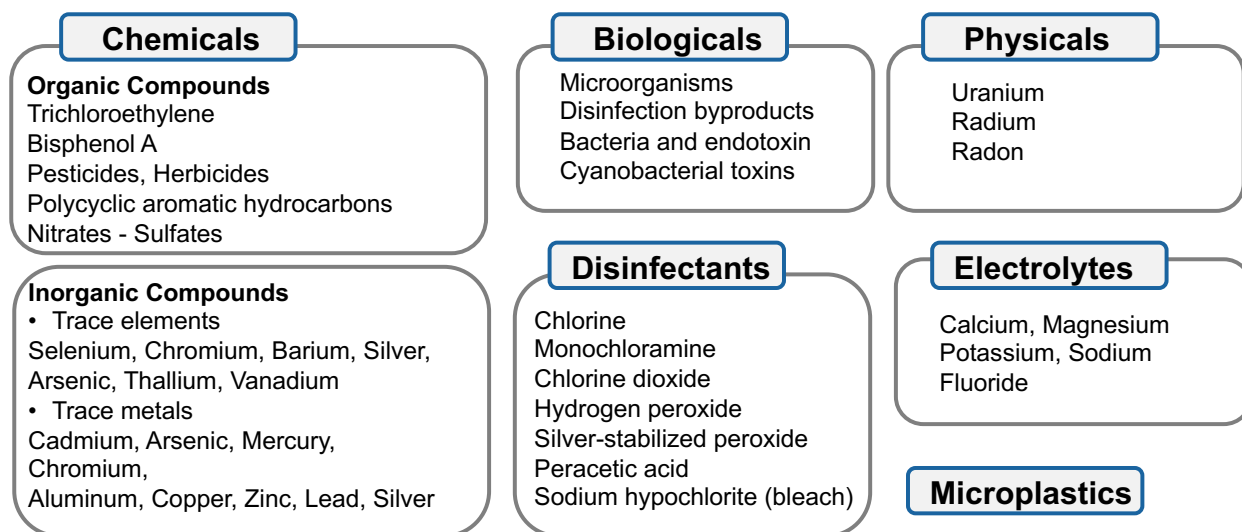
Une méthode 'frontière': Transformer de l'eau de ville en soluté injectable



L'eau ultrapure, une nécessité absolue pour les méthodes de dialyse actuelle



Contaminants de l'eau

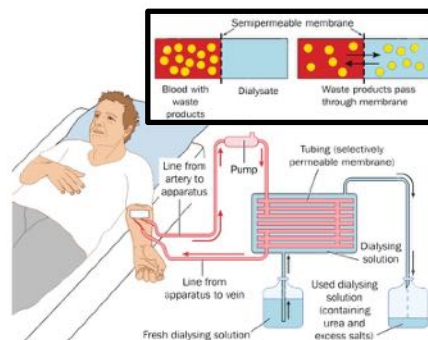


L'exposition à l'eau et à ses contaminants, un réel risque chez les patients dialysés et traités par HDF en-ligne



Un sujet sain à fonction rénale normale est exposé à près de 15 l / semaine d'eau ou de liquide qui sont absorbés par la bouche et filtrés par sa barrière intestinale.

15 litres/semaine

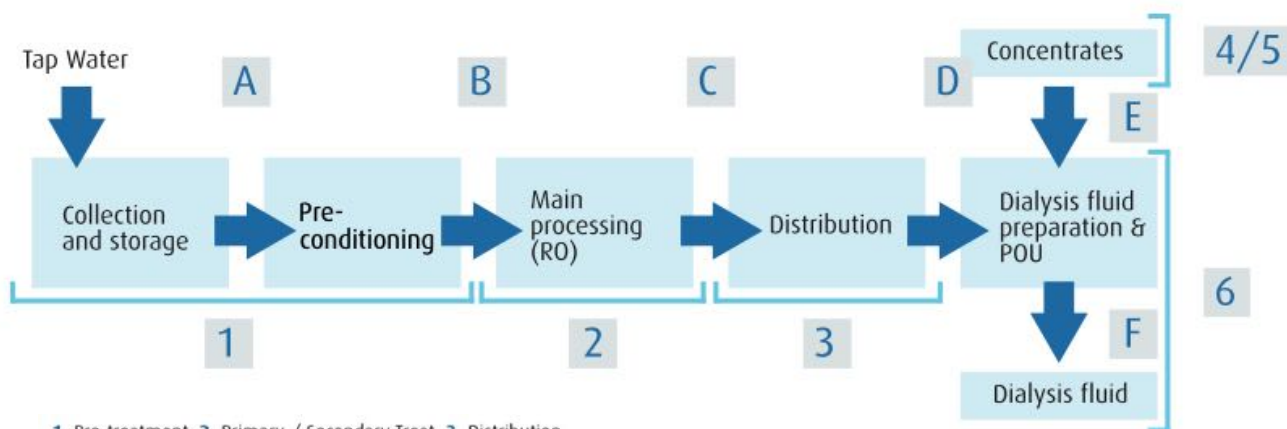


Un patient dialysé 4 heures, 3 fois par semaine, avec un débit de dialysat de 800 ml/min est exposé à près de 600 l de dialysat par semaine avec pour seule barrière une membrane semi-perméable. En HDF en-ligne, on rajoute plus de 75 litres injectés par voie veineuse

600 + 75 litres/semaine

Différentes étapes de production de l'eau et du dialysat ultrapur

Simplified flow diagram of a dialysis fluids production system and reference of applicable quality standards.

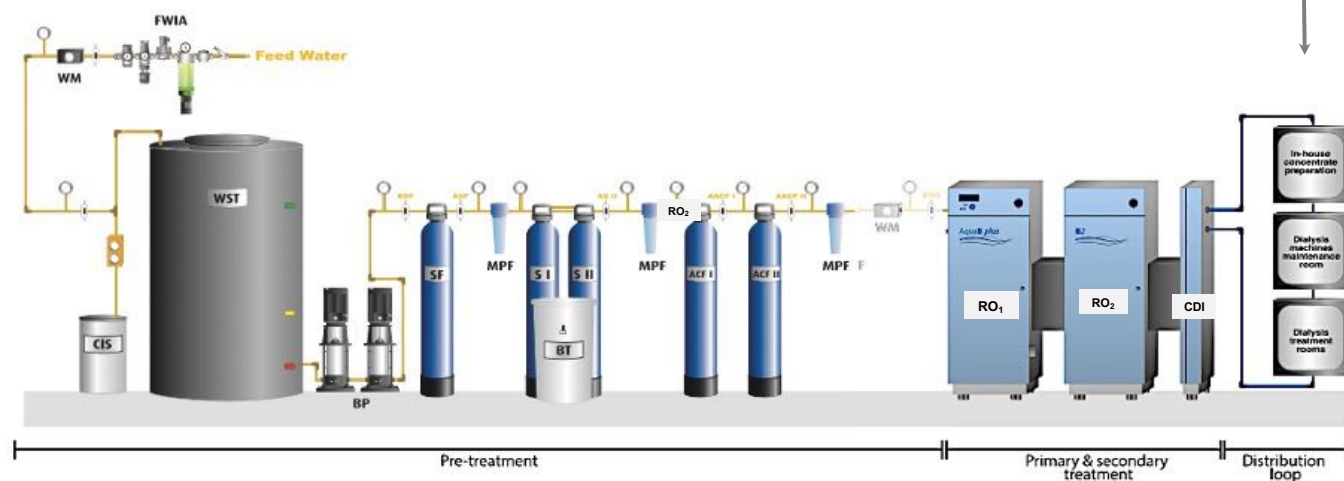


1. Pre-treatment 2. Primary / Secondary Treat 3. Distribution
4. Concentrates 5. Buffer Solution 6. POU

- A. Drinking water quality: WHO or other similar standards
- B. Pre treated water: elimination of chlorine/chloramines and hardness (compatibility with main purification step and partially with ISO 13959 Water for haemodialysis and related therapies)
- C. Dialysis water (ISO 13959 Water for haemodialysis and related therapies)
- D. Dialysis water (ISO 13959 Water for haemodialysis and related therapies)
- E. Concentrates for dialysis (ISO 13958 Concentrates for haemodialysis and related therapies)
- F. Dialysis fluids (ISO 11663 Dialysis fluid for haemodialysis and related therapies)

Un schéma résumant les différentes étapes de production et d'alimentation 'd'eau ultrapure'

Unité de dialyse



FWIA - Feed water inlet assembly

WM - Water meter

CIS - Chemical injection system

WST - Feed water storage tank

BP - Booster pump set

SF - Multimedia / Sediment Filter

MPF - Micro particle filtration

S - Ion exchangers - Softeners

BT - Brine tank

ACF - Activated carbon filters

RO - Reverse Osmosis

CDI - Continuous Deionizer

RL - Recirculation Loop

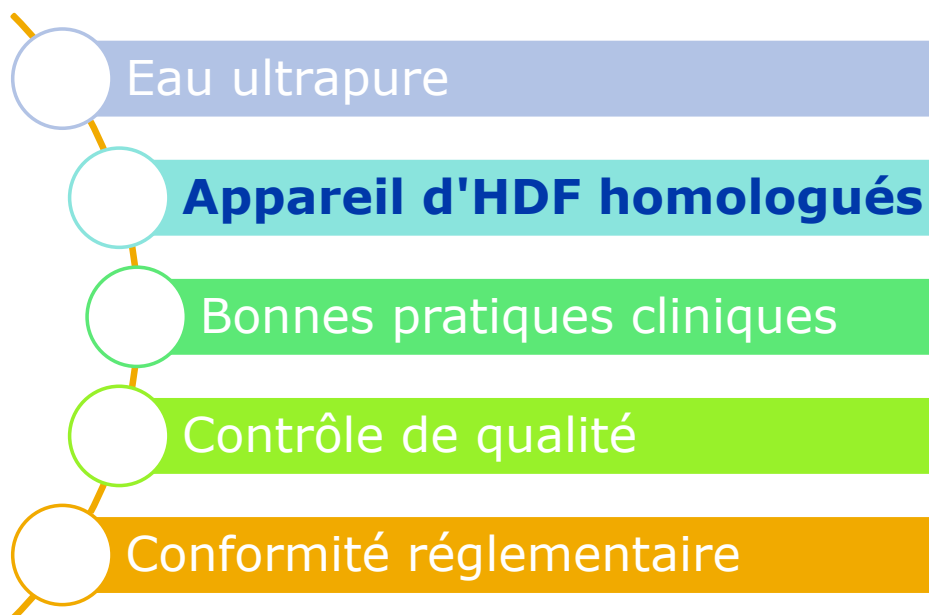
Qualité biochimique de l'eau et du liquide de dialyse

Contaminant	EPA Maximum for Drinking Water (mg/L) (Condensed List) July 2002	AAMI Maximum Concentration for Hemodialysis Water (mg/L Unless Otherwise Noted)	Concentration Associated with Hemodialysis Toxicity (mg/L)
Calcium	Not regulated	2 (0.1 mEq/L)	88.00
Magnesium	Not regulated	4 (0.3 mEq/L)	
Potassium	Not regulated	8 (0.2 mEq/L)	
Sodium	Not regulated	70 (3.0 mEq/L)	300.00
Antimony	0.006	0.0060	
Arsenic	0.005	0.0500	
Barium	2.000	0.1000	
Beryllium	0.004	0.0004	
Cadmium	0.005	0.0010	
Chromium	0.100	0.0140	
Lead	0.015**	0.0050	
Mercury	0.002	0.0002	
Selenium	0.050	0.0900	
Silver	0.100	0.0050	
Aluminum	0.05 to 0.2*	0.0100	0.06
Chloramines	4.000*	0.1000	0.25
Free Chlorine	4.000*	0.5000	
Copper	1.300**	0.1000	0.49
Fluoride	2.0* to 4.0	0.2000	1.00
Nitrate (as Nitrogen)	10.000	2.0000	21.00
Sulfate	250.000*	100.0000	200.00
Thallium	0.002	0.0020	
Zinc	5.000*	0.1000	0.20

*Unenforceable maximum contaminant level goal (secondary standard).

**Action level at 90th percentile.

Bonnes pratiques en HDF



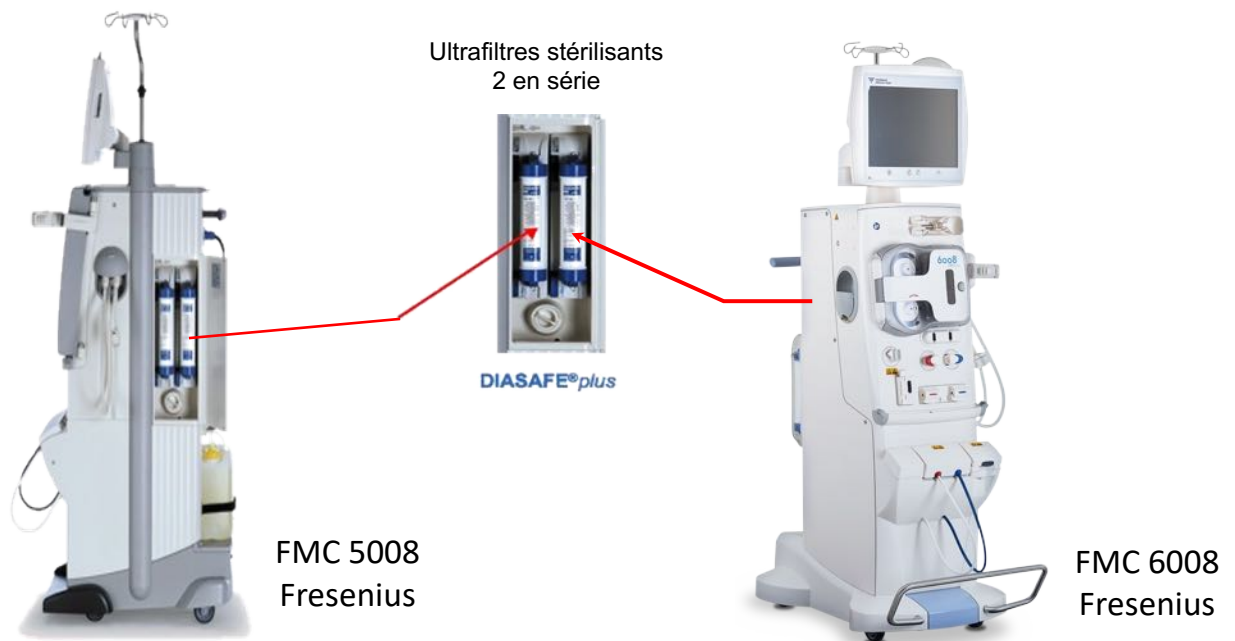
Les appareils d'HDF en-ligne

Certifiés et homologués CE

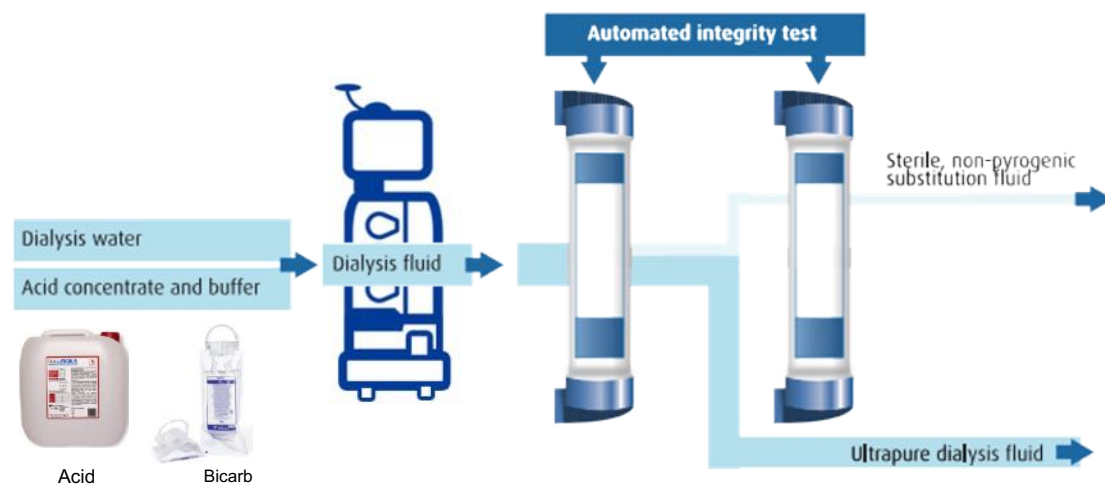


- A. Nikkiso DB8-S
- B. B.Braun Dialog+
- C. Fresenius 5008
- D. Fresenius 4008
- E. Medtronic Formula 2000
- F. Baxter Evosys
- G. Baxter AK200S
- H. Baxter Artis
- I. Fresenius 6008

