

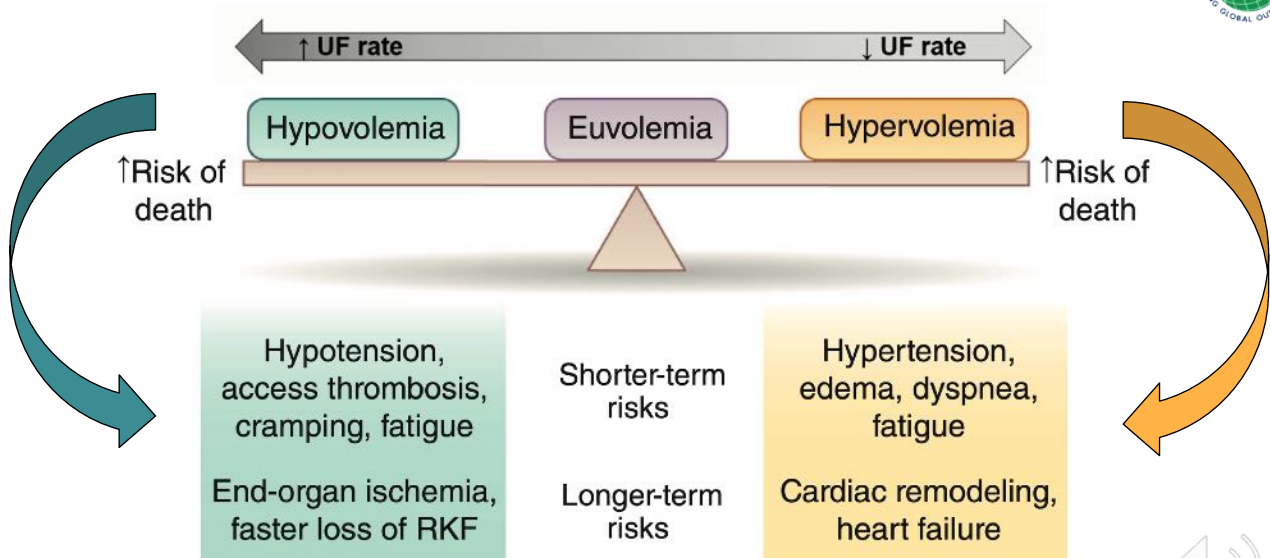
Instabilité hémodynamique per-dialytique

Prof. Thierry Hannedouche
DUTER 2024



1

Maintien de l'euvolémie en dialyse : un équilibre difficile !

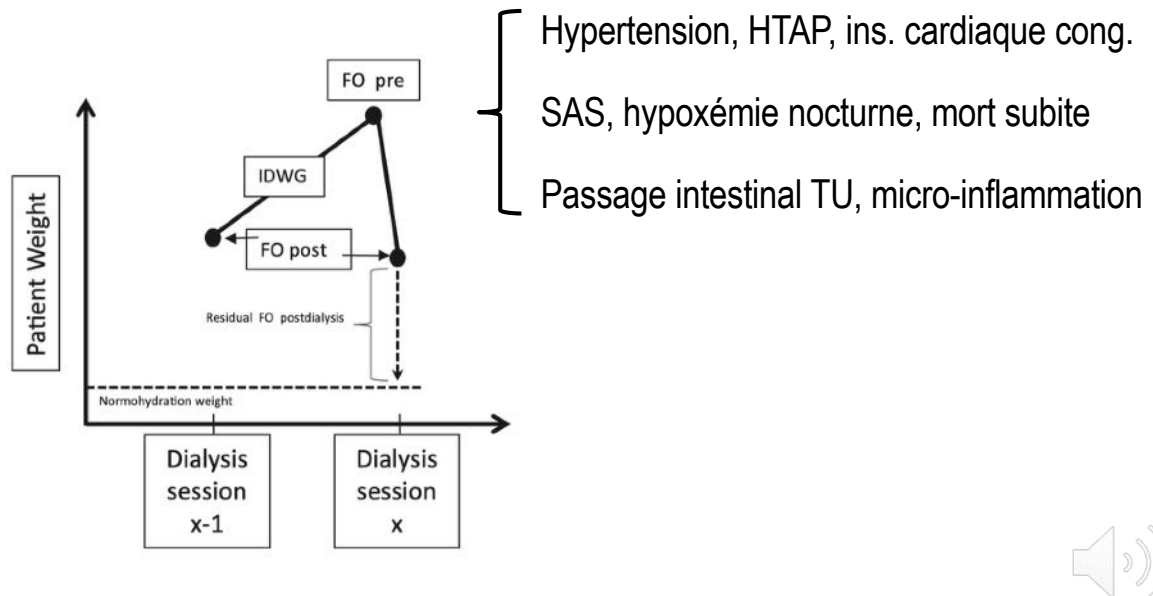


TH 10-2023

Flythe JE, KDIGO, Kidney Int 2020

2

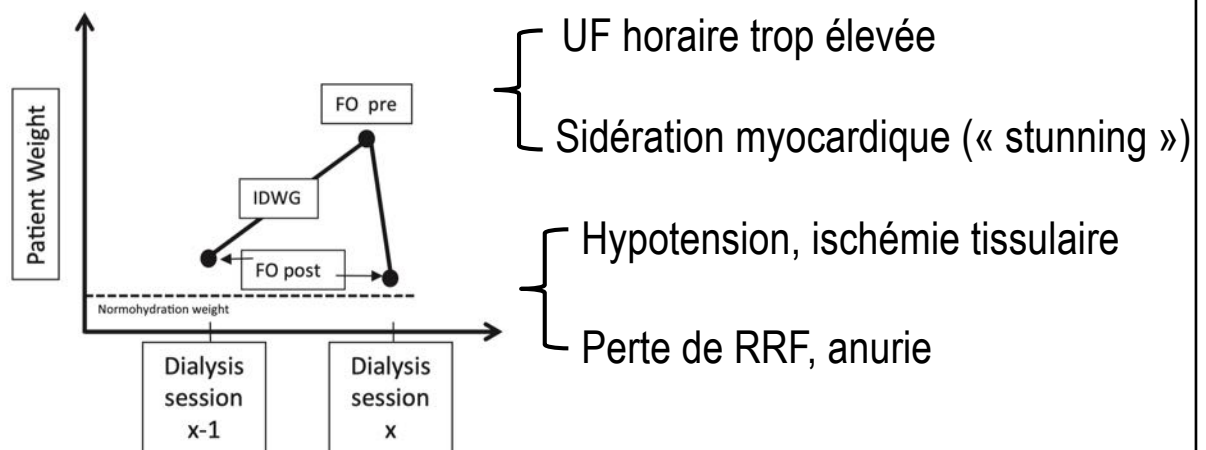
Risques associés à la SHS (FO) persistante



TH 10-2023

3

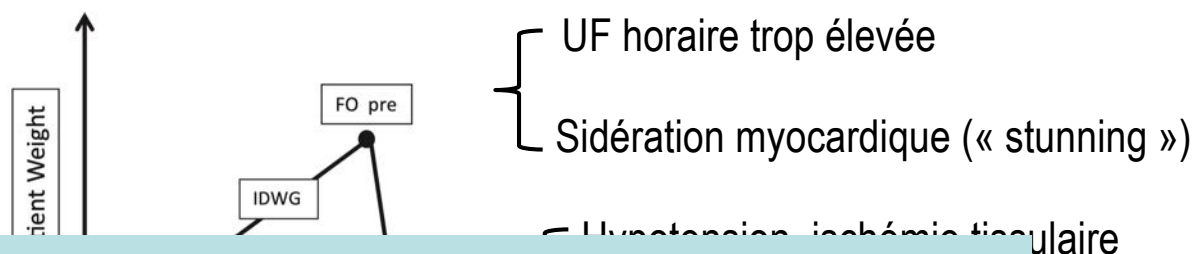
Risques de la surcorrection de la SHS



TH 10-2023

4

Risques de la surcorrection de la SHS



L'hypotension intradialytique (HID) est plus qu'une simple complication pendant la séance ...



TH 10-2023

5

Agenda



- Instabilité hémodynamique intra-dialytique (IHD)
- 4 volets $\pm$ intriqués
 - HypERTension intra-dialytique
 - **Hypotension intra-dialytique (HID)**
 - Balance thermique en hémodialyse
 - Sidération systémique en hémodialyse



TH 10-2023

6

Agenda



- Conséquences de l'hypotension per-dialytique (= HID)
- Définition(s) de l'hypotension per-dialytique
- Mécanismes
- Mesures préventives / correctrices
- Outils prédictifs



TH 10-2023

7

Agenda



- Généralités et contexte
- Conséquences de l'hypotension per-dialytique
- Définition(s) de l'hypotension per-dialytique
- Mécanismes
- Mesures préventives / correctrices
- Outils prédictifs

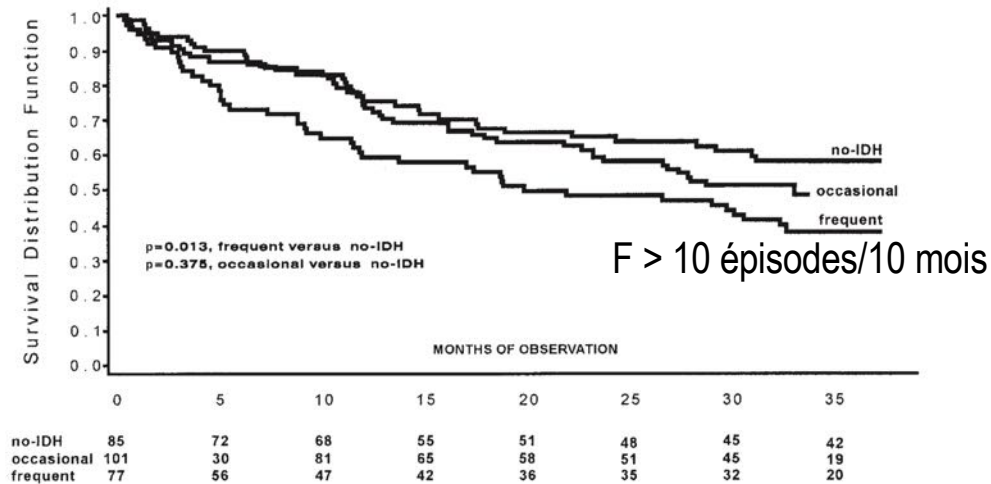


TH 10-2023

8

L'HID fréquente est associée à un sur-risque de mortalité

n = 263 pts HS, suivi médian 27 mois
Déf. HID : nadir PAS < 90 mmHg OU Δ PAS > 30 mmHg



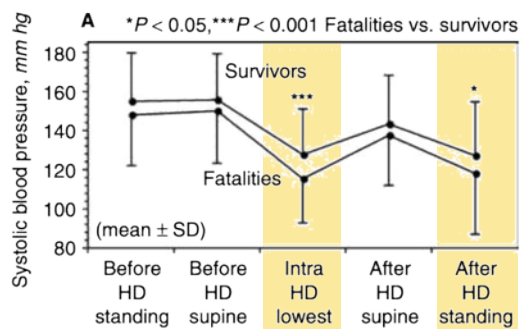
Tisler A, NDT 2003



TH 10-2023

9

L'HID est associée à la mortalité



Retrospective HD Study (Japan)
1244 pts (685 M, 60 yo) – 28 Units
I^{ary} Outcome
• Blood pressure stability (IDH)
II^{ary} Outcome
• Mortality, Factors IDH

	Odds ratio (95% CI)	P value
Lowest intradialysis SBP (by 20 mm Hg increments)	0.79 (0.64–0.98)	0.033
Fall in SBP on standing soon after hemodialysis (by 10 mm Hg increments)	0.82 (0.67–0.98)	0.046

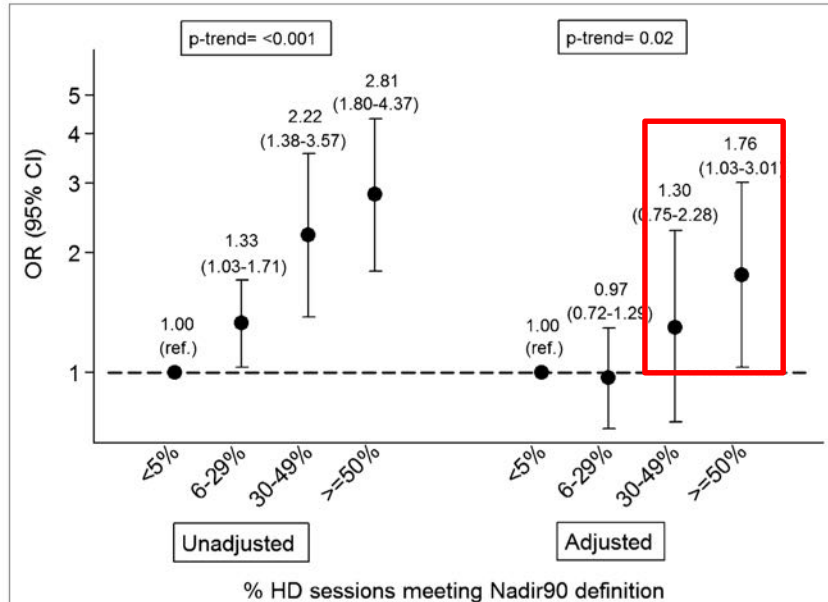
	Intradialysis lowest			
	Fall in SBP		Fall in DBP	
	R	P value ^a	R	P value ^a
Age years	0.048	0.103	0.002	0.941
Duration of hemodialysis years	0.099	0.002	0.118	<0.001
Interdialytic body weight gain kg	0.115	<0.001	0.035	0.284
Ultrafiltration per body weight L/kg	0.135	<0.001	0.043	0.221
dBV %	0.136	<0.001	0.028	0.401
Body mass index kg/m ²	0.064	0.109	0.031	0.453
Serum albumin g/dL	0.100	0.004	0.001	0.974



Shoji T & al, Kidney Int. 2004;66:1212

10

L'HID fréquente (>30%) est associée à un risque augmenté de mortalité (cohorte prospective HEMO)



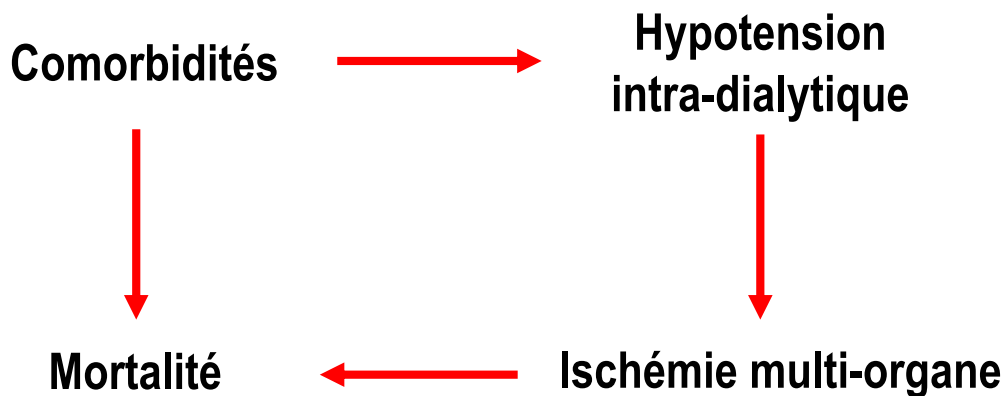
Flythe JE, Jasn 2015;26:724



TH 10-2023

11

Schéma conceptuel reliant l'HID, ses complications, la mortalité

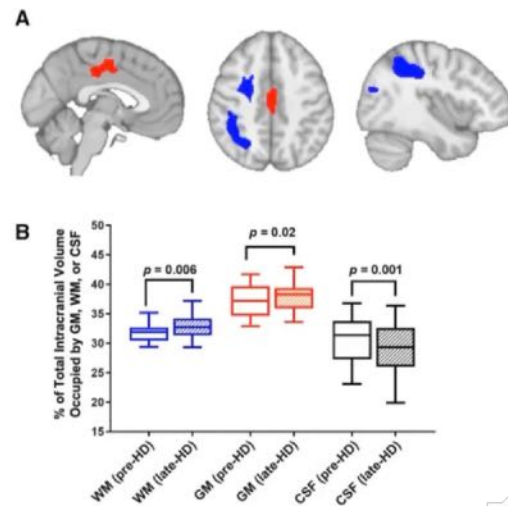
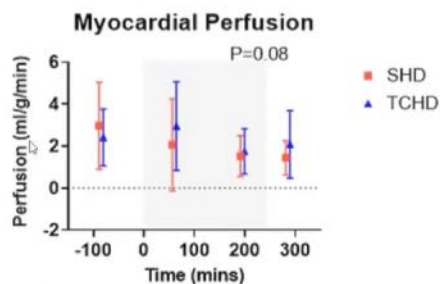


TH 10-2023

12

Mécanismes des lésions liées à l'HID

- Brain – White and grey matter changes
- Heart – Cardiac stunning
- Renal – residual renal function
- Gut – mesenteric ischemic

