

Les principes biophysiques de la dialyse

Lucile Mercadal
Service de néphrologie,
Hôpitaux Sorbonne université
Paris



1

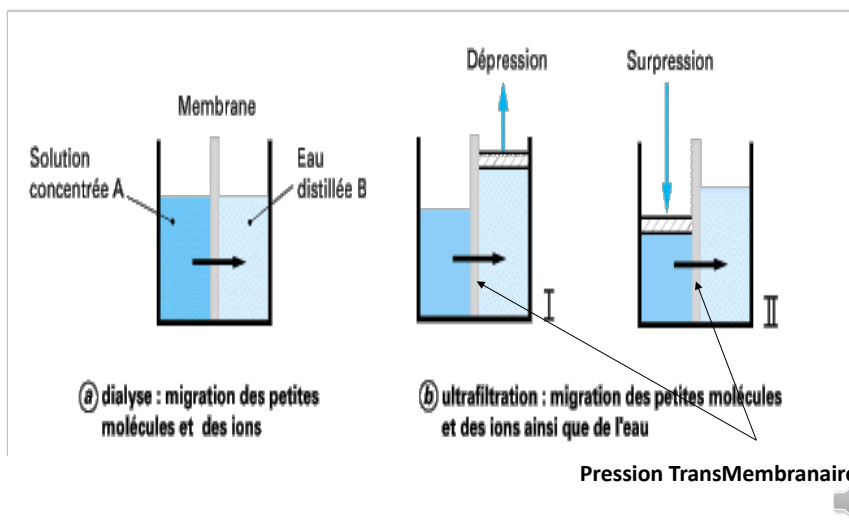
Plan

- Les grands principes
- Les spécificités d'épuration du corps humain
- Mesurer la dose de dialyse



2

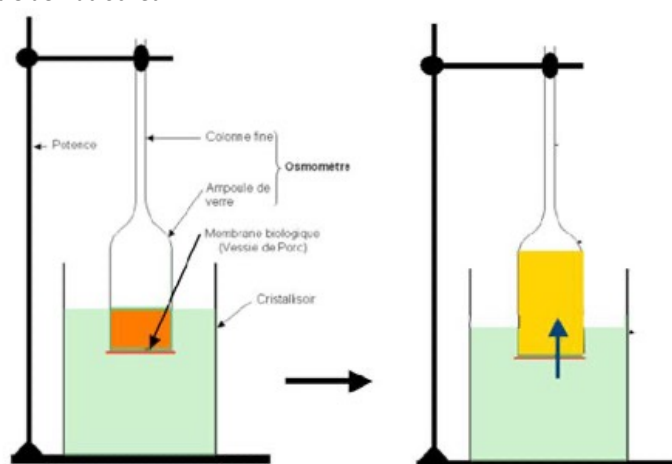
Principes



3

Principes

Osmomètre de Dutrochet



Phénomène qui est utilisé en dialyse péritonéale pour générer de l'ultrafiltrat et pour le traitement de l'eau en osmose inverse

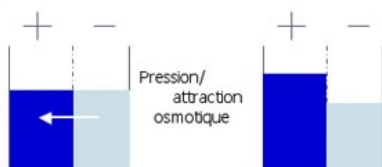


4

Principes

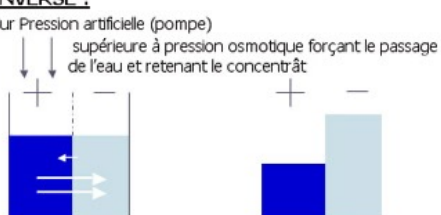
OSMOSE :

Exemple :
Hémolyse
des globules
rouges en
présence
d'eau distillée



OSMOSE INVERSE :

Exemple :
purification
d'eau



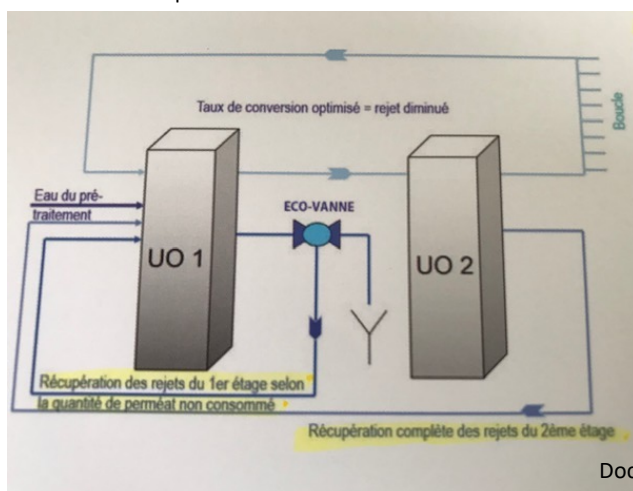
4 litres rejetés pour 1 litre produit



5

Principes

Economie d'eau : réutilisation du concentrat du 2^{ème} étage et
récupération partielle du concentrat du premier étage avec l'eau de la boucle non utilisée
suivant les conductivités respectives



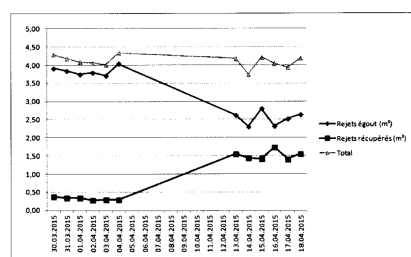
Document Hemotech



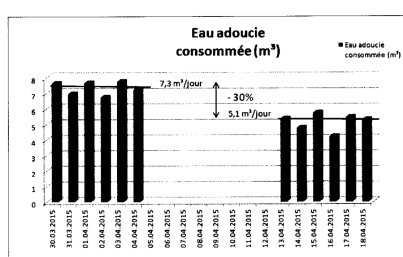
6

Principes

Evolution des rejets



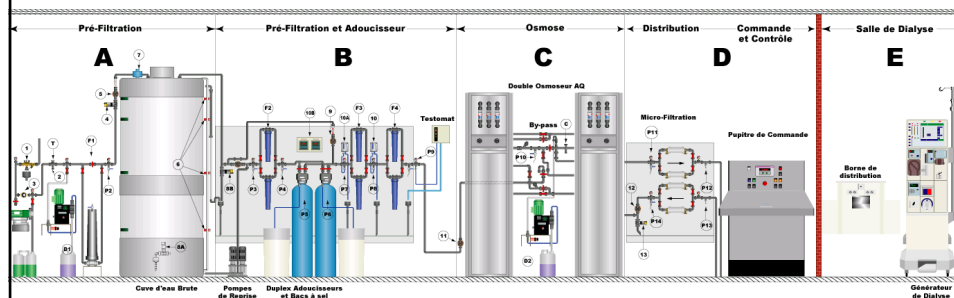
Economie produite



7

LE TRAITEMENT

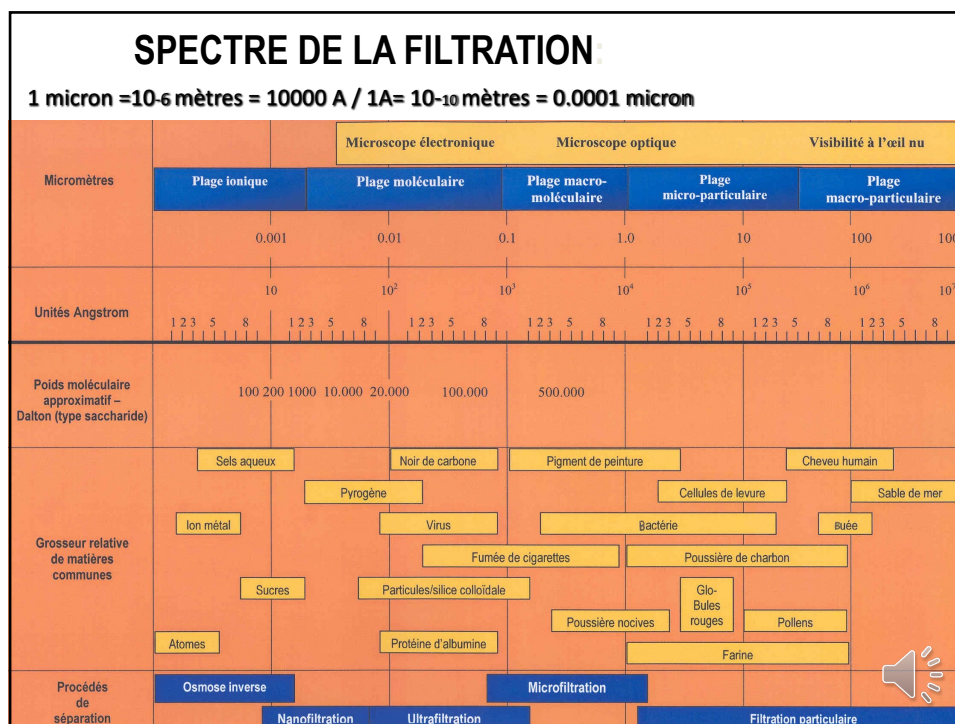
DOUBLE OSMOSE INVERSE



Document fresenius



8



9

Tableau des normes physico-chimiques de l'eau

Essai	Normes
Acidité ou alcalinité	-
Substances oxydables	-
Calcium	< 2 ppm
Magnésium	< 2 ppm
Sodium	< 50 ppm
Potassium	< 2 ppm
Chlorures	< 50 ppm
Fluorures	< 0.2 ppm
Chlore total disponible	< 0.1 ppm
Ammonium	< 0.2 ppm
Nitrates	< 2 ppm
Sulfates	< 50 ppm
Aluminium	< 10 µg/l
Mercuré	< 0.001 ppm
Zinc	< 0.1 ppm
Métaux lourds (en Pb)	< 0.1 ppm

10

Une norme pour chaque technique de dialyse...

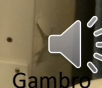
<u>Standard</u>	<u>Germes</u>	<u>Endotoxines</u>
⇒ <u>Eau pour hémodialyse</u> Pharmacopée européenne (4 ^{ème} édition)	$\leq 100 \text{ UFC / mL}$	$\leq 0.25 \text{ UI / ml}$
⇒ <u>Eau pour HF / HDF en ligne</u> Circulaire DGS / DH / AFSSAPS n° 311 Ministère de l'emploi et de la solidarité (juin 2000)	$\leq 100 \text{ UFC / L}$	$\leq 0.25 \text{ UI / ml}$



11



Filtres de 20 à 0.2 µm



12



13



14



15



16



17



18

Principes

- Transfert diffusif de solutés
 - De part et d'autre d'une membrane semi-perméable
 - Est régi par la loi de Fick : $J = - D S \frac{dc}{dx}$ avec J transfert de masse, S surface disponible pour les échanges, $\frac{dc}{dx}$ gradient de concentration, D coefficient de diffusion du soluté
 - Transfert selon le gradient de concentration du sang vers le dialysat ou inversement
 - L'équilibre de diffusion se fait entre la concentration dans l'eau plasmatisque (et non dans le plasma) et la concentration dans le dialysat



19

Principes

- Transfert convectif
 - A lieu sous l'effet de la pression hydrostatique
 - Le transfert dépend de la différence de pression de part et d'autre de la membrane (ΔP) et de la différence de pression osmotique ($\Delta \pi$) selon l'équation suivante:
 $Q_{uf} = - L_H \times S \times (\Delta P - \Delta \pi)$ où L_H est la perméabilité hydraulique de la membrane, S sa surface.
 - $(\Delta P - \Delta \pi)$ est appelé pression efficace de filtration
 - Le dialysat ayant une osmolarité proche de celle du plasma, le terme $\Delta \pi$ est nul.