Le dialysat ultrapur et la stérilité du liquide de substitution sont garantis par "filtration stérilisante" à froid en-ligne au point d'utilisation



La redondance des ultrafiltres stérilisants permet de garantir la qualité du produit final



Qualité microbiologique des liquides de dialyse requise pour l'HDF en-ligne

adaptée de la norme ISO 23500 – reprise par EBPB, AAMI, JSMT

Standard Water & Dialysis Fluid		
Contaminant	Maximum Allowable Level	Action Level
Total Viable Counts	< 100 CFU/mL	50 CFU/mL
Endotoxin	< 0,25 EU/mL	0,125 EU/mL
Pure Water & Dialysis Fluid		
Contaminant	Maximum Allowable Level	Action Level
Total Viable Counts	< 100 CFU/mL	50 CFU/mL
Endotoxin	< 0,5 EU/mL	0,25 EU/mL
Ultrapure Water & Dialysis Fluid		
Contaminant	Maximum Allowable Level	Action Level
Total Viable Counts	< 0,1 CFU/mL	Stop HDF
Endotoxin	< 0,03 EU/mL	Stop HDF
Substitution Fluid		
Contaminant	Maximum Allowable Level	Action Level
Total Viable Counts	< 10 ⁻⁶ CFU/ml	Stop HDF
Endotoxin	< 0,03 EU/mL	Stop HDF

Les contrôles microbiologiques des liquides de dialyse relèvent de méthodes spécifiques à ce type de germes

Surveillance microbiologique spécifique et adaptée aux bactéries et germes aquaphiles.

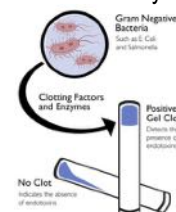
Conditions spécifiques de cultures:

- Milieu pauvre (TGE, R2A)
- Température ambiante (17-23°C)
- Temps d'incubation prolongé à 7 jours
- Dénombrement de colonies bactériennes (CFU/ml)
- Détection des endotoxines par LAL
Seuil de détection à 0.03 UE /ml

CFU



Limulus Amebocyte Lysate



Règles hygiéniques d'entretien du matériel

Désinfection des appareils de dialyse après chaque utilisation (thermique, chimique, mixte)

Désinfection périodique du traitement d'eau selon prescription fabricant et résultats obtenus (quotidienne – hebdomadaire – mensuelle)

Surveillance biochimique et microbiologique de l'eau et du dialysat (mensuelle – trimestrielle - annuelle)

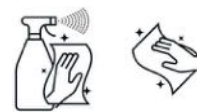
- Méthodes approuvées
- Organisme certifié

Maintenance des différents éléments du traitement d'eau et des dispositifs de filtration

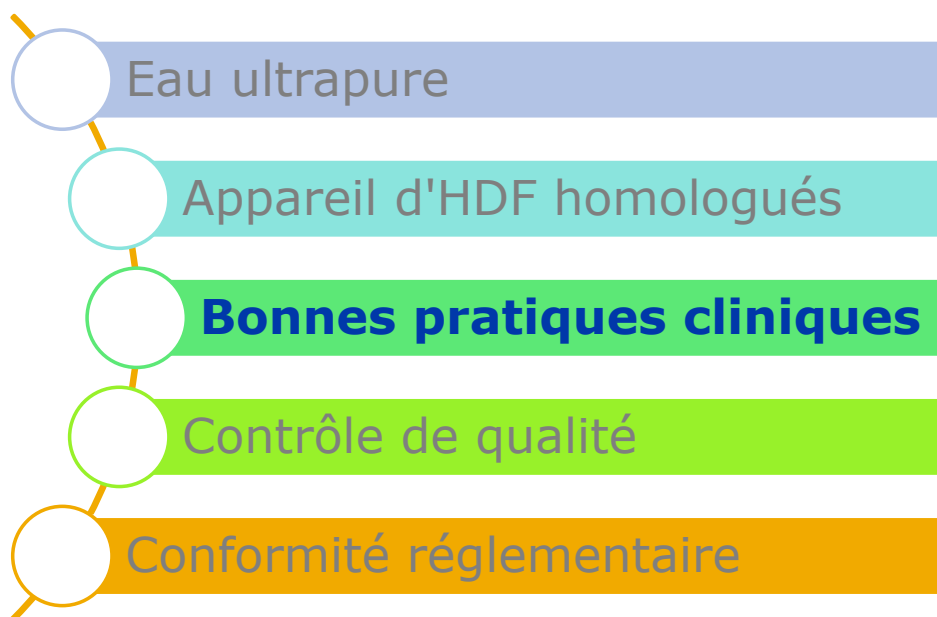
- Changement des modules
- Remplacement des filtres

Analyse et rapport des données

Equipe médico-technique en charge des dispositifs médicaux (pharmacien d'établissement) – Protocoles



Bonnes pratiques en HDF

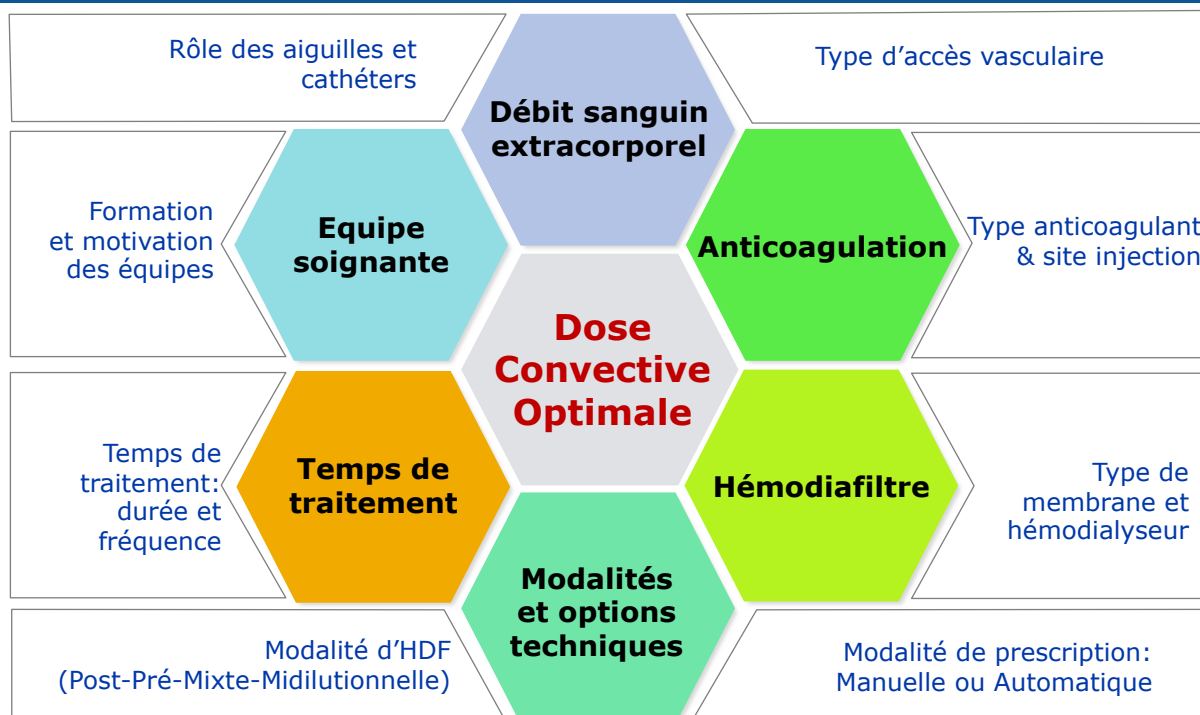


Respect des bonnes pratiques cliniques

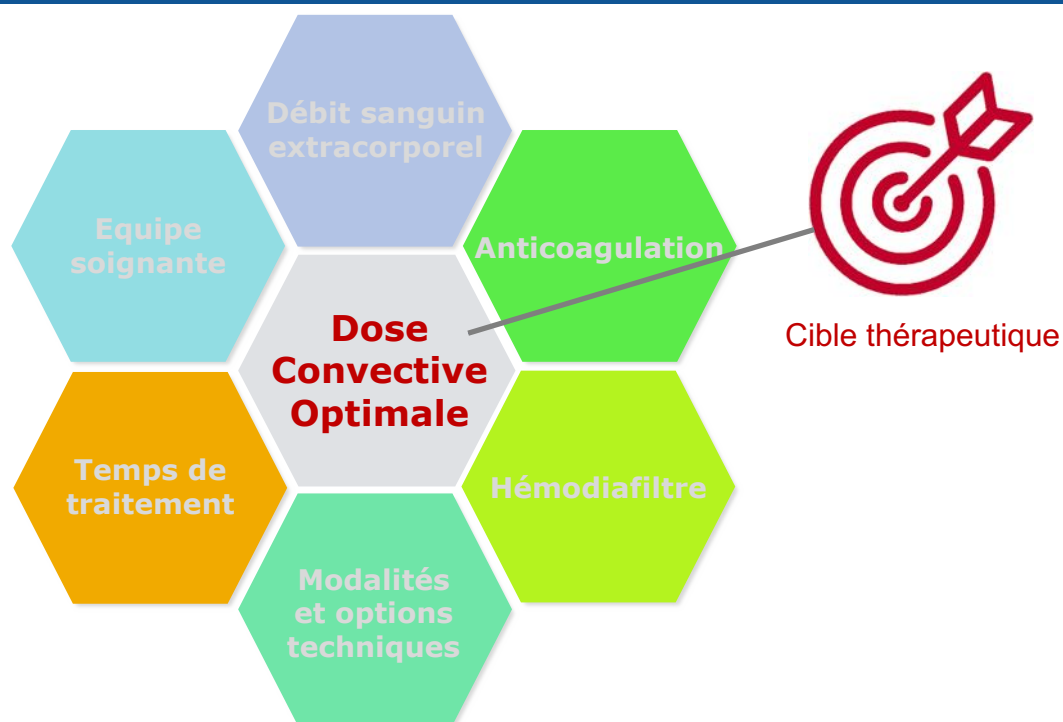


**BONNES
PRATIQUES**

Prescription de l'HDF: Principaux facteurs impliqués

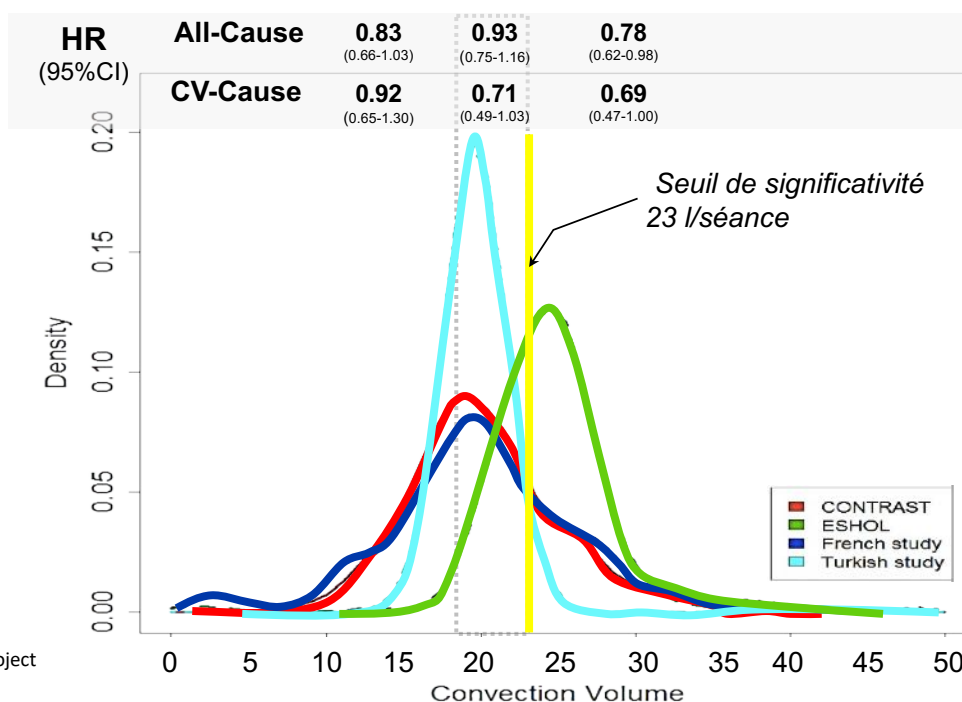


Quelle est la dose dialytique convective optimale?

