

Quantification de la dialyse : pourquoi et comment définir et mesurer une dose de dialyse ?

Thierry PETITCLERC



1

Les fonctions des reins naturels

– Epuration des déchets :

- de faible poids moléculaire : urée, créatinine etc.
- de poids moléculaire élevé : β 2-microglobuline etc.

– Régulation du milieu intérieur :

- eau
- électrolytes : sodium, potassium etc.

– Synthèse hormonale

- vitamine D active
- érythropoïétine (EPO) etc.

**La quantification de la dialyse ne concerne que
la quantification de l'épuration**

2

Quantification de l'hémodialyse

- Pourquoi définir une dose de dialyse ?
 - parce que l'insuffisance d'épuration est mortelle !
- Les questions :
 - **Comment définir une dose d'épuration ?**
 - La notion de dose de dialyse repose sur **le concept de clairance**
 - **Quelle dose de dialyse le patient doit-il recevoir ?**
 - Nécessité d'un paramètre d'ordre médical
 - **Quelle est la dose de dialyse effectivement délivrée au patient ?**
 - Nécessité d'un paramètre d'assurance-qualité d'ordre technique

3

Le concept de clairance

4

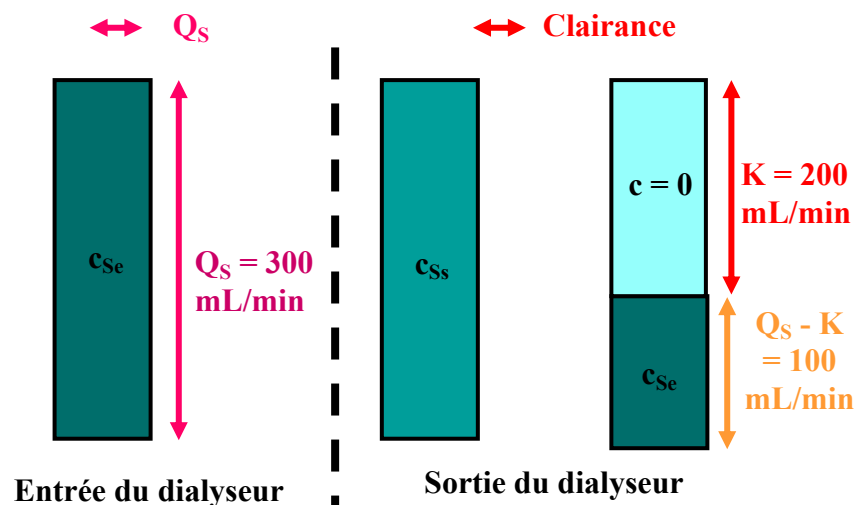
Clairance : définition

- La quantité J de soluté épurée par unité de temps (mmol/min) ne représente pas la puissance du système d'épuration.
- Définition de la clairance :
$$k_{(L/min)} = J_{(mmol/min)} / c_{(mmol/L)}$$
- La clairance représente la puissance du système d'épuration.

5

Clairance en l'absence d'ultrafiltration

La clairance représente le volume de solution *totale*ment épuré par unité de temps

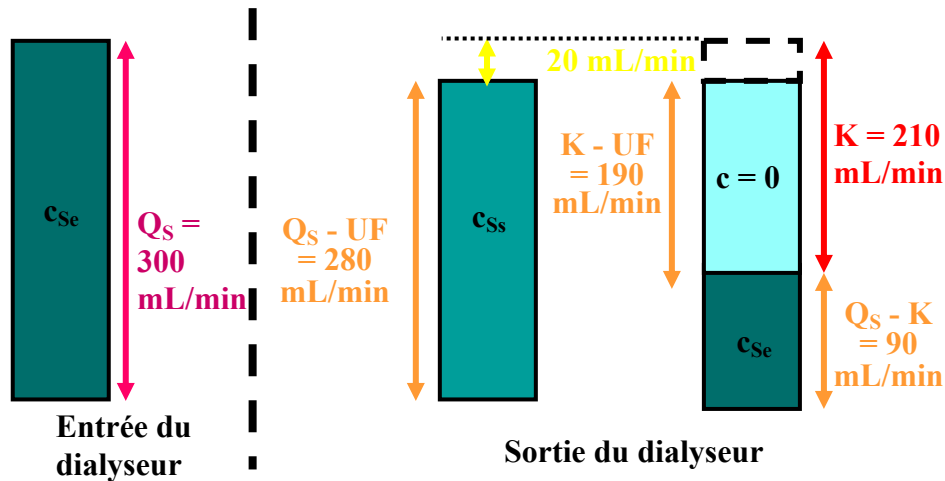


6

Clairance en présence d'ultrafiltration

La clairance représente *encore* le volume de solution *totale*ment épuré (par diffusion et par convection) par unité de temps.

↔ Q_S (mL/min) ↔ Clairance (mL/min) ↔ UF (mL/min)



7

Clairance diffusive et clairance convective

– Clairance diffusive :

- Clairance due à la diffusion seule (K_d)
- Clairance observée en HD sans perte de poids (ce qui nécessite une rétrofiltration interne si le dialysat circule à contre-courant)

– Clairance convective :

- Clairance due à la convection seule (K_c)
- Clairance observée en hémofiltration (pas de dialysat)
- pour l'urée : $K_c = Q_{UF}$

– La clairance (totale) est inférieure à la somme de la clairance diffusive et de la clairance convective :

- pour l'urée : $K = K_d + Q_{UF}/2$ * soit : $K = K_d + K_c/2$

* Jaffrin et al,

8

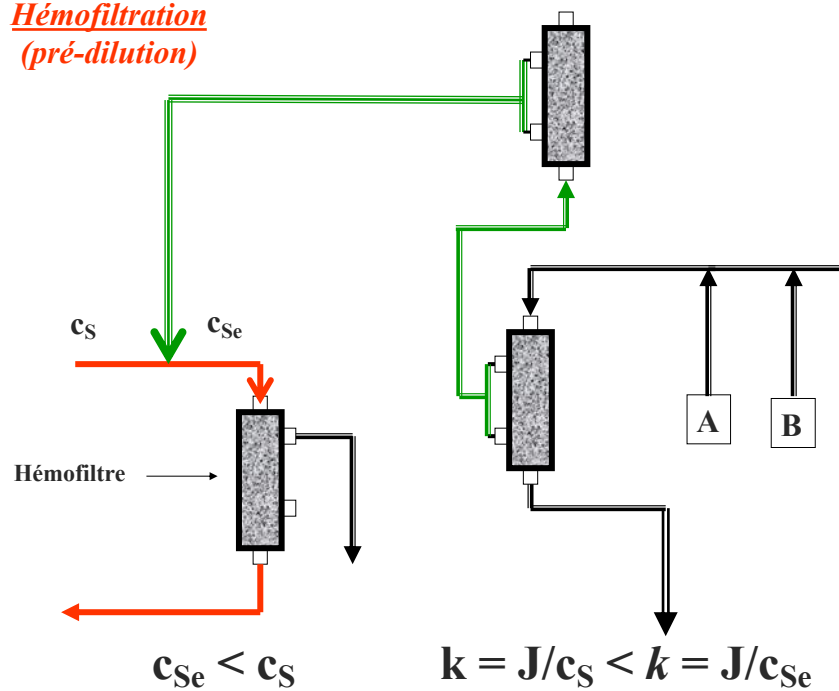
Les différents types de clairance

Ne pas confondre :