20

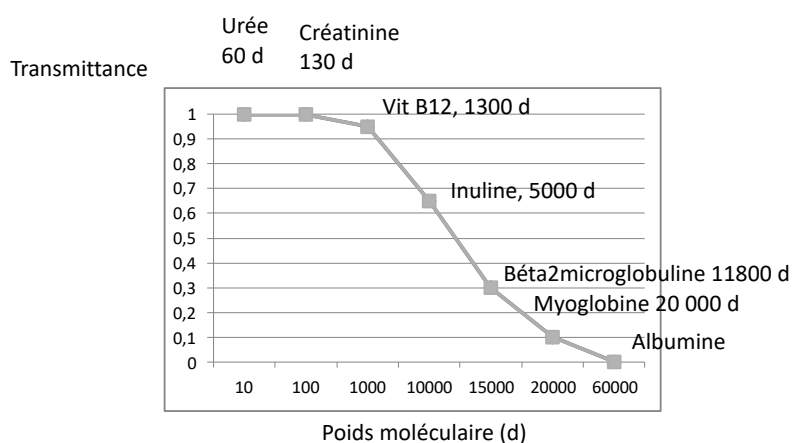
Principes

- Transfert convectif de soluté
 - Le débit volumique de solvant soit l'eau plasmatisque entraîne un flux convectif de soluté
 - Soit C_p la concentration dans l'eau plasmatisque et C_{uf} la concentration dans l'ultrafiltrat, la transmittance de la membrane pour ce soluté est défini par : $T = C_{uf} / C_p$
 - La transmittance est comprise entre 0 et 1, 0 signifiant que la membrane est imperméable au soluté et 1 que le soluté passe librement la membrane.
 - La transmittance dépend du poids moléculaire du soluté et des caractéristiques de la membrane.



21

Clairance diffusive

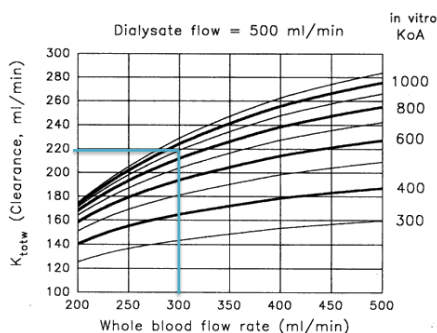


22

Clairance diffusive

- Le pouvoir diffusif est évalué par le coefficient de transfert de masse ou KoA (ml/min), produit de la surface membranaire A et du coefficient K_0 de proportionnalité entre le flux massique (transfert de masse par unité de surface membranaire) et le gradient de concentration transmembranaire:
 $J = K_0 A \cdot dC/dx$
- Muni du KoA, du débit sanguin Q_b et du débit de dialysat Q_d , la clairance est donnée par l'équation suivante :

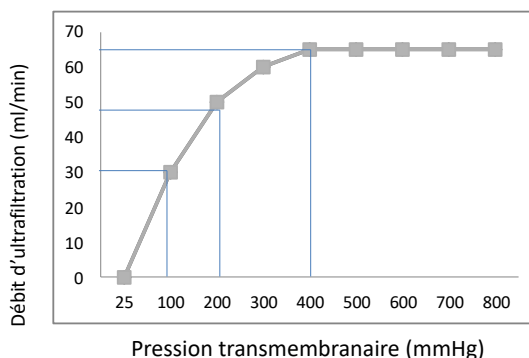
$$K = Q_b \times \frac{e^{\alpha} - 1}{e^{\alpha} - \frac{Q_b}{Q_d}} \quad \alpha = K_0 A \times \left(\frac{1}{Q_b} - \frac{1}{Q_d} \right)$$



23

Perméabilité hydraulique

- Dialyseur haute perméabilité, coefficient d'ultrafiltration > 20 ml/h x mmHg
- Non linéaire avec l'augmentation de la pression transmembranaire

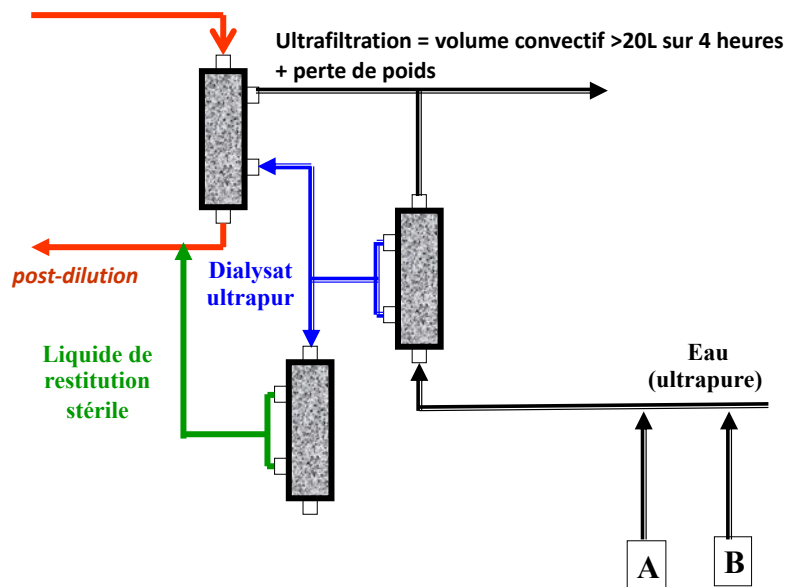


- Pour 100 mmHg, 30ml/min soit 1800ml/h, coefficient d'ultrafiltration, 18 mL/h.mmHg
- Pour 200 mmHg, 50ml/min soit 3000ml/h, coefficient d'ultrafiltration de 15 mL/h.mmHg
- Pour 400mmHg, 65ml/min soit 3900ml/h, soit coefficient d'ultrafiltration de 9.7mL/h.mmHg
- Pour HDF, nécessité de prendre des dialyseurs ayant un coefficient d'ultrafiltration supérieur à 40 mL/h.mmHg



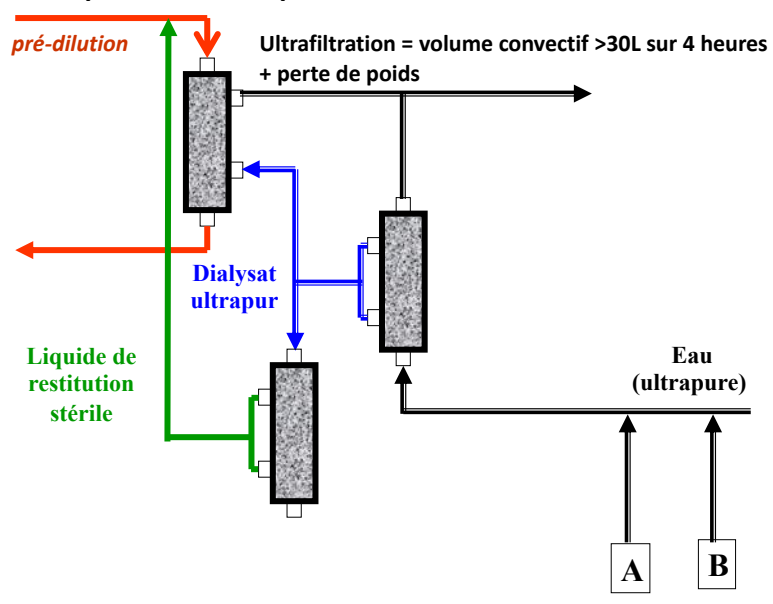
24

Principes : HDF post dilution



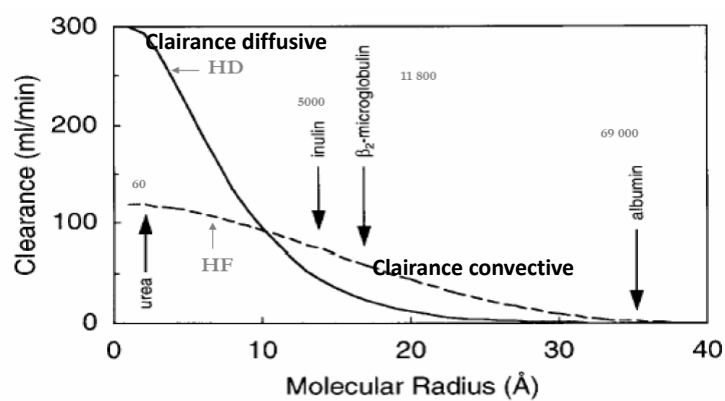
25

Principes : HDF pré dilution



26

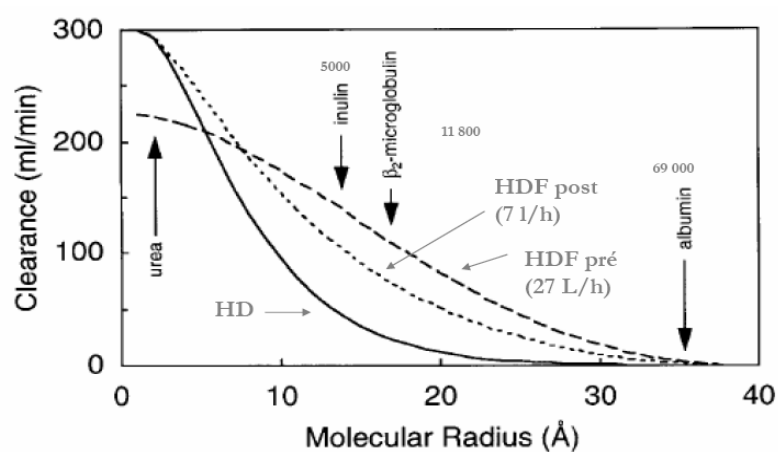
Principes



Leypoldt JK, Nephrol Dial Transplant 15, suppl1, 3-9, 2000

27

Principes

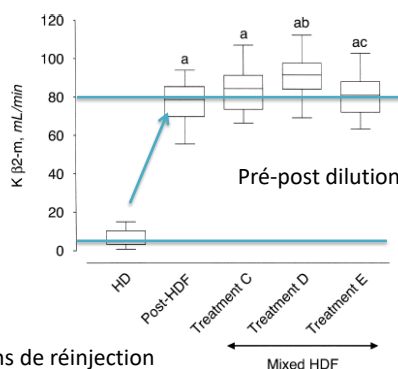


Leypoldt JK, Nephrol Dial Transplant 15, suppl1, 3-9, 2000

28

Principes : HDF

Efficacité en termes de clairance des moyennes molécules



Différentes conditions de réinjection

Pedrini LA, Kidney Int 2003 Oct;64(4):1505-13



29

Principes

- Clairance d'un système diffusif et convectif
 - Dépend de la clairance du soluté, du débit d'ultrafiltration, du débit sanguin:

$$K = K_{uf=0} + Q_f \times \frac{C_{uf}}{C_p} \times \left(1 - \frac{K_{uf=0}}{Q_b}\right)$$

Ex : pour un soluté de faible poids moléculaire,

$$K = 200 + 100 \times (1 - 200/300) = 250 \text{ mL/min}$$

pour un soluté de haut poids moléculaire,

$$K = 20 + 100 \times 0.8 (1 - 20/300) = 99 \text{ mL/min}$$

- Transfert de masse
 - dépend du type pré ou post dilution
 - $J = K \times \Delta C$
 - En pré dilution, le gradient de concentration est diminué par la dilution du sang ce qui entraîne une perte d'efficacité