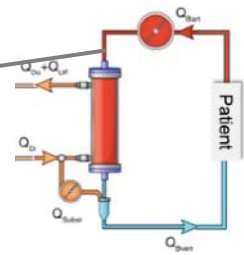
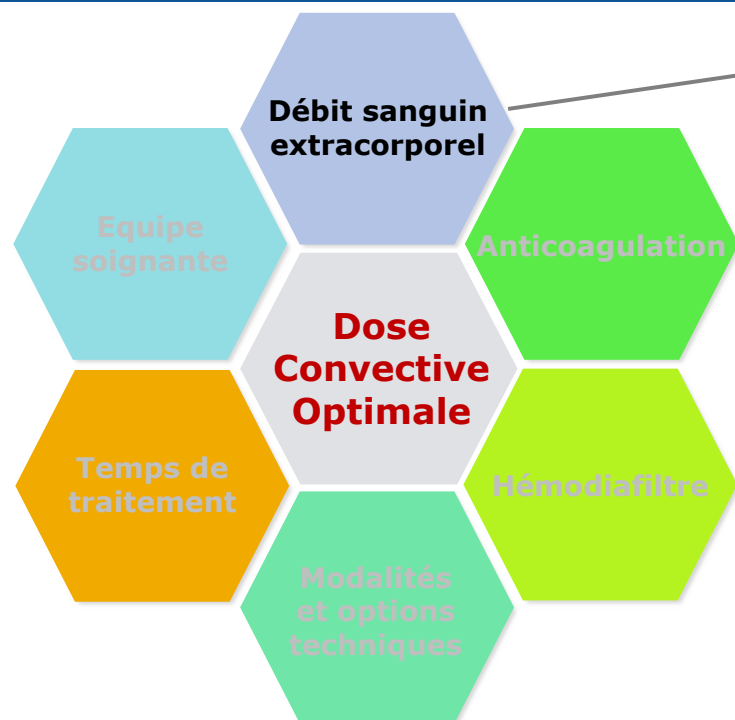


Dose dialytique convective minimale

Mortalité effet-dose réponse



Prescription de l'HDF: Principaux facteurs impliqués



Le débit sanguin extracorporel est un facteur limitant

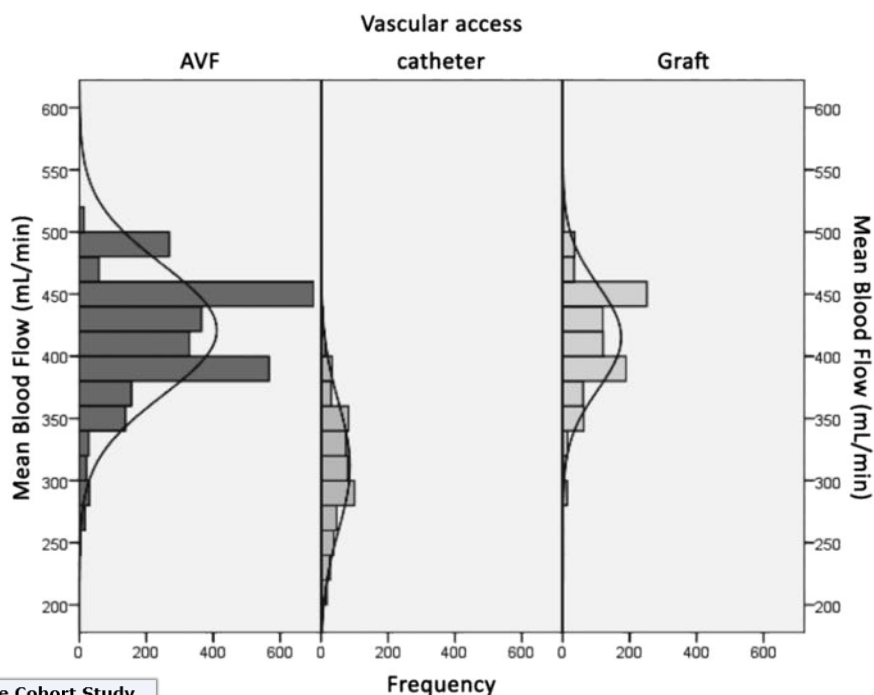
La taille des aiguilles est un facteur limitant

Fistule AV



Needle Gauge	Maximum Qb
17-gauge	< 300 mL/min
16-gauge	300-350 mL/min
15-gauge	350-450 mL/min
14-gauge	> 450 mL/min

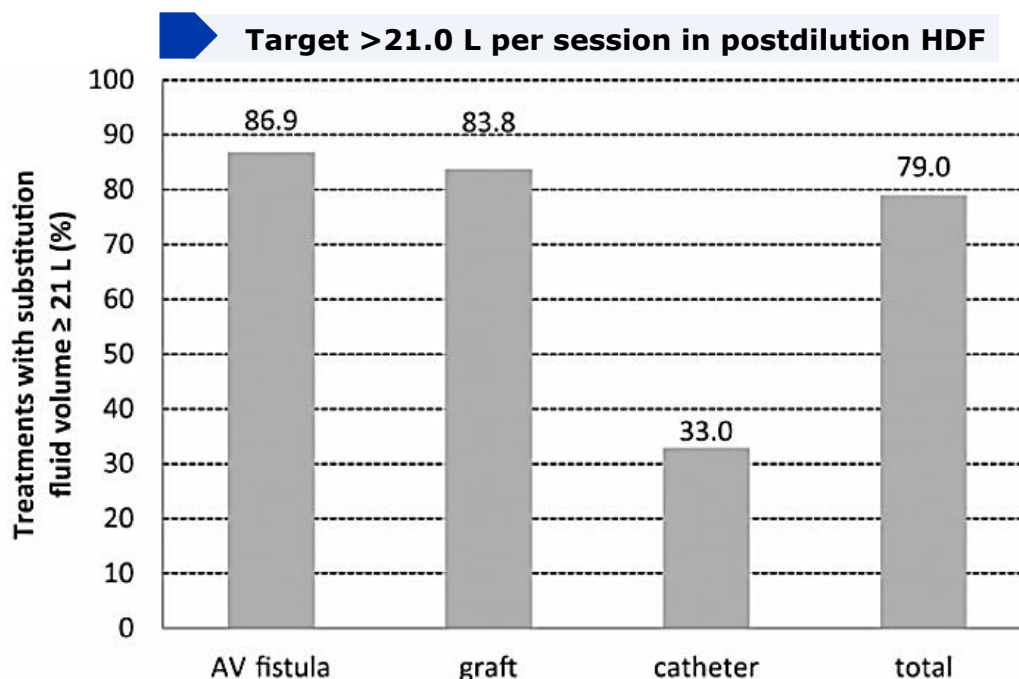
Des débits sanguins élevés sont plus facilement atteints avec des fistules ou des pontages AV



International Prospective Cohort Study
6 European countries – 6 Different size filters
3315 ESKD pts – 106827 post-HDF session
F5008 CorDiax – AutoSub+

Marcelli D et al, *Artif Organs* 2015, 39(2):142–149

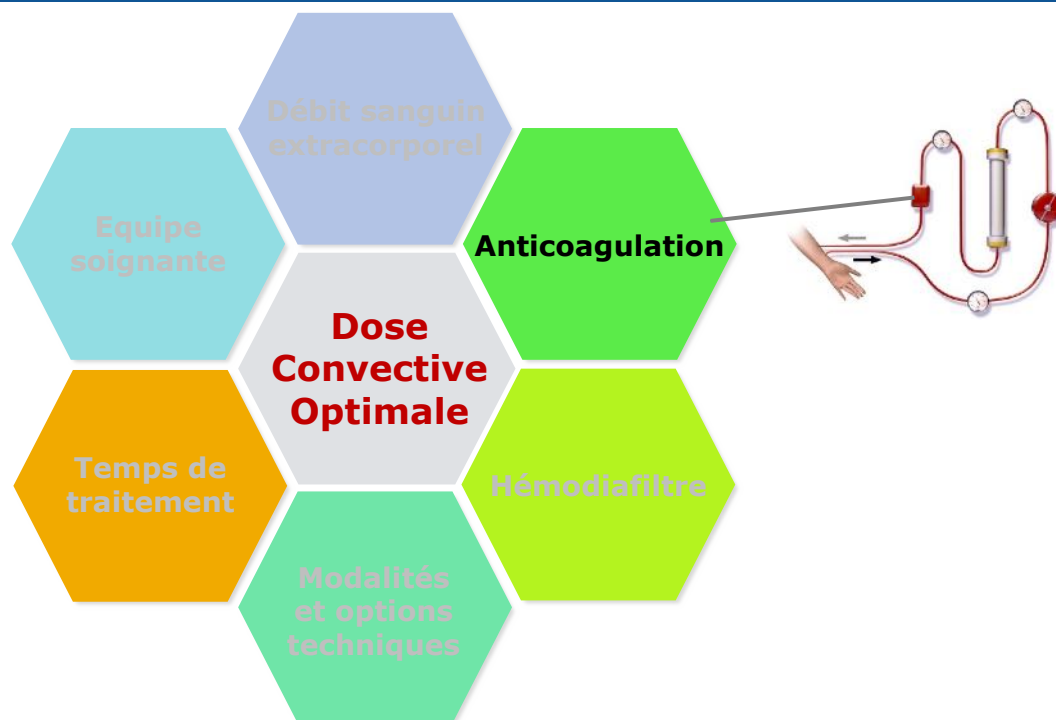
Les chances d'atteindre les volumes convectifs requis sont plus grandes avec les accès artérioveineux



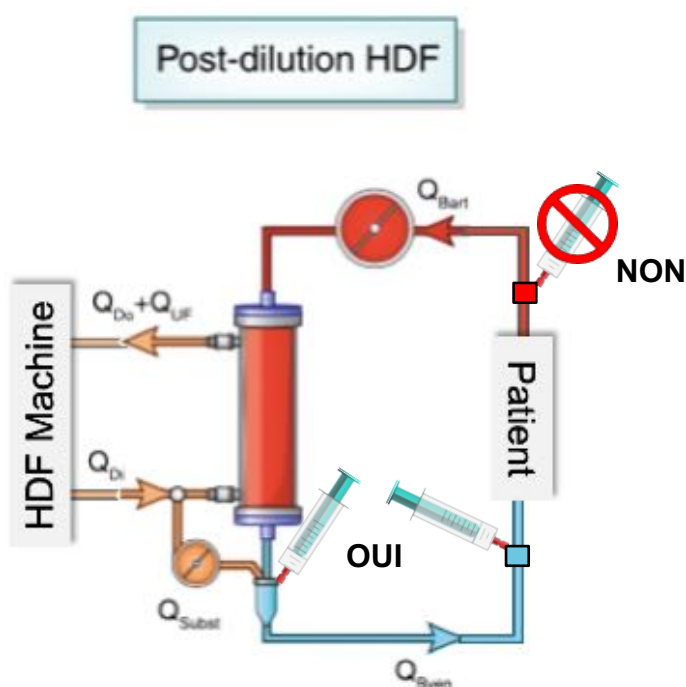
International Prospective Cohort Study
6 European countries – 6 Different size filters
3315 ESKD pts – 106827 post-HDF session
F5008 CorDiax – AutoSub+

Marcelli D et al, *Artif Organs* 2015, 39(2):142–149

Prescription de l'HDF: Principaux facteurs impliqués



L'anticoagulation du circuit extracorporel est également un point critique



Anticoagulant

Héparine standard

- Dose de charge IV
- Dose entretien, perfusion IV continue

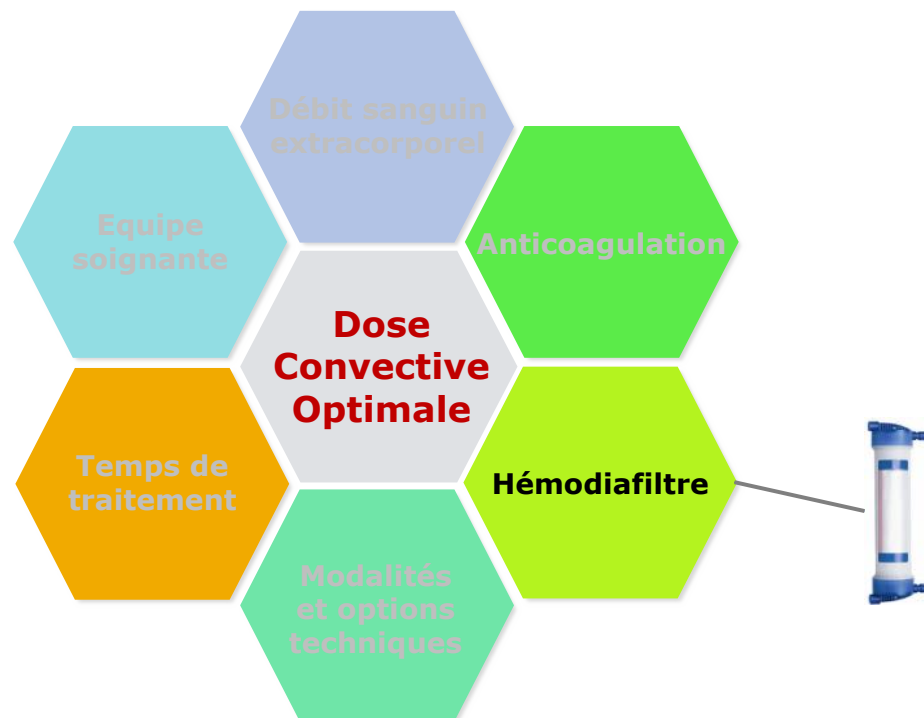
Héparine Bas Poids Moléculaire

- Dose de charge initiale et totale
- Aiguille ou Cathéter Veineux ou Circuit Veineux
- Pas dans le circuit artériel
- Dose individuelle adaptée

Autre agent en fonction des besoins ou risques

- Heparinoïde
- Toujours dans le circuit veineux
-

Prescription de l'HDF: Principaux facteurs impliqués



Le bon choix du dialyseur est également important



- Haute perméabilité hydraulique
KUF >50ml/hr/mmHg
- Haute perméabilité aux solutés
sc β 2-M >0.6
- Faible perte albumine
scAlb <0.001
- Faible résistance circulatoire interne
Fiber $\varnothing$ >200 μ m
- Surface adaptée au débit sanguin et aux besoins d'épuration
1.8 m² (1.6- 2.2)

Surface dialyseur, Débit sanguin et Volume convectif obtenu par séance de 4 heures

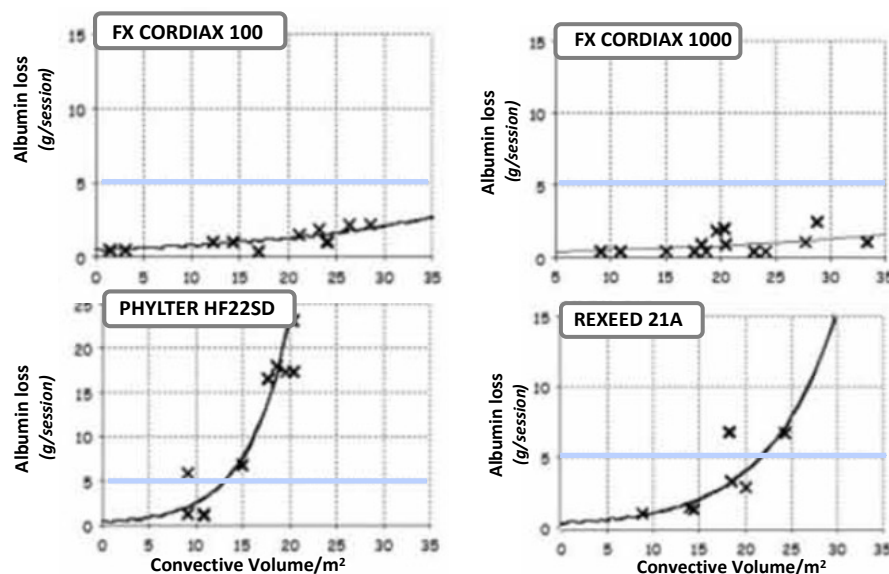
	FX Cordiax 60	FX Cordiax 600	FX Cordiax 800	FX Cordiax 1000
Patients (N)	325	2572	121	464
Sessions (N)	10022	78177	3740	4888
Dialyzer surface area (m ²)	1.40	1.60	2.00	2.20
Blood flow (mL/min)	352±54	361±70	381±68	386±70
Dialysate flow (mL/min)	434±54	400±67	398±54	447±69
Treatment Time (min)	241±11	255±19	260±20	263±18
Kt/V	1.61±0.42	1.89±0.45	1.64±0.33	1.97±0.51
Substitution fluid volume (L/treatment)	22.6±4.3	24.8±4.6	25.0±3.9	31.6±7.2
Convection volume (L/treatment)	25.1±4.1	27.3±4.6	28.1±3.9	37.0±6.7
Mean Filtration Fraction (%)	29.6±3.9	28.0±3.8	30.3±3.8	32.2±4.4
Sessions with substitution fluid volume ≥ 21 L (%)	70.2	84.4	89.7	92.8

International Prospective Cohort Study
 6 European countries – 6 Different size filters
 3315 ESKD pts – 106827 post-HDF session
 F5008 CorDiax – AutoSub⁺

Marcelli D et al, *Int J Artif Organs*. 2015;38(5):244-50

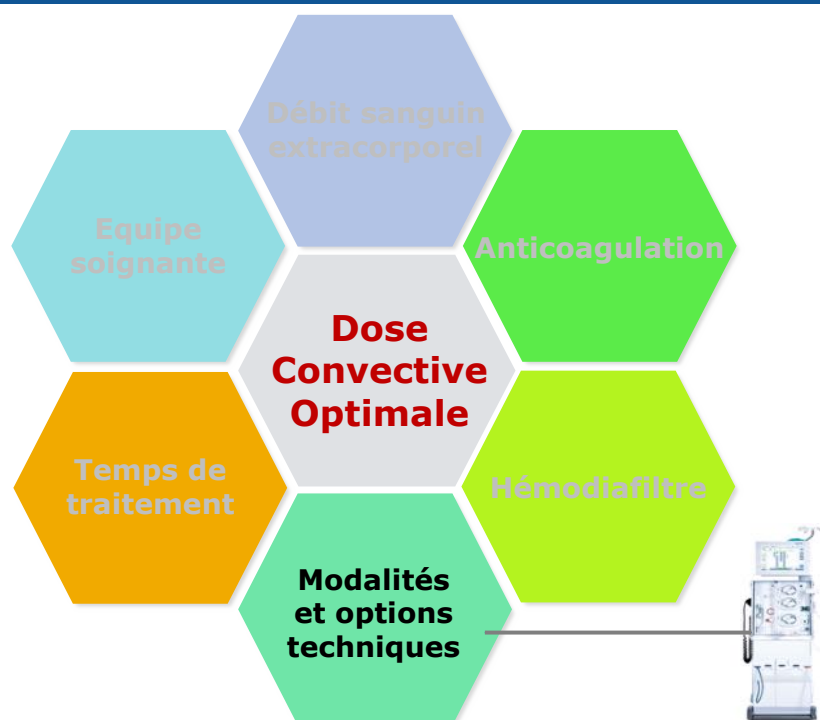
Tous les dialyseurs haute perméabilité ne sont pas compatibles avec l'HDF

Le stress hydraulique imposée à la membrane expose à un risque de perte d'albumine



Potier J et al, *Int J Artif Organs*. 2016;39(9):460-470.