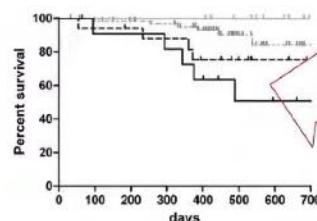
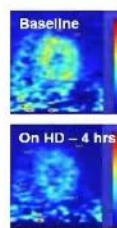
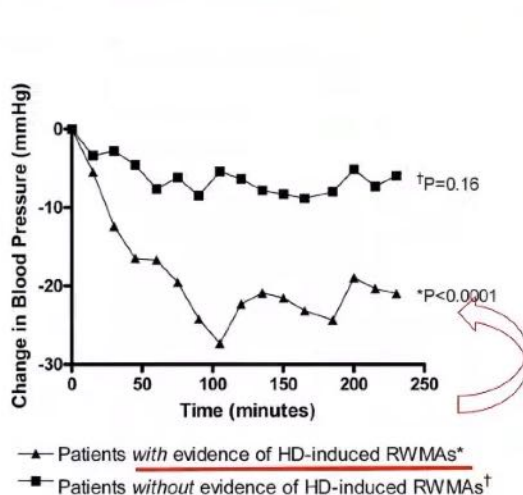


TH 10-2023

Gullapudi V, NDT 2023 – Anazodo UC, Jasn 2023

13

HID et sidération cardiaque (« cardiac stunning »)



Numbers at risk

0 abnormal segment	65	56	47	8	1
1 abnormal segment	11	11	11	5	0
2-3 abnormal segments	17	15	11	4	1
≥4 abnormal segments	12	10	7	3	2

—○— 0 abnormal segment

—●— 1 abnormal segment

—▲— 2-3 abnormal segments

—■— ≥4 abnormal segments

Burton JO, Cjasn 2009 – Assa S, Cjasn 2012



TH 10-2023

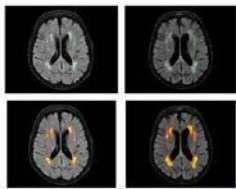
14

Investigating the relationship between cerebral blood flow and cognitive function in hemodialysis patients

METHODS

97 Hemodialysis patients

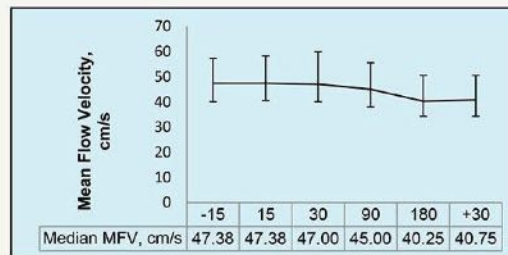
Prospective cohort study with 12 month follow-up
Correlating transcranial Doppler mean flow velocity (MFV), cognitive function during & out-with hemodialysis (HD) and cerebral MRI in 40 participants.



doi: 10.1681/ASN.2018050462

RESULTS

HD induces a transient decline in cerebral blood flow, correlating with intradialytic & longer-term cognitive dysfunction & associates with progressive cerebral white matter hyper-intensities.



CONCLUSION Hemodialysis is capable of inducing transient cerebral stunning, offering one mechanism of cerebral injury in ESRD



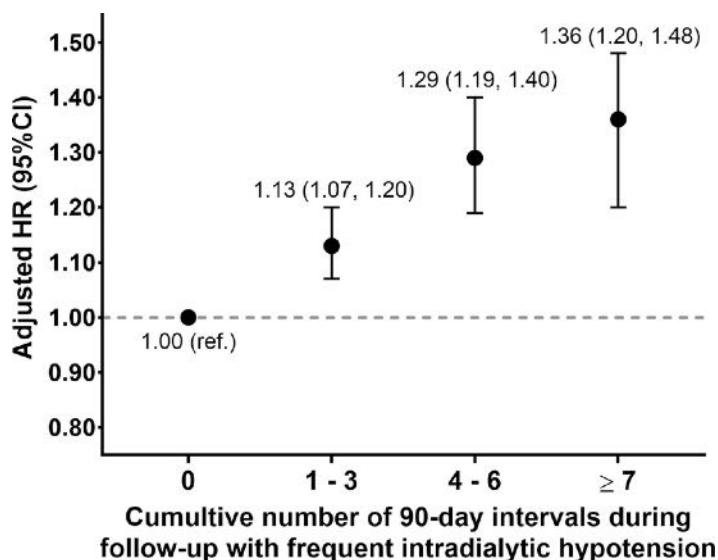
JASN

TH

15

L'HID fréquente est associée à la démence *de novo* chez pts HD

n = 31 055 pts HD, suivi moyen 2,1 ans



Assimon MM, Kindey Int Rep 2019

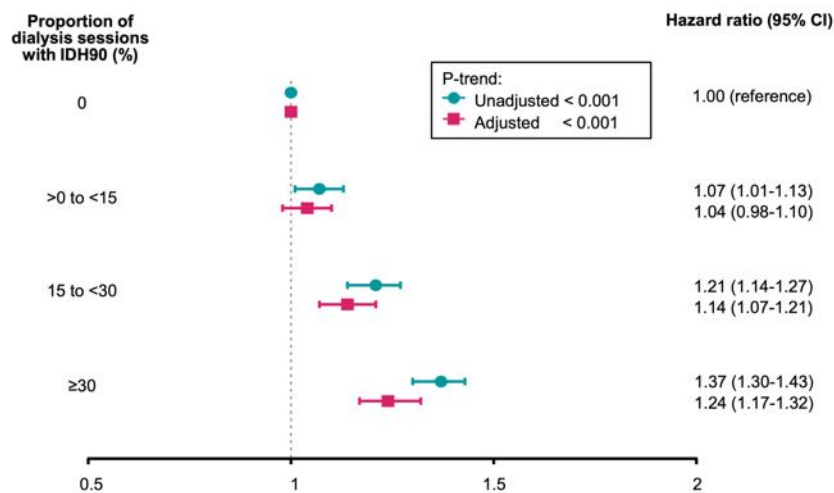


TH 10-2023

16

L'HID précipite l'AOMI symptomatique

n = 45 591 pts HD
HID > 30% des séances augmente de 24% le risque d'AOMI



Seong EY, AJKD 2021

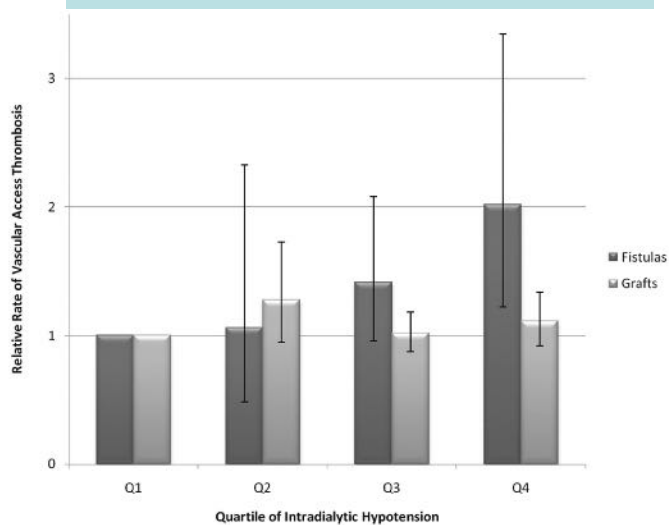


TH 10-2023

17

L'HID double le risque de thrombose de FAV

n = 1426 pts, suivi prospectif HEMO study
RR de thrombose de FAV x 2



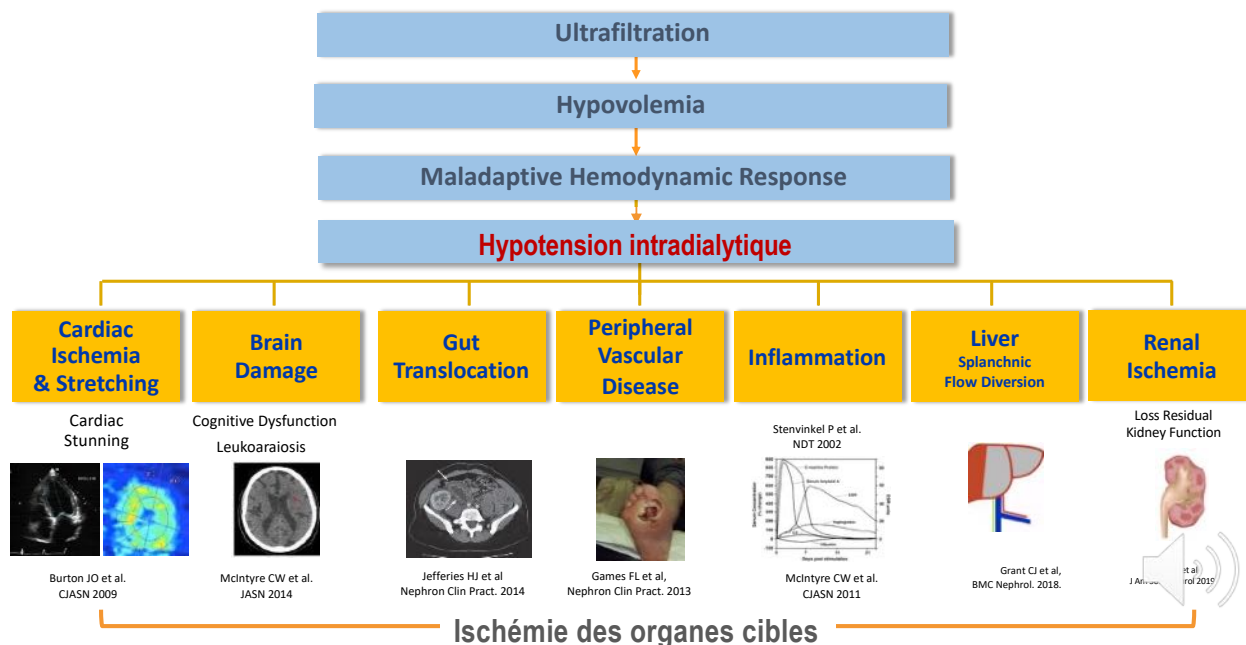
Chang TI, Jasn 2011



TH 10-2023

18

Atteinte des organes-cibles résultant de la sidération systémique



19

Complications chroniques associées à l'HID

- Mortalité (effet dose-dépendant)
- Sidération cardiaque (« cardiac stunning »), ischémie myocardique
- Arythmies cardiaques (<=>)
- Ischémie artérielle périphérique
- Déclin cognitif et leucoacariose
- Translocation intestinale (TU, inflammation)
- Hypoperfusion hépatique (métabolismes)
- Perte de fonction rénale résiduelle (FRR) (-1 ml/min à M3 si HID)
- Thrombose de l'abord vasculaire (RR x 2)
- Sous-dialyse



TH 10-2023

20

Agenda



- Généralités et contexte
- Conséquences de l'hypotension per-dialytique
- Définition(s) de l'hypotension per-dialytique
- Mécanismes
- Mesures préventives / correctrices
- Outils prédictifs



TH 10-2023

21

Multiples définitions de l'HID au fil des années ...

Guideline (Year)	Intradialytic hypotension definition
K/DOQI Clinical Practice Guidelines (2002) ³⁰	A decrease in systolic BP ≥ 20 mm Hg or a decrease in MAP ≥ 10 mm Hg associated with symptoms that include: abdominal discomfort; yawning; sighing; nausea; vomiting; muscle cramps; restlessness; dizziness or fainting; and anxiety
European Best Practice Guidelines (2007) ³²	A decrease in systolic BP ≥ 20 mm Hg or a decrease in MAP ≥ 10 mm Hg associated with clinical events and need for nursing interventions
UK Renal Association Guidelines (2009) ³³	An acute symptomatic fall in BP during dialysis requiring immediate intervention to prevent syncope
Japanese Society for Dialysis Therapy Guidelines (2012) ³¹	Symptomatic sudden drop systolic BP ≥ 30 mm Hg during dialysis or a decrease in the mean BP by ≥ 10 mm Hg

- Définitions complexes,
- 2 critères ou plus,
- doit différencier de l'hypotension chronique

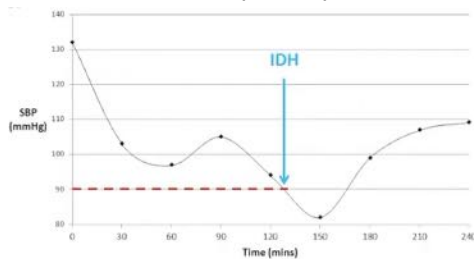
Assimon M, Sem Dial 2017



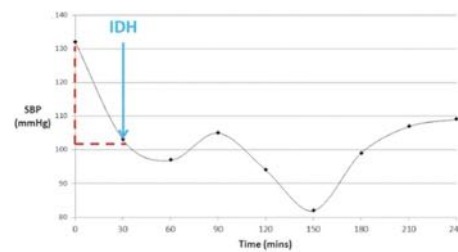
22

Définition multidimensionnelle de l'HID

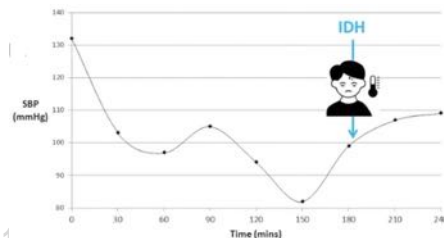
Seuil de PA (nadir)



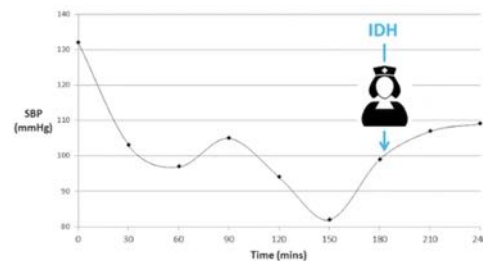
Variation de PA



Symptôme(s)



Intervention(s)

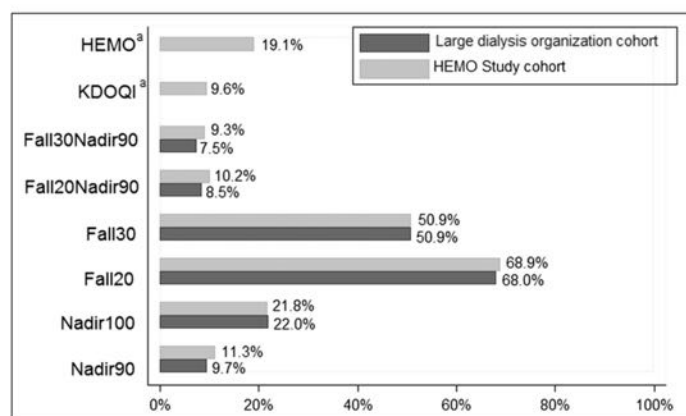


TH 1

23

HID – Incidence variable selon la définition

Term	Definition
Nadir90	Minimum intradialytic SBP < 90 mmHg
Nadir100	Minimum intradialytic SBP < 100 mmHg
Fall20	(Pre-HD SBP – minimum intradialytic SBP) ≥ 20 mmHg
Fall30	(Pre-HD SBP – minimum intradialytic SBP) ≥ 30 mmHg
Fall20Nadir90	(Pre-HD SBP – minimum intradialytic SBP) ≥ 20 mmHg and minimum intradialytic SBP < 90 mmHg
Fall30Nadir90	(Pre-HD SBP – minimum intradialytic SBP) ≥ 30 mmHg and minimum intradialytic SBP < 90 mmHg
KDOQI	(Pre-HD SBP – minimum intradialytic SBP) ≥ 20 mmHg and symptoms of cramping, headache, lightheadedness, vomiting, or chest pain during HD
HEMO	Fall in SBP resulting in intervention of UF reduction, blood flow reduction, or saline administration

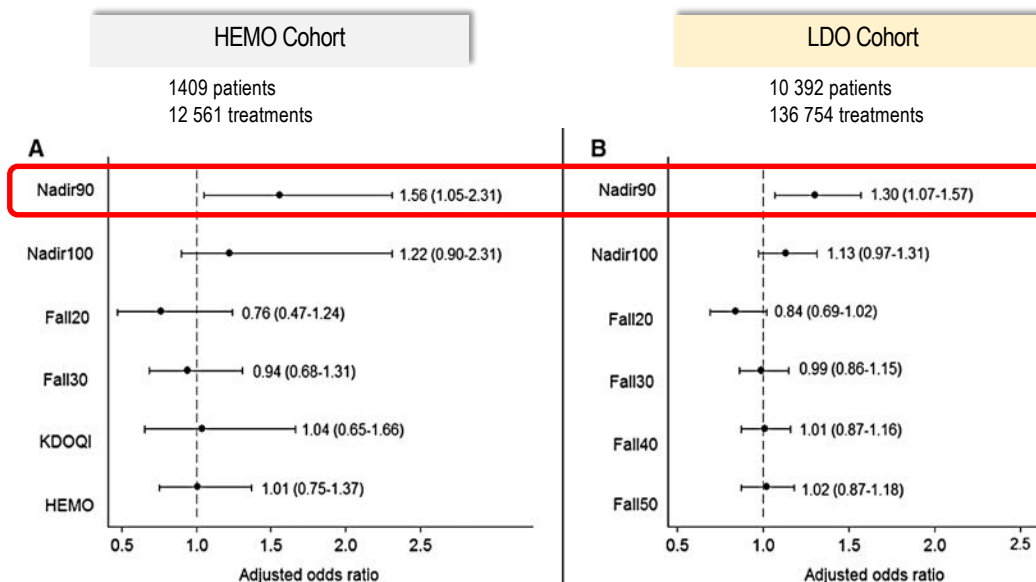


TH 10-2023

Flythe JE, Jasn 2015;26:724

24

Le nadir PAS 90 mmHg est le plus fortement associé à la mortalité



Flythe J et al. J Am Soc Nephrol 2015; 26: 724-734

25

Définition(s) de l'hypotension intradialytique

Table 2 | Definitions of intradialytic hypotension

Guideline definition	Other definitions and notes	Suggested definition
Intradialytic hypotension KDOQI 2005 Guidelines ¹¹ Decrease in SBP ≥ 20 mm Hg or mean BP ≥ 10 mm Hg with associated symptoms (cramping, headache, lightheadedness, vomiting, or chest pain) or need for intervention (reduction in UF or administration of fluids)	- SBP drop accompanied by interventions (saline bolus administration, UF reduction, or blood pump flow reduction) - SBP drop of a certain degree (20, 30, or 40 mm Hg) - Nadir intradialytic SBP below a threshold value (90, 95, or 100 mm Hg) A nadir SBP < 90 mm Hg and a nadir SBP < 100 mm Hg in patients with pre-dialysis SBP > 160 mm Hg is most potently associated with mortality. ⁴	Any symptomatic decrease in SBP or a nadir intradialytic SBP < 90 mm Hg should prompt reassessment of BP and volume management.