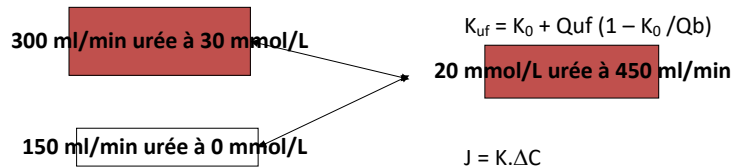


30

Principes

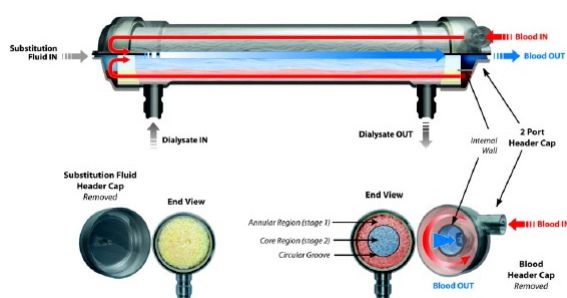
- Pré-dilution

- Hémodilution du sang à l'entrée de l'hémodiayseur
 - Diminution du transport diffusif



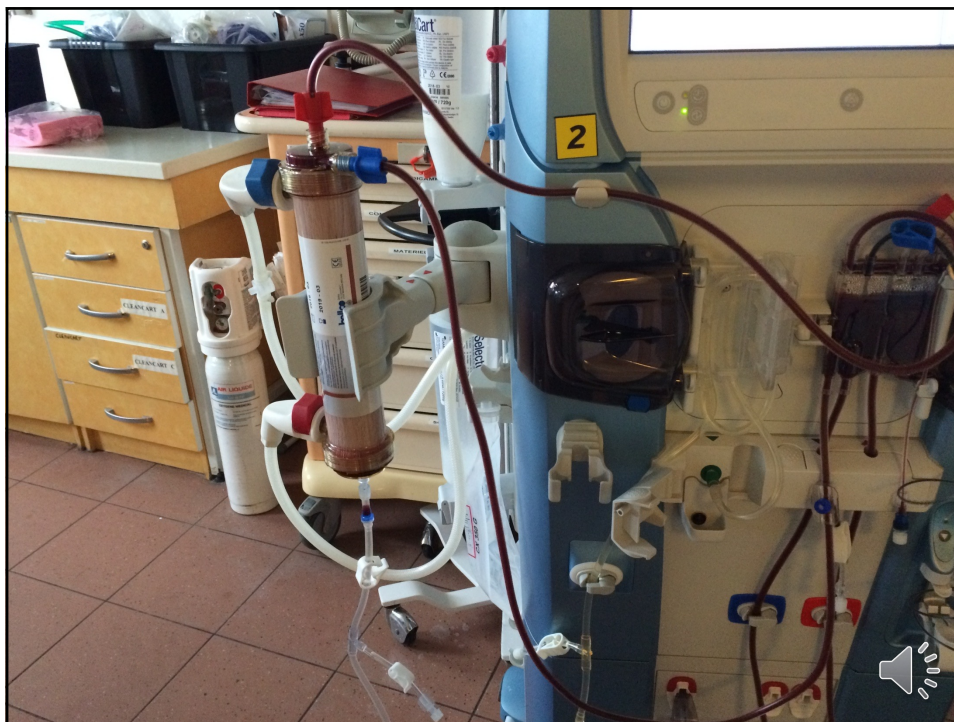
31

Mid-dilution



Krieter DH, Nephrol Dial Transplant 2004

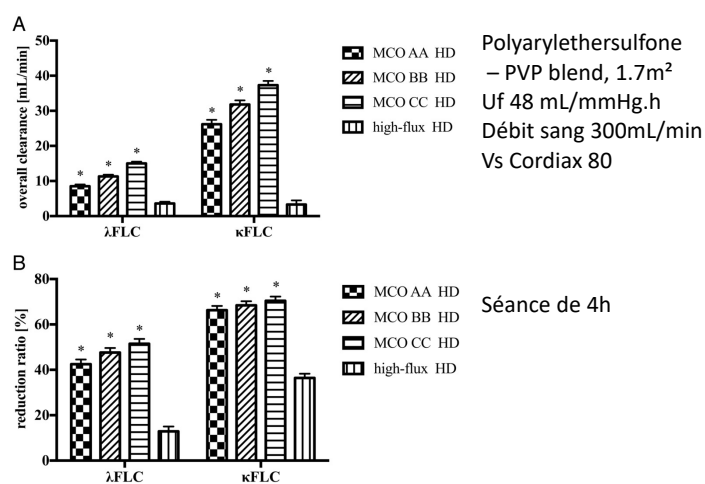
32



33

Principes : membranes médium cut-off

K 22 000 d
 λ 45 000 d
 36 patients sans
 pathologie
 monoclonale



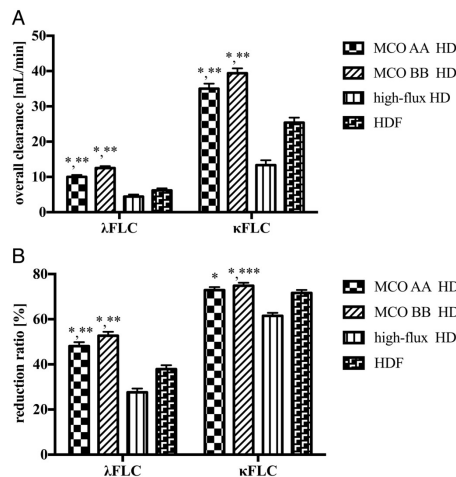
From: Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers
 Nephrol Dial Transplant. 2017;32(1):165-172. doi:10.1093/ndt/gfw310
 Nephrol Dial Transplant | © The Author. Published by Oxford University Press on behalf of ERA-EDTA. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

34

Principes : membranes médium cut-off

Débit sanguin 400 mL/min
21.4 L de ré-infusion par
séance en HDF, Cordiax 80
Séances de 4-5h

Pertes d'albumine :
MCO AA 3.2g [1.9-3.9]
MCO BB 4.9g [1.1-7.2]
High Flux HD 0.2g [0.2-0.3]
HDF 0.4g [0.3-0.8]



From: Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers

Nephrol Dial Transplant. 2017;32(1):165-172. doi:10.1093/ndt/gfw310

Nephrol Dial Transplant | © The Author. Published by Oxford University Press on behalf of ERA-EDTA. This is an Open Access article

distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

35

Principes : membranes médium cut-off

	MCO AA HD	MCO BB HD	High-flux HD	HDF
(A) Overall clearance (mL/min)				
α1-microglobulin	3.3 (0.20)*	4.6 (0.20)*	0.4 (0.20)	1.3 (0.20)
Complement factor D	26.3 (1.13)*	32.8 (1.10)*	8.2 (1.10)	12.4 (1.10)
Myoglobin	58.7 (2.46)*	62.7 (2.39)*	19.9 (2.39)	35.6 (2.46)
β2-microglobulin	84.7 (3.18)****	84.3 (3.10)****	55.1 (3.10)	73.1 (3.18)
Creatinine	210.4 (8.73)	203.7 (8.31)	208.9 (8.31)	210.0 (8.31)
Phosphate	209.8 (11.29)	218.0 (10.71)	193.2 (10.71)	194.5 (10.71)
Urea	281.9 (11.97)	268.1 (11.32)	277.0 (11.32)	263.4 (11.32)
(B) Reduction ratio (%)				
YKL-40	63.6 (2.21)*	68.8 (2.21)*	29.8 (2.21)	44.8 (2.21)
α1-microglobulin	24.8 (8.97)***	30.1 (8.97)***	10.0 (8.97)	-8.9 (8.97)
Complement factor D	63.0 (1.73)*	66.7 (1.73)*	32.9 (1.73)	46.3 (1.73)
Myoglobin	67.9 (2.34)*	71.6 (2.34)*	37.2 (2.34)	59.3 (2.37)
β2-microglobulin	78.5 (1.32)****	78.9 (1.32)**	73.5 (1.32)	80.6 (1.33)
Creatinine	73.5 (1.45)	73.2 (1.45)	71.7 (1.45)	73.7 (1.45)
Phosphate	52.8 (2.13)	48.8 (2.13)	48.4 (2.13)	51.0 (2.13)
Urea	80.7 (1.33)****	80.3 (1.33)***	79.4 (1.33)	81.6 (1.33)

Mean ± SD.

Comparisons are based on a mixed model with fixed effects of period and study dialyzer type, and the random effect of subject.

*P < 0.001 versus HD and HDF; **P < 0.001 versus HD; ***P < 0.01 versus HDF; ****P < 0.05 versus HDF; *****P < 0.05 versus HD.

Nephrol Dial Transplant 2017;32(1):165-172

36

Principes

- Pour les solutés de petite taille (< 5000 daltons),
 - la clairance diffusive est meilleure que la clairance convective
- Pour les moyennes molécules,
 - la clairance convective est meilleure que la clairance diffusive
- En hémodialyse,
 - Épuration par transfert diffusif
 - et convection pour perte de poids
- En hémofiltration,
 - Épuration par transfert convectif exclusif
- En hémodiafiltration,
 - transferts diffusif et convectif sont combinés
 - En post ou en pré dilution



37

Les spécificités d'épuration du corps humain

- Le système de dialyse composé de la membrane et du circuit sanguin extracorporel épure par diffusion et convection avec une efficacité qui est évaluée par une mesure de clairance.
- Définition de la Clairance : volume totalement épuré de la substance par unité de temps, même définition que pour la clairance rénale
- La clairance dépend:
 - Du soluté considéré, de son poids moléculaire, de son volume de distribution
 - De la membrane de dialyse: ses caractéristiques de clairance diffusive, de perméabilité hydraulique, de sa surface
 - Du débit sanguin dans le circuit extracorporel
 - Du débit dialysat
 - En convection, du volume ultrafiltré



38

Les spécificités d'épuration

- Donc la clairance d'une molécule ne peut être supérieure
 - au débit sanguin
 - Ni au débit d'eau sanguine : calculé à partir de l'Ht et de la protidémie, 85% du volume sanguin
 - Ni au débit du volume de distribution sanguin de la molécule considérée
 - Exemple : une molécule répartie uniquement dans le volume sanguin extracellulaire ne peut avoir une clairance supérieure au débit d'eau plasmatique
 - Si on inclut le volume intracellulaire dans le calcul de la clairance de cette molécule, on surévalue bien sa clairance puisqu'on pense épurer un volume qui ne contient pas à l'origine cette molécule



39

Urée

- Modèle de la molécule la mieux épurée:
 - Aucune clairance ne peut être supérieure à celle de l'urée
 - Molécule de petite taille, traversant librement la membrane, sans liaison protéique
 - Volume de distribution sanguin égal à l'eau sanguine totale
 - Avec clairance entre intra et extra cellulaire (c'est-à-dire entre plasma et érythrocytes) élevée sans gradient entre plasma et érythrocytes en fin de dialyseur, de l'ordre de 700 ml/min
 - Rebond lié à une séquestration par les compartiments les moins perfusés de l'organisme, principalement os, peau, muscles (Schneditz D, Nephrol dial Transplant 2009)



40

Rôle du volume de distribution dans le sang sur la clairance

- Conclusion numéro 1:

Plus le volume de distribution sanguin d'une molécule est faible, plus le système d'épuration perd de l'efficacité

C'est-à-dire

plus la clairance de cette molécule est faible par rapport à celle de l'urée, même si sa transmittance est de 1