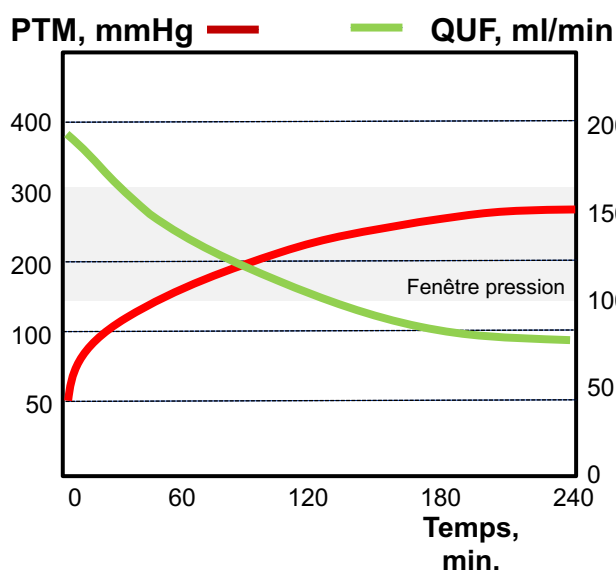
Prescription de l'HDF: Principaux facteurs impliqués



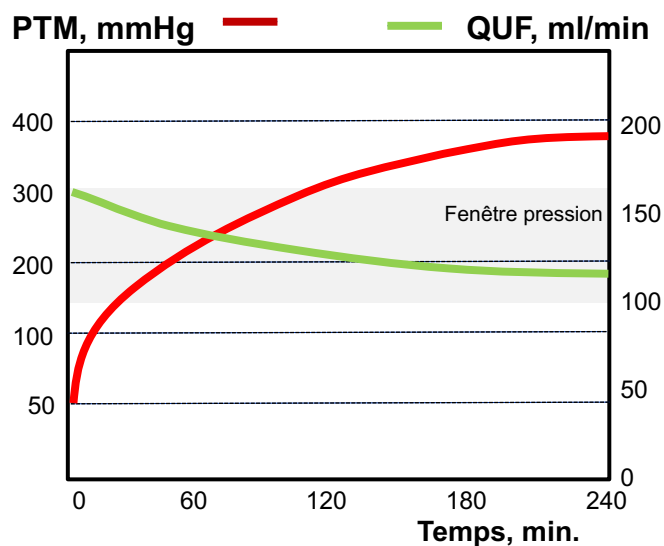
Prescription manuelle de l'HDF postdilutionnelle Priorité à la pression (PTM) ou au débit (Volume)

Prescription **manuelle** de l'HDF et de la dose convective administrée

Mode **pression** contrôlée



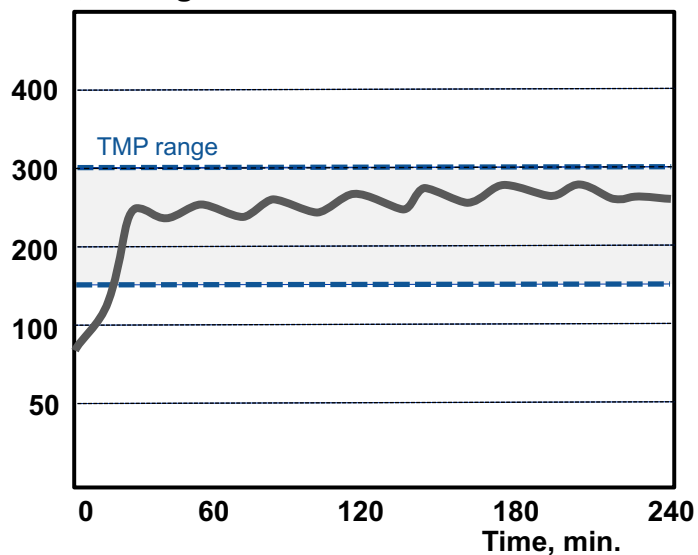
Mode **débit** contrôlé



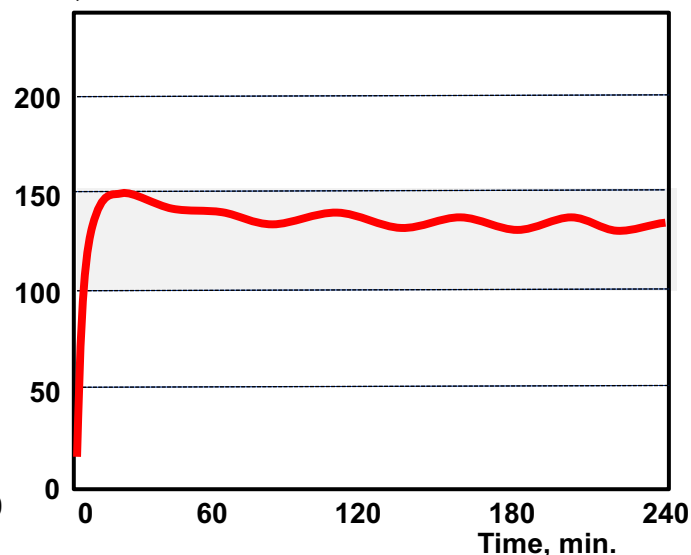
Prescription automatisée de l'HDF postdilutionnelle en mode ultrafiltration contrôlée

Prescription **automatisée** de l'HDF et de la dose convective administrée

PTM, mmHg *AutoSub⁺*



QUF, ml/min



Ultrafiltration contrôlée par l'appareil *AutoSubstitution Plus*

Maximise
le débit d'UF et
le volume UF

UF

Analyse du signal (viscosité)

Optimise la fraction
de filtration (FF)

$$FF = \frac{Q_{UF}}{Q_B}$$



Le mode ultrafiltration contrôlé facilite la prescription d'HDF, optimise les volumes ultrafiltrés et réduit les alarmes



Le mode ultrafiltration contrôlé augmente significativement les volumes ultrafiltrés

	FX Cordiax 60	FX Cordiax 600	FX Cordiax 800	FX Cordiax 1000
Patients (N)	325	2572	121	464
Sessions (N)	10022	78177	3740	4888
Dialyzer surface area (m ²)	1.40	1.60	2.00	2.20
Blood flow (mL/min)	352±54	361±70	381±68	386±70
Dialysate flow (mL/min)	434±54	400±67	398±54	447±69
Treatment Time (min)	241±11	255±19	260±20	263±18
Kt/V	1.61±0.42	1.89±0.45	1.64±0.33	1.97±0.51
Substitution fluid volume (L/treatment)	22.6±4.3	24.8±4.6	25.0±3.9	31.6±7.2
Convection volume (L/treatment)	25.1±4.1	27.3±4.6	28.1±3.9	37.0±6.7
Mean Filtration Fraction (%)	29.6±3.9	28.0±3.8	30.3±3.8	32.2±4.4
Sessions with substitution fluid volume ≥ 21 L (%)	70.2	84.4	89.7	92.8

International Prospective Cohort Study
 6 European countries – 6 Different size filters
 3315 ESKD pts – 106827 post-HDF session
 F5008 CorDiax – AutoSub+

Choix de la modalité de substitution en HDF

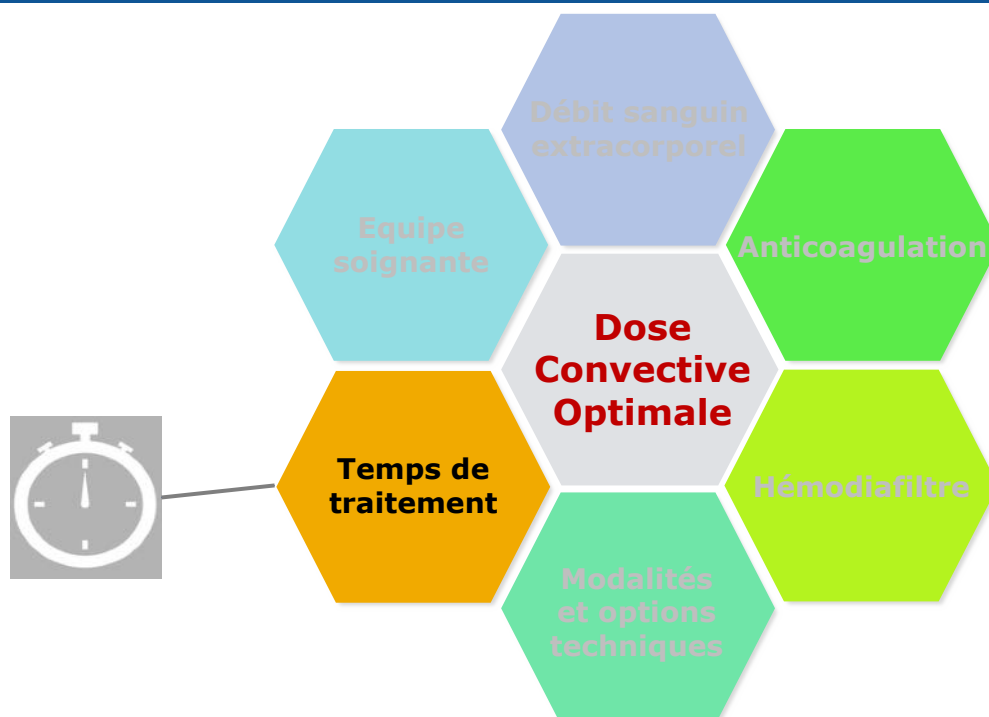
HDF Post-Dilutionnelle

- Débuter par le mode postdilutionnel par défaut
- Choisir un dialyseur de 1.8m² haute perméabilité faible résistance interne
- Augmenter le débit sanguin pour atteindre 350 à 400 ml/min préférablement
- Débuter l'HDF lorsque le débit sanguin est stabilisé et permet d'atteindre de façon régulière le haut débit
- Augmenter progressivement le débit de substitution/ultrafiltration de 50 ml/min par semaine pour atteindre 100 à 120 ml/min
- Analyser les performances (taux de réduction urée, Kt/V ou β_2M préférentiellement)
- Augmenter si nécessaire la surface du dialyseur à 2 ou 2.2m²
- Augmenter le temps de traitement (palier de 30 min) en fonction des résultats et de la tolérance

HDF Pré ou Mixte Dilutionnelle

- Choisir le mode pré ou mixte-dilution en cas de problème avec le choix précédent et le mode post-dilution
 - Débit sanguin insuffisant (cathéters veineux tunnelisés; accès vasculaire faible débit)
 - Débit d'ultrafiltration ou volume ultrafiltré insuffisant
 - Alarmes itératives de pression
 - Performances ciblées non atteintes
 - Problème de tolérance hémodynamique
 - Perte de poids excessivement élevée (hémococoncentration)
 - Problèmes hémorhéologique (viscosité)
- Adapter la prescription par paliers d'une semaine en considérant que la cible thérapeutique est de 200 à 250 ml/min

Prescription de l'HDF: Principaux facteurs impliqués



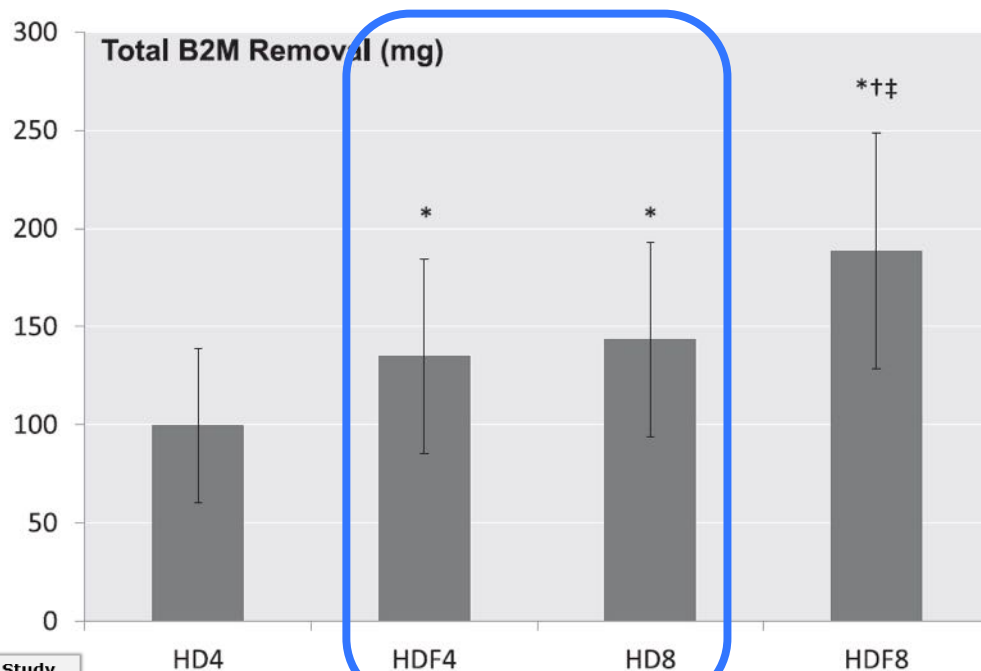
Le temps de traitement hebdomadaire doit être adapté aux besoins (performances) et à la tolérance individuelle