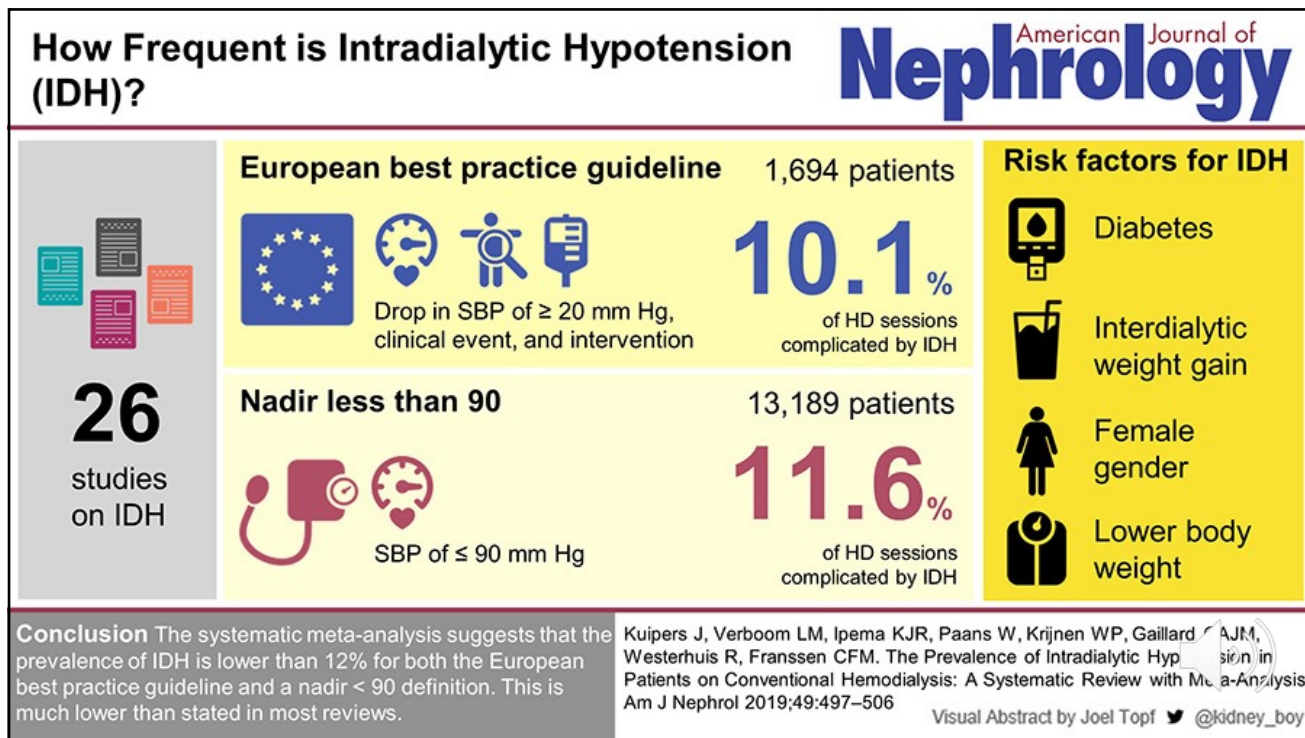
- HID dans ~15-50% des traitements (selon définition)
- Plusieurs définitions possibles
- Le nadir de PAS est le plus fortement associé au pronostic



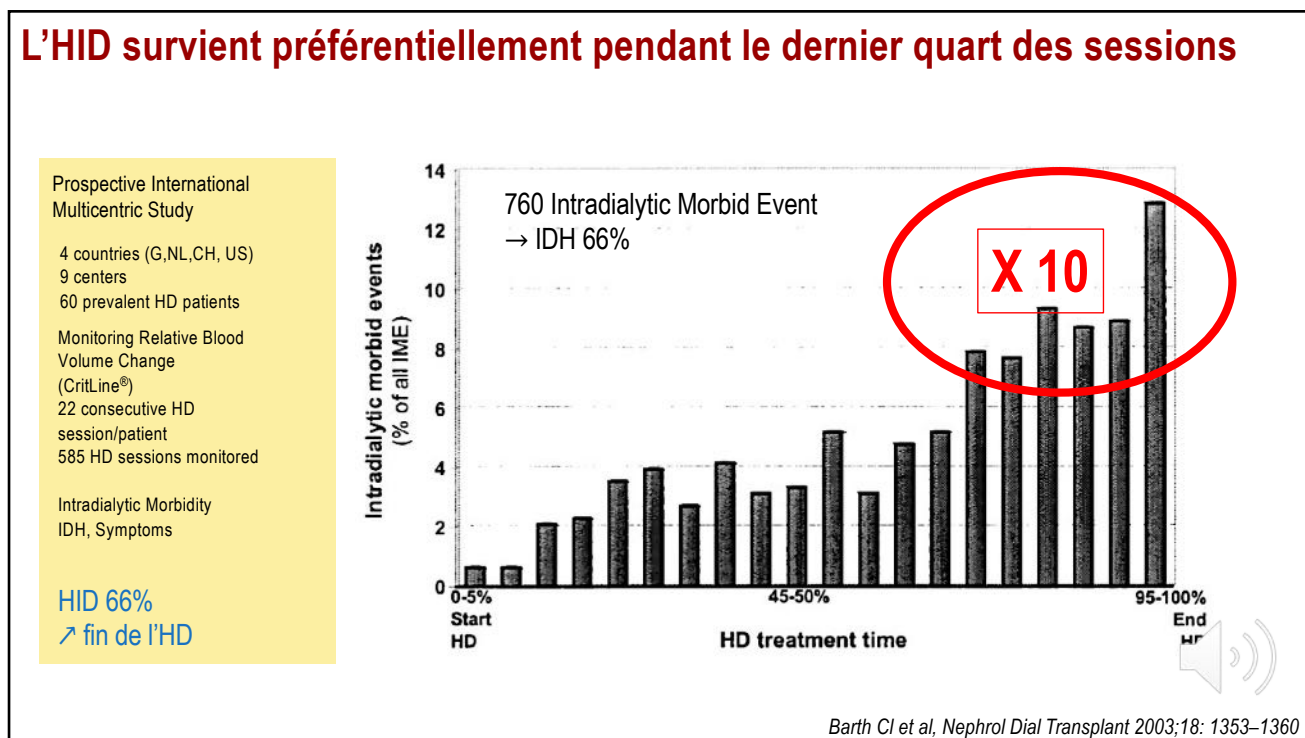
TH 10-2023

KDIGO, Flythe JE, Kidney Int 2020;97:861

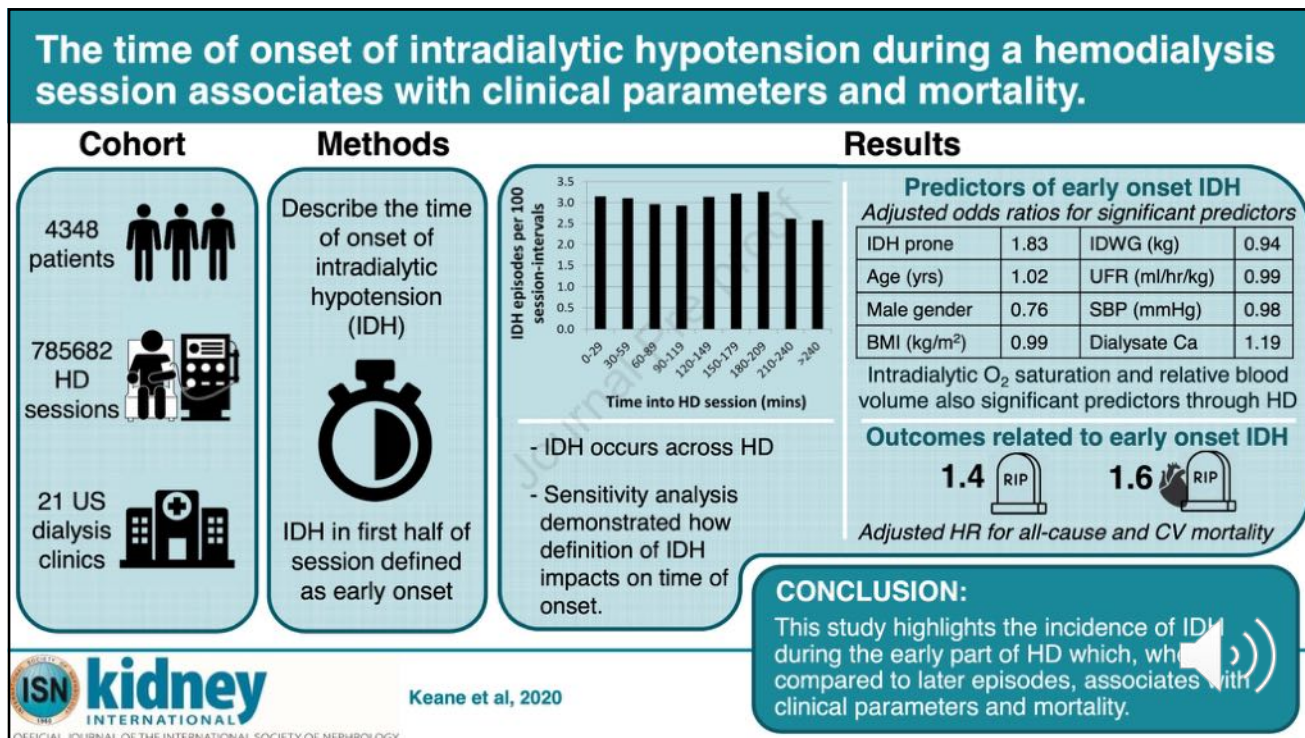
26



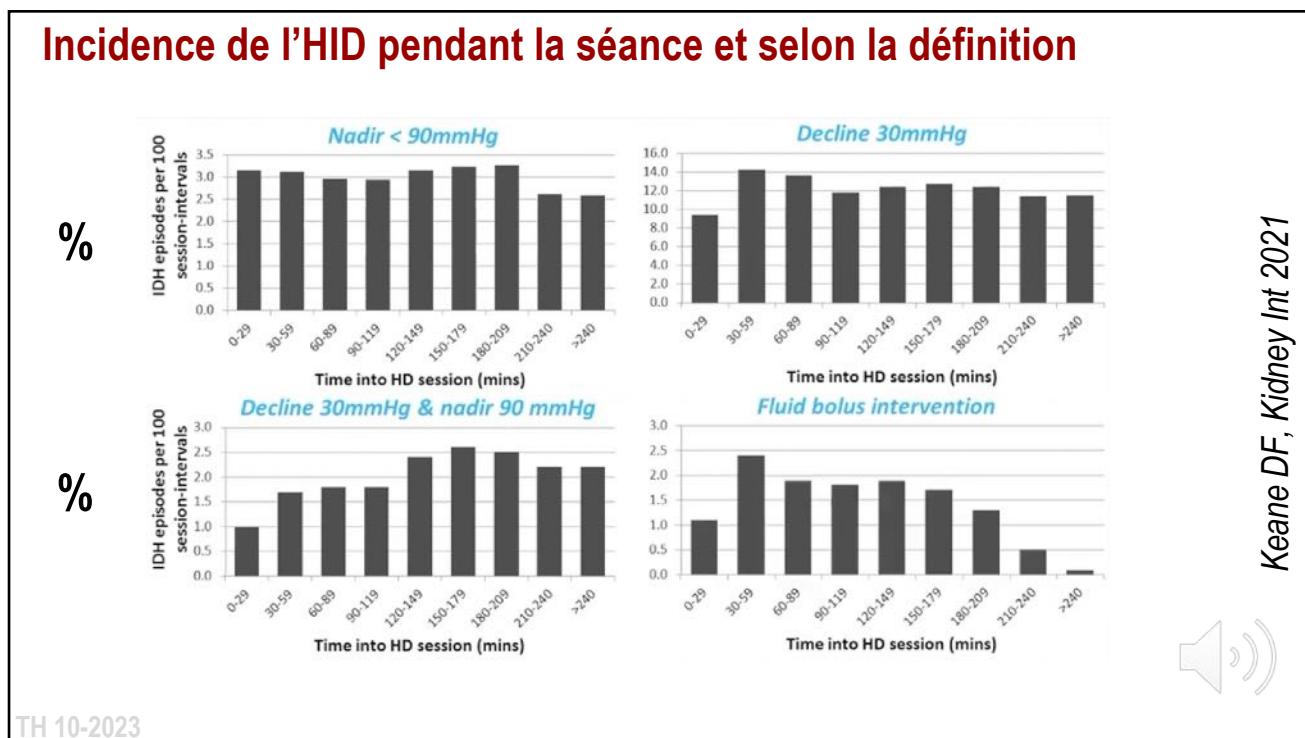
27



28



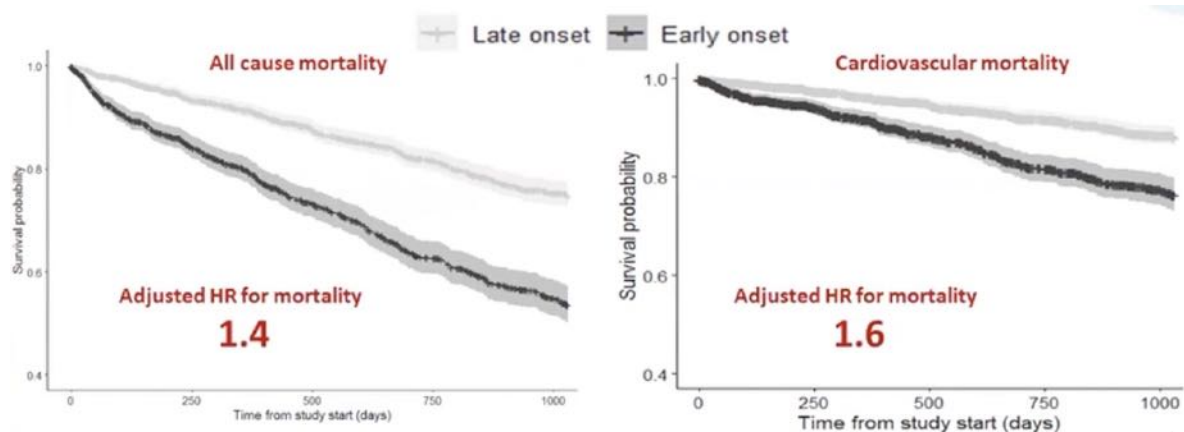
29



30

Mortalité plus élevée si l'HID survient en début de séance

Mécanismes différents ou comorbidités ?