- La **clairance du dialyseur** ($k = J/c_{Se}$)
 - in-vitro
 - ex-vivo
 - in-vivo
- La **clairance du système d'épuration** ($k = J/c_S$)
 - Prend en compte la **réinjection en pré-dilution**
- La **clairance effective** ($k_{eff} = J/c_P$)
 - Prend en compte la **recirculation**
- La **clairance corporelle** ($k_{wb} = J/c_{wb}$)
 - Prend en compte la **compartimentalisation** de l'urée à l'origine du rebond (et la fonction rénale résiduelle éventuelle).

9

Hémofiltration (pré-dilution)

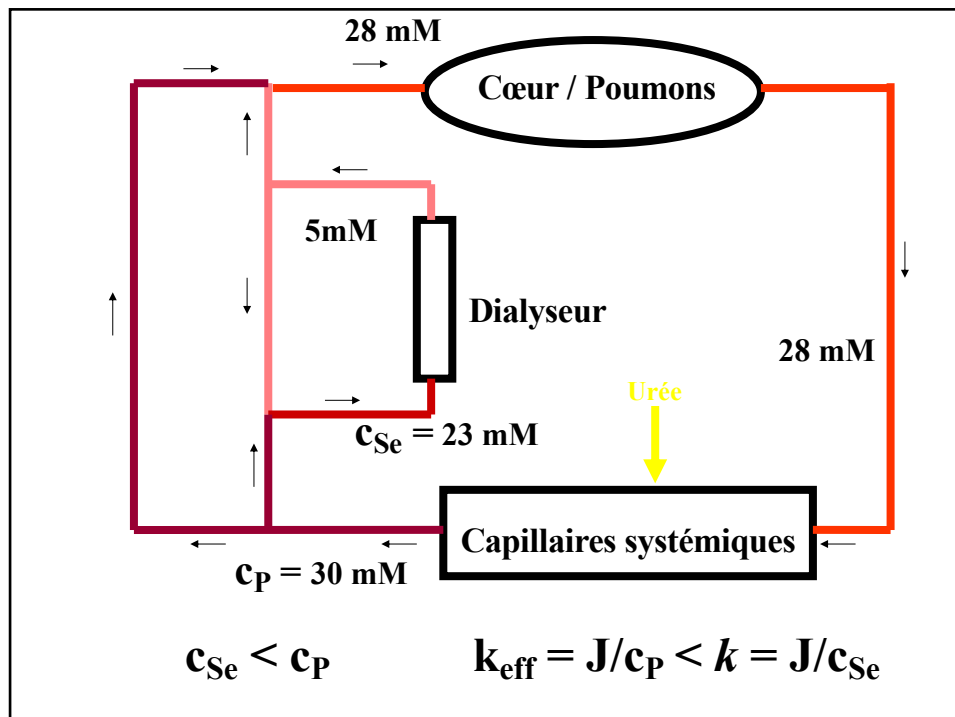


10

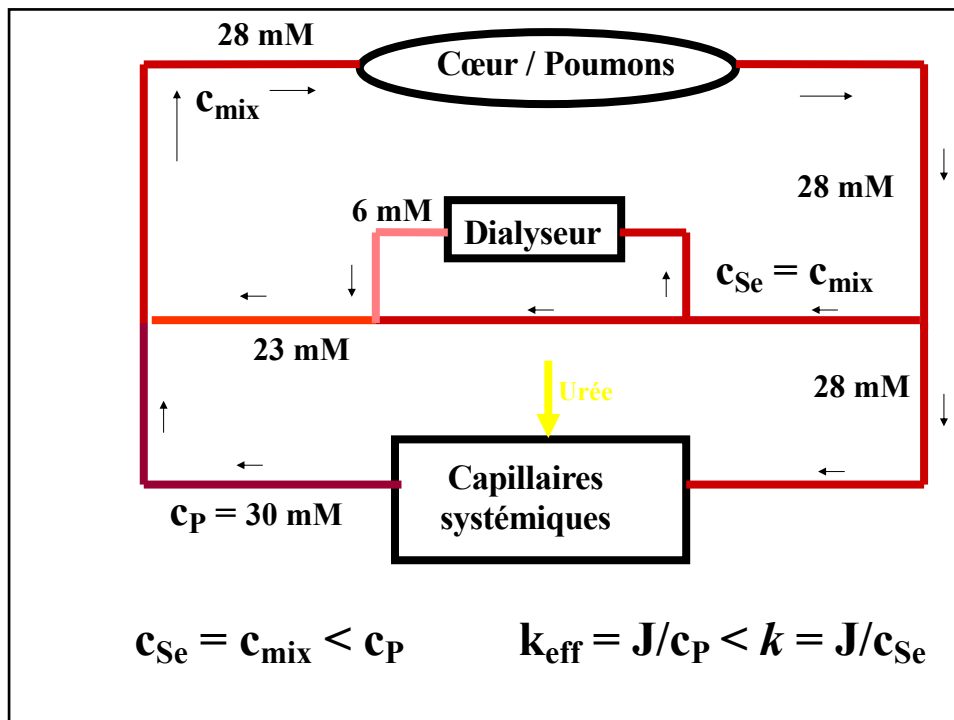
La clairance effective

- Ne prend pas en compte le phénomène de rebond :
 - donc ne dépend pas du rebond
- Prend en compte la recirculation :
 - dans l'abord vasculaire
 - cardio-pulmonaire
- La conséquence du phénomène de recirculation est que la concentration c_s (en urée) à l'entrée du système d'épuration extra-rénale est inférieure à la concentration c_p du sang veineux périphérique du patient.