Temps de traitement optimal

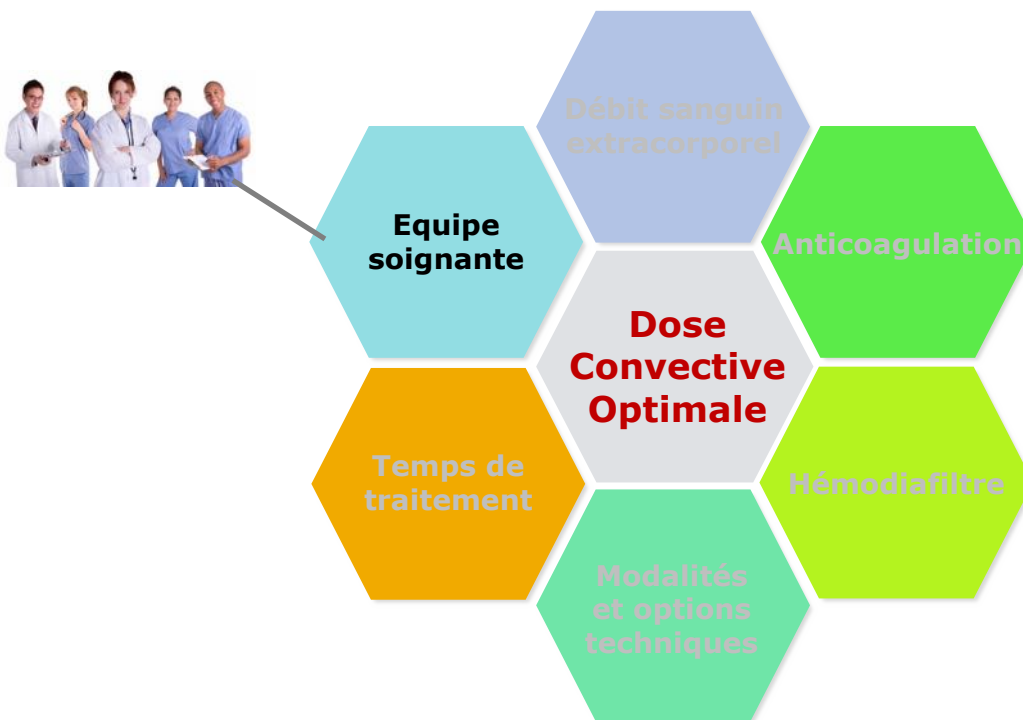
- Temps de traitement
 - Durée par séance (3 - 5 hr.)
 - Fréquence par semaine (x 3 - 6)
- Tolérance clinique
 - Taux d'ultrafiltration/Volume ultrafiltré - Perte de poids
 - Stabilité hémodynamique
 - Tolérance et ressenti patient
- Performances cliniques
 - Taux de soustraction des solutés
 - Masse soustraite – Efficacité des séances

L'augmentation du temps de traitement accroît significativement la masse de soluté soustraite (ex. β 2M)



Randomized Cross-Over Study
13 prevalent ESKD pats
2X2 : HF-HD vs post-HDF & T4h vs T8h
2 wk. interval between phases
Hemodynamic tolerance
Efficacy, solute removal (IDQ & DDQ)

Prescription de l'HDF: Principaux facteurs impliqués



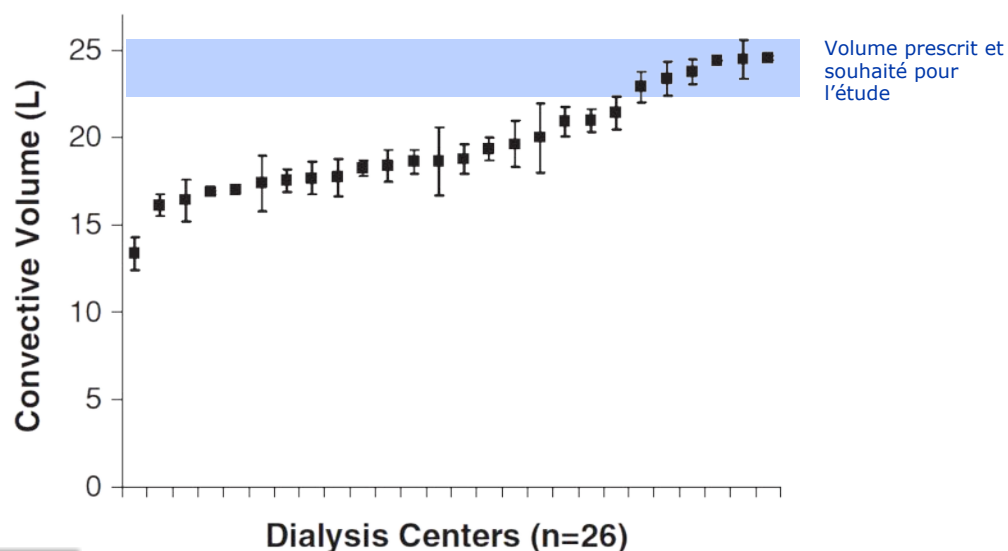
L'équipe médicale a un rôle majeur



- Motivée
- Impliquée
- Entraînée
- Coachée
- Compétente

Les volumes convectifs moyens atteints par centre dans l'étude CONTRAST: Un exemple de pratiques cliniques inadaptées

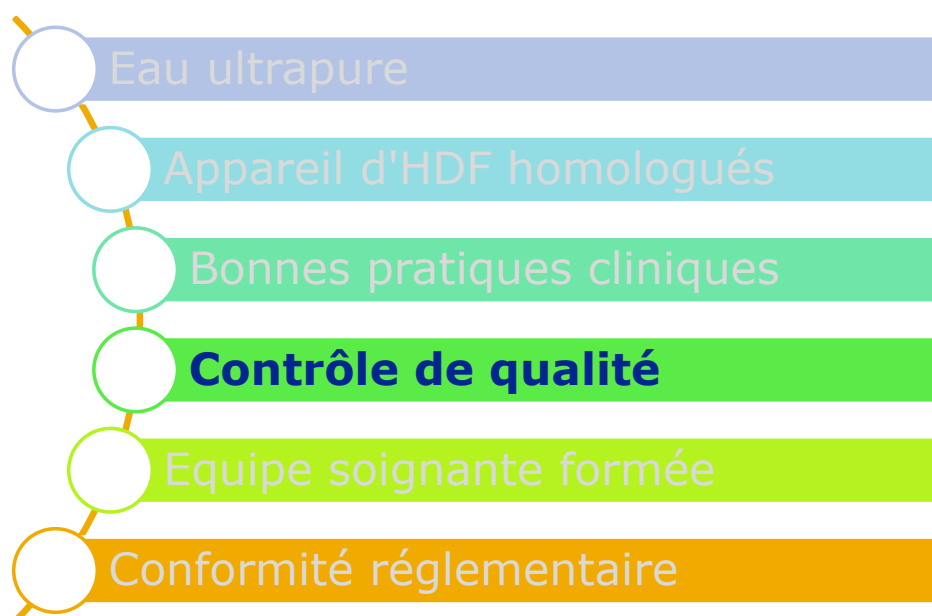
Volume ultrafiltré prévu par le protocole de l'étude (6 l/heure) soit 24 l par séance



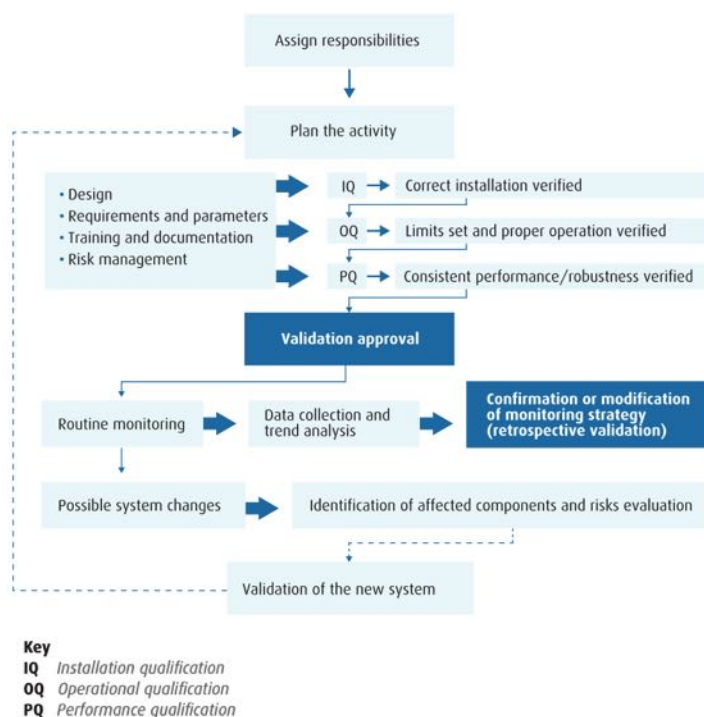
CONTRAST Study

Penne EL et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24:3493-3499

Bonnes pratiques en HDF



Un contrôle de qualité est nécessaire pour assurer la parfaite fonctionnalité de l'ensemble du système



Traitement d'eau

- Performances
- Désinfection
- Maintenance

Appareils d'HDF

- Désinfection
- Maintenance

Pratiques

- Surveillance
- Maintenance
- Protocoles

Hygiène générale

- Désinfection
- Maintenance
- Protocoles

Référent/Protocole/Référentiel

- Equipe
- Procédures d'urgence

Bonnes pratiques en HDF



Réglementation en vigueur



HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



Décrets et Circulaires, Direction générale de la santé



Circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 2000-311 du 7 juin 2000 relative aux spécifications techniques et à la sécurité sanitaire de la pratique de l'hémofiltration et de l'hémodiafiltration en ligne dans les établissements de santé

L'hémodiafiltration en ligne dans les établissements de santé

SP 4 01
2000

MR. MESSANGE
(Texte non paru au Journal officiel)

Références :

Le livre V bis du code de la santé publique, notamment les articles L. 665-6 et R. 665-49, et le livre VII du code de la santé publique, notamment les articles L. 712-8 et R. 712-2.

La ministre de l'emploi et de la solidarité, la secrétaire d'Etat à la santé et aux handicapés, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé à Mesdames et Messieurs les préfets de régions (directions régionales des affaires sanitaires et sociales (pour information)) ; Mesdames et Messieurs les préfets de département (directions départementales des affaires sanitaires et sociales (pour action et diffusion)) ; Mesdames et Messieurs les directeurs d'agence régionale de l'hospitalisation (pour information et action) Il est demandé à chaque direction départementale des affaires sanitaires et sociales de transmettre la copie de la présente circulaire aux établissements de santé du département pratiquant l'épuration extra-rénale.

La présente circulaire a pour objet de définir les conditions de sécurité sanitaire de pratique de l'hémofiltration et de l'hémodiafiltration en ligne.

1. Rappels techniques

La technique d'hémodialyse fait appel à deux mécanismes principaux de transfert de solutés : la diffusion et la convection. Selon l'importance relative des mécanismes mis en jeu, les modalités techniques de l'hémodialyse peuvent différer et sont dépendantes de la perméabilité des membranes d'échange (membranes à haute et basse perméabilité).

1.1. Hémodialyse conventionnelle

Dans l'hémodialyse conventionnelle, le transfert des solutés s'opère sur un mode principalement diffusif, tandis que celui du sodium et de l'eau s'opère sur un mode principalement convectif, répondant à l'ultrafiltration.

1.2. Hémofiltration

Dans l'hémofiltration, le transfert des solutés est purement convectif. L'hémofiltration impose le recours à une membrane de haute perméabilité. La balance volumique du patient est maintenue en réinjectant, dans le circuit sanguin, une solution de substitution de composition voisine de celle d'un ultrafiltrat plasmatique normal, à un débit équivalent à celui du débit d'ultrafiltration, diminué du débit correspondant à la perte de poids désirée.

Centre certifié par la HAS

- Traitements d'eau
- Appareils d'HDF

Centre agréé par l'ARS

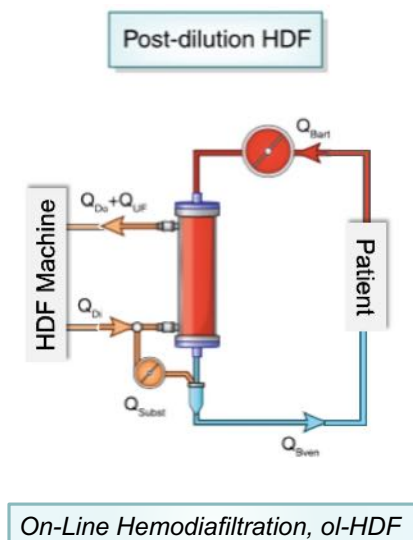
- Normes techniques
- Protocoles et procédures
- Dossier médical

Equipe médicale accréditée par la HAS

L'HDF autorisée

- Centres de dialyse ambulatoire
- UDMs
- Pas à domicile ou en autodialyse pour le moment

Plan de la présentation



1

2

3

4

5

Comment définir l'HDF?
Quel intérêt en clinique?

Pourquoi l'HDF s'est imposée
dans le traitement IRC5?

Quelles sont les prérequis?
Quelles sont les bonnes pratiques?

Quels sont les résultats actuels?
Quelles perspectives?

Que conclure?

Résultats cliniques – Critères de jugement



Critères intermédiaires

- Performances cliniques
- Tolérance hémodynamique
- Efficacité soustraction solutés
- Correction anémie
- Inflammation – Stress oxydatif
- Nutrition – Métabolisme osseux

Critères cliniques durs

- Mortalité (toutes causes, cardiovasculaires)
- Morbidité (hospitalisation)
- Infections
- Qualité de vie ou ressenti patient

Critères de jugement intermédiaires sur l'efficacité de l'HDF

Increase Dialysis Efficiency
 ➔ MM Removal (β 2M, FLC)

Improve Hemodynamic Tolerance
 Intradialytic Hypotension

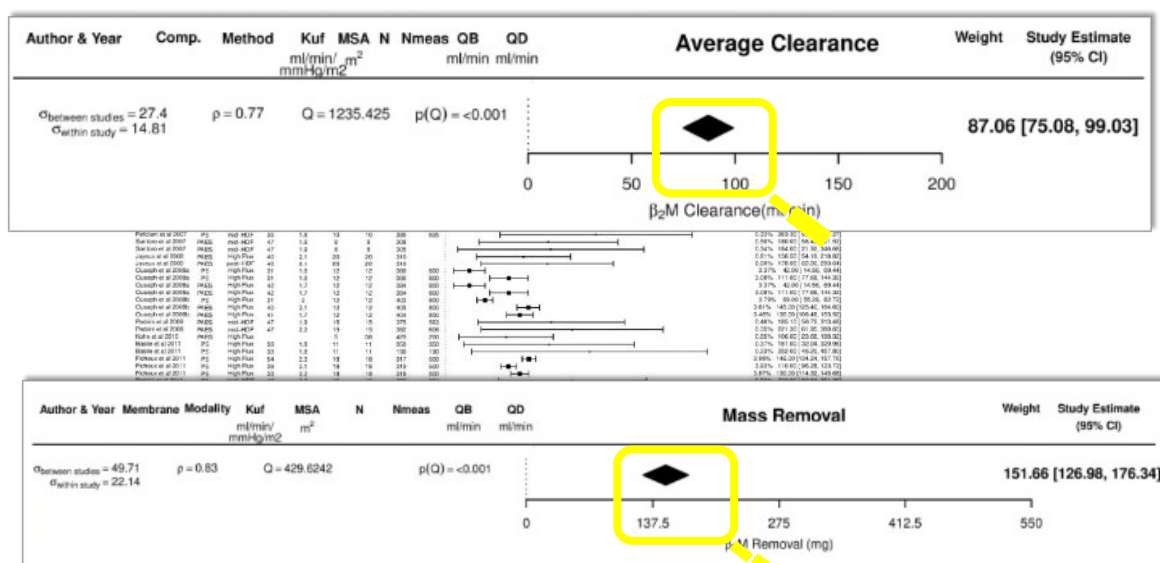
Facilitate Anemia Treatment
 Reduce ESA Resistance
 Facilitate Iron Use