Keane DF, Kidney Int 2021

TH 10-2023

31

Agenda



- Généralités et contexte
- Conséquences de l'hypotension per-dialytique
- Définition(s) de l'hypotension per-dialytique
- Mécanismes
- Mesures préventives / correctrices
- Outils prédictifs



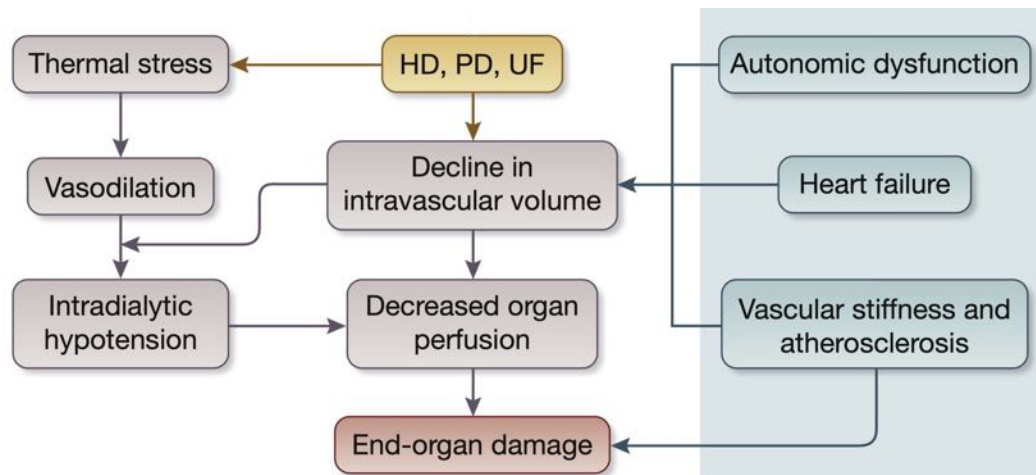
TH 10-2023

32

Contributeurs et conséquences de l'hypoTA per-dialytique



KDIGO, Flythe JE, Kidney Int 2020;97:861



TH 10-2023

33

Agression dialytique et ses compensations



Agression dialytique

- Hypovolémie / UF ++++
- Rechauffement ++ (stress thermique)
- Variations d'osmolalité + (Na⁺)
- Composition ionique + (Ca⁺⁺, acétate)

Compensation ± adéquate

- Remplissage (« refilling »)
- Redistribution veineuse (« shift »)
- Vasomotricité
- Fonction myocardique



TH 10-2023

34

Agression dialytique et ses compensations

Agression dialytique

- Hypovolémie / UF +++++
- Rechauffement ++ (stress thermique)
- Variations d'osmolalité + (Na⁺)
- Composition ionique + (Ca⁺⁺, acétate)

Compensation ± adéquate

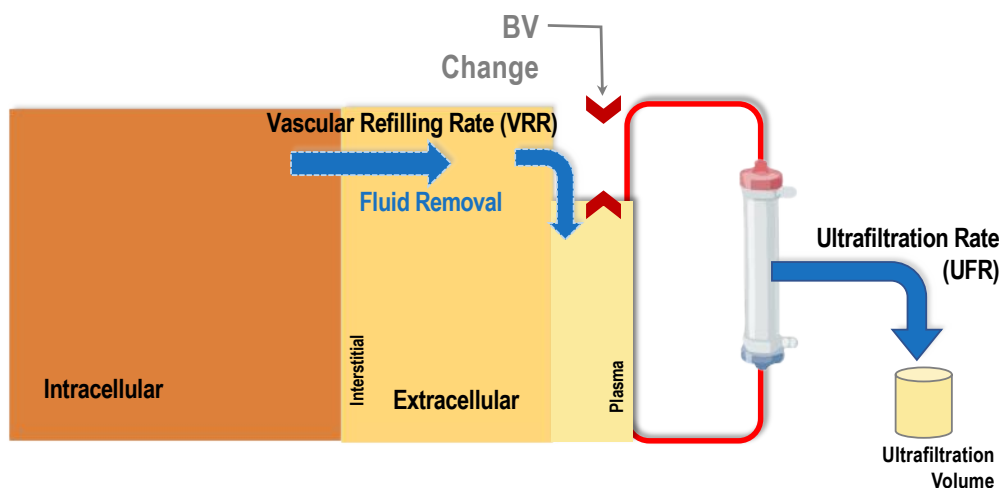
- Remplissage (« refilling »)
- Redistribution veineuse (« shift »)
- Vasomotricité
- Fonction myocardique



TH 10-2023

35

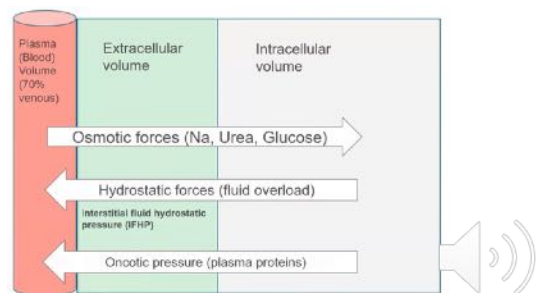
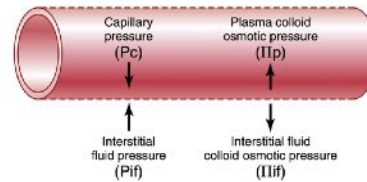
Hypovolémie = résulte d'un déséquilibre entre Ultrafiltration et remplissage vasculaire ("refilling")



36

Déterminants du remplissage

- Echanges gouvernés par la loi de Starling
- Remplissage augmenté par :
 - Pression interstitielle (plus élevée chez pts en surcharge chronique)
 - Pression oncotique (albuminémie +++)
 - Osmolalité (Na)
 - Vasomotricité veineuse
- Facteur modificateur :
 - Inflammation (IL6)

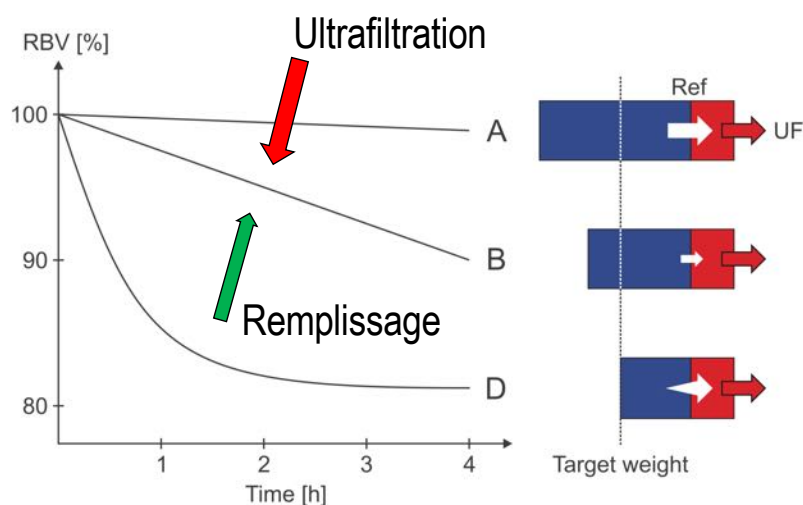


TH 10-2023

37

Mesure du Volume Sanguin Relatif (VSR) pour estimer le remplissage vasculaire en HD

Mesure en réalité l'hémoconcentration dans la ligne
(reflet très indirect de la différence UF – remplissage dans la microcirculation)

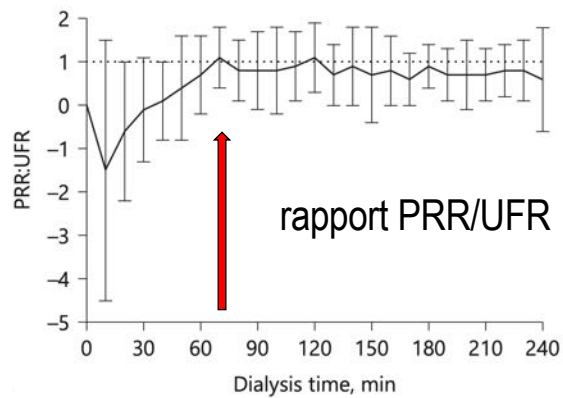
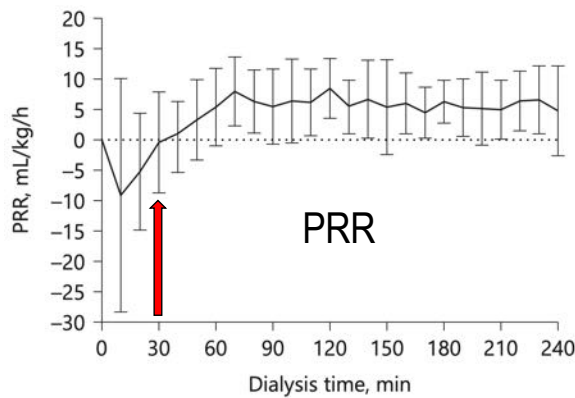


TH 10-2023

38

Cinétique du remplissage au cours de la séance d'HD

Mesure instantanée par BVM, n = 24 pts



PRR moyen = 4 ± 2 mL/kg/h (HD4) – HD plus fréquente si < 4 mL/kg/h
 Délai d'équilibre = 22 min. (13-35)



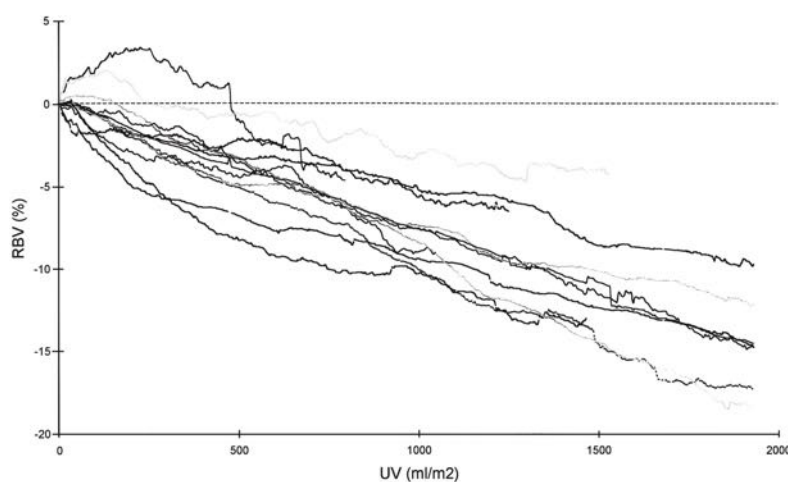
TH 10-2023

Mitsides N, Am J Nephrol 2019

39

Variations du VSR en fonction de l'ultrafiltration

10 séances chez 10 pts, UF moyenne 2438 ± 457 mL/séance (~3.7% PCT)



Le VSR n'est pas proportionnel à l'UF



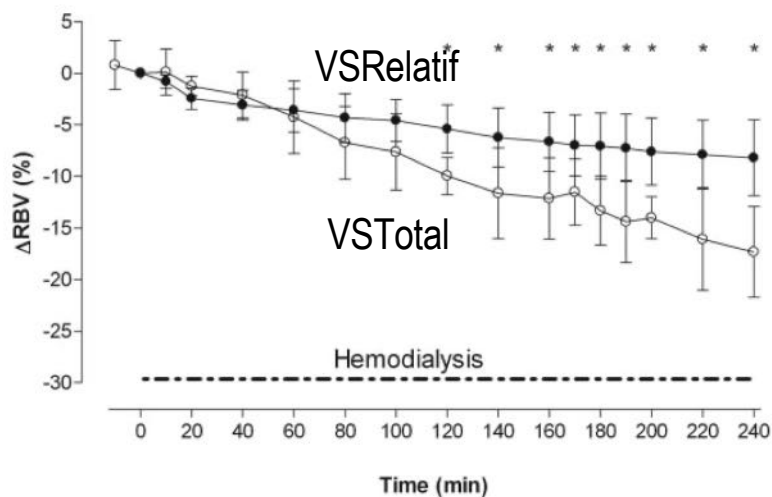
TH 10-2023

Krepel HP, NDT 2000

40

Les variations du VSR et du volume sanguin total mesuré ne sont pas parallèles

Hct dans le capteur inférieur à Hct « in vivo »



$\Delta VSR = 8.2\%$
vs
 $\Delta VST = 17.3\%$
 $p < 0,001$



Dasselaar J, Cjasn 2007

TH 10-2023

41

Le VSR “critique” (avec HD) est un paramètre individuel

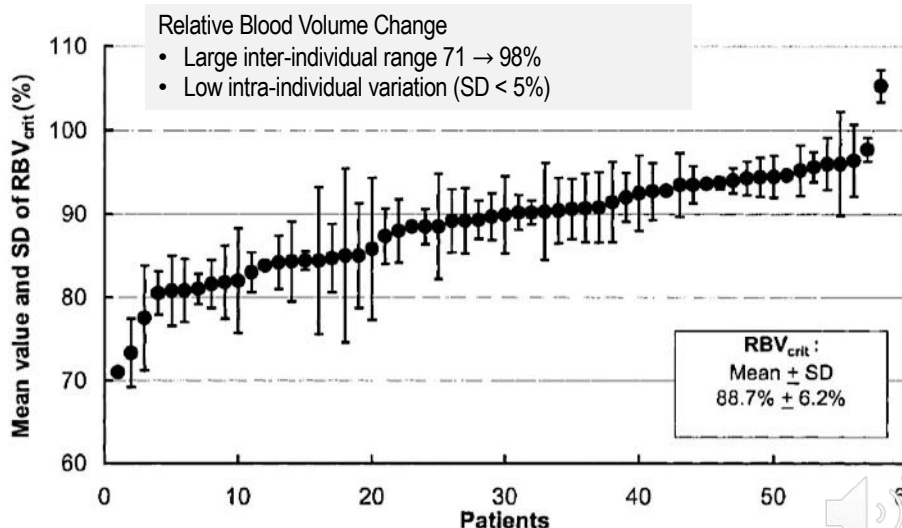
Prospective International Multicentric Study

4 countries (G,NL,CH, US)
9 centers
60 prevalent HD patients
Monitoring Relative Blood Volume Change (CritLine®)
22 consecutive HD session/patient
585 HD sessions monitored

Intradialytic Morbidity
IDH, Symptoms

IDH 66%

↗ en fin d'HD



Barth C et al, Nephrol Dial Transplant 2003;18: 1353

42

Sources d'erreur dans la représentativité du VSR

Sources of Error in Relative Blood Volume Monitoring

Starting concentration (hematocrit)
Treatment mode (predilution hemodiafiltration, single needle dialysis)
Recirculation, especially when increasing during hemodialysis
Infusions for volume (saline, plasma expanders, blood products)
Blood flow, recirculation
Measuring path obstruction
Thrombosis
Gas bubbles
Nutritional infusions (lipid emulsions)³³
Hemolysis (if massive)³⁴
Tonicity, sodium concentration³⁵⁻³⁷
Placement of measuring cell (dialyzer outlet)

Principale source d'erreur : Hct diffère selon le type de circulation

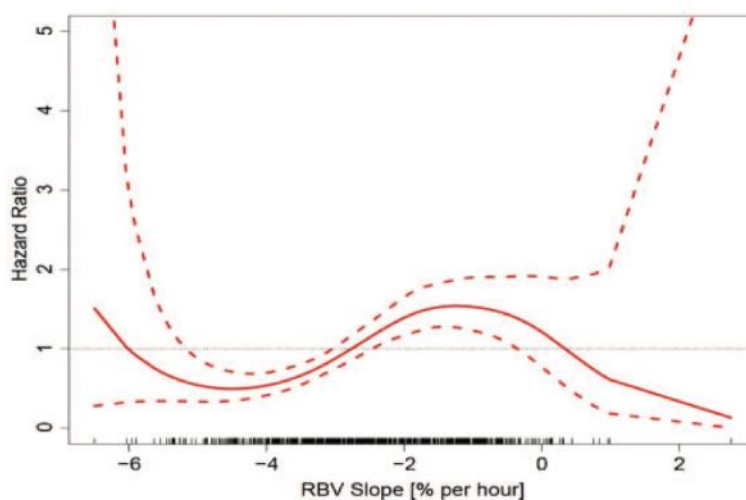


TH 10-2023

43

Risque de mortalité selon la pente moyenne du VSR

- Cohorte prévalente rétrospective
- N = 842 pts HD, suivi 31 mois



Preciado P & al., NDT 2019



TH 10-2023

44

Evaluation critique du VSR

- Reflet **indirect** de l'UF et du remplissage
- Grandes variations intra-individuelles (pas reproductible d'une séance à l'autre)
- Modèle biophysique de type « chaotique »
- Seul intérêt dans les extrêmes :
 - Décrochage important du VSR est associé au risque d'HID
 - Une courbe plate est associée à la mortalité (car témoigne d'une hyperhydratation chronique)



TH 10-2023

45

Agression dialytique et ses compensations



Agression dialytique

- Hypovolémie / UF ++++
- Rechauffement ++ (stress thermique)
- Variations d'osmolalité + (Na+)
- Composition ionique + (Ca++, acétate)