11



12

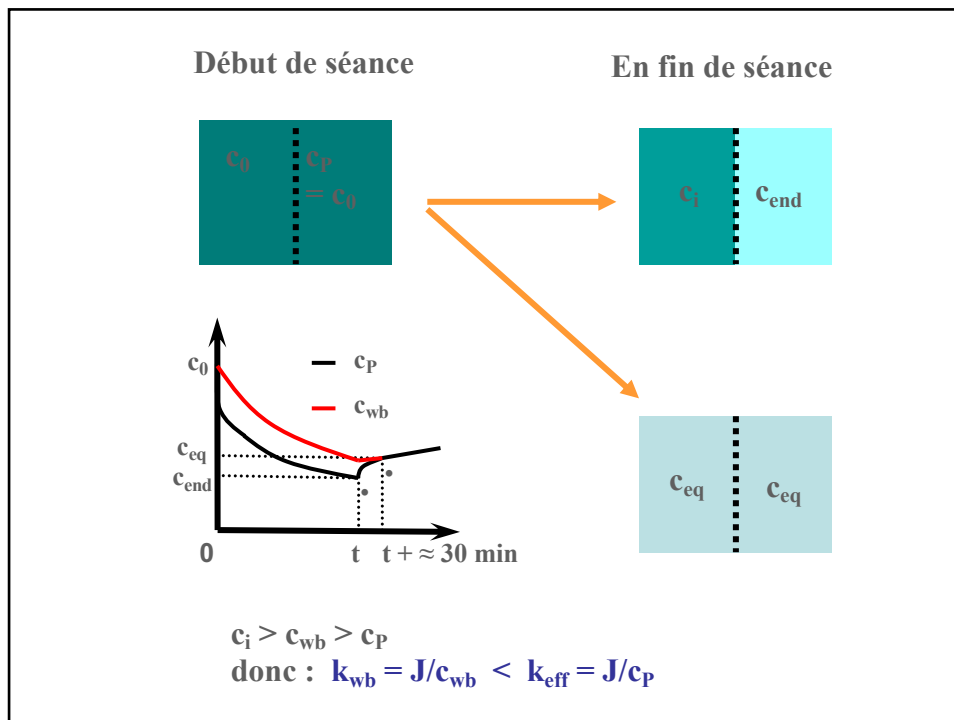


13

Clairance effective

- En hémodialyse conventionnelle, la clairance effective $k_{eff} = J/c_p$ de l'urée est la valeur de la clairance $k = J/c_{Se}$ du dialyseur diminuée de la correction due à la recirculation cardiopulmonaire et à celle de l'abord vasculaire.

14



15

**Comment définir
une dose de dialyse ?**

16

Les paramètres de l'épuration

L'urée est choisie comme toxine urémique de référence

- **Puissance de l'épuration : clairance**
 - Clairance instantanée $k_{(mL/min)}$
 - Valeur moyenne durant la séance : $K_{(mL/min)}$
- **Dose de dialyse : $Kt_{(litres)}$**
- La dose de dialyse Kt dépend à l'évidence de la morphologie du patient et doit être normalisée.

Comment normaliser la dose de dialyse ?

17

Comment normaliser la dose de dialyse ?

- La dose de dialyse Kt peut être rapportée :
 - au poids du patient
 - comme pour la plupart des médicaments
 - Intérêt : simplicité
 - à la surface corporelle : Kt/S (Kt/BSA)
 - comme pour certains médicaments
 - Intérêt : beaucoup de paramètres biologiques (par ex. : DFG) sont proportionnels à la surface corporelle
 - à son volume de distribution : Kt/V
 - V = volume de distribution de l'urée à l'équilibre
= eau totale
- La dose de dialyse a été historiquement normalisée au volume V de distribution de l'urée (et donc à l'eau totale) parce que Kt/V est le paramètre de l'épuration le plus facile à mesurer.

18

Les différents index Kt/V

- Parce qu'il existe différentes clairances K, il existe différents index Kt/V :

– K_{eff} = valeur moyenne de k_{eff}

K_{wb} = valeur moyenne de k_{wb}

$$K_{\text{wb}} < K_{\text{eff}}$$

– $(Kt/V)_{\text{sp}} = K_{\text{eff}} t / V$

– $(Kt/V)_{\text{eq}} = K_{\text{wb}} t / V$

$$(Kt/V)_{\text{eq}} < (Kt/V)_{\text{sp}}$$

19

**Comment mesurer
la dose de dialyse ?**

20

Méthodes de mesure

- Deux types de mesure :
 - comme pour les médicaments
- La mesure (directe) de la dose de médicament ou de dialyse (**Kt**)
 - permet de connaître la dose délivrée au patient (paramètre technique)
 - permet de calculer l'index Kt/V à condition que **V** soit connu
- La mesure de l'effet de la dose de médicament (c_p) ou de dialyse (PRU)
 - permet de savoir si la dose délivrée est la dose adéquate pour le patient (paramètre physiologique)
 - permet, en utilisant la modélisation cinétique, de déterminer indirectement la dose de médicament normalisée à son volume de distribution ou la dose de dialyse normalisée au volume V de distribution de l'urée (index Kt/V)
 - permet, si **V est connu**, de prescrire la dose de dialyse (Kt) à délivrer au patient

21

- La mesure (indirecte) de Kt/V a été historiquement considérée comme plus importante que la mesure (directe) de Kt :

- En théorie
 - parce qu'il est plus important de savoir si le patient reçoit une dose adaptée que de connaître la dose effectivement reçue
- En pratique **et surtout** :
 - parce qu'avant la disponibilité (au début de ce siècle) de la mesure en ligne de la dialysance ionique (égale à la clairance de l'urée), la mesure indirecte de Kt/V (fondée sur la mesure du taux de réduction de l'urée) était beaucoup plus facile et fiable que la mesure de K et était donc seule réalisable en routine.

22

Kt/V ou PRU ?

– PRU et Kt/V dépendent du patient

- car, à puissance d'épuration K constante, un faible V augmente PRU et Kt/V

– PRU

- **Avantage : simplicité**
 - Nécessite seulement la mesure de c_0 et c_F
- **Inconvénient : pour un patient donné (V donné), n'est pas spécifique de l'épuration** qu'il sous-estime car :
 - ne prend pas en compte l'influence de l'ultrafiltration
 - » qui augmente l'épuration sans modifier le PRU
 - dépend du taux de génération de l'urée
 - » qui diminue le PRU pour un taux d'épuration donné

– Kt/V

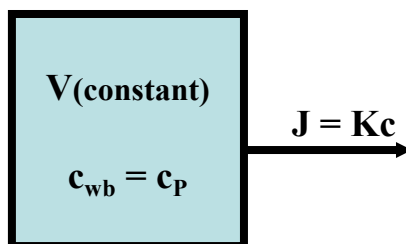
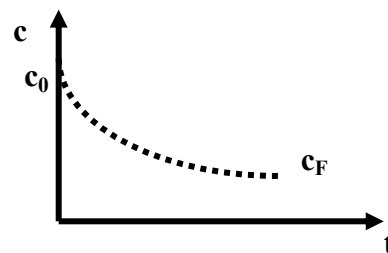
- **Avantage : pour un patient donné (V donné), est spécifique de l'épuration** (d'où quantification plus précise de l'épuration)
 - car la clairance K prend en compte l'ultrafiltration et ne dépend pas du taux de génération de l'urée
- **Inconvénient : nécessite une modélisation**
 - d'autant plus complexe que plus précise
 - mais il existe des formules dérivées d'utilisation simple