Reduce Inflammation Profile
 Proteins/Cells

Improve Nutritional Profile
 Body Composition/Physical Activity

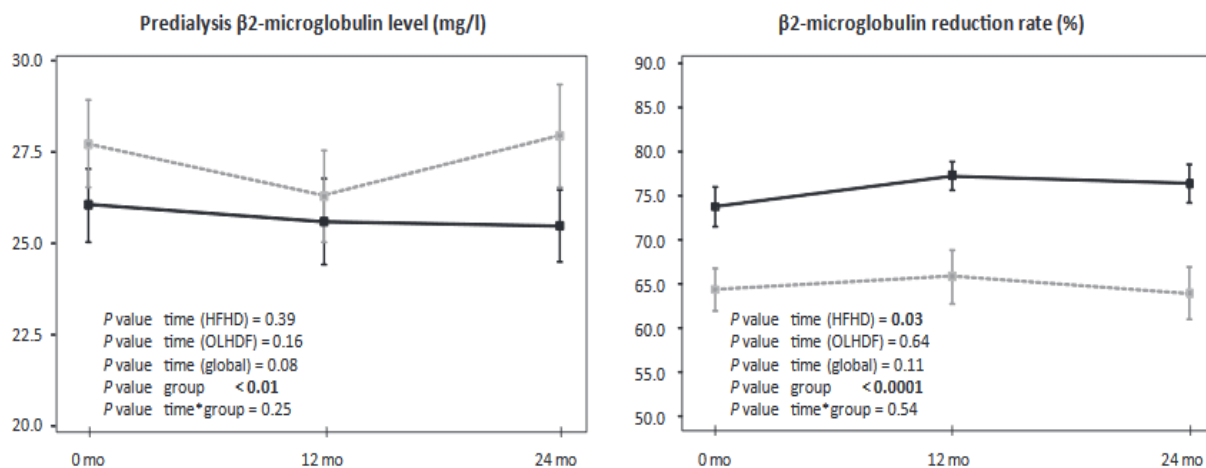
Improve Metabolic Bone Disease Profile
 Phosphate/PTH

L'HDF accroît significativement la clairance de la β 2M, un marqueur de toxines de moyen poids moléculaire



Les taux de réduction sont supérieurs et le contrôle de la β 2M est meilleur avec l'HDF

Meilleur contrôle de la β 2M obtenu avec l'HDF



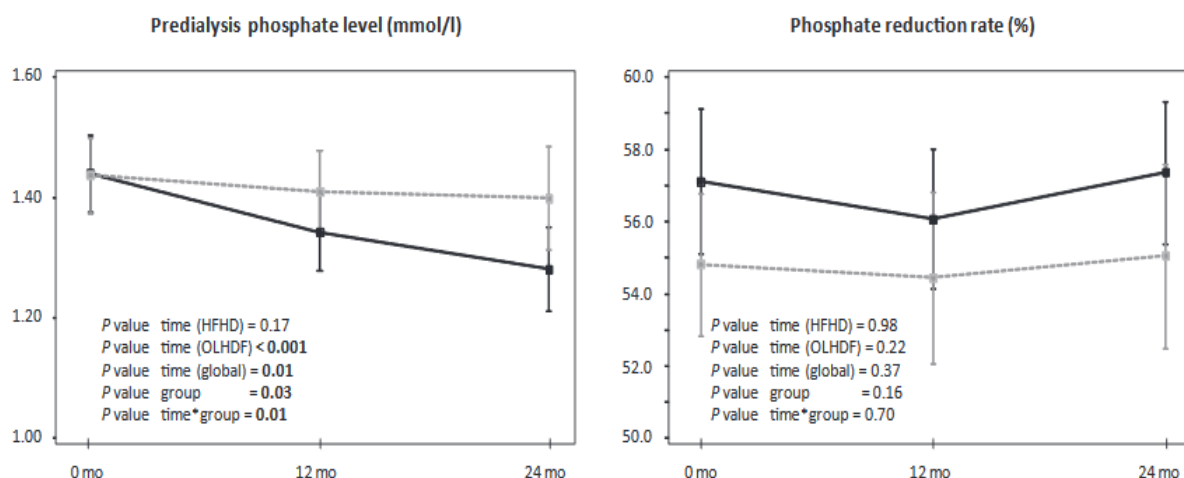
FRENCHIE

French Convective vs Hemodialysis In Elderly

Morena M et al, *Kidney Int.* 2017;91(6):1495-1509.

Le contrôle des phosphates inorganiques est plus facilement obtenu en HDF

Les taux de phosphates inorganiques sont mieux contrôlés en HDF



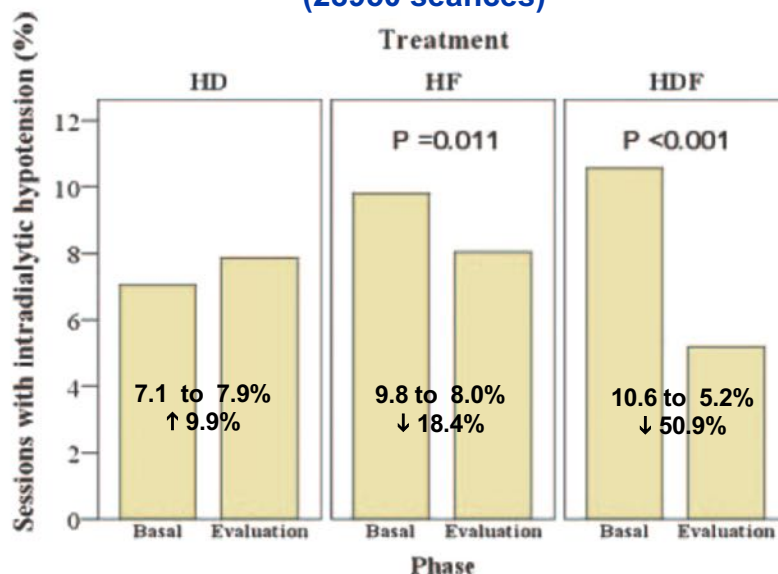
FRENCHIE

French Convective vs Hemodialysis In Elderly

Morena M et al, *Kidney Int.* 2017;91(6):1495-1509.

L'incidence des épisodes hypotensifs est réduit de près de 50% en HDF

L'incidence des hypotension est de 7.5% dans cette étude (28950 séances)



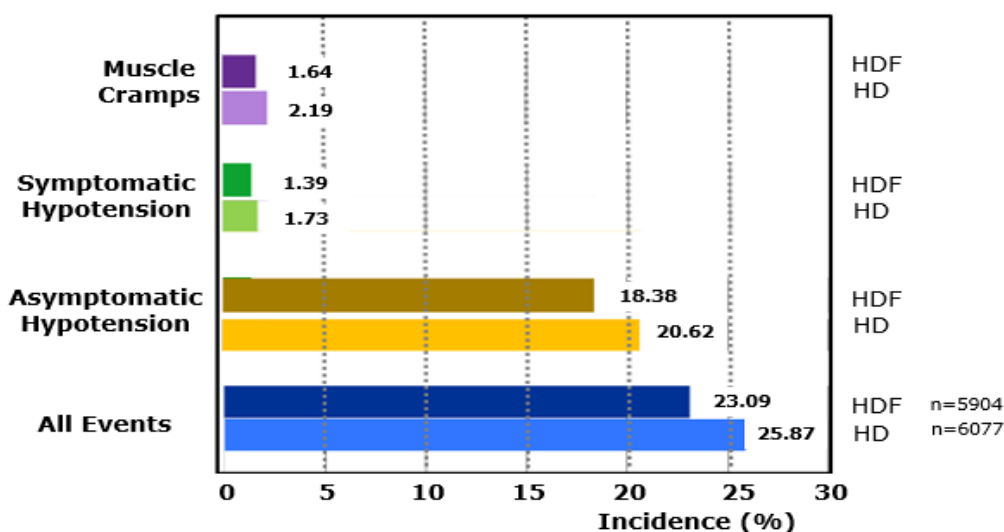
Italian C/D Study

Italian Multicenter Convective vs Diffusive Study

Locatelli F et al, *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1798-1807

L'HDF réduit la morbidité intradialytique notamment chez des patients âgés

➤ Réduction significative des hypotensions et crampes

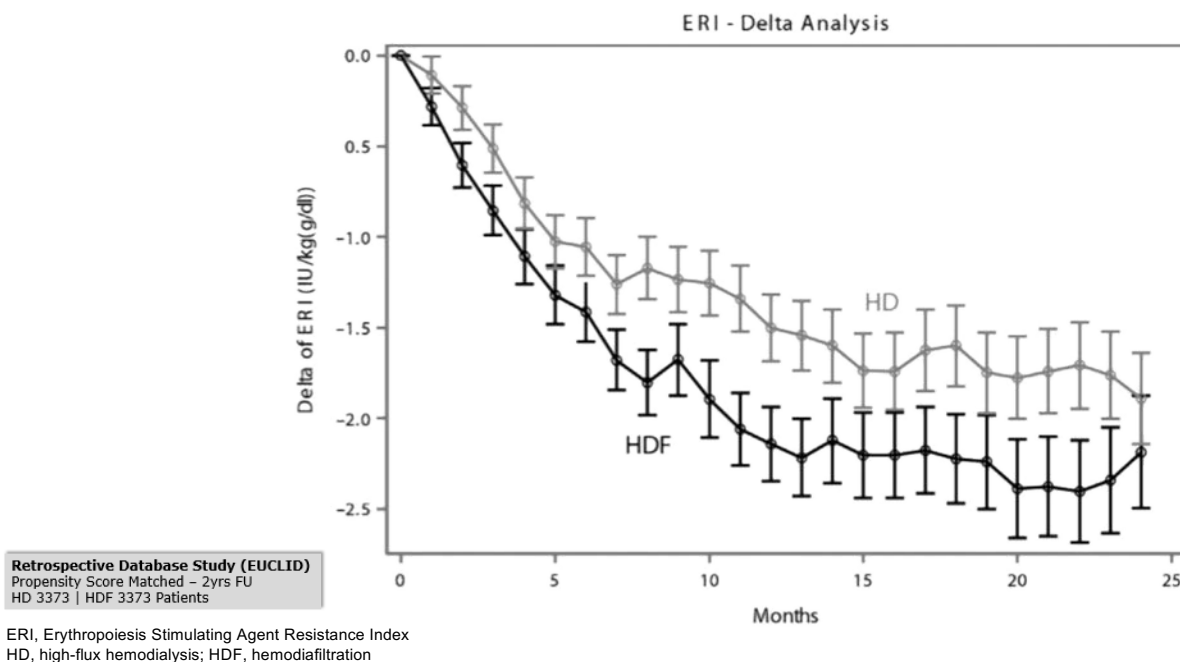


FRENCHIE

French Convective vs Hemodialysis In Elderly

Morena M et al, *Kidney Int.* 2017;91(6):1495-1509.

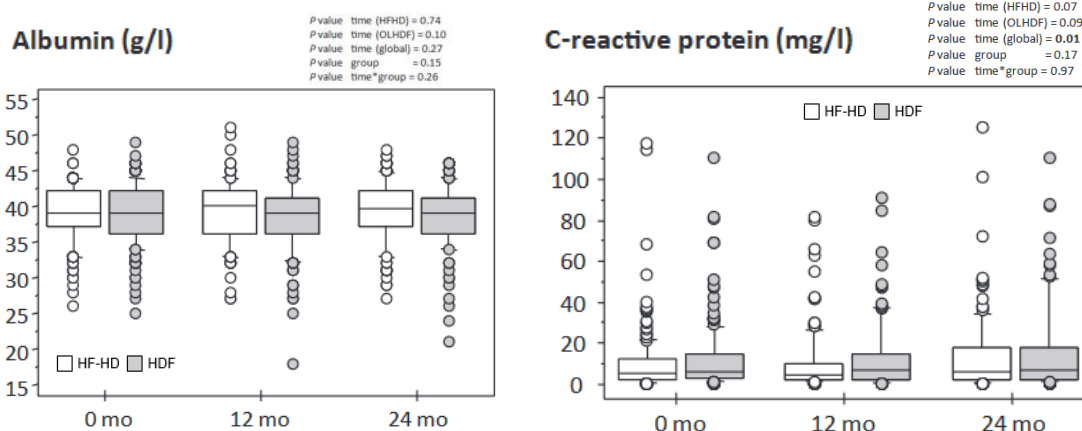
L'HDF est associée à une réduction de l'index de résistance à l'agent stimulant l'érythropoïèse (ERI) en HDF



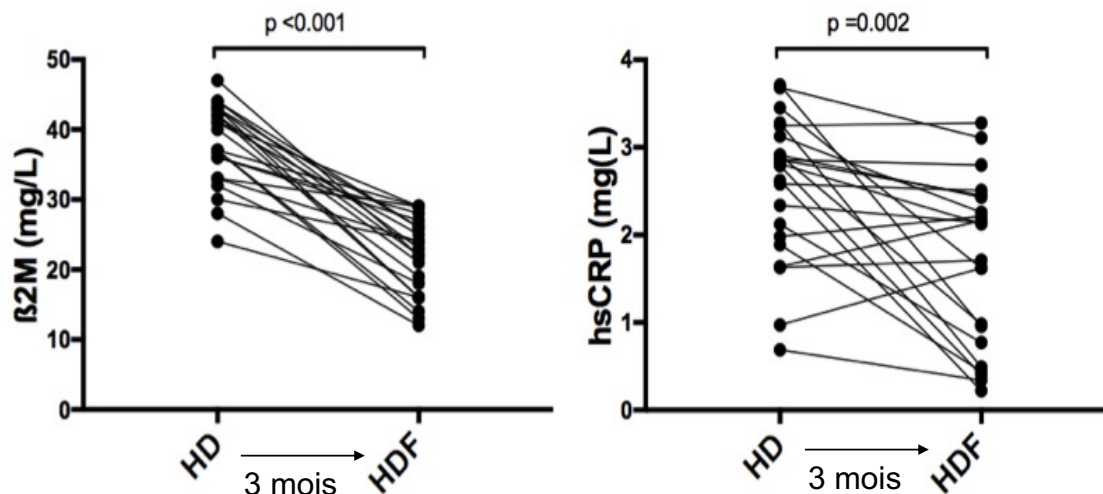
Marcelli D et al, *Kidney Int.* 2016;90(1):192-202.