Compensation $\pm$ adéquate

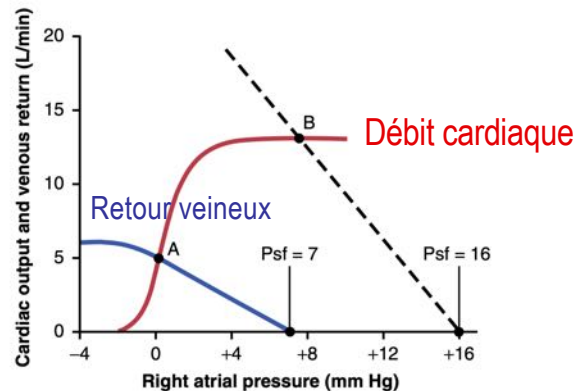
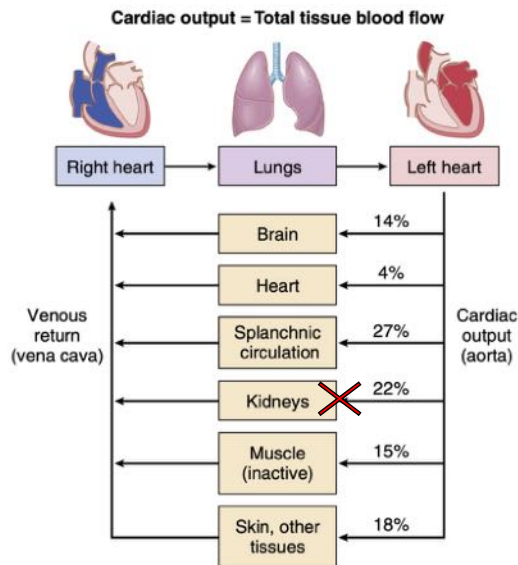
- Remplissage (« refilling »)
- **Redistribution veineuse (« shift »)**
- Vasomotricité
- Fonction myocardique



TH 10-2023

46

Débit cardiaque = retour veineux

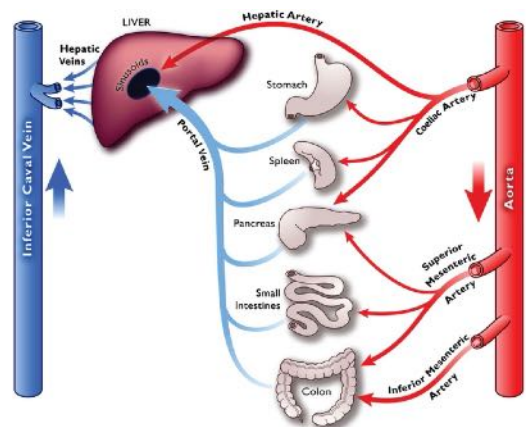


TH 10-2023

47

Importance de la circulation veineuse splanchnique

- Le système veineux contient 70% du volume sanguin
- Le débit splanchnique (~30% du DC) est un réservoir important (haute capacitance) qui peut être mobilisé rapidement
- La séquestration (« pooling ») veineuse splanchnique redistribue le volume sanguin au dépend du débit cardiaque
- **L'alimentation est la cause principale (physiologique) de redistribution splanchnique**

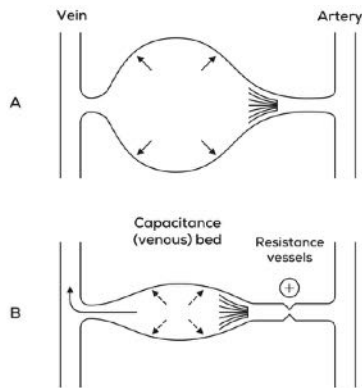


TH 10-2023

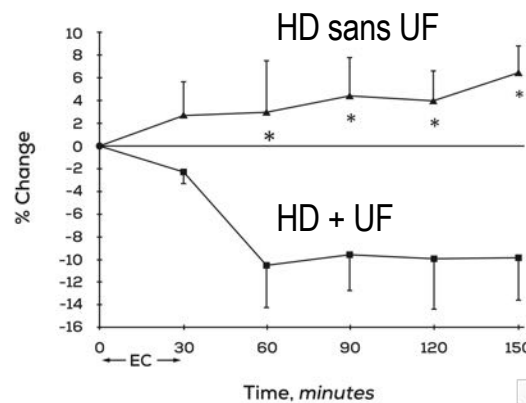
48

Redistribution (« shifting ») splanchique et HD

Réflexe de DeJager : vidange splanchique dans la circulation générale (@ sympathique)



Variations de la RA* splanchnique pendant une séance d'HD



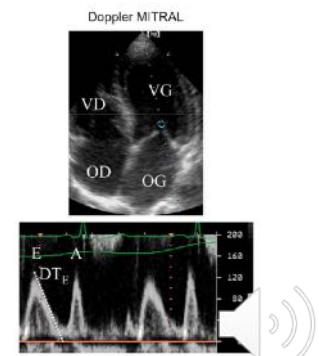
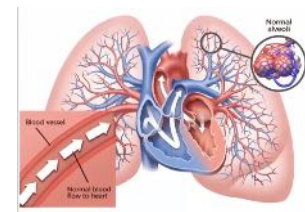
Daugirdas J, Sem Dial 2019

TH 10-2023

49

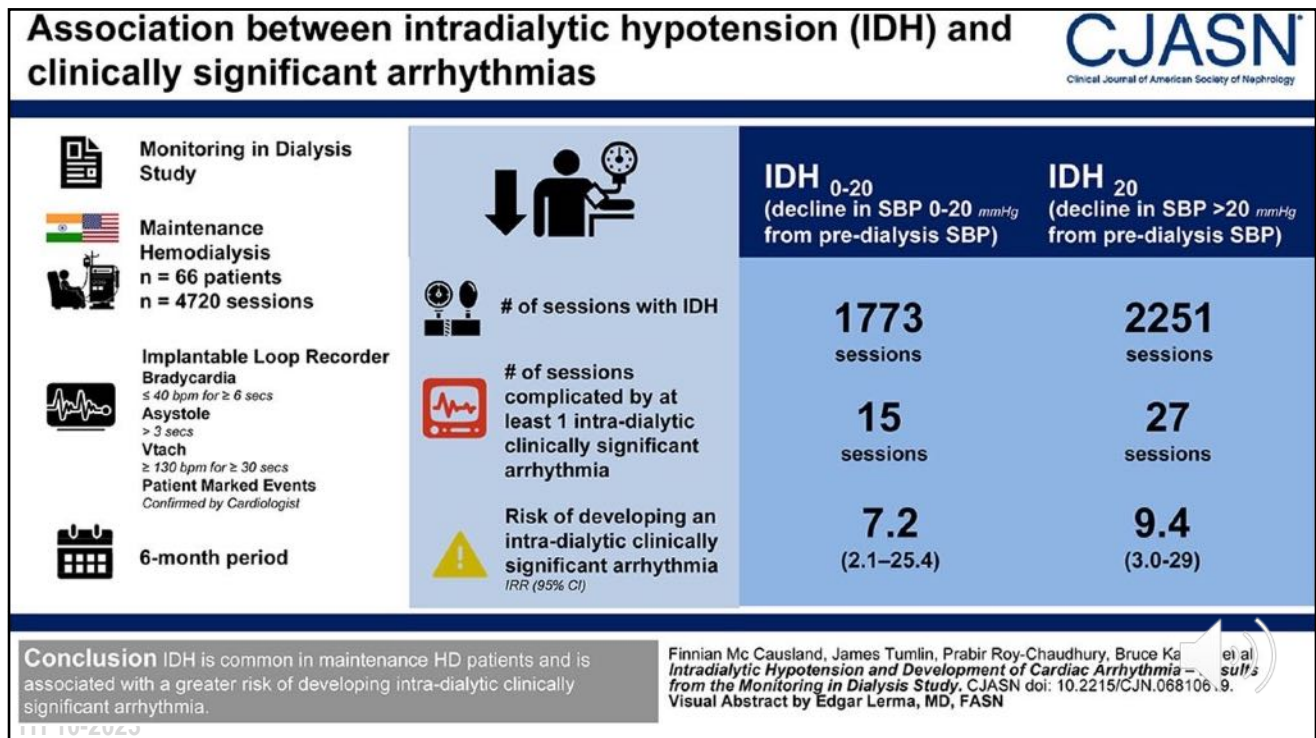
Autres causes de débit cardiaque inadapté à l'hypovolémie

- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : réduction de la précharge
- Fibrillation atriale : effondrement du débit transmitral
- ⚠ Réflexe de Bezold-Jarish (bradycardie, hypotension) lié à la contraction sur un VG vide (Converse, JCI 1992;90)



TH 10-2023

50



51

Agression dialytique et ses compensations

Agression dialytique

- Hypovolémie / UF ++++
- Rechauffement ++ (stress thermique)
- Variations d'osmolalité + (Na+)
- Composition ionique + (Ca++, acétate)

Compensation ± adéquate

- Remplissage (« refilling »)
- Redistribution veineuse (« shift »)
- **Vasomotricité**
- Fonction myocardique

TH 10-2023

52

Vasoconstriction « contrariée » (voire vasodilatation paradoxale)

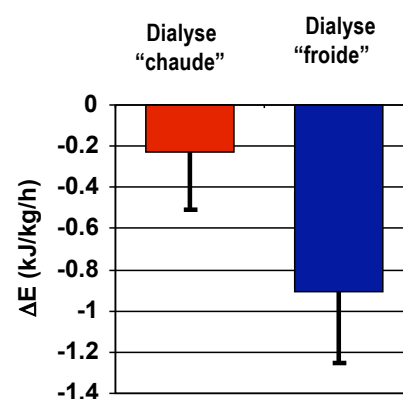
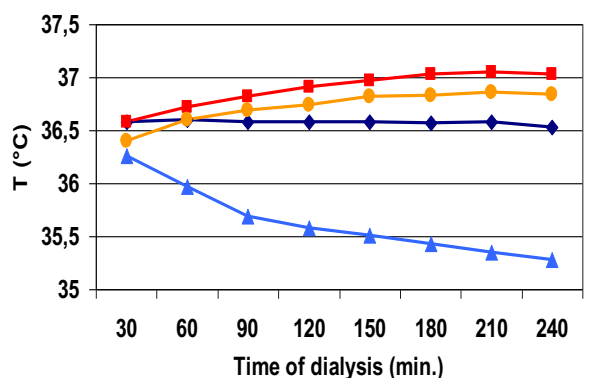
- Réponse vasoactive inadaptée liée au **stress thermique** (rechauffement en séance)
- Composition du dialysat
 - **Calcium**
 - ?? Magnésium, potassium
 - **Acétate**
- **Antihypertenseurs** et autres médicaments
 - Alpha-bloqueurs
 - Bloqueurs des canaux calcium (dihydropyridine, vérapamil ++)
 - **Cinacalcet** (Mimpara®), **etelcalcetide** (Parsabiv®) (+++)
- Altération du baroréflexe



TH 10-2023

53

Bilan énergétique et températures AV



Arterial and venous fistula temperature throughout treatment with temperature controlled ("cool") and energy controlled ("warm") dialysis as measured with the BTM



TH 10-2023

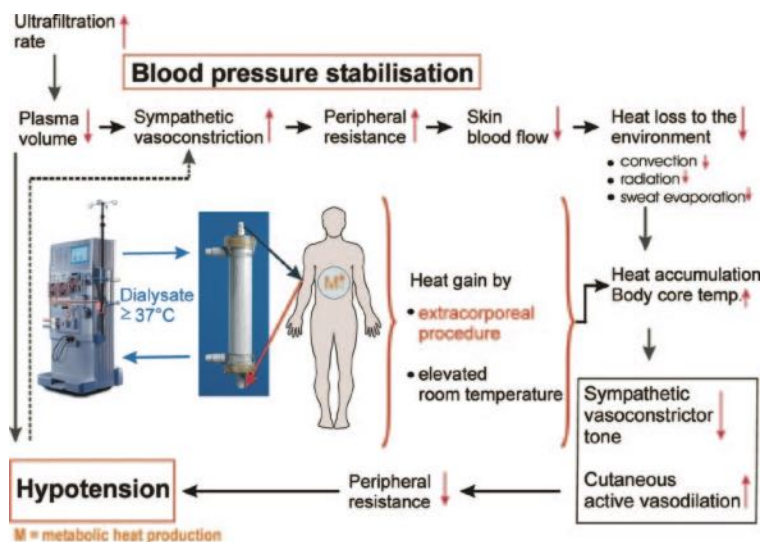
Maggiore, Hannedouche et al., AJKD 2002;40:280

54

Mécanisme de l'hypotension par amplification thermique



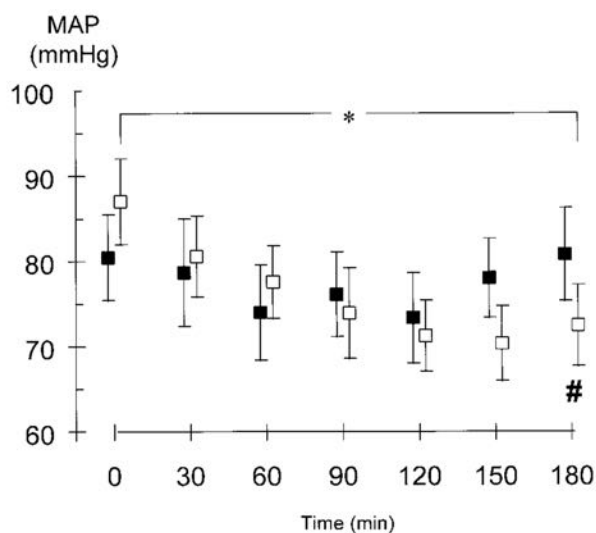
Le stimulus thermique est toujours prioritaire ++



TH 10-2023

55

Effets du calcium dialysat sur la PA intradialytique



Δ PA 13/7 mmHg

■ Ca 1,75 mmol/L
□ Ca 1,25 mmol/L

Effet favorable du Ca 1,75 sur la contractilité cardiaque

Van der Sande FM, AJKD 1998



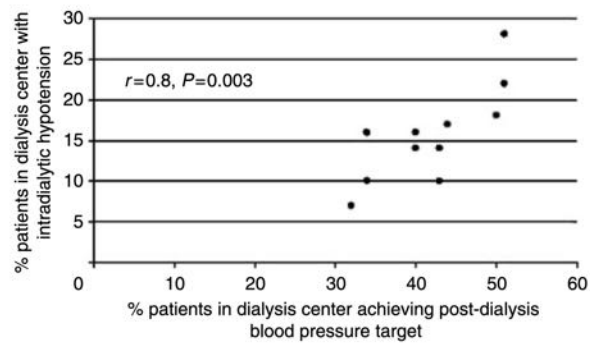
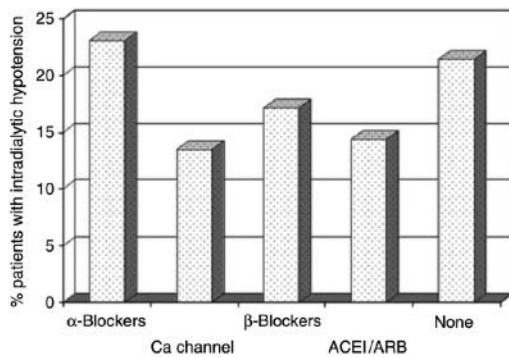
TH 10-2023

56

Incidence d'HID selon la classe d'antihypertenseurs



Audit de pratique, London, n = 2 370 pts HD



Association de l'HID fréquente avec PA post-D plus basse (à la cible), mais pas d'effet des antihypertenseurs retrouvé (?)

Davenport A, Kidney Int 2008

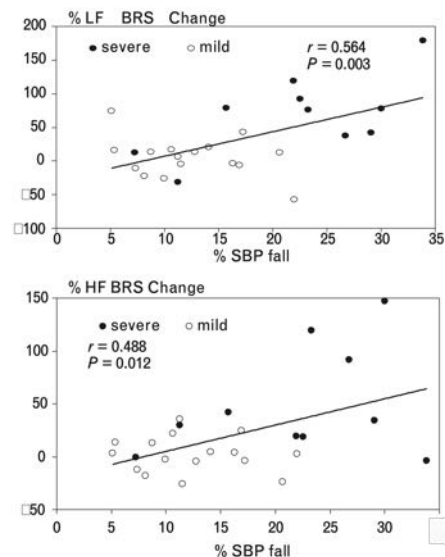
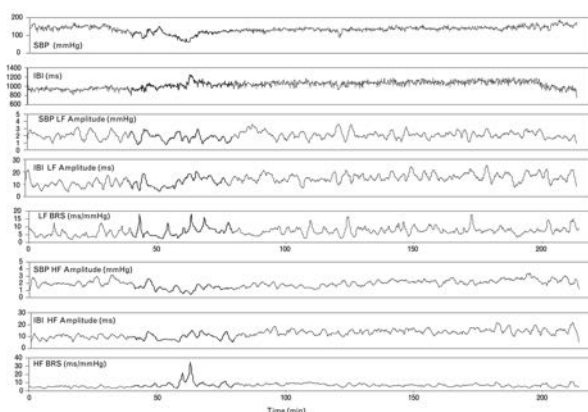


TH 10-2023

57

La sensibilité baroréflexe et la balance sympatho-vagale sont préservées au cours de l'HID

BRS : Baro Receptor Sensitivity
 Low frequency (LF) : réponse sympathique
 High frequency (HF) : réponse parasymp.