23

Modélisation cinétique de l'urée

• Le modèle le plus simple :

- **Modèle unicompartimental**
 - ne tient pas compte du rebond
- **Volume constant**
 - Ne tient pas compte de la perte de poids
- **Ne tient pas compte de la génération de l'urée durant la séance**



• Résultats :

- $c = c_0 e^{-Kt/V}$
- $Kt/V = \ln(c_0/c_F)$
- $Kt/V = \ln[100/(100-PRU)]$
- **Application :**
 - PRU = 70%
 - $Kt/V = \ln(100/30) = 1.2$

24

Formules dérivées de la modélisation cinétique

- **Modèle unicompartimental à volume variable**
(modèle le plus utilisé)

- ne tient pas compte du rebond
- tient compte
 - de l'UF nette (perte de poids) responsable d'une variation de V (volume variable)
 - de la génération de l'urée
- **formule dérivée** : équation de seconde génération de Daugirdas
 - $(Kt/V)_{sp} = -\ln [(c_F/c_0) - 0.008 t] + [4 - 3.5 (c_F/c_0)] \Delta BW/V$
avec t en heures soit : t = durée dialyse en min / 60
 - Le catabolisme protidique du patient pendant la séance (et donc la génération de l'urée), proportionnel à la durée de la séance, est estimé forfaitairement par le terme 0.008t pour tous les patients alors qu'il n'est pas identique pour chaque patient.

- **Modèle bicompartimental à volume variable**

25

Formules dérivées de la modélisation cinétique

- **Modèle unicompartimental à volume variable**
(modèle le plus utilisé)

- **Modèle bicompartimental à volume variable**

- tient compte du rebond
- **formule dérivée** : rate equation de Daugirdas et Schneditz :
 - pour une FAV : $(Kt/V)_{eq} = (Kt/V)_{sp} + 0.03 - 0.6(Kt/V)_{sp}/t$
 - pour un cathéter : $(Kt/V)_{eq} = (Kt/V)_{sp} + 0.017 - 0.47(Kt/V)_{sp}/t$
 - avec t en heures soit : t = durée dialyse en min / 60
 - Le rebond, proportionnel à la brutalité K/V de la dialyse, est estimé forfaitairement alors qu'il dépend de la vitesse d'équilibration entre compartiments très variable d'un patient à l'autre.

26

Kt/V ou PRU ?

- **PRU et Kt/V sont liés à la mortalité**
 - Le lien avec la mortalité ne semble pas plus fort pour Kt/V que pour PRU
 - Une épuration adéquate peut être définie aussi bien par une cible de PRU que par une cible de Kt/V
- **Recommandations :** (pour un schéma tri-hebdomadaire)
 - $PRU > 70\%$ (cible : 75%)
 - $(Kt/V)_{sp} > 1.2$ (cible : 1.4) ou $(Kt/V)_{eq} > 1.05$ (cible : 1.2)
 - Il y a peu d'avantages à parler en (Kt/V) eq plutôt qu'en (Kt/V)sp à partir du moment où l'on utilise une formule dérivée prenant en compte le rebond de la même façon (forfaitairement) pour tous les patients !
- **En théorie :**
 - Il semble préférable de mesurer (Kt/V) qui est un index qui ne dépend que de l'épuration globale (diffusive et convective)
- **En pratique :**
 - Assurer une cible de PRU fixée revient à prescrire une dose d'épuration un peu plus élevée chez les patients qui ont une prise de poids importante ou un catabolisme protéidique élevé : est-ce une aberration ?
 - Le lien avec la mortalité ne semble pas plus fort pour Kt/V que pour PRU
- **DONC :**
 - La méthode la plus simple semble d'assurer un PRU correct
 - mais Kt/V a fait vendre des logiciels dans le passé

27

Kt/V ou PRU ?

- **Inconvénients de PRU (et de Kt/V) :**
 - nécessitent une mesure de c_0 et c_F
 - ne peuvent pas en pratique être déterminés à chaque séance de dialyse
 - recommandation : **mesure mensuelle**
 - mauvaise reproductibilité
 - recommandation : calculer **trimestriellement** la moyenne de **trois mesures** hebdomadaires (milieu de semaine)

28

Mesure en ligne de la dose de dialyse

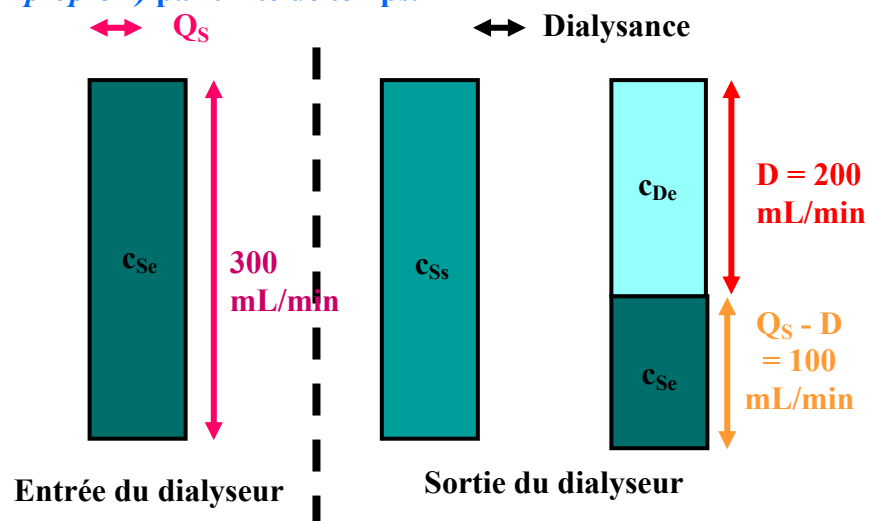
– A présent, la mesure de la dose de dialyse est possible :

- en temps réel (et donc à chaque séance)
 - de manière non-invasive et totalement automatique
 - sans aucun surcoût (pas d'étalonnage)
- Mesure indirecte de la dose de dialyse à partir de la mesure de l'absorbance UV du dialysat efférent :
 - permet de mesurer l'index Kt/V (dose de dialyse normalisée)
 - Mesure directe de la dose de dialyse à partir de la mesure de la dialysance ionique
 - permet de mesurer la dose de dialyse (Kt) délivrée au patient

29

Dialysance en l'absence d'ultrafiltration

La dialysance représente le volume de solution *totalement* équilibré avec le dialysat (c'est-à-dire remplacé par du dialysat "propre") par unité de temps.