Les taux d'albumine et de CRP sont préservés en HDF

Pas de changements significatifs des taux d'albumine et de CRP



L'HDF s'accompagne d'une réduction des taux de β 2M et de CRP en 3 mois chez les enfants



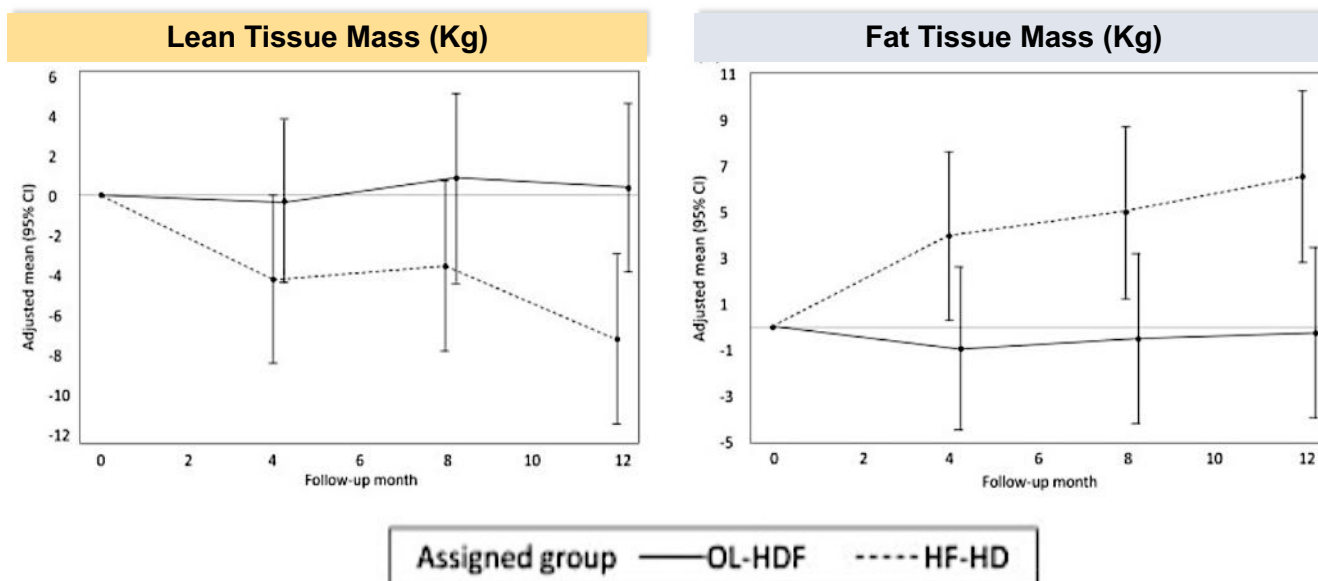
22 Pediatric ESRD
RCT HF-HD vs. HDF (3mo)

3H Study

Hemodiafiltration, Heart and Height

Ağbas A et al, PLoS ONE 2018; 13(6): e0198320

L'HDF s'accompagne d'une meilleure préservation de la masse maigre (muscle) et grasse comparativement à l'HD



ProtEin Stores prEservATion (PESET) study

Molina P et al, *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(7):1223-1235

Critères de jugement cliniques durs

Mortalité



Hospitalisation



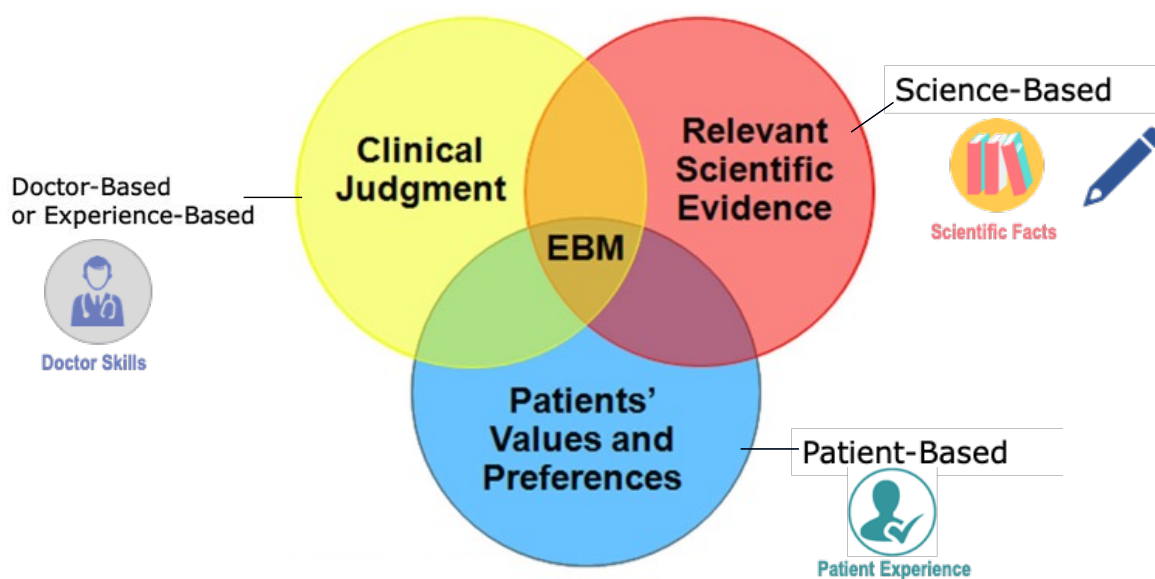
HRQOL



Critères cliniques durs

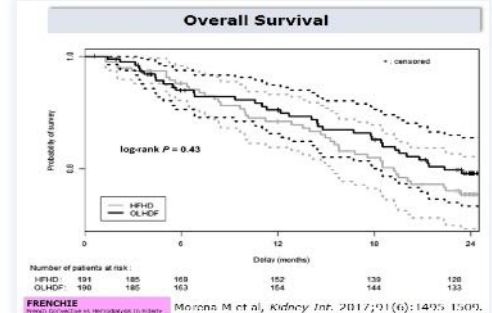
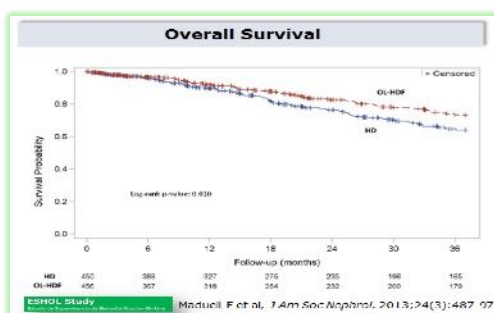
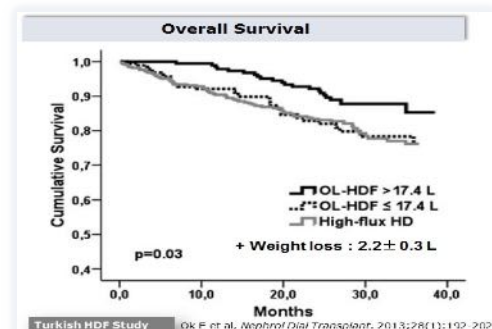
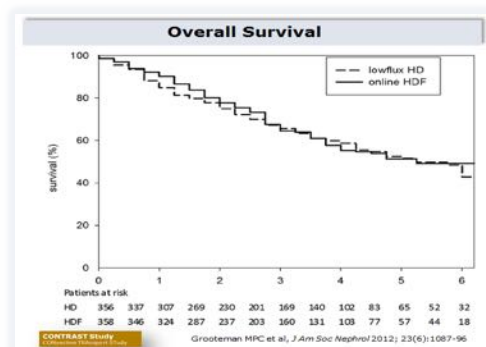
- Mortalité (toutes causes, cardiovasculaires)
- Morbidité (hospitalisation)
- Infections
- Qualité de vie ou ressenti patient

Médecine basée sur les preuves



Quatre études randomisées Européenne

Randomized
Controlled Trials



La dose dialytique convective administrée est un élément essentiel des résultats

Randomized
Controlled Trials

	Hemodialysis	Online Hemodiafiltration Convection Volume Tertiles			P for Trend
		<18.17 L	18.18-21.95 L	>21.95 L	
Total mortality					
crude	1.0	0.95 (0.66-1.38)	0.83 (0.57-1.22)	0.62 (0.41-0.93)	0.010
adjusted ^a	1.0	0.79 (0.53-1.14)	0.77 (0.51-1.14)	0.65 (0.42-0.99)	0.012
adjusted ^b	1.0	0.80 (0.52-1.24)	0.84 (0.54-1.29)	0.61 (0.38-0.98)	0.015
Fatal and nonfatal cardiovascular events					
crude	1.0	1.37 (0.94-1.98)	1.06 (0.72-1.56)	0.76 (0.50-1.16)	0.473
adjusted ^a	1.0	1.41 (0.92-2.11)	0.93 (0.62-1.40)	0.77 (0.48-1.21)	0.369
adjusted ^b	1.0	1.35 (0.86-2.11)	1.04 (0.66-1.62)	0.72 (0.44-1.19)	0.475

CONTRAST Study
Convective TREATMENT Study

Grooteman MPC et al, *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(6):1087-96

	Unadjusted HR (95% CI)	Model 1 HR (95% CI)	Model 2 HR (95% CI)
Overall mortality			
High-flux HD	Reference	Reference	Reference
HDF with RF ≤ 17.4 L	0.99 (0.64-1.53), P=0.54	1.17 (0.73-1.88), P=0.36	1.10 (0.68-1.76), P=0.69
HDF with RF > 17.4 L	0.54 (0.33-0.88), P=0.01	0.57 (0.33-0.96), P=0.04	0.54 (0.31-0.93), P=0.02
Cardiovascular mortality			
HDF with RF ≤ 17.4 L	1.18 (0.72-1.94), P=0.50	1.27 (0.75-2.16), P=0.36	1.28 (0.75-2.19), P=0.35
HDF with RF > 17.4 L	0.31 (0.14-0.65), P=0.002	0.29 (0.13-0.65), P=0.003	0.29 (0.12-0.65), P=0.003

Turkish HDF Study
Ok E et al, *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(1):192-202

	Hemodialysis	OL-HDF			P ^a	P ^b
		Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3		
Convective volume (L/session)						
n (%)	124 (26.4)	<23.1	23.1-25.4	>25.4		
HR (95% CI)	Ref.	0.90 (0.61-1.31)	0.60 (0.39-0.9)	0.55 (0.34-0.84)	0.03	0.003
Convective volume/BSM (L/kg per m²)						
n (%)	124 (26.4)	<0.9	0.9-1.1	>1.1		
HR (95% CI)	Ref.	0.62 (0.4-0.94)	0.74 (0.49-1.08)	0.66 (0.42-0.99)	0.05	0.03
Convective volume/BSA (L/m²)						
n (%)	124 (26.4)	<13.2	13.2-14.8	>14.8		
HR (95% CI)	Ref.	0.75 (0.49-1.11)	0.66 (0.43-0.98)	0.62 (0.39-0.93)	0.04	0.01

n (%) indicates the number of exits (% of exits from total of group participants). BSM, body mass index; BSA, body surface area.
^aP value for the statistical significance test (Fisher's exact test; log-rank test).
^bP value for the trend test (Cochran-Armitage trend test; log-rank test).

Dans toutes les études, l'augmentation du volume convectif est associée à une réduction de mortalité

Malheureusement les 4 études Européennes ne sont pas exemptes de biais et limitations

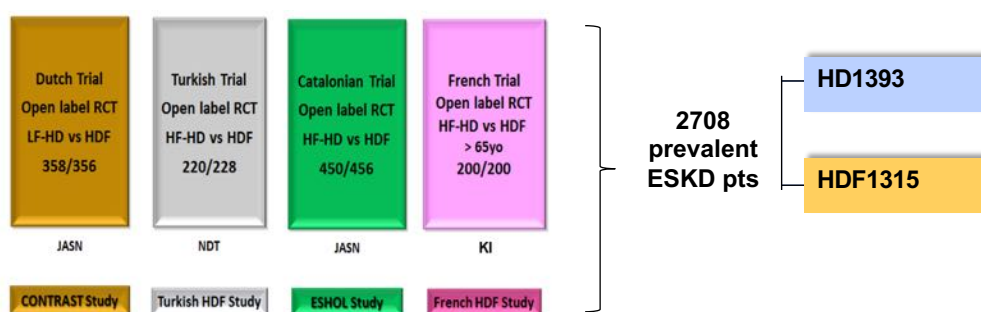
Study Parameter	CONTRAST Study (34)	Turkish Study (35)	ESHOL Study (39)	FRENCHIE Study (40)
Comparison	LF-HD (n=358) versus HDF (n=356)	HF-HD (n=391) versus HDF (n=391)	HF-HD (n=450) versus HDF (n=456)	HF-HD (n=191) versus HDF (n=190)
Mean follow-up, yr	3.04	1.89	1.91	1.64
Target convection volume	24 L per 4-h session	>15 L per session + net UF	>18 L per session + net UF	
Delivered convection volume	20.7 L per session	17.2 L per session + net UF	22.9–23.9 L per session	21 L per session
Primary outcome	All-cause mortality	All-cause mortality + nonfatal cardiovascular events	All-cause mortality	Intradialytic tolerance
HR for primary outcome [95% CI], HD=1.00	0.95 [0.75 to 1.20]	0.82 [0.59 to 1.16]	0.70 [0.53 to 0.92]	0.94 [0.51 to 1.76]
Secondary outcomes	Fatal + nonfatal cardiovascular events (HR, 1.07; 95% CI, 0.83 to 1.39)	Cardiovascular and overall mortality (HR, 0.72; 95% CI, 0.45 to 1.13)	Cardiovascular mortality (HR, 0.67; 95% CI, 0.44 to 1.02); infection-related mortality (HR, 0.45; 95% CI, 0.21 to 0.96)	All-cause mortality (HR, 0.83; 95% CI, 0.52 to 1.33)
Potential limitations	Failure to deliver target convection volume	Underpowered (lower than anticipated event rate)		Underpowered (recruitment target not met)

CONTRAST, Convective Transport; ESHOL, Estudio de Supervivencia de Hemodiafiltración On-Line; FRENCHIE, French Convective versus Hemodialysis in Elderly; LF-HD, low-flux hemodialysis; HDF, hemodiafiltration; HF-HD, high-flux hemodialysis; UF, ultrafiltration; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; HD, hemodialysis.

Canaud B et al, *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(9):1435-1443.

Naissance du projet Européen de partage de données

Individual Patient Data Analysis



mode	HD	OI-HDF	OI-HDF	OI-HDF
OI-HDF dose		Lowest	Middle	Highest
Convection volume (l)	NA	18.0 (16.0–18.8)	21.0 (20.2–22.0)	25.7 (24.4–27.4)
Number	1393	433	447	435
Body surface area (m ²)	1.77 (0.22)	1.72 (0.23)	1.77 (0.20)	1.80 (0.20)
BMI post dialysis (kg/m ²)	25.2 (4.6)	24.7 (5.0)	24.9 (4.6)	25.8 (4.8)
Weight (kg)	68.7 (15.4)	66.2 (14.6)	68.9 (13.7)	71.5 (14.5)
Total body water (l)	35.1 (6.5)	34.6 (6.7)	35.3 (6.2)	35.0 (6.2)

Pooled individual patient analysis of four prospective trials compared thirds of delivered convection volume with hemodialysis. Convection volumes were either not standardized or standardized to weight, body mass index, body surface area, and total body water. Data were analyzed by multivariable Cox proportional hazards modeling from 2793 patients.

HDF Pooling Project

Peters SAE et al, *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(6):978-84.