Sapoznikov, J Hypertens 2010



TH 10-2023

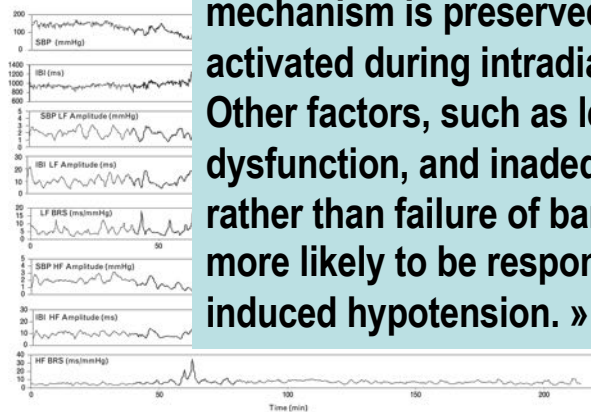
58

La sensibilité baroréflexe et la balance sympatho-vagale sont préservées au cours de l'HID

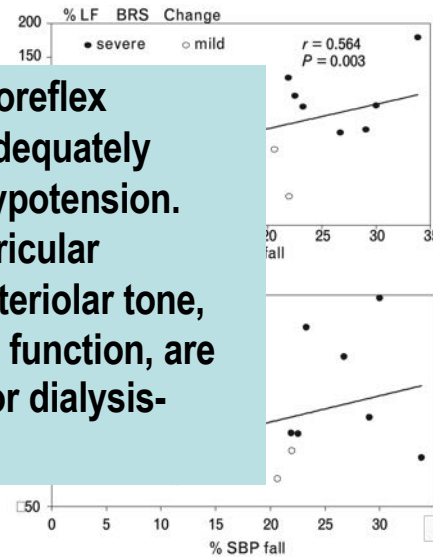
BRS : Baro Receptor Sensitivity

Low frequency (LF) : réponse sympathique

High frequency



« Our study shows that the baroreflex mechanism is preserved and adequately activated during intradialytic hypotension. Other factors, such as left ventricular dysfunction, and inadequate arteriolar tone, rather than failure of baroreflex function, are more likely to be responsible for dialysis-induced hypotension. »



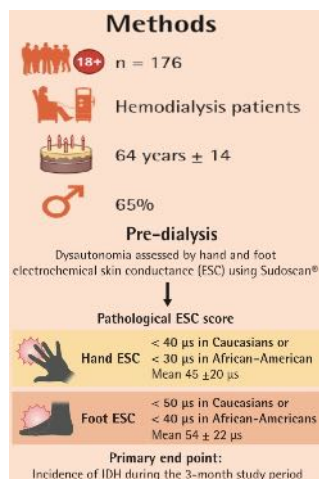
Sapoznikov, J Hypertens 2010



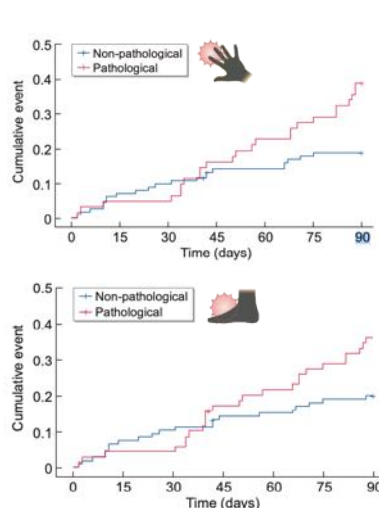
TH 10-2023

59

La dysautonomie neuro-végétative est associée à un risque élevé d'HID



Sudscan® measurement also provides a cardiac autonomic neuropathy (CAN) score, which reflects the degree of sympathetic and baroreceptor dysfunction



Results

Risk of IDH

Cumulative Risk of IDH (3mo)

OR 2.56 [1.04-6.67] p = 0.04

HR 5.65 [2.04 - 15.71] p = 0.001

OR 1.02 [0.37-2.70] p = 0.98

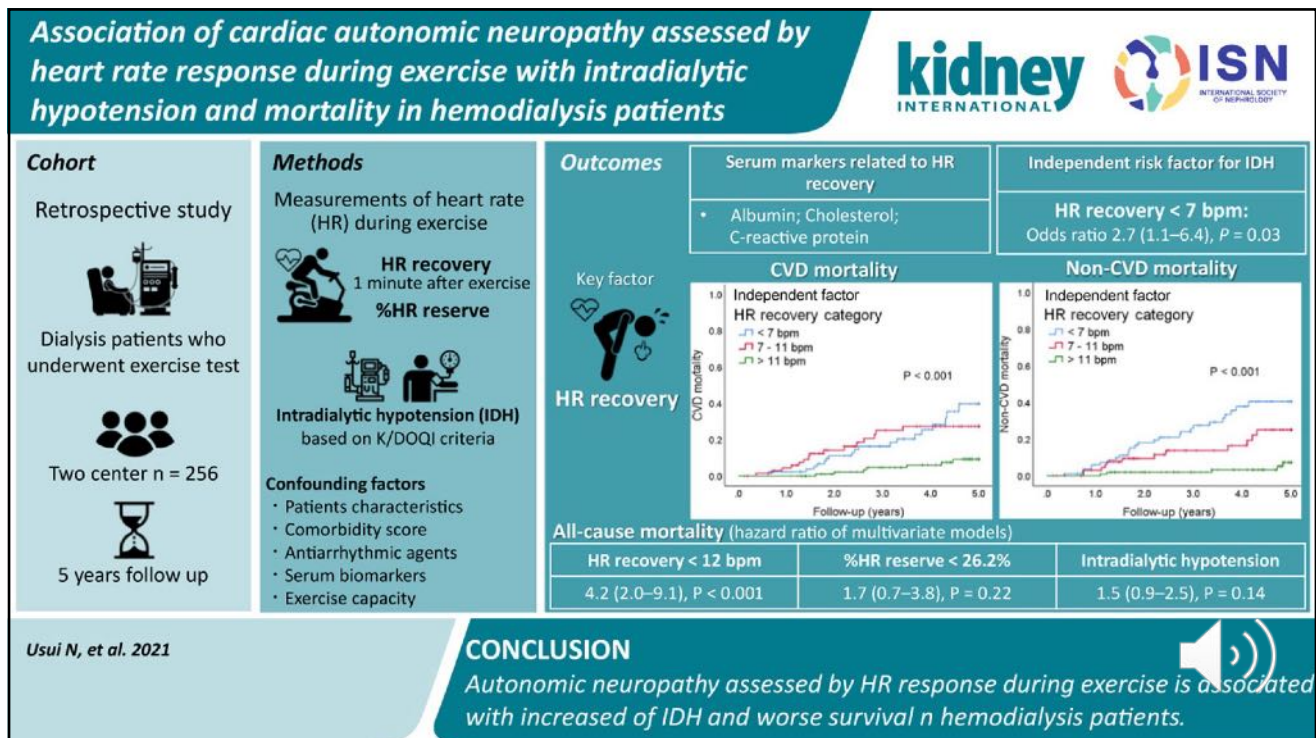
HR 3.71 [1.41-9.76] p = 0.008

➤ Dysautonomia of HD patients is associated with higher risk of IDH



Reach P et al, Nephrol Dial Transplant. 2021;36:1511

60



61

Agenda

- Généralités et contexte
- Conséquences de l'hypotension per-dialytique
- Définition(s) de l'hypotension per-dialytique
- Mécanismes
- Mesures préventives / correctrices
- Outils prédictifs

TH 10-2023

62

Interventions non pharmacologiques pour prévenir l'HID



Concept	Specific intervention	Challenges
Reduce UF rate		
Increase dialysis time	Lengthen dialysis treatments	Facility logistics; patient preference; infeasible in resource-poor regions
	Increase frequency of dialysis treatments	Facility logistics; patient preference; infeasible in resource-poor regions
Decrease weight gain	Decrease sodium intake - Dietary counseling, including family members/food preparers - Dietary sodium restriction - Avoid sodium loading during dialysis	Patient preferences and adherence; difficult in setting of high-salt diets Limited food choices; poverty; lack of dietician, registered nurse, and physician skills Imprecise dialysate sodium prescriptions; increased cramping and hypotension

Réduction de l'UF : augmenter la durée de dialyse et/ou diminuer la prise de poids inter-dialytique



TH 10-2023

63

Interventions non pharmacologiques pour prévenir l'HID



Concept	Specific intervention	Challenges
Improve tolerability of a specific UF rate		
Enhance vascular space viability	Cooled dialysate	Patient tolerance, although data suggest well tolerated
	Higher dialysate sodium ^a	May improve single-treatment BP but often leads to more IDWG and volume overload in the long-term
	Higher dialysate calcium ^a	Possible positive calcium balance and vascular calcification promotion
	UF profiling	Exposure to time-limited higher UF rate; limited evidence
	Isolated UF, followed by HD	Exposure to time-limited higher UF rate; potential decrement in clearance; limited evidence
	Hemodiafiltration	Limited availability; cost
	Improve venous tone (compression stockings)	Patient comfort
	Supine dialysis	Limited availability of beds for in-center HD

Améliorer la redistribution veineuse et la vasoconstriction artérielle



TH 10-2023

64

Prévention / Correction de l'HID



- **Limiter l'UF : limiter la PPID, augmenter temps x fréquence**
- Adapter l'UF au remplissage : **VSR, profils d'UF** (efficacité limitée)
- Réduire la vasodilatation inadaptée : **Cooling** (UFi, HDF)
- Augmenter le remplissage : **sodium (dangereux), albumine** (coûteux)
- Réduire la séquestration : **éviter les repas, bas de contention, lit** (contraignant)
- Adapter le dialysat : **plus de calcium, moins d'acétate**
- Limiter les vasodilatateurs : **antiHTA ; cinacalcet / etacalcitide**
- Vasoconstricteur : **midodrine** (potentiellement dangereux)



TH 10-2023

65

Poids sec et ultrafiltration, un équilibre difficile ...



- Le poids sec est une fenêtre thérapeutique étroite permettant d'éviter les complications aiguës ou chroniques de la déplétion volémique et de la surcharge hydrosodée
- Un débit d'UF élevé, dès 6 ml/min/h, est associé à un risque de mortalité accru
- Une plausabilité biologique forte supporte la relation entre une UF élevée et une ischémie-hypoperfusion des organes cibles (cœur, cerveau, foie, intestin, rein)
- La difficulté pratique est de trouver l'équilibre entre les risques potentiels hypovolémiques d'une UF élevée et les risques potentiels d'une surcharge volémique



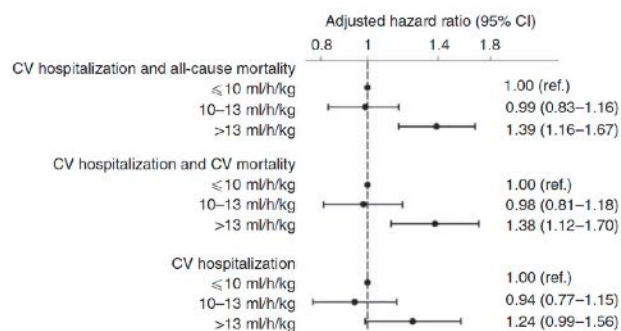
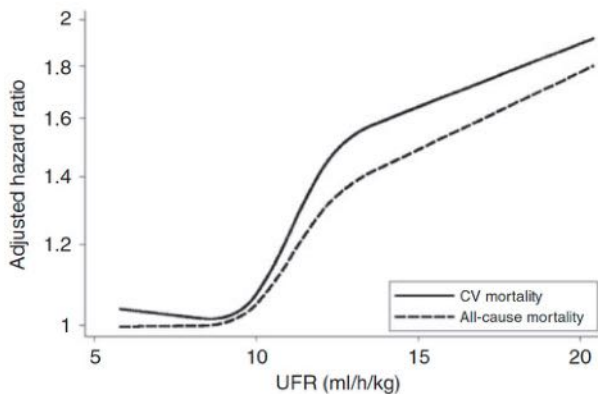
TH 10-2023

66

L'UF élevée augmente la morbi-mortalité en hémodialyse



HEMO study , n =1 846 pts



TH 10-2023

Flythe JE & al. Kidney Int 2011;79:250

67

L'UF élevée augmente la mortalité en HD *au prorata*



Cohorte US, n = 118 394 pts HD

Taux d'UF (ml/kg/h)	Mortalité toute cause HR ajusté (IC 95%)
< 6	1,00 (ref)
6 - 8	1,03 (1,00 – 1,07)
8 - 10	1,09 (1,06 – 1,12)
10 - 12	1,15 (1,12 – 1,19)
12 - 14	1,22 (1,16 – 1,27)
> 14	1,43 (1,39 – 1,48)

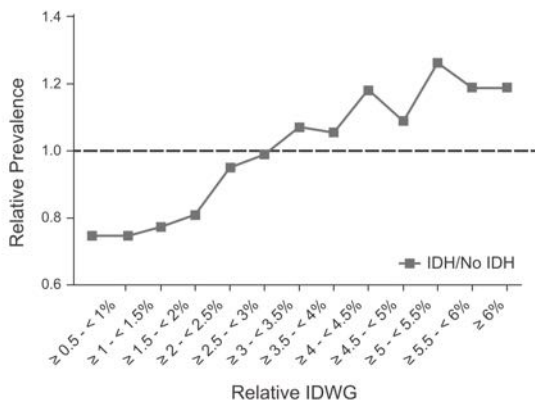


Assimon M, AJKD 2016

TH 10-2023

68

Prise de poids interdialytique et prévalence HID



- USRDS 2007-2008, n = 39 497 pts HD
- Incidence HID : 31% / 3 mois
- HID associée à mortalité toute cause, SCA, hosp pour ins. cardiaque, MACE, arythmies

Réduire la PPID pour limiter l'HID

- Limiter l'apport en Na
- **Dialyse isodiffusive** (résister à la tentation d'une dialyse hypertonique)

Stefansson BV, Cjasn 2014



TH 10-2023

69

Effets de l'HD fréquente sur l'HID : l'essai FHN

Frequent Hemodialysis Network (FHN) Daily Trials
(USA-Canada)

RCT HD x 6 (n 125) vs HD x 3/wk. (n 120)

C1

- Composite HRQOL
- 1^{re} Mortality & LFVM (CMRI)

C2

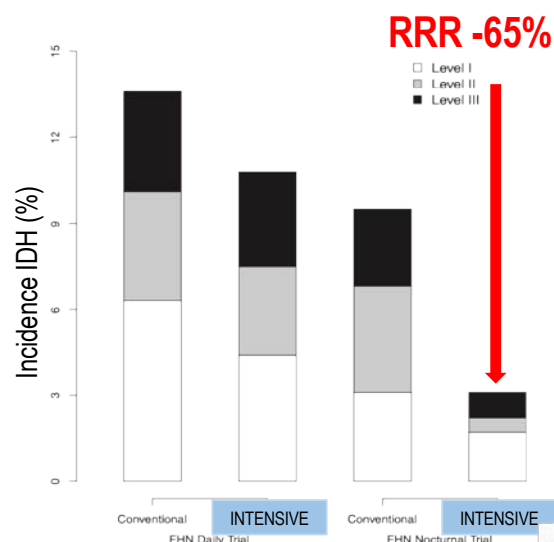
- HRQOL- Cardiac Structure/function
- HT-Nutrition-Anemia-MBD...