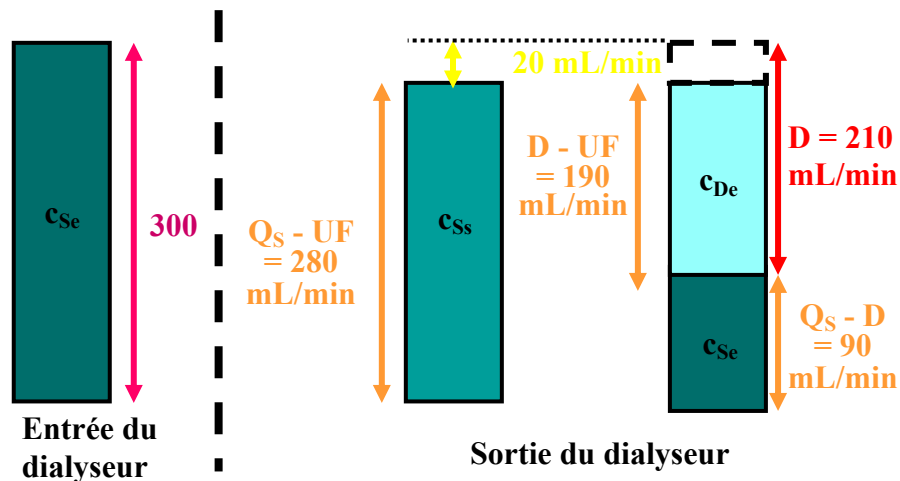


30

Dialysance en présence d'ultrafiltration

La dialysance représente *encore* le volume de solution *totale*ment équilibré avec le dialysat par unité de temps (à condition d'y inclure le volume éliminé par ultrafiltration)

↔ Q_S (mL/min) ↔ Dialysance (mL/min) ↔ UF (mL/min)



31

Clairance vs dialysance

– Clairance $K_{(L/min)} = J_{(mmol/min)} / c_{(mmol/L)}$

- La clairance mesure la puissance d'épuration d'une substance

– Dialysance $D = (J - Q_{UF} c_D) / (c - c_D)$

- La dialysance mesure la facilité du transfert d'une substance entre le plasma et le dialysat

– Pour une substance absente du dialysat délivré au dialyseur ($c_D = 0$) :
dialysance = clairance

32

Clairance vs dialysance

- Dialysance urée = dialysance Na = dialysance ionique
 - Parce que l'urée et les ions présents dans le dialysat ont la même cinétique à travers la membrane
- Dialysance urée = clairance urée
 - Parce que l'urée est absente du dialysat délivré au dialyseur
- DONC :
dialysance ionique = clairance urée

33

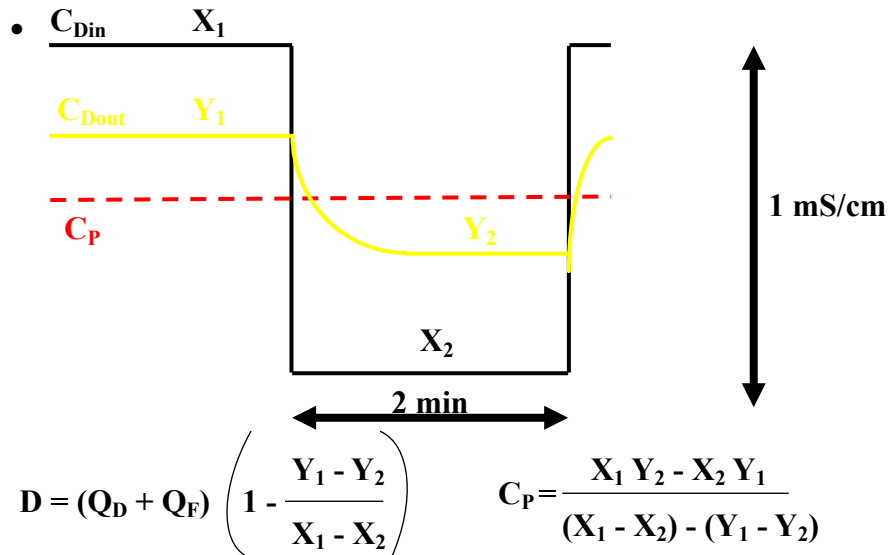
Mesure de la dialysance ionique : principe

- Monitoring de la conductivité du dialysat en entrée et sortie du dialyseur.
- Perturbation de la conductivité du dialysat délivré à l'entrée du dialyseur
- Mesure du retentissement de cette perturbation sur la conductivité du dialysat en sortie du dialyseur.
- Calcul de la dialysance ionique (et de la conductivité plasmatique)

34

Mesure de la dialysance ionique

$$C_{Dout} = f(C_{Din}, C_P, D)$$



35

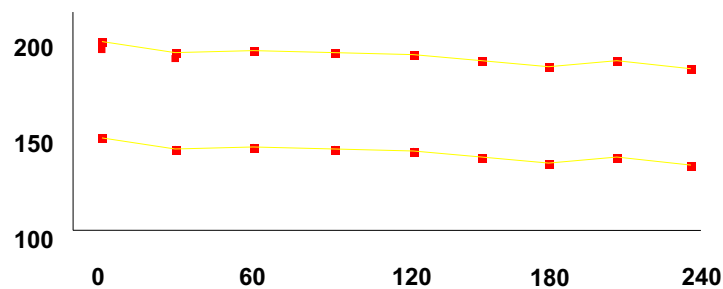
Dialysance ionique (ID) vs clairance effective de l'urée (UK)

	Recirculation cardio pulmonaire	Recirculation (Transonic)	ID/UK	Nombre de mesures
Accès artério-veineux correct	+	0%	0.95	86
Cathéter double lumière (DL)	-	4%	0.97	50
Cathéter DL avec correction	-	0%	1.005	50

36

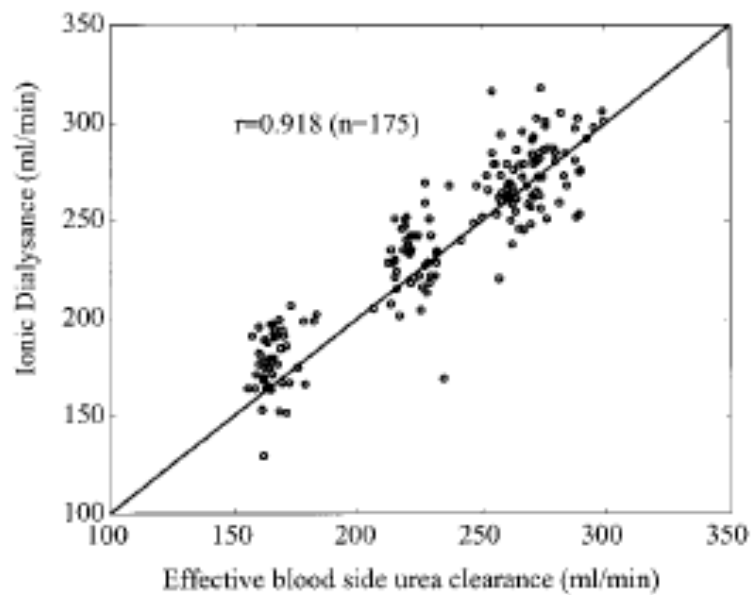
La mesure de la dialysance ionique

- est disponible sur les générateurs Baxter (Hospal-Gambro), Fresenius, Bellco
- permet :
 - une mesure de la clairance instantanée k de l'urée
 - non-invasive et totalement automatique
 - sans aucun surcoût en matériel consommable
 - très reproductible
 - la répétition des mesures pendant une séance (toutes les 15 à 30 min) pour obtenir la clairance moyenne K
 - et donc la mesure (pendant chaque séance) de la dose de dialyse Kt délivrée au patient