41

Exemple de la créatinine

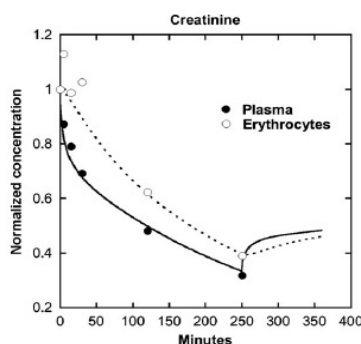
- Calcul d'une clairance côté sang:
 - $K = \text{transfert de masse} / \text{Concentration dans l'artère}$
 - $K = Q_{\text{eau sanguine}} \times (C_{\text{pin}} - C_{\text{pout}}) / C_{\text{pin}} + C_{\text{pout}} / C_{\text{pin}} \times Q_{\text{uf}}$
- Calcul d'une clairance côté dialysat
 - $K = Q_d \times C_{\text{dout}} / C_{\text{pin}}$
 - Avec C_{pin} concentration dans l'eau plasmaticque
- Le calcul côté sang surévalue la clairance de la créatinine par rapport à la clairance calculée côté dialysat car le volume de distribution sanguin de la créatinine est inférieur à l'eau sanguine totale du fait d'un transfert intra extracellulaire lent avec mise en évidence d'un gradient plasma-érythrocytes en fin de dialyseur
- La clairance de la créatinine d'un système de dialyse est toujours inférieure à la clairance de l'urée



42

Exemple de la créatinine

- Pour la créatinine
 - L'épuration de la créatinine au passage dans le dialyseur se fait principalement à partir de l'eau plasmatique avec apparition d'un gradient érythrocyte –plasma
 - du fait d'une constante de transfert intra- extracellulaire lente de 0.022/ min pour la créatinine
 - D'où une diminution de la clairance



Schneditz D, Nephrol dial transplant 2009

43

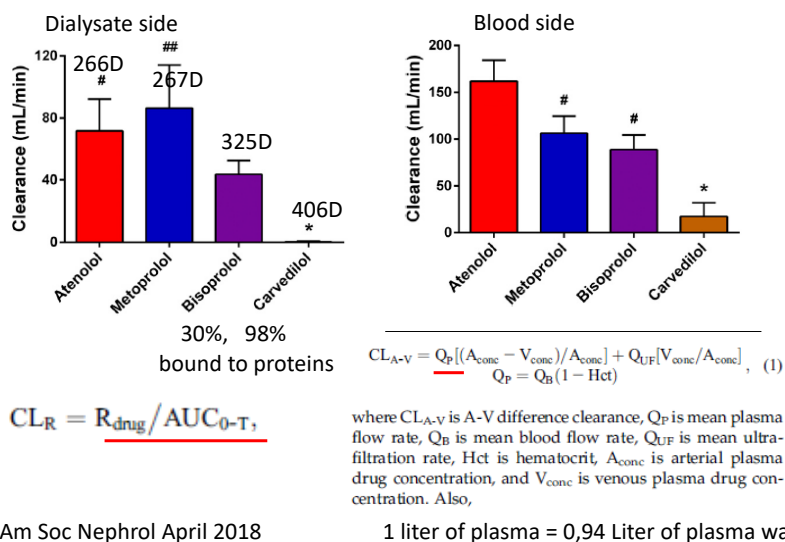
Attention

- Ceci n'est pas encore l'effet de la compartimentalisation telle que définie par l'épuration des compartiments les moins perfusés de l'organisme
- Ceci n'est qu'un effet lié à la distribution dans le sang et aux constantes de transfert dans le sang



44

Effet de la fixation aux protéines plasmatiques

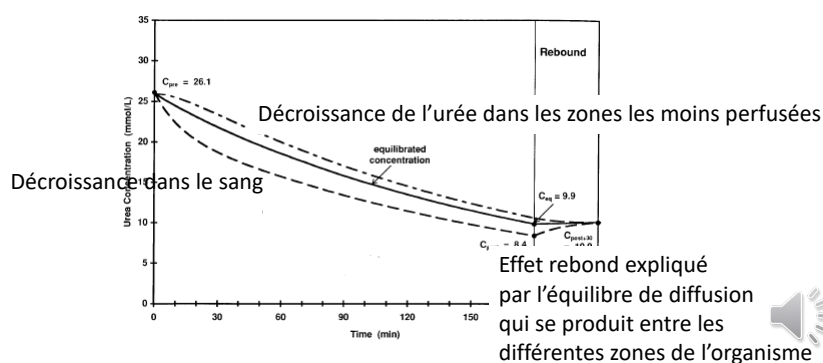


Clin J Am Soc Nephrol April 2018

45

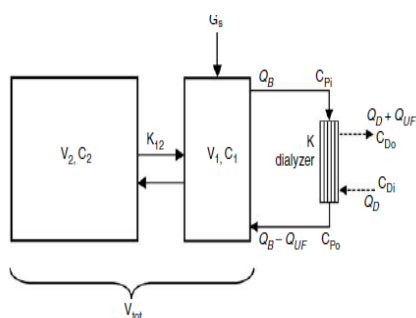
Effet de la compartimentalisation

- La compartimentalisation est définie comme la moindre épuration des zones les moins perfusées de l'organisme
- Elle a pour effet de ralentir l'épuration de ces zones
- Elle est au mieux démontrée par l'effet rebond constaté à l'arrêt de l'épuration



46

Effet de la compartimentalisation



- Modélisation par compartiments:
 - L'épuration de l'urée peut être modélisée par un modèle à deux compartiments
 - Plus la constante de transfert entre V1 et V2 est petite, plus l'épuration est limitée par la compartimentalisation

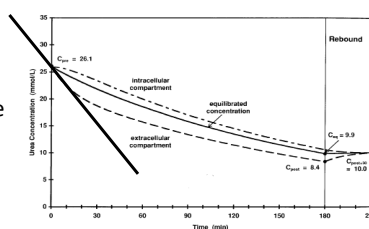


47

Effet de la compartimentalisation

- Comment une constante de transfert inter-compartiment réduit-elle l'épuration?
 - L'épuration du compartiment plasmatique est rapide, représentée par la première pente de décroissance
 - Ce qui a pour effet de diminuer le gradient dialysat-plasma
 - Et donc de diminuer le transfert de masse, à clairance égale

Pente d'épuration initiale
du compartiment plasmatique



48

Remarques : pourcentage de réduction ou RR d'une molécule

- Effet transfert
 - Une petite molécule à clairance égale à l'urée
 - mais qui aurait une constante de transfert intercompartiment plus faible que l'urée aura une épuración moindre en terme de transfert de masse
 - et mal représentée par un RR élevé.
- Effet volume de distribution,
 - A clairance égale
 - et effet de compartimentalisation similaire,
 - le RR dépend également du volume de distribution de la molécule dans l'organisme : plus le volume est grand, plus le RR est petit



49

Effet de la compartimentalisation

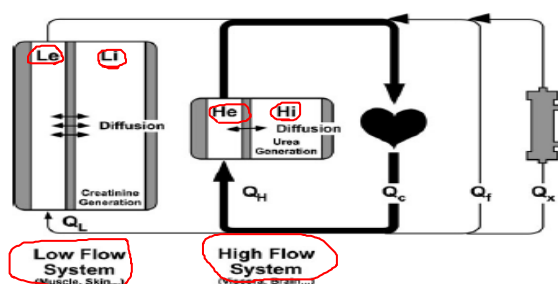
- Conclusion numéro 1: Plus le volume de distribution sanguin d'une molécule est faible, plus le système d'épuration perd de l'efficacité
- Conclusion numéro 2: À clairances égales de deux molécules, le RR dépend du volume de distribution de la molécule et de ses constantes de transfert inter-compartiments
- Conclusion numéro 3 :
 - l'effet de la compartimentalisation limite l'épuration et explique l'effet rebond.
 - La compartimentalisation explique que le pourcentage de réduction plasmatique RR est un très mauvais paramètre pour comparer l'épuration de différentes molécules.



50

Effets combinés

- Le modèle le plus élaboré fait appel aux transferts intra et extracellulaire et aux disparités de perfusion dans l'organisme avec un compartiment haut débit de perfusion et un compartiment bas débit de perfusion (muscles, peau, os)
- Règle: L'épuration est limitée par le processus ayant la constante de transfert la plus faible



Schneditz D, Nephrol Dial Transplant 2009

51

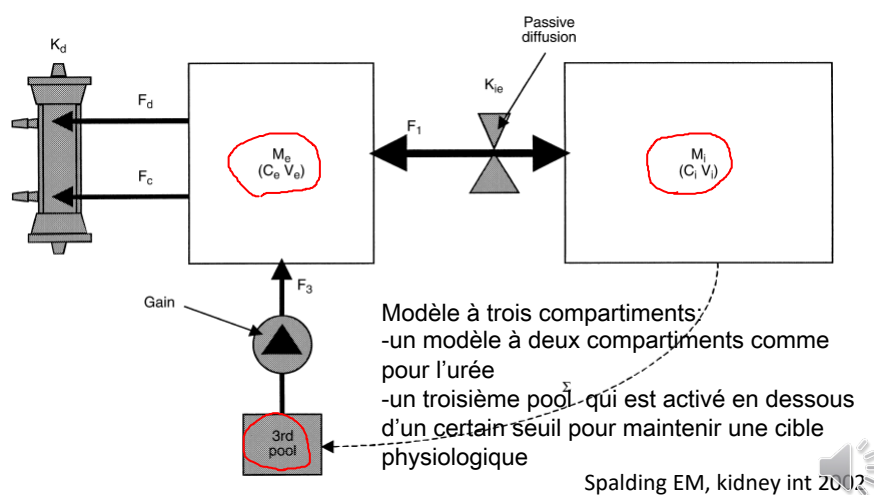
Effets combinés

- Pour l'urée
 - La constante de transfert intra-extracellulaire est élevée et égale à 158/min par transport facilité
 - l'effet intra-extra n'existe donc pas comme pour la créatinine et c'est l'effet des zones les moins perfusées qui devient le plus limitant
- Pour toutes les molécules:
 - le déséquilibre dû aux zones les moins perfusées dépend:
 - du débit cardiaque
 - et de la fraction allant aux compartiments haut débit versus faible débit
 - Plus le débit cardiaque est faible et la part pour le compartiment faible débit est élevée, plus l'effet compartimentalisation est grand

52

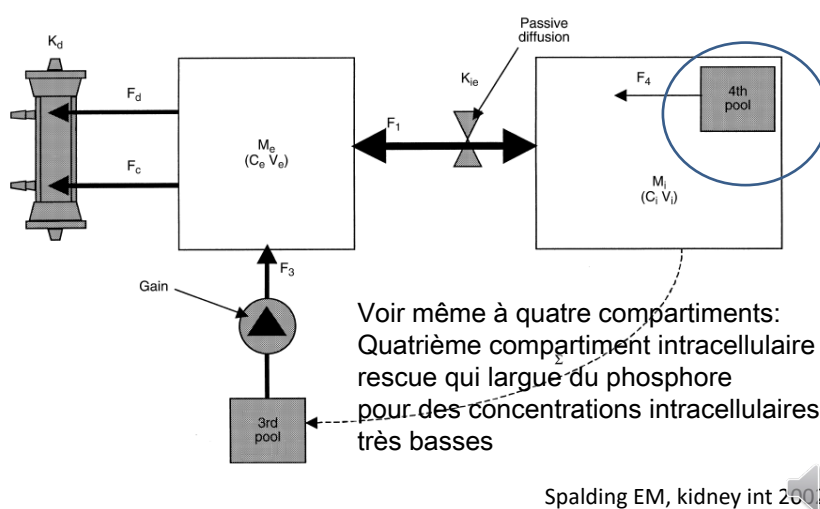
Effets combinés et plus...