IDH Severity

Level I: lowering UFR ± lowering blood flow

Level II: administration of saline solution but not lowering UFR

Level III: administration of saline solution + lowering UFR

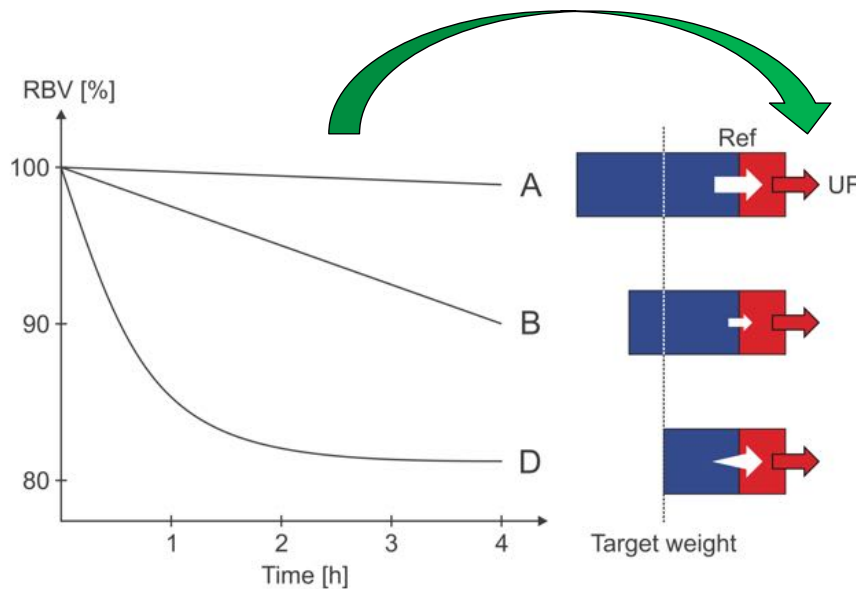


Kotanko P et al. Hemodial Int. 2015;19: 386



70

Contrôle de l'UF asservie au VSR (« biofeedback », Hemocontrol®, BVM®)



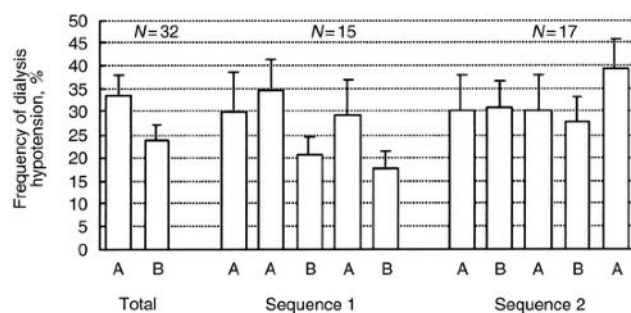
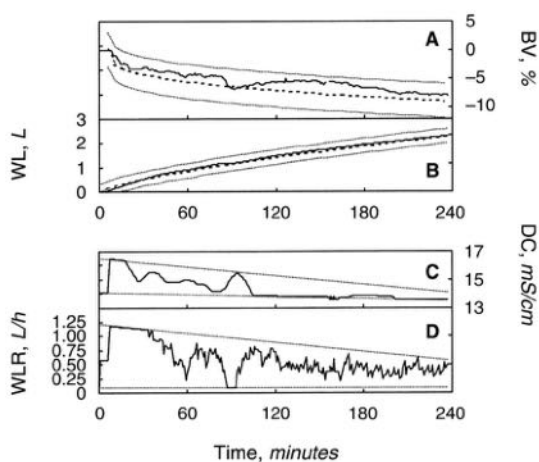
TH 10-2023

71

Essai crossover de prévention de l'HID par « biofeedback »

A = HD conventionnelle

B = HD avec rétrocontrôle VSR (Hemocontrol®)



Réduction de ~30% des épisodes d'HID

Santoro A, Kidney Int 2002



TH 10-2023

72

Le “biofeedback” du VSR réduit l’incidence de l’HD

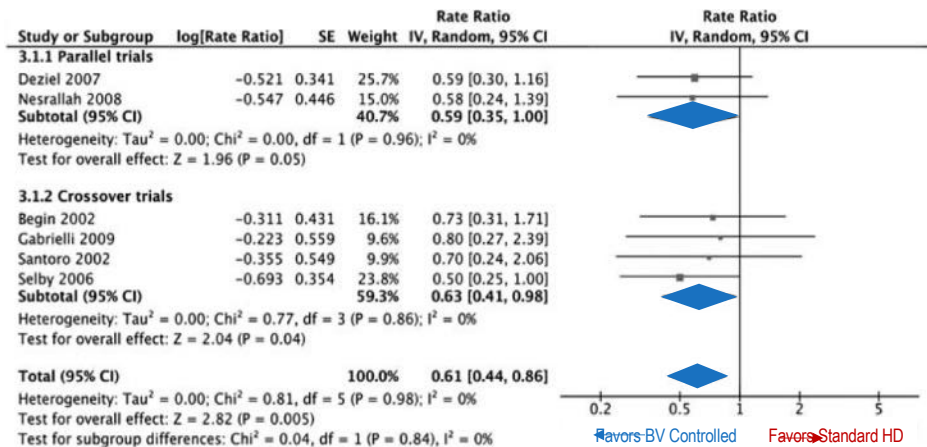


Systematic Review
Meta-Analysis

8 studies, 290 patients

Blood Volume Controlled
HD (UF/d[Na]
vs
Standard HD

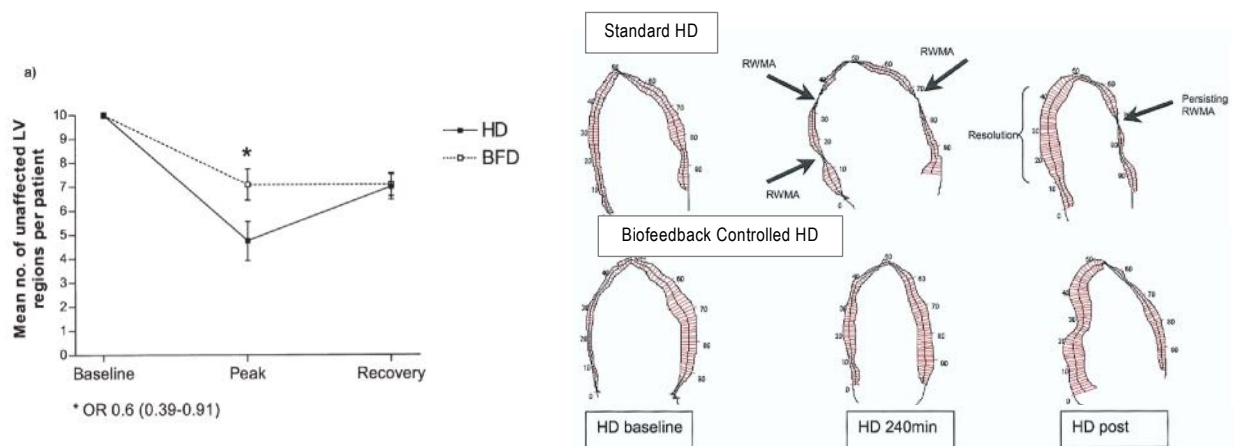
RR IDH ↓ 39%
[CI 14-56 %]



Nesrallah GE et al, Nephrol Dial Transplant. 2013;28:182

73

Le “biofeedback” du VSR réduit la sidération cardiaque (anomalies per-dialytiques de la cinétique VG)



HD, Conventional Hemodialysis
BFD, Biofeedback Controlled HDF

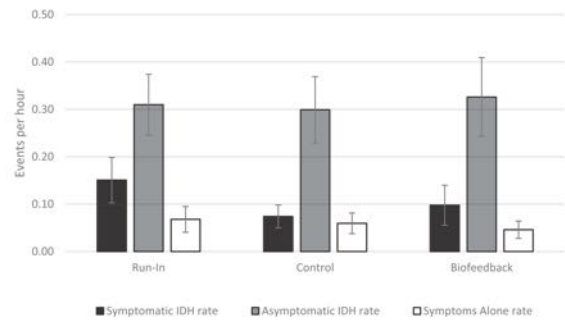
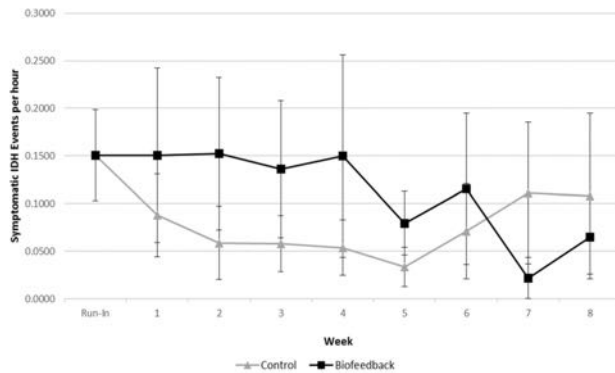
Selby N et al; Am J Kidney Dis 2006;47:830

74

Essai cross-over UF guidée par BVM vs HD conventionnelle sur la prévention des HID



n = 32 pts randomisés, 2 périodes de 8 semaines en crossover



Aucune différence d'incidence de l'HID, qq soit la définition



TH 10-2023

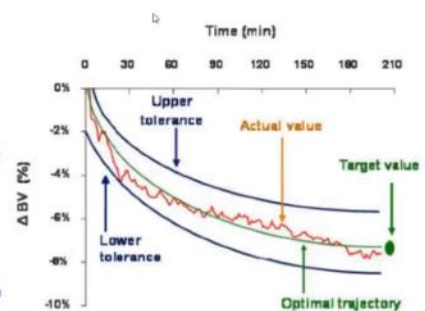
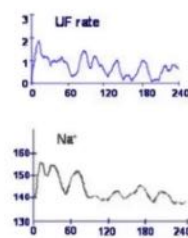
Leung KC, Cjasn 2017

75

Essai randomisé en HD : Mesure VSR (CritLine®) vs suivi standard (étude CLIMB)



Slope < 3% - Flat – Increase UF
Slope 3-5% - Monitor every 30 min
Slope 5-8% - Monitor every 10 min
Slope > 8% - Decrease UF



TH 10-2023

Reddan DR, Jasn 2005

76

Essai randomisé en HD : Mesure VSR (CritLine) vs suivi standard (étude CLIMB)



Table 3. RR for hospitalization (adjusted^a)

Hospitalization Type	RR		
	Estimate	95% CI	P Value
Non-access-related	1.61	1.15 to 2.25	0.01
cardiovascular	1.85	1.19 to 2.86	0.006
other	1.53	1.07 to 2.19	0.02
Access-related	1.52	1.02 to 2.28	0.04

^aAdjusted for dialysis site, race, gender, cause of ESRD (diabetes, hypertension, other), age, peripheral vascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cardiac disease.

Mortalité à 6 mois plus élevée dans le groupe Crit-Line vs groupe conventionnel (8,7% vs 3,3%, $p < 0,021$)



TH 10-2023

Reddan DR, Jasn 2005

77

Les promesses déçues du rétrocontrôle (VSR)



Un outil conceptuellement intéressant mais des essais cliniques négatifs !

« La régulation du volume intravasculaire en utilisant des changements relatifs du VSR peut être comparée à un thermostat contrôlant la variation de température plutôt que la température absolue de la pièce : la température résultante peut être n'importe quoi ! »



TH 10-2023

Hecking M, Cjasn 2017;12:1730

78

Prévention / Correction de l'HID



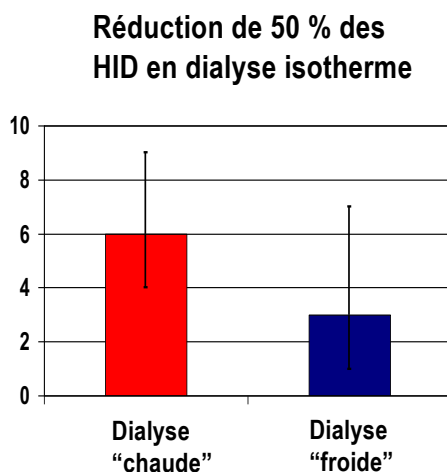
- Limiter l'UF : limiter la PPID, augmenter temps x fréquence
- Adapter l'UF au remplissage : **VSR, profils d'UF** (efficacité limitée)
- Réduire la vasodilatation inadaptée : **Cooling** (UFi, HDF)
- Augmenter le remplissage : **sodium (dangereux), albumine (coûteux)**
- Réduire la séquestration : **éviter les repas, bas de contention, lit** (contraignant)
- Adapter le dialysat : **plus de calcium, moins d'acétate**
- Limiter les vasodilatateurs : **antiHTA ; cinacalcet / etacalcitide**
- Vasoconstricteur : **midodrine** (potentiellement dangereux)



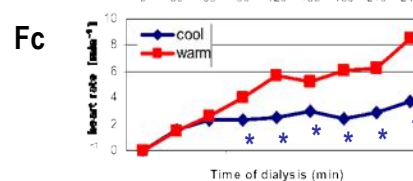
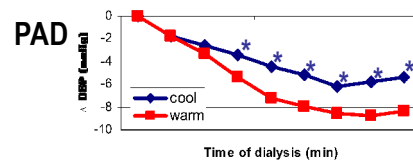
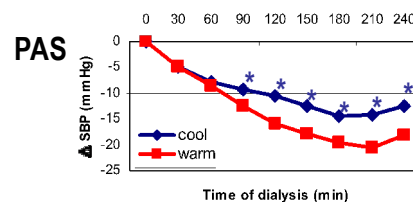
TH 10-2023

79

Essai randomisé européen : HD isotherme vs thermoneutre



Nombre médian de séances avec SH
(Wilcoxon, $p < 0,001$)



* $P < 0.05$



Maggiore, Hamedouché et al., AJKD 2002;40:280

TH 10-2023

80

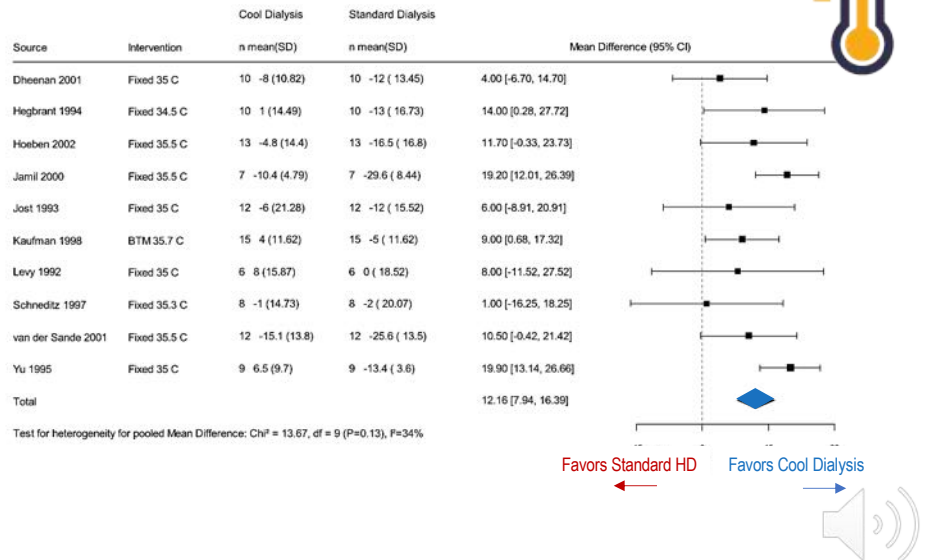
L'HD hypotherme augmente la PA d'environ 12 mmHg

Systematic Review Meta-Analysis

26 Studies
484 pts

Hypothermic (BTM)
vs
Standard HD

↗ MAP
12 mmHg
[CI 8-16mmHg]



Mustafa RA & al, Cjasn 2016;11:442

81

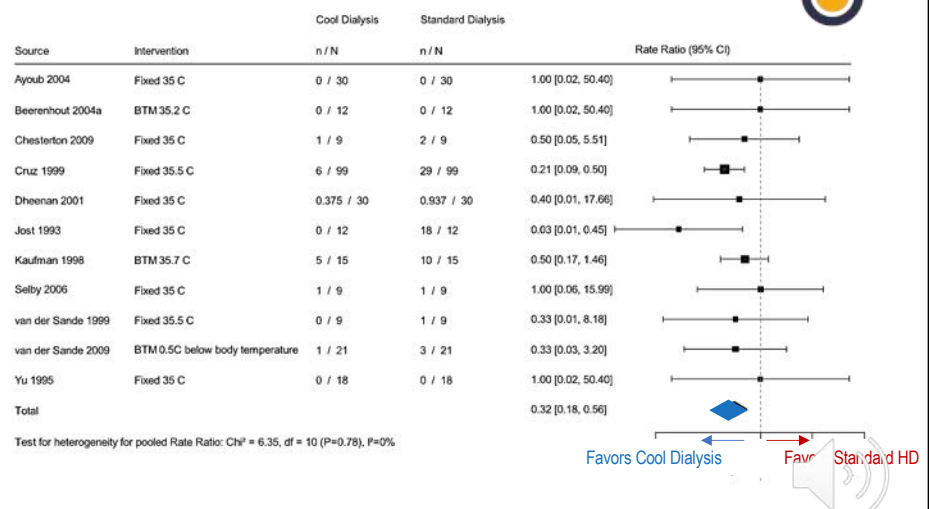
L'HD hypotherme réduit de -70% l'incidence de l'HID

Systematic Review Meta-Analysis

26 Studies
484 pts

Hypothermic (BTM)
Vs.
Standard HD

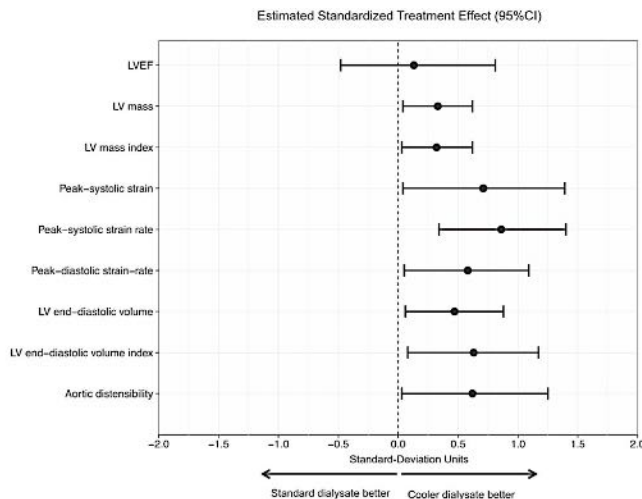
↘ IDH Rate 70%
[CI 49-89%]



Mustafa RA et al, Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11:442

82

L'HD hypotherme réduit la sidération cardiaque



- n = 73 randomisés
- IRM cardiaque
- Témoins : Temp 37 C
- Intervention : personnalisée – 0,5 C que Temp d'arrivée, plancher à 35 C



TH 10-2023

Odudu A & al, Cjasn 2015; 10: 1408

83

Etude randomisée « MY TEMP »