37

Lindsay et al, AJKD 2001, 38 : 565-74



38

La dialysance ionique

- **Avantage : Permet de mesurer Kt à chaque séance qui est un paramètre d'assurance-qualité purement technique**
 - une dose de dialyse délivrée conforme à la valeur attendue en ce qui concerne l'urée témoigne d'un fonctionnement correct du circuit extracorporel (débits de sang et de dialysat adaptés, recirculation cardiopulmonaire et de l'abord vasculaire conformes, sang et dialysat circulant à contre-courant, pas de fibres coagulées dans le dialyseur etc.) vis-à-vis de l'urée et donc vis-à-vis de toute molécule
- **Inconvénients : Le calcul de Kt/V nécessite d'introduire une estimation de V dans la machine**
 - Pourcentage du poids du corps
 - Formules anthropométriques (Watson)
 - Impédancemétrie
 - Estimation indirecte : $Kt/(Kt/V)_{sp}$

39

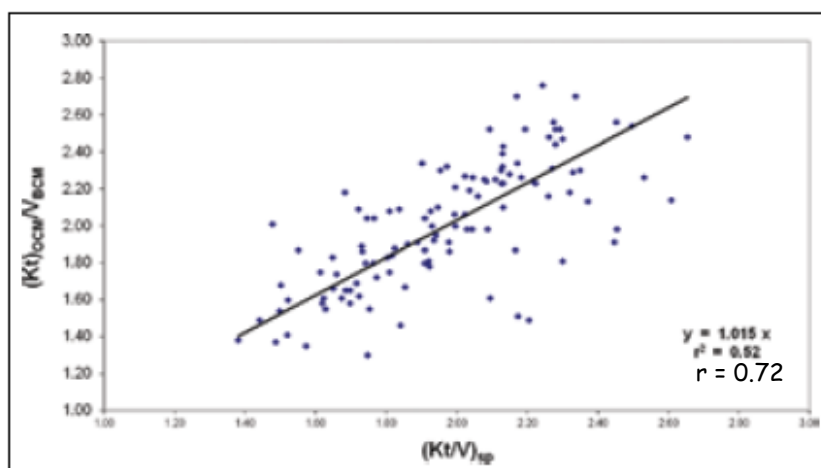


Fig. 1 - Correlation between $(Kt/V)_{sp}$ calculated from blood urea concentrations and $(K_{OCM} t)/V_{BCM}$ calculated from ionic dialysance and bio-impedance spectroscopy.

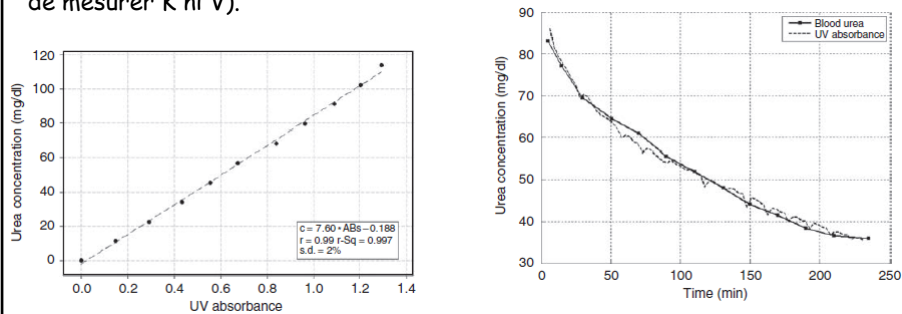
Créput et al, IJAO 2013

40

UV-absorbance : principe et validation de la méthode

L'absorbance UV du dialysat est proportionnelle à sa concentration en urée. La concentration de l'urée dans le dialysat efférent est proportionnelle à la concentration de l'urée dans le sang, mais le coefficient de proportionnalité à un instant donné dépend de la valeur k de la clairance à cet instant.

Donc, à condition que la clairance soit constante, la concentration de l'urée diminue avec le même taux de décroissance dans le dialysat efférent et dans le sang et la mesure de ce taux permet de calculer Kt/V (sans qu'il soit nécessaire de mesurer K ni V).