- Et si on prenait plus compliquer...les phosphates



53

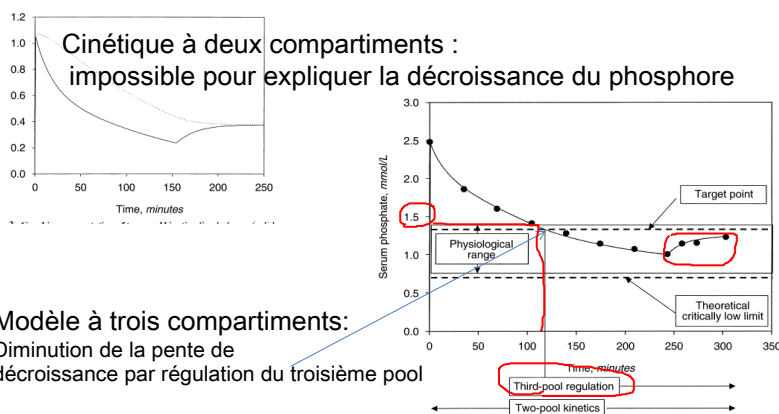
Effets combinés et plus...



54

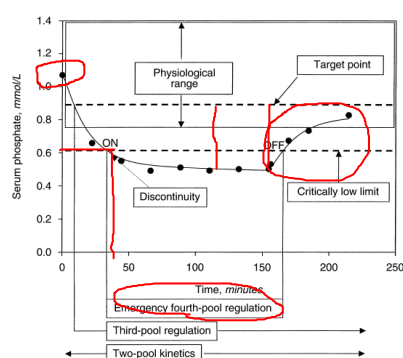
Effets combinés et plus...

- Effet sur la cinétique de décroissance plasmatique:



55

Effets combinés et plus...

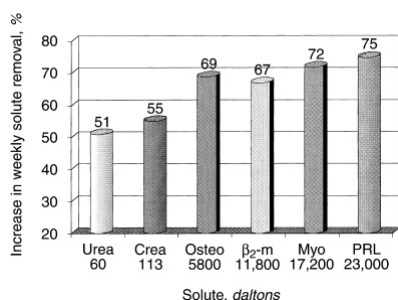


- Effet 4 compartiments avec « rescue » du compartiment intracellulaire en dessous d'un deuxième seuil

56

Seule solution « contre » la compartimentalisation

- Temps et fréquence de dialyse
 - lors du passage de 3 x 4h00 à 6 x 2h00:
 - L'augmentation du transfert de masse de l'urée est principalement liée au fait que l'épuration se situe toujours au maximum du gradient sang-dialysat
 - L'augmentation de l'épuration des moyennes molécules est encore plus marquée parce que liée également à la diminution de l'effet de compartimentalisation



% d'augmentation du transfert de masse après augmentation de la fréquence

Maduell F, Kidney Int 2003

57

Seule solution « contre » la compartimentalisation, mais...

Effet moindre par rapport à la modélisation, par augmentation des apports protidiques pour l'urée, par un effet de fixation aux protéines, par un effet de la compartimentalisation, des clairances non rénales et par la sécrétion pour les autres

	3 Rx to 3 Rx n = 53		3 Rx to 6 Rx n = 30		12 months 3 Rx to 6 Rx versus 3 Rx to 3 Rx ^b		Baseline ^a to 12 months 3 Rx to 6 Rx versus 3 Rx to 3 Rx ^c	
	Baseline mg/dl	12 months mg/dl	Baseline mg/dl	12 months mg/dl	% difference	P value ^d	% difference	P value ^d
Urea nitrogen	52 ± 12	54 ± 14	58 ± 15	45 ± 16	-18 (-31, -4)	0.01	-28 (-15, -67)	0.001
p-cresol sulfate	3.4 ± 1.5	3.2 ± 1.4	3.3 ± 1.7	3.3 ± 1.6	4 (-18, 26)	0.69	16 (-13, 35)	0.27
Indoxyl sulfate	2.6 ± 0.9	2.9 ± 1.1	2.7 ± 1.3	2.5 ± 1.0	-13 (-30, 4)	0.13	-10 (-41, 12)	0.36
Hippurate	5.1 ± 4.2	5.7 ± 4.0	6.5 ± 5.4	4.8 ± 3.3	-17 (-45, 12)	0.25	-52 (-227, -31)	0.002
Phenylacetylglutamine	4.2 ± 2.1	4.4 ± 2.3	4.4 ± 2.1	3.3 ± 1.6	-25 (-44, -6)	0.01	-29 (-79, -12)	0.004

3 Rx to 3 Rx, maintained on 3-times weekly treatment; 3 Rx to 6 Rx, maintained on 6-times weekly treatment at the end of the 12-month intervention period.

^aConcentration before randomization.

^bPercentage differences in average solute concentrations at 12 months.

^cDifferences in the change in solute concentrations from baseline to 12 months for the 2 groups calculated as described in Materials and Methods.

^dP values are not corrected for multiple comparisons. Values are mean ± SD or mean (95% confidence intervals).

Sirich T, Kidney Int 2017, 91: 1186-1192

58

	3 Rx to 3 Rx n = 53		3 Rx to 6 Rx n = 30		12 months 3 Rx to 6 Rx versus 3 Rx to 3 Rx ^b	Baseline ^a to 12 months 3 Rx to 6 Rx versus 3 Rx to 3 Rx ^c
	Baseline	12 months	Baseline	12 months	% difference	% difference
Levoinositol	1.02 ± 1.29	1.71 ± 2.09	0.96 ± 1.30	0.72 ± 1.18	-58 (-100, -16)	-58 (-320, -36)
Tartaric acid	0.74 ± 0.98	1.36 ± 1.64	1.45 ± 2.75	0.62 ± 1.03	-54 (-97, -12)	-68 (-566, -46)
N2,N5-diacetylornithine	1.11 ± 0.77	1.06 ± 0.96	0.80 ± 0.48	0.53 ± 0.46	-50 (-82, -18)	-24 (-149, -31)
Scyllitol	0.91 ± 0.57	1.33 ± 1.51	1.16 ± 0.90	0.72 ± 0.59	-46 (-81, -11)	-50 (-183, -39)
Proline betaine	0.98 ± 0.89	1.36 ± 1.16	1.03 ± 0.97	0.78 ± 0.95	-43 (-77, -8)	-50 (-233, -23)
Gamma-CEHC glucuronide ^d	1.01 ± 0.53	1.14 ± 0.82	0.98 ± 0.74	0.68 ± 0.48	-40 (-65, -15)	-29 (-94, -3)
Phenol sulfate	0.92 ± 0.45	1.21 ± 0.70	1.14 ± 0.43	0.76 ± 0.30	-37 (-55, -19)	-45 (-119, -52)
Erythritol	0.97 ± 0.22	1.20 ± 1.25	1.04 ± 0.29	0.76 ± 0.29	-37 (-67, -7)	-34 (-80, -29)
D-Threitol	0.97 ± 0.38	1.07 ± 0.46	1.06 ± 0.43	0.69 ± 0.24	-36 (-50, -22)	-41 (-110, -37)
L-Gulonolactone	0.96 ± 0.38	1.02 ± 0.56	1.07 ± 0.40	0.68 ± 0.29	-33 (-51, -15)	-38 (-105, -27)
L-Xylonate	0.97 ± 0.34	1.01 ± 0.39	1.06 ± 0.35	0.68 ± 0.22	-32 (-45, -19)	-38 (-93, -33)
Galactitol	0.96 ± 0.59	1.09 ± 0.70	1.06 ± 0.48	0.75 ± 0.51	-32 (-56, -7)	-39 (-116, -24)
D-Xylose	1.01 ± 0.73	0.97 ± 0.75	0.99 ± 0.48	0.67 ± 0.28	-31 (-54, -7)	-28 (-73, -13)
Erythronic acid	0.97 ± 0.27	1.01 ± 0.36	1.06 ± 0.29	0.71 ± 0.25	-30 (-44, -17)	-37 (-84, -36)
1-Methylhistidine	0.96 ± 0.63	0.93 ± 0.47	1.07 ± 0.56	0.67 ± 0.32	-28 (-47, -10)	-40 (-121, -25)
3-Methylglutaryl carnitine	0.98 ± 0.46	0.96 ± 0.57	1.04 ± 0.43	0.70 ± 0.33	-28 (-48, -7)	-32 (-86, -17)
C-mannosyltryptophan	0.99 ± 0.27	0.98 ± 0.27	1.02 ± 0.22	0.71 ± 0.18	-28 (-38, -18)	-31 (-65, -26)
N-Acetylneuraminic acid	0.97 ± 0.26	1.00 ± 0.34	1.05 ± 0.33	0.73 ± 0.28	-27 (-41, -13)	-31 (-75, -19)
Glutaryl carnitine	0.99 ± 0.38	1.02 ± 0.56	1.01 ± 0.38	0.75 ± 0.38	-27 (-47, -7)	-29 (-65, -20)
N6-Carbamoyl-L-threonyl adenosine	0.99 ± 0.22	1.01 ± 0.32	1.01 ± 0.20	0.74 ± 0.21	-26 (-38, -15)	-27 (-56, -22)
Quinolnic acid	0.95 ± 0.35	0.92 ± 0.33	1.09 ± 0.73	0.68 ± 0.41	-26 (-45, -7)	-35 (-100, -18)
Myoinositol	0.92 ± 0.24	1.00 ± 0.32	1.14 ± 0.42	0.76 ± 0.38	-24 (-41, -8)	-39 (-103, -35)
6-Sialyl-N-acetyl lactosamine	1.00 ± 0.26	1.02 ± 0.30	1.00 ± 0.26	0.79 ± 0.25	-23 (-35, -11)	-23 (-50, -13)
L-Arabitol	0.97 ± 0.24	1.00 ± 0.29	1.05 ± 0.27	0.78 ± 0.22	-22 (-33, -11)	-28 (-63, -19)
4-Acetamidobutanoic acid	0.98 ± 0.26	0.98 ± 0.30	1.03 ± 0.29	0.77 ± 0.19	-22 (-33, -11)	-25 (-51, -19)
N-Acetylserine	0.96 ± 0.23	0.99 ± 0.29	1.08 ± 0.39	0.77 ± 0.33	-22 (-36, -7)	-32 (-72, -26)
Pseudouridine	0.99 ± 0.14	1.00 ± 0.17	1.01 ± 0.15	0.80 ± 0.12	-20 (-27, -14)	-21 (-39, -17)
Fumaric acid	1.02 ± 0.32	1.02 ± 0.26	0.97 ± 0.22	0.81 ± 0.19	-20 (-30, -10)	-17 (-36, -6)
Gluconic acid	0.93 ± 0.31	0.94 ± 0.35	1.13 ± 0.55	0.75 ± 0.27	-19 (-34, -5)	-30 (-74, -17)
2-Methoxyphenol sulfate	0.97 ± 0.31	0.92 ± 0.30	1.05 ± 0.41	0.75 ± 0.34	-19 (-35, -3)	-27 (-61, -17)
Urea	0.96 ± 0.19	0.98 ± 0.21	1.07 ± 0.23	0.81 ± 0.28	-17 (-29, -5)	-28 (-67, -17)
Alpha-N-Phenylacetyl-L-glutamine	1.00 ± 0.34	1.03 ± 0.29	1.00 ± 0.30	0.86 ± 0.26	-16 (-28, -4)	-19 (-44, -5)

Sirich T, Kidney Int 2017, 91: 1186-1192

59

Effets combinés...la $\beta 2$ microglobuline

- Effet de limitation de l'épuration lié à
 - 1/ une clairance faible
 - du fait de son poids moléculaire (effet majeur)
 - De son volume de distribution sanguin limité à l'eau plasmatique
 - 2/de sa compartimentalisation
 - Entre le sang et l'interstitium
 - De sa constante de transfert

60

Effets combinés...la β_2 microglobuline

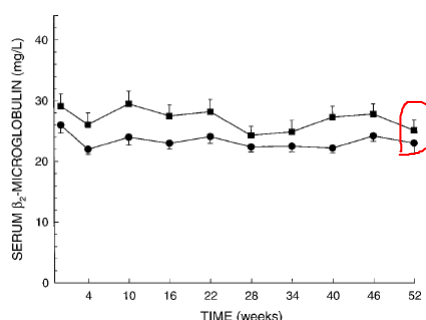
- Le facteur lié au poids moléculaire peut être nettement amélioré par la convection :
 - Clairance de la β_2 microglobuline pouvant atteindre 100 ml/min, ne pouvant de toute manière pas dépasser le débit d'eau plasmatique
 - Reste la compartimentalisation
 - Ici pas d'effet de transfert intra extra cellulaire
 - Clairance intercompartimentale entre sang et interstitium de l'ordre de 60 à 80 ml/min (Ward RA Kidney int 2006)
 - L'épuration est limitée par le processus ayant la constante de transfert la plus faible qui devient la constante de transfert intercompartimental



61

Effets combinés...la β_2 microglobuline

- Et D'où...