L'HDF réduit de façon significative la mortalité globale et particulièrement cardiovasculaire

A Pooled Meta-Analysis of Individual Participant Data from four randomized controlled trials

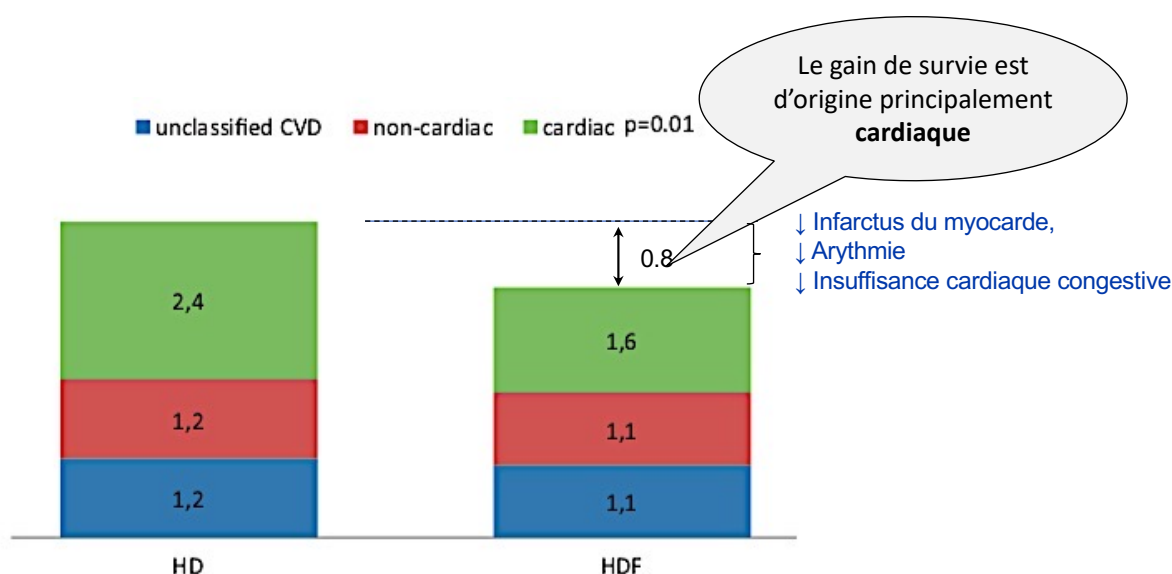
2708 prevalent ESKD pts
 HD1393
 HDF1315

Cause	HD			HDF			HR (95% CI) for HDF versus HD
	n	Events	Events/100 PY	n	Events	Events/100 PY	
All-causes	1369	410	12.10	1367	359	10.45	0.86 (0.75; 0.99) ↓14%
Cardiovascular disease	1302	164	4.84	1289	128	3.73	0.77 (0.61; 0.97) ↓23%
Infections	1302	77	2.27	1289	73	2.13	0.94 (0.68; 1.30)
Sudden death	1302	56	1.65	1289	56	1.63	0.99 (0.68; 1.43)

Individual Patient Data Analysis

Peters SAE et al, *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(6):978-84.

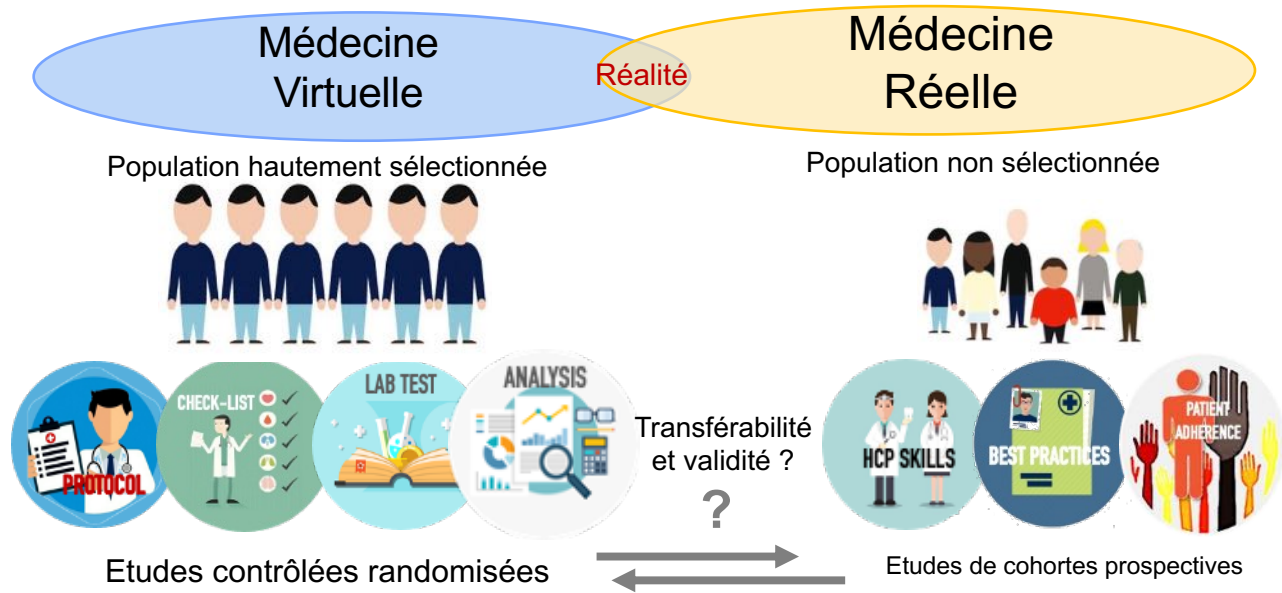
Dans le même projet, l'analyse spécifique des causes de décès a montré que le bénéfice était essentiellement cardiaque



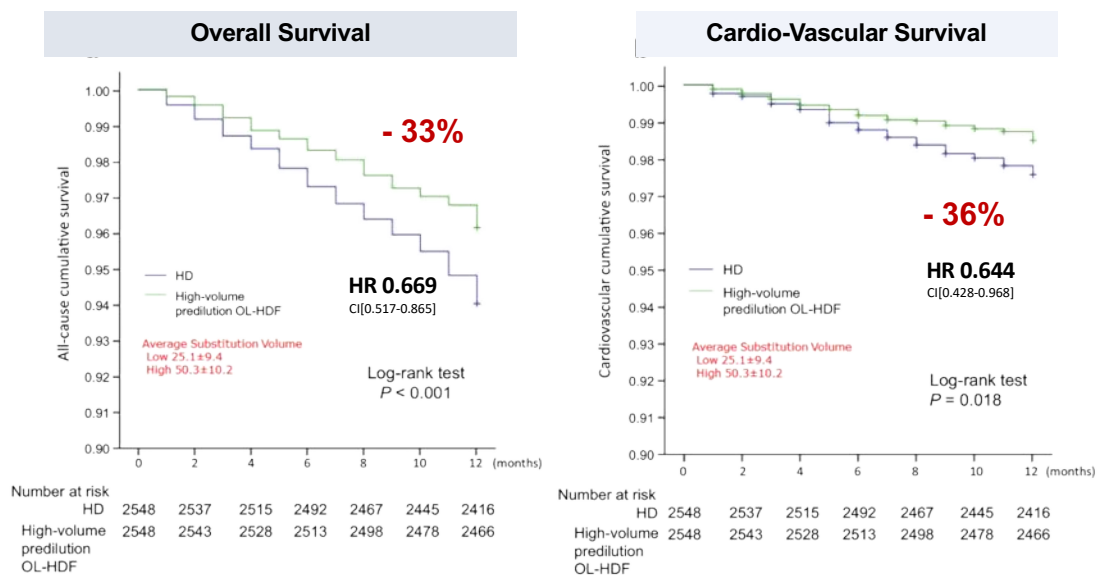
Annualized CVD mortality per 100 patient-years in the HD and oHDF groups. The numbers in boxes represent fatal CVD

Nubé MJ et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(3):548-555.

Limites de la médecine basée sur les preuves scientifiques uniquement



L'HDF prédilutionnelle à haut volume (50l/séance) réduit la mortalité globale et cardiovasculaire



HDF is Associated with Better Outcome at Patient Level and at Facility Level

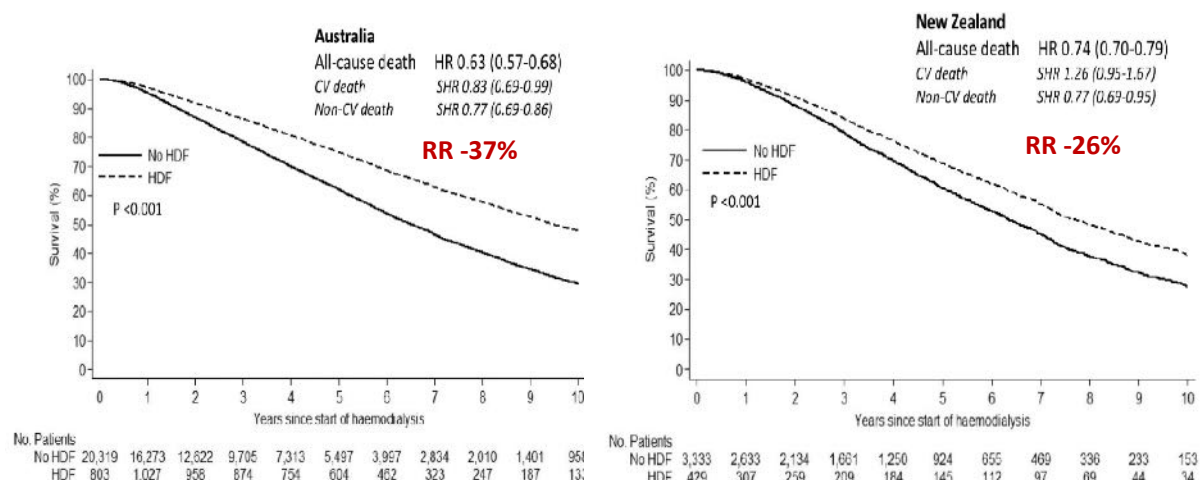
	All-Cause Mortality ^a	Cardiovascular Mortality ^b	Noncardiovascular Mortality ^b
Patient-level predictor analyses			
Sex-adjusted model, HDF	0.81 (0.74-0.89)	0.71 (0.59-0.86)	0.86 (0.78-0.95)
Fully adjusted model, ^c HDF	0.84 (0.77-0.91)	0.73 (0.61-0.88)	0.89 (0.81-0.97)
Fully adjusted model, ^c HDF exclusive vs never	0.77 (0.67-0.87) RR -23%	0.66 (0.50-0.86) RR -34%	0.82 (0.72-0.92)
Facility-level predictor analyses^d			
Overall population	0.87 (0.77-0.99)	0.72 (0.54-0.96)	0.96 (0.84-1.09)
In-center and satellite facility patients	0.82 (0.72-0.94) RR -18%	0.68 (0.51-0.93) RR -32%	0.90 (0.78-1.04)

Cohort Study
French National Registry

 **French Renal Epidemiology and Information Network Registry (REIN)**

Mercadal L et al, Am J Kidney Dis. 2016;68(2):247-255.

HDF is Associated with Better Outcome Over 10 Years Period both in Australia & New Zealand



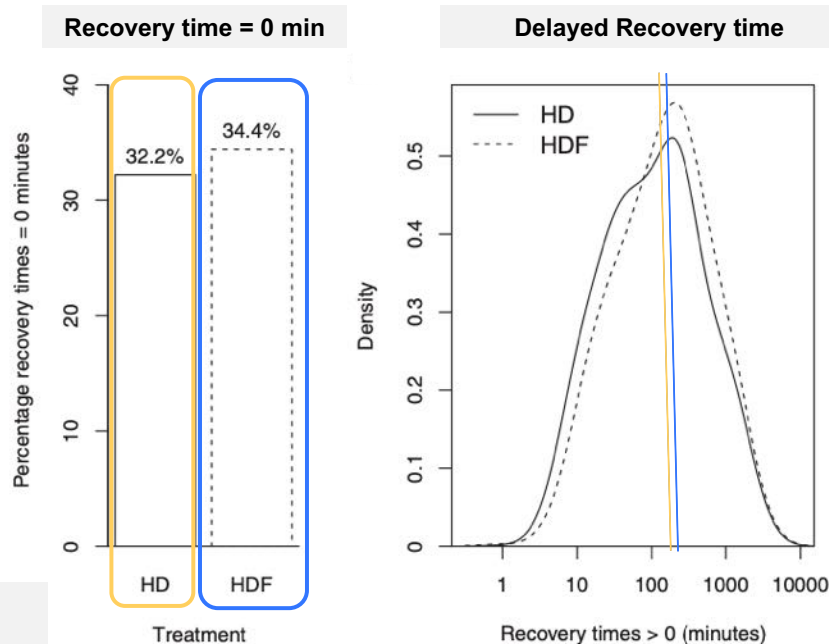
ANZ DATA

 AUSTRALIA & NEW ZEALAND
 TRANSPLANT & RENAL SURVIVAL REGISTRY

Cohort Study
ANZ National Registry

See EJ et al, Nephrol Dial Transplant. 2019;34(2):326-338.

L'HDF tend à réduire la fatigue et le temps de récupération post-dialytique

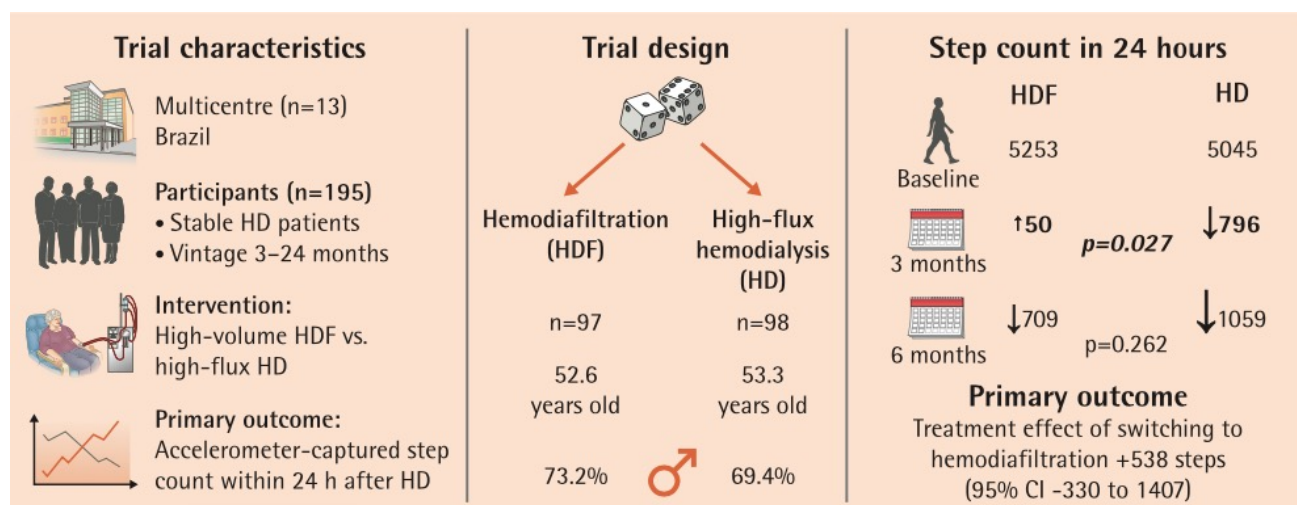


Cross-Over RCT
 HD ↔ HDF 16 wks
 100 maintenance pts
 Recovery time questionnaire

Smith JR et al, *Am J Kidney Dis* 2017;69(6):762-770.

L'HDF tend à améliorer l'activité physique (marche)

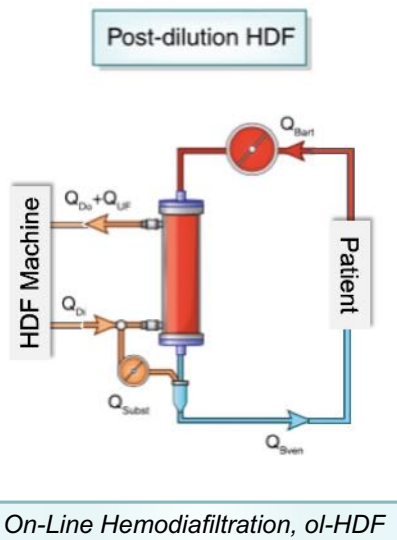
HDF improves physical activity (step counts) in the early phase but not on longer term



HDFIT Study Brazil
 HDF vs HF-HD – 6 months
 Physical Activity - Pedometer

Pecoits-Filho R et al, *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(6):1057-1070.

Plan de la présentation



1

2

3

4

5

Comment définir l'HDF?
Quel intérêt en clinique?

Pourquoi l'HDF s'est imposée
dans le traitement IRC5?

Quelles sont les prérequis?
Quelles sont les bonnes pratiques?

Quels sont les résultats actuels?
Quelles perspectives?

Que conclure?

Le traitement de suppléance rénal est une longue histoire qui repose sur de multiples changements de paradigmes...

L'HDF représente une nouvelle étape et un changement de paradigme thérapeutique