Castellamau et al, KI 2010, 78 : 920-5

41

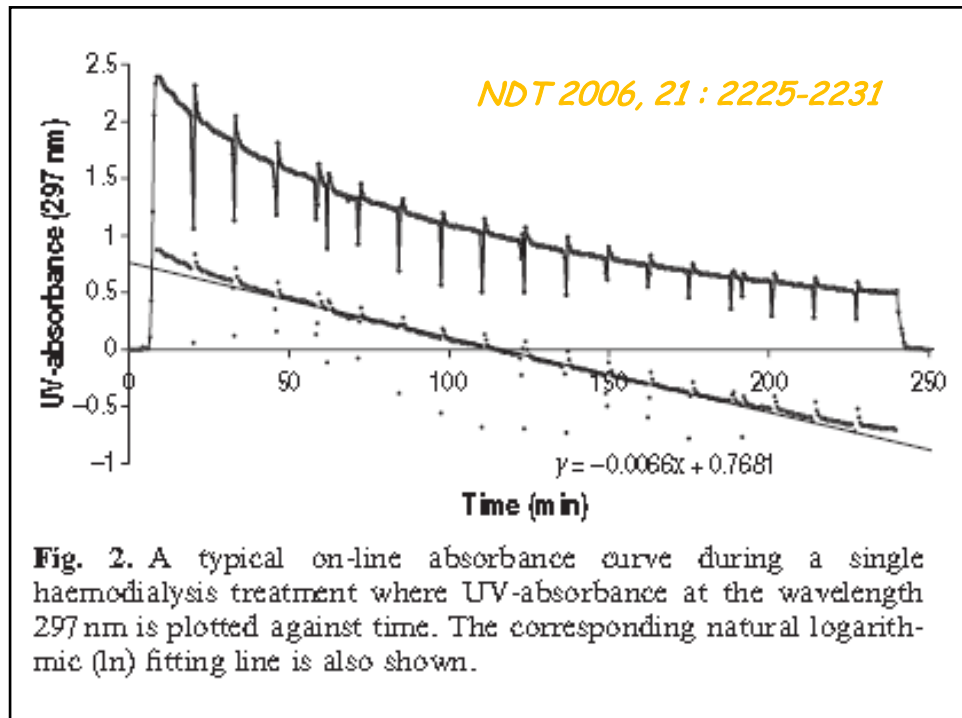
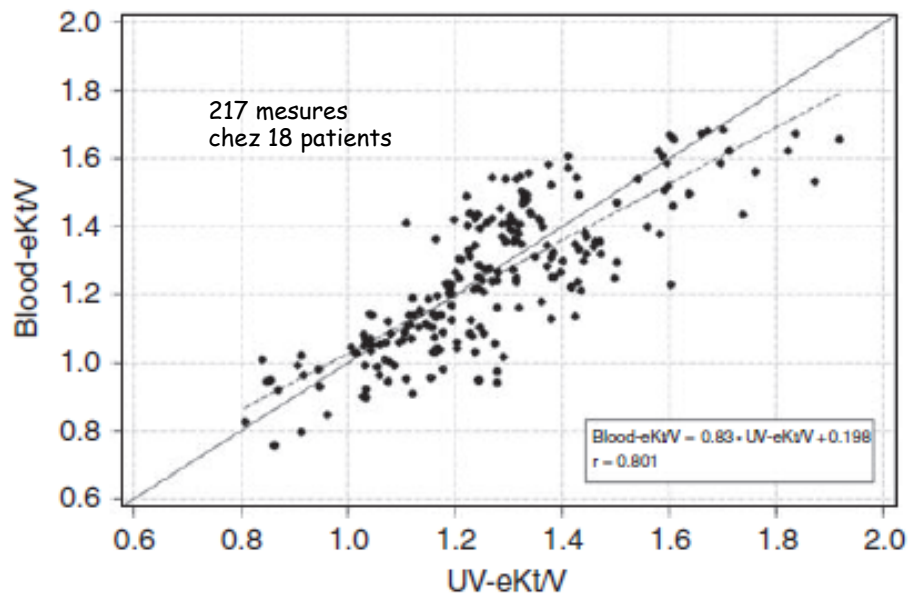


Fig. 2. A typical on-line absorbance curve during a single haemodialysis treatment where UV-absorbance at the wavelength 297 nm is plotted against time. The corresponding natural logarithmic (ln) fitting line is also shown.

42

Castellamau et al, KI 2010, 78 : 920-5



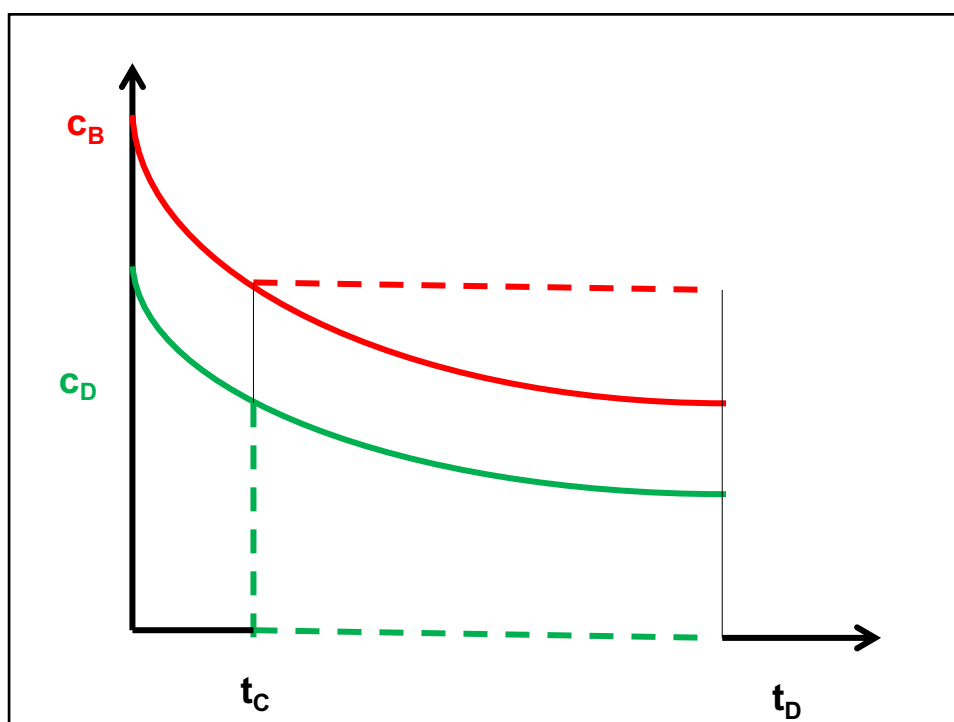
43



44



45



46

UV-absorbance

- Méthode proposée sur générateurs B-braun et Nikkiso
- **Avantages :**
 - Permet une mesure en temps réel de Kt/V à chaque séance sans nécessité de connaître V .
- **Inconvénients :**
 - L'estimation de K (proposée par les générateurs DBB-Exa de Nikkiso) nécessite de connaître V et peut ne pas être fiable en cas de variation de la clairance instantanée k durant la séance (cas fréquent).

47

Mesure de l'épuration : les questions pour le futur

48

Les questions pour le futur

- **Comment quantifier l'épuration des moyennes molécules?**
 - Kt/V (de l'urée) n'évalue que l'efficacité des toxines urémiques de faible poids moléculaire et non liées aux protéines
 - Mais la dose de dialyse Kt reste un paramètre d'assurance-qualité de l'ensemble du traitement :
 - Si Kt est correct, c'est que les débits de sang et de dialysat sont ceux attendus, qu'il n'y a pas de recirculation excessive etc. et tout cela est valable pour tous les solutés
- **Quel index Kt/V pour les schémas non conventionnels de dialyse (HDQ, DP)**
 - Intérêt du Kt/V standard
 - exprimé par semaine
- **Quel facteur de normalisation pour la dose de dialyse ?**

49

Les pièges du Kt/V

- **Un Kt/V élevé ne signifie pas nécessairement une dose de dialyse suffisante**
 - Parce que l'épuration de l'urée est ralentie du fait de sa compartimentalisation responsable du rebond
 - Intérêt de mesurer $(Kt/V)_{eq}$
 - Parce qu'une dose de dialyse Kt insuffisante associée à un V très faible peut conduire à un rapport Kt/V adéquat, voire élevé
 - Courbe de mortalité en J

50

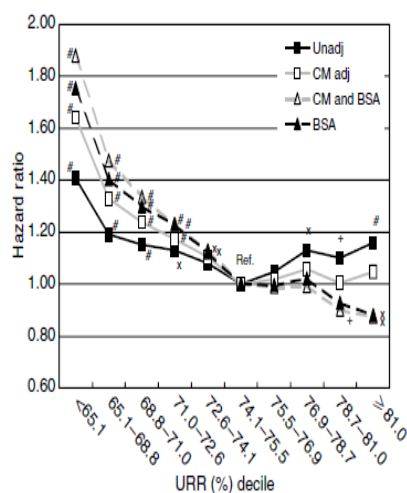
Kt/V et mortalité

– PRU et Kt/V sont liés à la mortalité

Lowrie et al, KI 2006, 70 : 211-217

– **Recommandations**

- PRU > 70% (cible : 75%)



51

• Quel facteur de normalisation ?