- Étude prospective sur 12 mois comparant évolution des taux sanguins de β_2 microglobuline en hémodialyse haut flux versus hémodiafiltration : évolution similaire dans les deux groupes

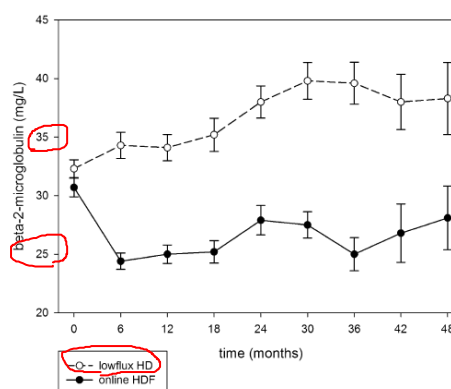
Ward RA, J Am Soc Nephrol 2000



62

Combined effects, β 2 microglobuline

- Randomized trials
 - 33.5 mg/L high flux HEMO study
 - 26.4 mg/L HDF CONTRAST, HDF group
 - Risk of amylosis, arthropathy
 - Less difference with high flux membranes
 - No difference in ESHOL having compared high flux and HDF



Grooteman MPC, J Am Soc Nephrol 2012

63

Effets combinés sur la β 2microglobuline

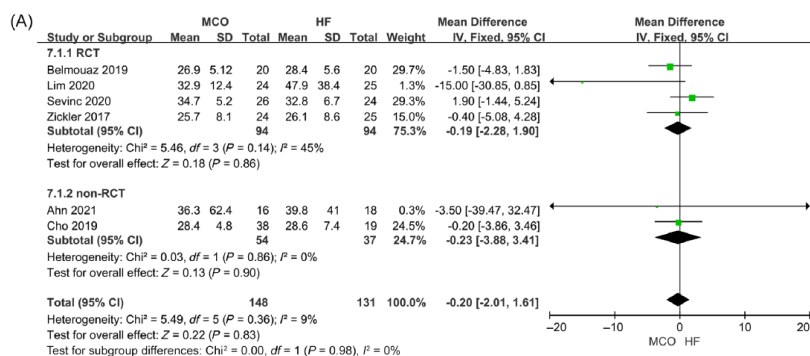
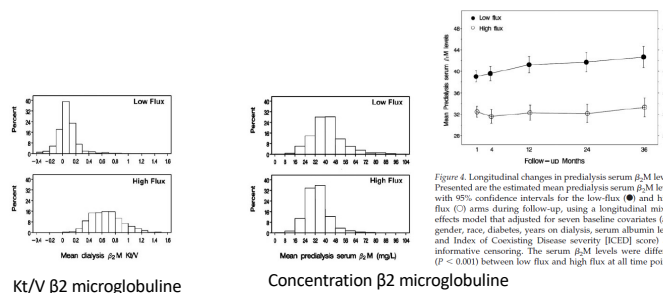


FIGURE 4 Forest plot of comparisons in MCO dialyzers vs. HF dialyzers. Outcomes included (A) the levels of β 2-MG,

Yang J, Thrap Aph Dial 2022, 26: 756

64

Effets combinés sur la β_2 microglobuline



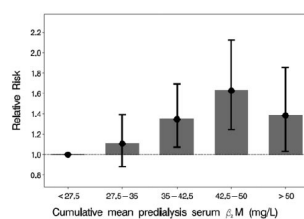
HEMO study 1704 patients randomisés
membrane basse versus haute perméabilité

Cheung AK, J Am Soc Nephrol 2006



65

Effets combinés sur la β_2 microglobuline



•Risque relatif de mortalité suivant le taux de β_2 microglobuline;
time-dependent Cox regression ajusté pour âge, genre, ethnie, diabète, durée de dialyse, albuminémie, score de co-morbidités, fonction rénale résiduelle, le taux d'ultrafiltration, le groupe de randomisation, le volume de distribution de l'urée, données à l'entrée dans l'étude
•Recommandations : mettre en place les mesures adéquates pour maintenir la β_2 microglobuline inférieure à 27.5 mg/L

Cheung AK, J Am Soc Nephrol 2006



66

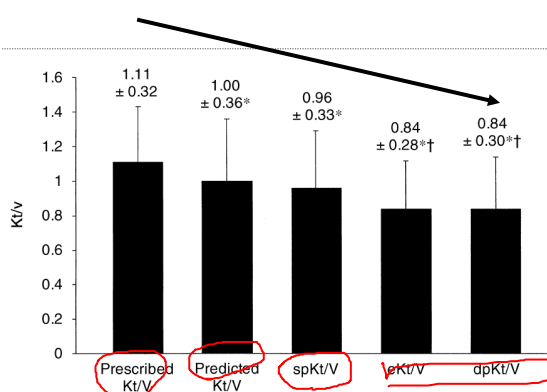
Mesurer la dose de dialyse

- Différence clairance constructeur / efficacité réelle
 - Effet débit sanguin réel
 - Effet hématoците
 - Effet recirculation
 - Effet coagulation de fibres
 - Effet mauvaise purge
 - Arrêt prématuré de séance
- En pratique :
 - Sur un échantillon de 3000 séances, Held Kidney int 1998
 - Kt/V prescrit égal à 1,
 - 50% des patients ont un Kt/V délivré inférieur à 1 et
 - 24% un Kt/V inférieur à 0,8



67

Mesurer la dose de dialyse



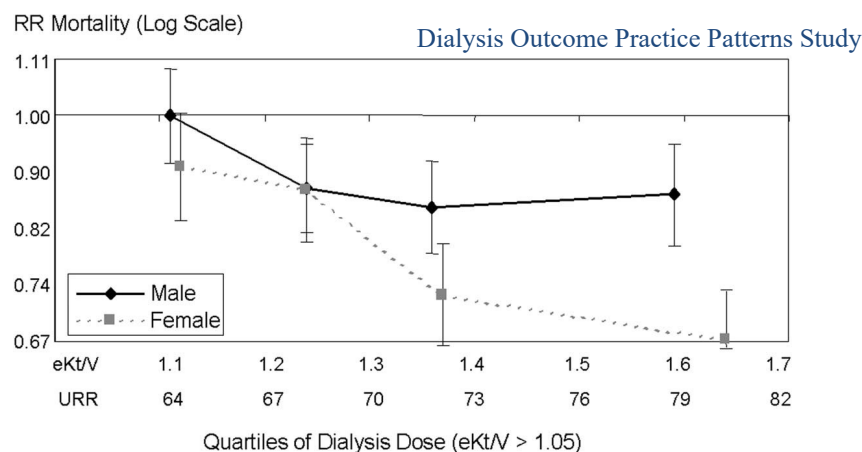
46 patients en Insuffisance rénale Aiguë

Evanson Kidney int 1999



68

Mesurer la dose de dialyse



National Cooperative Dialysis Study (NCDS), N Engl J Med 1981 : bénéfice $eKt/V > 1$
 Bénéfice $eKt/V > 1,2$ versus $< 1,2$ pour tout le monde
 Bénéfice 1.2 vs 1.4 pour les femmes
 Idem HEMO eKt/V randomisée 1.2 vs 1.4, bénéfice dans le sous-groupe des femmes
 Port FK, Am J Kidney Dis 2004, 46(6):1014-1023



69

Mesurer la dose de dialyse

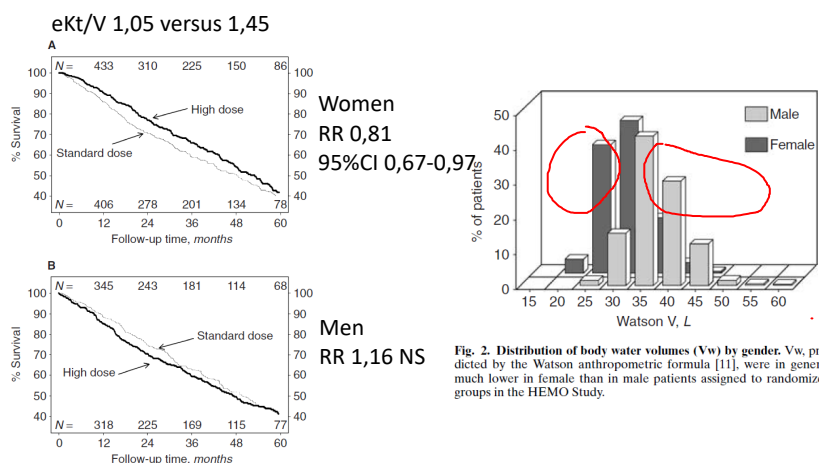


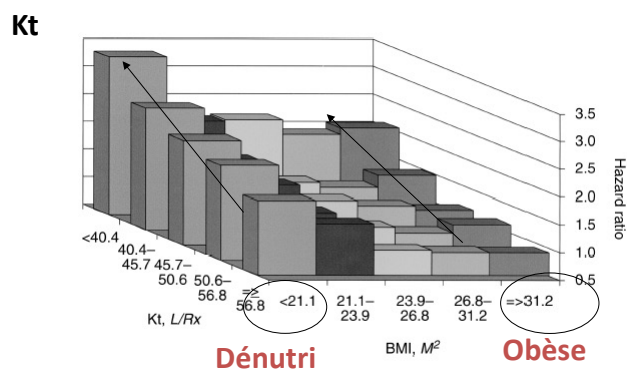
Fig. 1. Kaplan-Meier curves showing time to death in women by randomized treatment group (484 total deaths) (A). The high-dose group

Depner T, Kidney Int 2004, 65: 1386



70

Mesurer la dose de dialyse

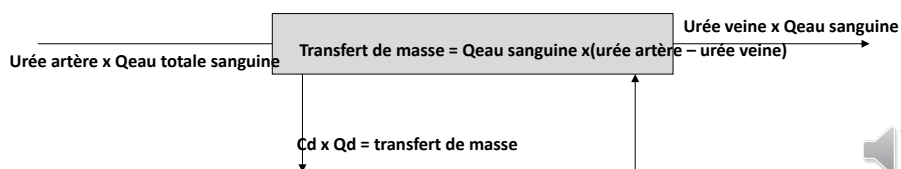


Quantification directe

- Evaluer K, clairance de l'urée
 - Mesure du transfert de masse instantanée
 - Par prélèvement artère et veine
 - Par prélèvement artère et dialysat
 - Problème de la nécessité de son évaluation répétée pendant la séance, inapplicable en pratique clinique
 - $K = \text{Transfert de masse} / \text{urée artère (concentration dans l'eau plasmatique)}$

$$= (\text{urée artère} - \text{urée veine}) \times Q_{\text{eau sanguine}} / \text{urée artère}$$

$$= C_d \times Q_d / \text{urée artère}$$



73

Quantification directe

- Evaluation de V:
 - méthode de référence de mesure de l'eau totale est la méthode de dilution isotopique, mais n'est bien sûr pas applicable en pratique courante.
 - Les mesures de bio-impédance sont de réalisation facile mais nécessitent un appareillage supplémentaire.
 - Les formules anthropométriques sont les plus usitées en pratique clinique.
 - La plus simple fait appel à un pourcentage fixe du poids du corps variable suivant le sexe, égal à 58% du poids chez l'homme et 53% chez la femme.
 - Les autres formules disponibles font appel à l'âge, au sexe et à la taille, telles les formules de Watson, de Hume-Weyers, de Chertow