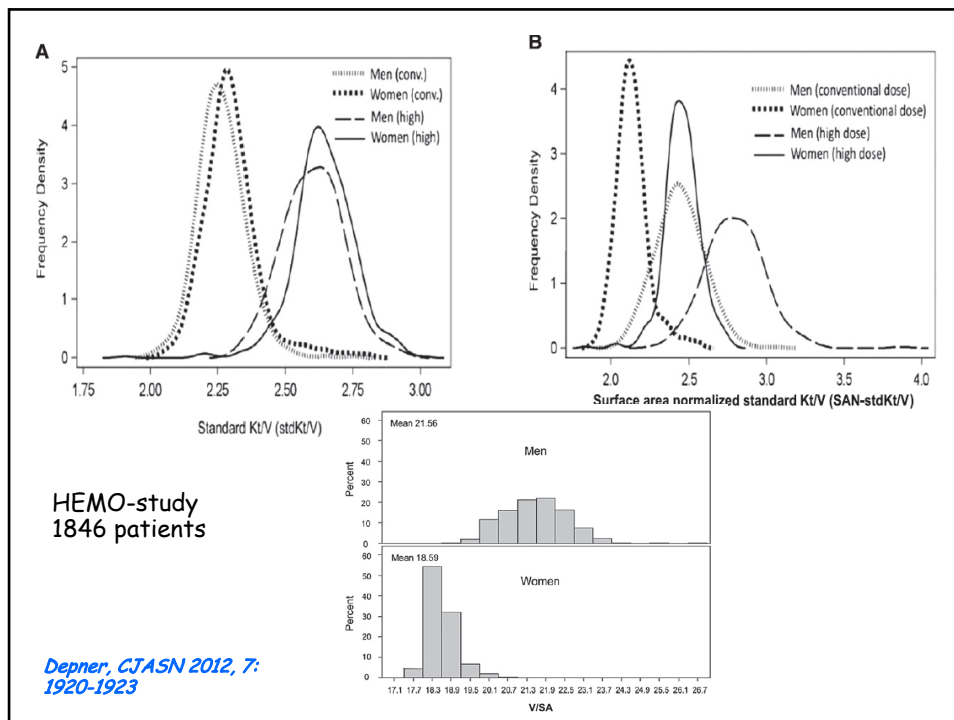
– **Volume de distribution de l'urée V**

- parce que Kt/V peut être calculé à partir d'une simple mesure des concentrations de l'urée

– **Surface corporelle**

- Sur le plan théorique :
 - DFG proportionnel à surface corporelle (cf MDRD et CKD-EPI)
- Sur le plan pratique
 - pourrait effacer les différences hommes-femmes

52



53

Dose de dialyse et surface corporelle

• La mesure de Kt/S

- Est facile si l'on dispose de la dialysance ionique
 - Mesure de Kt par la dialysance ionique
 - Mesure de S par la formule de Dubois et Dubois
 - Indépendante du sexe
 - Nécessite seulement poids et taille
 - $BSA = 0.007184 \text{ Poids}^{0.425} \text{ Height}^{0.725}$
- Plus difficile avec absorbance UV
 - car nécessite une mesure de V
 - $Kt/S = (Kt/V) (V/S)$

54

Comment prescrire Kt/S ?

La cible de Kt/S doit être d'autant plus élevée que la surface corporelle est faible

APPENDIX. Minimum total treatment (Kt) targets by body surface area (BSA) double reciprocal relationship		BSA		Kt
BSA	Kt			
1.20	37.6	1.82		50.3
1.22	38.0	1.84		50.6
1.24	38.5	1.86		51.0
1.26	38.9	1.88		51.3
1.28	39.4	1.90		51.7
1.30	39.8	1.92		52.0
1.32	40.3	1.94		52.4
1.34	40.7	1.96		52.7
1.36	41.2	1.98		53.1
1.38	41.6	2.00		53.4
1.40	42.0	2.02		53.7
1.42	42.4	2.04		54.1
1.44	42.9	2.06		54.4
1.46	43.3	2.08		54.7
1.48	43.7	2.10		55.1
1.50	44.1	2.12		55.4
1.52	44.5	2.14		55.7
1.54	44.9	2.16		56.0
1.56	45.3	2.18		56.3
1.58	45.7	2.20		56.7
1.60	46.1	2.22		57.0
1.62	46.5	2.24		57.3
1.64	46.9	2.26		57.6
1.66	47.3	2.28		57.9
1.68	47.7	2.30		58.2
1.70	48.0	2.32		58.5
1.72	48.4	2.34		58.8
1.74	48.8	2.36		59.1
1.76	49.2	2.38		59.4
1.78	49.5	2.40		59.7
1.80	49.9	2.42		60.0
		2.44		60.3
		2.46		60.6
		2.48		60.8
		2.50		61.1

Lowrie et al : KI 2005, 68: 1344-1354

55

Conclusions (1)

- Le calcul de la dose de dialyse normalisée (Kt/V) s'est historiquement imposé
 - parce qu'il peut être simplement effectué à partir d'une mesure de concentration de l'urée en début et fin de séance (équations de Daugirdas validées par les guides de bonne pratique
 - Mais il n'a jamais été démontré en routine clinique que le suivi de Kt/V était plus utile que le suivi du PRU
- La mesure de la dose de dialyse Kt et celle de la dose normalisée Kt/V sont complémentaires.
 - Kt : paramètre d'assurance-qualité de la technique
 - Kt/V (ou PRU) : index d'épuration du patient

56

Conclusions (2)

– L'urée est-elle le bon marqueur ?

- Le Kt/V de l'urée n'évalue que l'efficacité de l'épuration des toxines urémiques de faible poids moléculaire et non liées aux protéines
 - Intérêt de la β_2 -m en tant que facteur indépendant de mortalité (HEMO study)
 - Intérêt du volume convectif
- **Kt : paramètre d'assurance-qualité** de la séance d'hémodialyse
 - Est valable aussi bien pour l'urée que pour les autres toxines urémiques

– V est-il le bon facteur de normalisation ?

- Intérêt de la surface corporelle
- La mesure de Kt par la dialysance ionique est plus utile que la mesure de Kt/V par l'absorbance UV pour calculer Kt/S
- Mais les habitudes seront difficiles à changer !