74

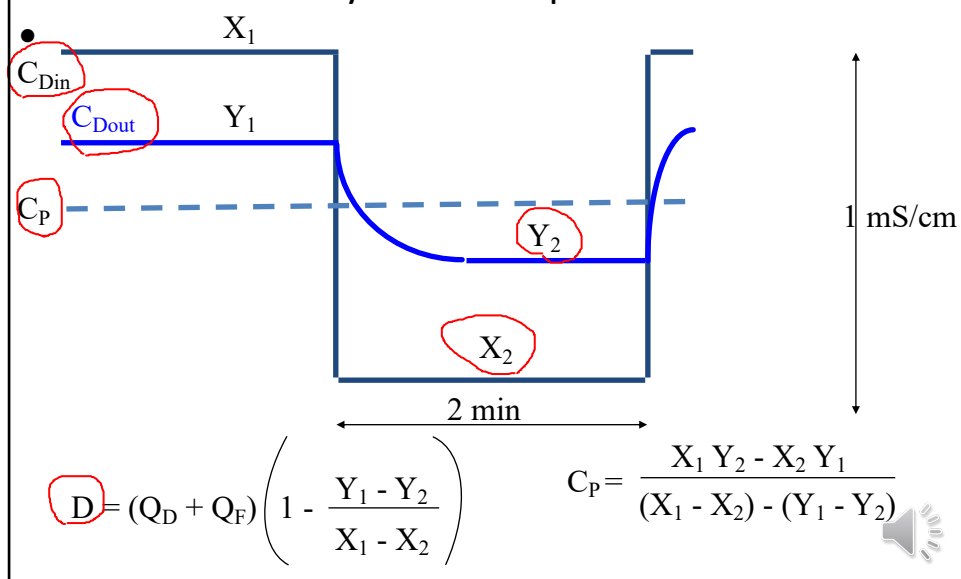
Mesure de la clairance de l'urée par la Dialysance ionique

- Evaluation de la clairance des petites molécules via la dialysance ionique:
 - Dialysance : clairance d'un soluté présent dans le dialysat
 - Même transmittance transmembranaire
 - Même volume de distribution
 - Possibilités d'effectuer des mesures par conductivité dans le dialysat



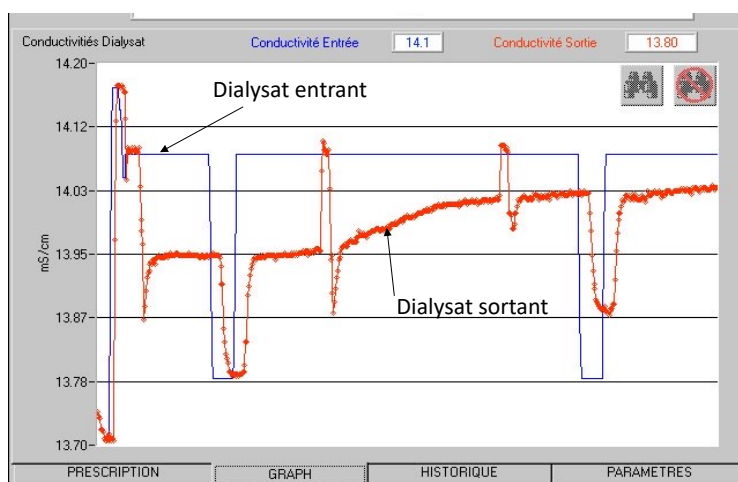
75

Mesure de la clairance de l'urée par la Dialysance ionique



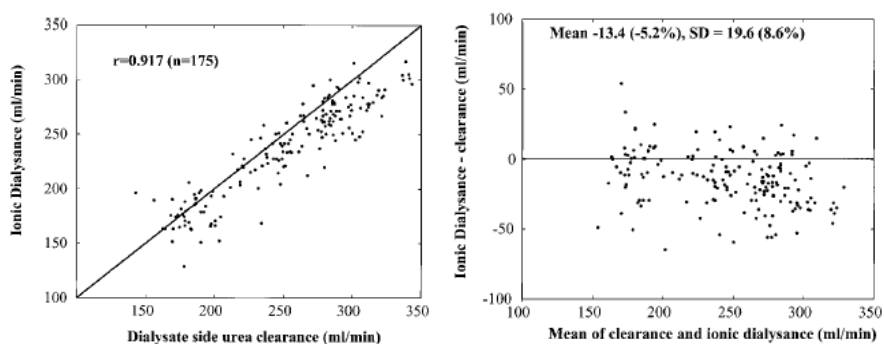
76

Mesure de la clairance de l'urée par la Dialysance ionique



77

Mesure de la clairance de l'urée par la Dialysance ionique

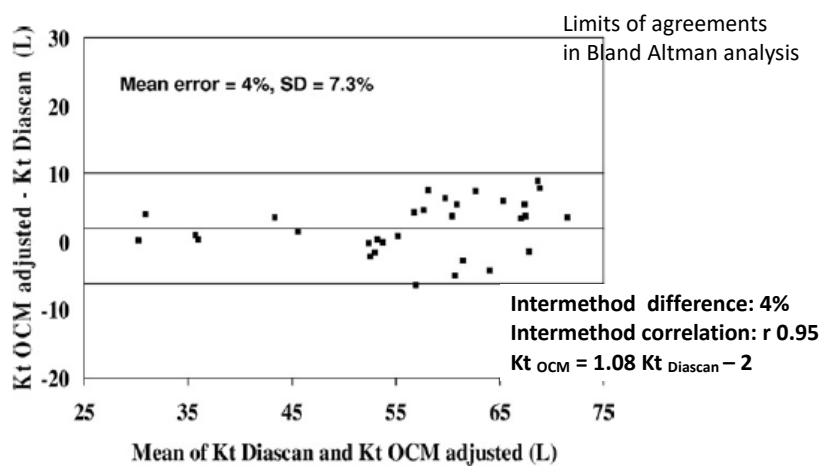


Mean difference of 5%,
increasing over the range of clearance values

Lindsay R, Am J Kidney Dis 2001

78

Mesure de la clairance de l'urée par la Dialysance ionique

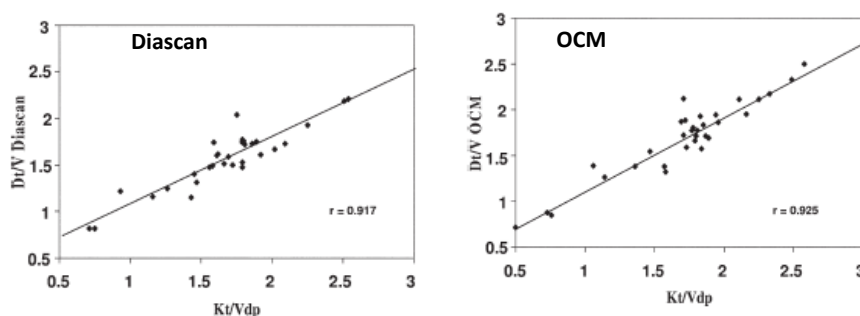


31 patients, cross-over, Fresenius monitor or Integra/AK200 monitors

Maduell F, Am J Kidney Dis 2008

79

Mesure de la clairance de l'urée par la Dialysance ionique

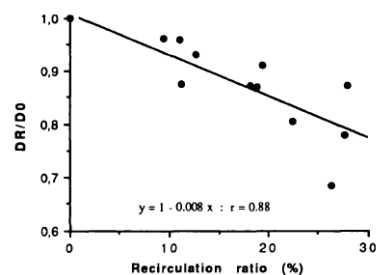
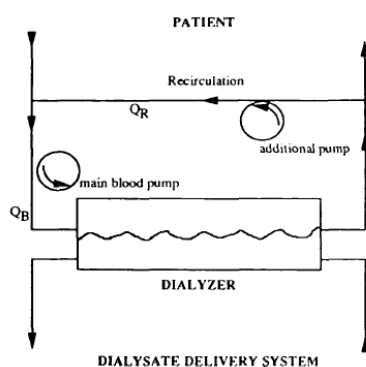


- V evaluated by Watson formula
- Kt/V evaluated by Daugirdas second generation corrected by the rebound
- 1.65 ± 0.41 Kt/V Daugirdas versus 1.57 ± 0.34 Dt/V Diascan
- 1.74 ± 0.42 Kt/V Daugirdas versus 1.74 ± 0.37 Dt/V OCM

Maduell F, Am J Kidney Dis 2008

80

Mesure de la clairance de l'urée par la Dialysance ionique



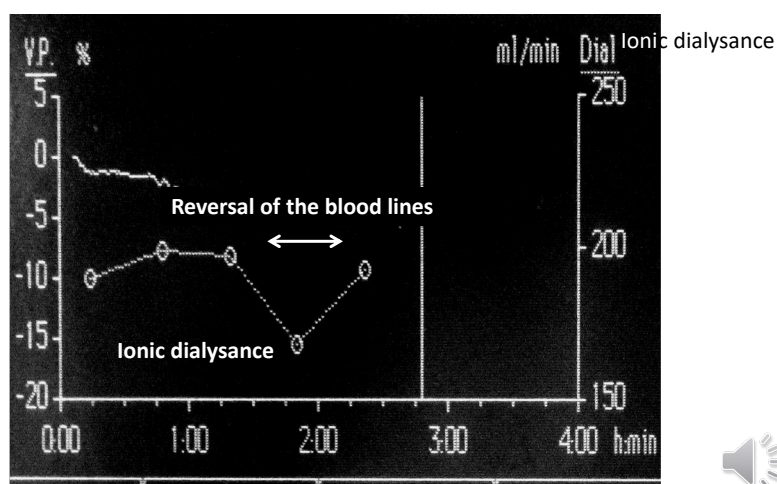
$$D_r = D_0(1 - 0.008R), r = 0.88$$

Petitclerc T, Nephrol Dial Transplant 1995



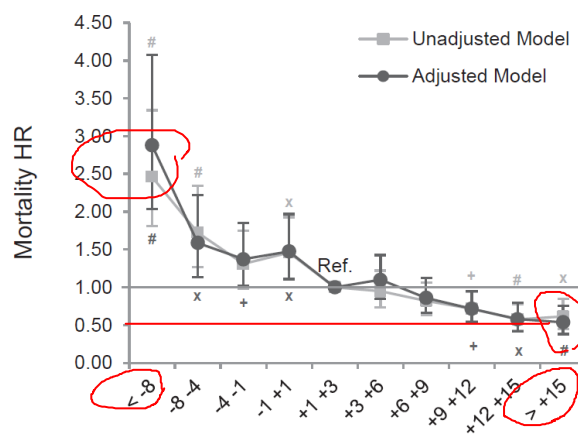
81

Mesure de la clairance de l'urée par la Dialysance ionique



82

Kt dialysance et mortalité

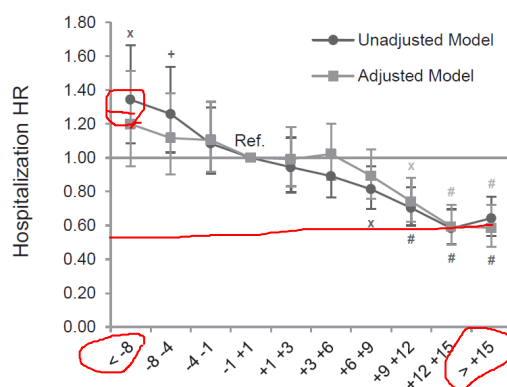


Kt target évalué à partir de la surface corporelle $1/(0,0069 + 0,00237/BSA)$
 avec BSA en $m^2 = \text{poids sec}^{0,425} \times \text{taille}^{0,725} \times 0,007184$

Maduell F, Kidney Int. 2016 Dec;90(6):1332-1341

83

Kt dialysance et morbidités



Kt categories (L)

Maduell F, Kidney Int. 2016 Dec;90(6):1332-1341

84

Quantification directe

- Quantification par recueil du dialysat
 - permet de mesurer la quantité d'urée soustraite au patient pendant une séance de dialyse.
 - dose de dialyse délivrée $K \cdot t$ est alors égale à la quantité totale d'urée épurée divisée par sa concentration moyenne pendant la séance de dialyse.

$$K = \frac{\text{transfert de masse}}{[\text{urée moy artère}]}$$

$$[\text{urée moy}] = \frac{\text{urée début} - \text{urée fin}}{\ln(\text{urée début} - \text{urée fin})}$$



85

Quantification directe

- Quantification directe par recueil partiel du dialysat
 - échantillonnage du dialysat à débit constant de 5 ml/min.
 - Pour une séance de 4 heures, cela revient donc à collecter 1200ml de dialysat contre 120 litres en recueil complet.
 - La quantité d'urée épurée sera obtenue après dosage de la quantité d'urée dans l'échantillon de dialysat efférent et correction par le facteur d'échantillonnage, soit ici un facteur 100.
 - Les méthodes par quantification directe par recueil complet ou partiel sont étroitement corrélées dans la littérature
 - Quelle que soit la technique d'échantillonnage, les erreurs constatées en comparaison d'une méthode par recueil total sont consécutives à un mauvais calibrage du débit dialysat

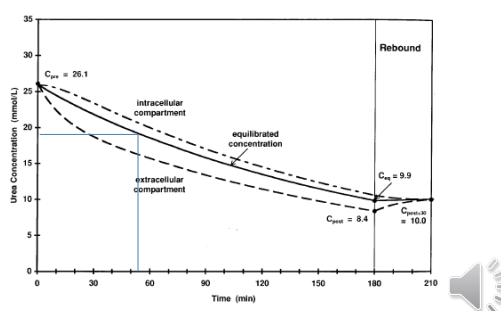


86

Modèles cinétiques de l'urée

- Mesure de l'efficacité
 - modèle cinétique de l'urée: la décroissance du taux d'urée en séance dépend de la clairance du système, du temps de dialyse, du volume de distribution de la substance soit du paramètre Kt/V

$$C_t = C_{pré} \times e^{-Kt/V}$$



87

Modèles cinétiques de l'urée

- Première génération de formules empiriques dérivées du modèle uni-compartmental
 - Jindal : $Kt/V = 0,04(C_{pré} - C_{post}/C_{pré}) \times 100 - 1,2$
 - Keshaviah : $Kt/V = -1,162 \times \ln(C_{post} / C_{pré})$
 - Barth : $Kt/V = 0,031(C_{pré} - C_{post} / C_{pré}) \times 100 - 0,66$
 - Calzavara : $Kt/V = (C_{pré} - C_{post}) \times 2 / (C_{pré} + C_{post})$
 - Ijely : $Kt/V = 0,018 \times (C_{pré} - C_{post} / C_{pré}) \times 100$
 - Basile : $Kt/V = 0,023 \times (C_{pré} - C_{post} / C_{pré}) \times 100 - 0,284$
 - ...
 - Leur principale limite est la prise en compte non individualisée
 - de l'ultrafiltration
 - et du taux de génération de l'urée
 - ce qui engendre une large erreur sur Kt/V



88

Savoir mesurer la dose de dialyse

- Deux types d'approche pour le calcul de la dose de dialyse Kt/V
 - Soit calcul indépendant des paramètres de la dose de dialyse: clairance de l'urée et volume de distribution de l'urée
 - Soit un modèle cinétique de l'urée calcule la dose de dialyse délivrée par la résolution de modèles mathématiques décrivant l'évolution de l'urée plasmatique pendant la séance.
 - Modèle mono-compartmental le plus simple :

$$C_{post} = C_{pré} e^{-Kt/V} \text{ d'où } \frac{Kt}{V} = -\ln \frac{C_{post}}{C_{pré}}$$

Avec K clairance de l'urée, t temps de dialyse, $C_{pré}$ et C_{post} concentrations de l'urée en pré et post dialyse

- Difficultés
 - Un modèle bi-compartmental est mieux adapté à la description de la cinétique per-dialytique de l'urée, comme en témoigne le rebond
 - Prise en compte de l'ultrafiltration,
 - Prise en compte de la génération de l'urée pendant la séance
 - Conditions de prélèvement de l'urée post dialyse rigoureuses



89

Modèles cinétiques de l'urée

- Formules de seconde génération
 - Daugirdas

$$Kt/V = -\ln(R - 0,08 \times t) + (4 - 3,5 \times R) \times \Delta P/P,$$

$$R = C_{post}/C_{pré}$$
- Prise en compte du rebond:
Equation rate, Daugirdas, ancienne et nouvelle formule

$$\frac{Kt}{V_{dp}} \approx \frac{Kt}{V_{sp}} - \frac{K \times 0,6}{V} + 0,03$$

$$eKt/V = (spKt/V) \times (t/(t+30))$$



90

Principes

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
7										
8	Sodium	142		137		138		139		13
9	Potassium	4,6		4,7		4,6		5,4		4,1
10	Chlore	93		96		96		96		9
11	BICARBONATES	26		24		22		23		2
12	Uree	28		23		30,6		24,9		27
13	Creatinine	7,9		7,01		8,43		6,25		7,9
14	Glycémie	5,3		6,7		4,6		5		5,1
15	Protéides	67		62		62		67		6
16	Calcium	2,26		2,34		1,98		2,2		2,2
17	Phosphore	1,61		2,09		1,89		1,16		1,2
18	Acide Uréique	373		375		379				32
19	Bilirubine	4		5		5				1
20	Phosphatases	50		79		86				5
21	Gamma GT	29		26		31				2
22	ASAT	13		14		16				1
23	ALAT	12		23		16				1
24	CRP	13		10		44		44		5
25	Ferritine			117						15
26	Fer Sérique			8						
27	Saturation			0,17						0
28	albumine	33		34		37		33		3
29	Cholestérol					3,42				3,5
30	Triglycérides					2,41				1,9
31	P. rés. sec.			60		61		61		4
32	temps de dialyse			4		3		2		
33	UF totale			3		3		2		
34	Kt/V Daugb			1,62000000		1,609137114		1,306312459		1,766666623
35	Kt/V urebnd			1,62064415		1,397766547		1,140365624		1,523355499
36	PTH vHCHO									77
37	PTH							1,77		
38	PTH									

91

Modèles cinétiques de l'urée

Mesure de l'absorbance UV du dialysat et application du modèle cinétique :
décroissance de l'urée dans le dialysat sous la forme $e^{-Kt/V}$

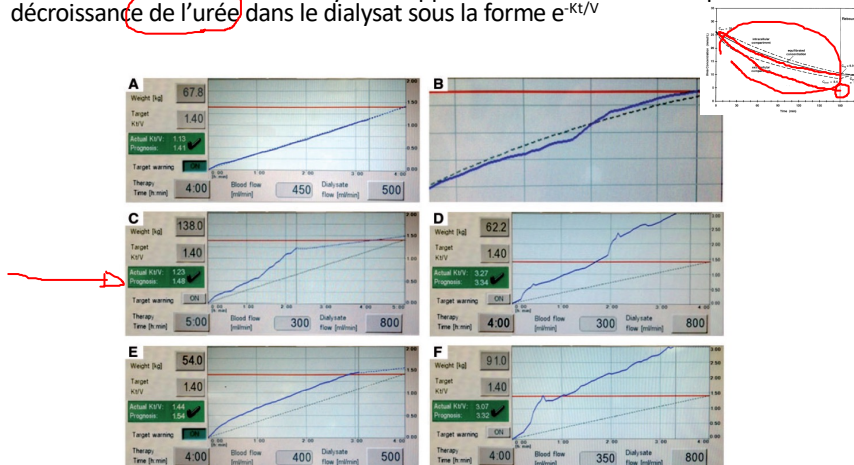
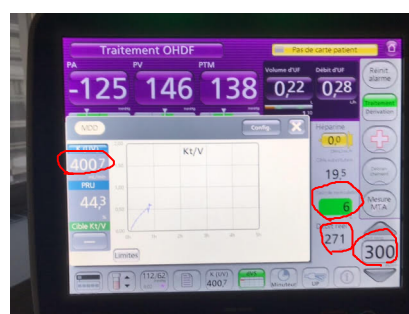


Fig. 2. (A) Clearance curve (based on UV absorption) for a patient weighing 67.8 kg who can meet the target clearance in the prescribed 4h. (B) Clearance curve below prescription with gradual clotting of the dialyzer and improved trajectory after increased dialysate flow rate. (C and D) Clearance curves erroneously high due to artifact caused by access recirculation. (E) Clearance curve in a former pediatric patient weighing 54 kg who can reach clearance targets in less than the prescribed 4h. (F) Clearance curve erroneously high due to artifact caused by rapid volume expansion from intravenous albumin.

Clin Kidney J. 2018 Jun;11(3):394-399

92

Recirculation et modèle cinétique de l'urée



La clairance d'un soluté ne peut pas dépasser le débit sanguin ni le débit d'eau sanguine totale (85% du débit sanguin)



93

Recirculation

- La recirculation entraîne
 - Une diminution de la concentration d'urée dans la ligne artérielle qui n'est pas le reflet réel de la décroissance d'urée dans le corps
 - Une surévaluation de la dose de dialyse si le prélèvement est fait à débit de pompe à sang élevé
 - Une surestimation de la dose de dialyse par le module de Kt/V à partir de la décroissance de l'urée dans le dialysat par absorption UV
 - Une diminution de la dialysance en ligne car la mesure est dérivée de la mesure du transfert de masse réel.
 - Elle est un signe de diminution du débit de fistule et donc de risque de thrombose.
 - Plus le débit de fistule diminue, plus elle augmente
 - Elle diminue l'efficacité réelle



94

Conclusions

- Trois principes physiques
 - Osmose
 - Diffusion
 - Convection
- L'épuration d'une molécule dépend de:
 - de son poids moléculaire, de son volume, de son volume de distribution sanguin
 - De la membrane de dialyse: ses caractéristiques de clairance diffusive, de perméabilité hydraulique, de sa surface
 - Du débit sanguin dans le circuit extracorporel
 - Du débit dialysat
 - En convection, du volume ultrafiltré
 - De sa compartimentalisation dans l'organisme et de ses constantes de transfert
- Mesure de la dose de dialyse
 - En routine modèle cinétique de l'urée, dialysance ionique, absorbance avec ses limites
 - En recherche recueil partiel du dialysat plus évaluation adsorption pour certaines membranes