- Temp. fixe 36,5° vs MyTemp
- ERC pragmatique, en cluster, randomisation par centre
- Canada, 84 centres de dialyse, 15 413 patients HD, suivi médian 1,8 ans
- My Temp : température personnalisée –0,5 à –0,9° en dessous de la température pré-dialyse, minimum à 35°
- !!! pas de module BTM, mesure temp tympanique
- événements recueillis à partir BD administrative
- PA analysées < 2% des valeurs mesurées

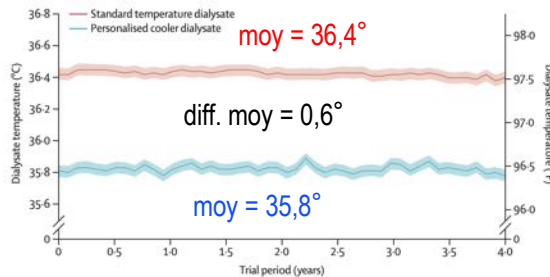
myTemp, Lancet 2022



TH 10-2023

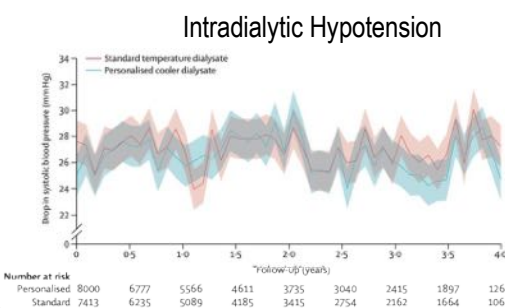
84

Etude randomisée « MY TEMP »



C1	Personnalisé (n = 8000)	Temp « standard » (n = 7413)	HR
C1 CV*	1711 (21,4%)	1658 (22,4%)	1,00
Mortalité toute cause	2962 (37,0%)	2848 (38,4%)	1,03

* combinaison mortalité CV + hospit pour SCA, AVC, ICC (= MACE 4 pts)



myTemp, Lancet 2022

TH 10-2023

85

Effet de la modalité de dialyse sur la stabilité hémodynamique



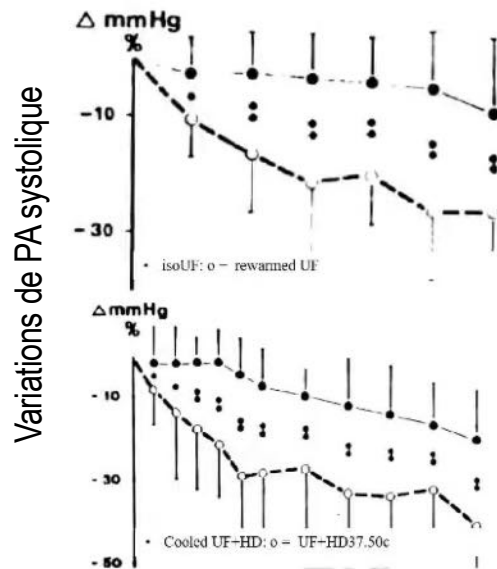
- L'ultrafiltration isolée (UFi) est, dans certaines études, associée à une réduction des HID
- Cet effet est en réalité mal documenté
- Ces bénéfices semblent liés aux variations de la balance thermique induites par cette technique
- **L'UFi n'est pas une solution viable à moyen-long terme, car elle réduit la durée d'épuration dialytique** (ou alors : 1h d'UFi suivie par 4h d'HD)



TH 10-2023

86

L'effet hémodynamique de l'UFI est température-dépendent



Ultrafiltration isolée

- « standard » à 33°
- « reheated » à 37,2°

HD avec UF

- « refroidie » 34,5°
- « standard » 37,5°



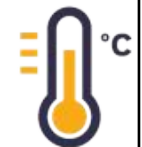
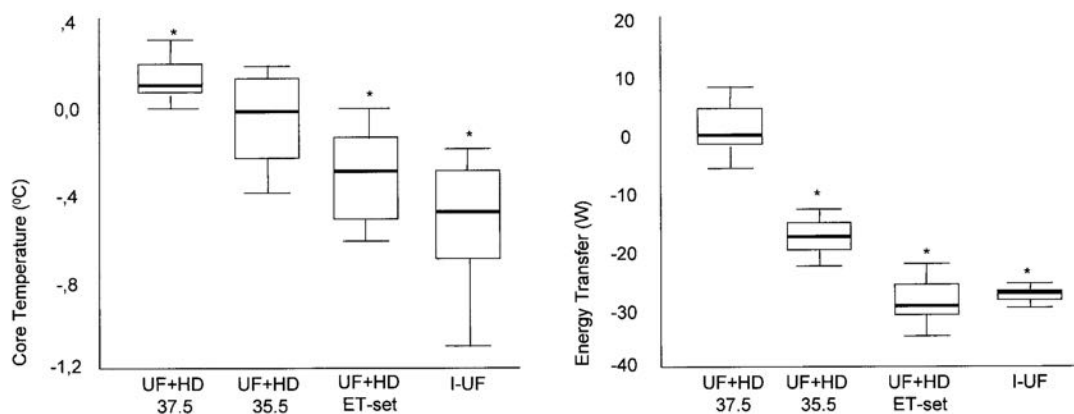
Maggiore Q, Proc. EDTA 1981



TH 10-2023

87

Les modifications thermiques sont le facteur principal de la différence de réponse vasculaire entre UFI et HD



TH 10-2023

Van der Sande FM, Jasn 2000

88

Prévention / Correction de l'HID



- Limiter l'UF : limiter la PPID, augmenter temps x fréquence
- Adapter l'UF au remplissage : **VSR, profils d'UF** (efficacité limitée)
- Réduire la vasodilatation inadaptée : **Cooling** (UFi, HDF)
- Augmenter le remplissage : **sodium (dangereux), albumine (coûteux)**
- Réduire la séquestration : **éviter les repas, bas de contention, lit** (contraignant)
- Adapter le dialysat : **plus de calcium, moins d'acétate**
- Limiter les vasodilatateurs : **anti-HTA ; cinacalcet / etelcalcetide**
- Vasoconstricteur : **midodrine** (potentiellement dangereux)



TH 10-2023

89

Essais évaluant l'albumine IV pour la prévention des HID



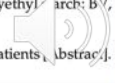
Summary of trials assessing intravenous albumin for intradialytic hypotension

Author [Year]	Study Design ^a	Study Size	Population	Intervention	Main Results	Study Conclusions
Macedo <i>et al.</i> [2011] (49)	Randomized, crossover	n=65 (249 HD sessions)	Inpatients (maintenance HD or for AKI) with serum albumin <30 g/L	25% albumin (100 ml) versus NS (100 ml) prior to start of HD session	Albumin resulted in significantly less IDH (defined according to SBP decrease ≥ 30 or ≥ 20 mm Hg or nadir SBP <90 mm Hg)	Pretreatment with 25% albumin resulted in less frequent IDH
Rostoker <i>et al.</i> [2011] (49)	Randomized, single-blind, crossover study	n=10 (HD sessions not specified)	Outpatients on maintenance HD "prone to IDH"	20% albumin (200 ml) versus 4% gelatin (200 ml) given throughout HD	Fewer episodes of SBP <100 mm Hg in six patients (60%) with albumin	20% albumin improved hemodynamic parameters
Knoll <i>et al.</i> [2004] (48)	Randomized, blinded, crossover study	n=45 (135 HD sessions)	Outpatients on maintenance HD	5% albumin (250 ml) versus NS (250-ml) boluses (up to 3 $\times$ per session) for symptomatic IDH	No significant differences in primary outcome (percentage of target UF achieved) or other hemodynamic measures	5% albumin was not superior to NS for treatment of symptomatic IDH
van der Sande <i>et al.</i> [2000] (50)	Randomized, nonblinded, crossover study	n=9 (27 HD sessions)	Outpatients on maintenance HD with recurrent IDH and CHF	20% albumin (100 ml) versus 3% saline (33 ml) versus 10% HES (100 ml) for BP drop	20% albumin (and HES) sessions: lower drop in BV and lower drop in end treatment SBP versus 3% saline	20% albumin was superior to 3% saline for preventing IDH
van der Sande <i>et al.</i> [1999] (51)	Randomized, nonblinded, crossover study	n=10 (30 HD sessions)	Outpatients on maintenance HD; CHF excluded	20% albumin (100 ml) versus NS (100 ml) versus 10% HES (100 ml) for 10% BV decline	Albumin and HES both maintained a significantly smaller change in BV than NS ($P=0.05$). No significant differences in SBP	20% albumin was superior to NS for preserving BV during HD
Jardin <i>et al.</i> [1982] (47)	Nonblinded, crossover study	n=8 (53 HD sessions)	Inpatients with sepsis and anuric AKI	HD circuit primed with either 300 ml 17.5% albumin or 300 ml NS	Albumin sessions: more UF achieved and higher MAP during treatment versus NS	Priming HD circuit with 17.5% albumin limited IDH, facilitated ultrafiltration

n, number of patients; HD, hemodialysis; NS, normal saline; IDH, intradialytic hypotension; SBP, systolic BP; UF, ultrafiltration; CHF, congestive heart failure; HES, hydroxyethyl starch; BV, blood volume; MAP, mean arterial pressure.

^aAll single-center studies.

^bMacedo E, Karl BE, Jacinto LD, Lee E, Mehta RL: A randomized controlled trial of albumin versus saline for the prevention of intradialytic hypotension in hypoalbuminemic patients. *Abstrac*. J Am Soc Nephrol, 29: 97, 2018



TH 10-2023

90

Albumine IV pour la prévention des HID

Essai randomisé en crossover (n= 65 ; 249 sessions)

Pts hospitalisés, Alb < 30 g/l

Albumine 25% (100 ml) vs SS 9‰ (100 ml) en début de séance

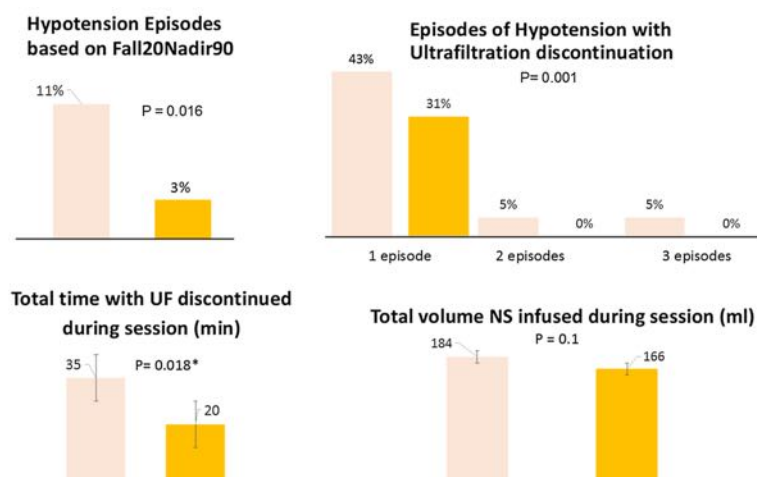


Fig. 2 Frequency of complication associated with intradialytic hypotension in albumin and 0.9% sodium chloride sessions. Data are n (%), or mean (SD). SBP systolic blood pressure, UF ultrafiltration, NS normal saline (0.9% sodium chloride). p values are based on GEE analysis

TH 10-2023

Macedo, Crit Care 2021

91

Intravenous Albumin for Mitigating Hypotension and Augmenting Ultrafiltration during Kidney Replacement Therapy

Nicole Hryciw,¹ Michael Joannidis,² Swapnil Hiremath,³ Jeannie Callum,^{4,5} and Edward G. Clark³

Abstract

Among its many functions, owing to its oversized effect on colloid oncotic pressure, intravascular albumin helps preserve the effective circulatory volume. Hypoalbuminemia is common in hospitalized patients and is found especially frequently in patients who require KRT either for AKI or as maintenance hemodialysis. In such patients, hypoalbuminemia is strongly associated with morbidity, intradialytic hypotension, and mortality. Intravenous albumin may be administered in an effort to prevent or treat hypotension or to augment fluid removal, but this practice is controversial. Theoretically, intravenous albumin administration might prevent or treat hypotension by promoting plasma refilling in response to ultrafiltration. However, **clinical trials have demonstrated that albumin administration is not nearly as effective a volume expander as might be assumed according to its oncotic properties.** Although intravenous albumin is generally considered to be safe, it is also very expensive. In addition, there are potential risks to using it to prevent or treat intradialytic hypotension. Some recent studies have suggested that **hyperoncotic albumin solutions may precipitate or worsen AKI in patients with sepsis or shock;** however, the overall evidence supporting this effect is weak. In this review, we explore the theoretical benefits and risks of using intravenous albumin to mitigate intradialytic hypotension and/or enhance ultrafiltration and summarize the current evidence relating to this practice. This includes studies relevant to its use in patients on maintenance hemodialysis and critically ill patients with AKI who require KRT in the intensive care unit. **Despite evidence of its frequent use and high costs, at present, there are minimal data that support the routine use of intravenous albumin during KRT.** As such, adequately powered trials to evaluate the efficacy of intravenous albumin in this setting are clearly needed.

TH 10-21

CJASN 16: 820–828, 2021. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.09670620>

92

Prévention / Correction de l'HID



- **Limiter l'UF : limiter la PPID, augmenter temps x fréquence**
- Adapter l'UF au remplissage : **VSR, profils d'UF** (efficacité limitée)
- Réduire la vasodilatation inadaptée : **Cooling** (UFi, HDF)
- Augmenter le remplissage : **sodium (dangereux), albumine** (coûteux)
- Réduire la séquestration : **éviter les repas, bas de contention, lit** (contraignant)
- Adapter le dialysat : **plus de calcium, moins d'acétate**
- Limiter les vasodilatateurs : **antiHTA ; cinacalcet / etacalcitide**
- Vasoconstricteur : **midodrine** (potentiellement dangereux)



TH 10-2023

93

Pharmacologie de la midodrine



- **Agoniste alpha1-adrénergique oral**, utilisé pendant des décennies dans le traitement de l'hypotension orthostatique
- Rapidement et presque complètement absorbé par l'intestin
- Prodrogue transformée rapidement en métabolite actif, la desglymidodrine, dont le pic plasmatique survient 1–1,5 heures après l'ingestion.
- La desglymidodrine est excrétée principalement par le rein : la demi-vie de 3 heures en fonction rénale normale augmente jusqu'à 9–10 heures en insuffisance rénale terminale.
- midodrine et desglymidodrine sont des petite molécules faiblement liées aux protéines, donc dialysables : la **demi-vie en dialyse est d'environ 2 heures**
- L'effet tensionnel résulte d'une vasoconstriction artérielle et veineuse, d'où **augmentation de la résistance vasculaire périphérique, du retour veineux y compris splanchnique, de la précharge et du débit cardiaque**



TH 10-2023

House AA, Kidney 360, 2023

94

Méta-analyse de l'effet tensionnel de la midodrine en HD

9 études, 101 pts, méthodologie médiocre



Table 2. Summary of pooled results

Outcome	No. of studies	No. of subjects	Control mean (range)	Midodrine mean (range)
Pre SBP (mmHg)	5	56	123.2 (73.0–135.2)	128.1 (90.5–138.7)
Pre DBP (mmHg)	5	56	68.1 (44.0–76.2)	72.4 (55.4–81.4)
Post SBP (mmHg)	8	101	103.1 (64.9–116.5)	115.5 (81.5–129.9)
Post DBP (mmHg)	8	101	52.5 (32.6–66.8)	58.9 (50.2–72.5)
Delta SBP ^a (mmHg)	6	66	20.0 (8.1–26.3)	14.2 (7.4–19.3)
Delta DBP (mmHg)	6	66	9.5 (6.8–11.4)	6.9 (3.5–8.9)
Nadir SBP (mmHg)	6	79	91.5 (68.7–101.9)	104.8 (84.7–115.4)
Nadir DBP (mmHg)	6	79	52.5 (42.8–57.6)	58.4 (52.7–62.6)

SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure.
^aDelta = pre-dialysis minus post-dialysis measurement.

Table 3. Fixed effects model comparing midodrine with control

Outcome	Mean difference (mmHg)	95% CI	P-value
Post SBP	12.4	7.1–17.7	< 0.0001
Post DBP	7.3	3.7–10.9	0.0001
Nadir SBP	13.3	8.6–18.0	< 0.0001
Nadir DBP	5.9	2.7–9.1	0.0004

SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure.

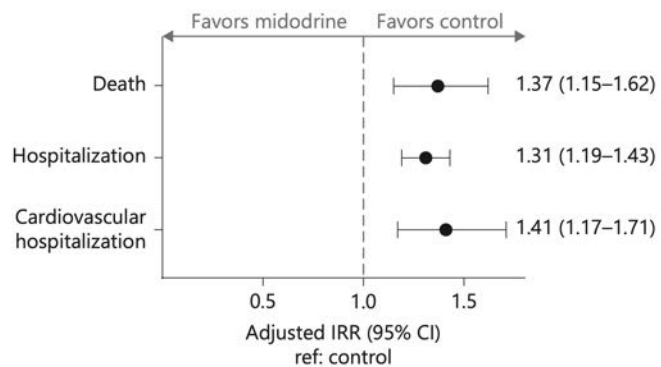
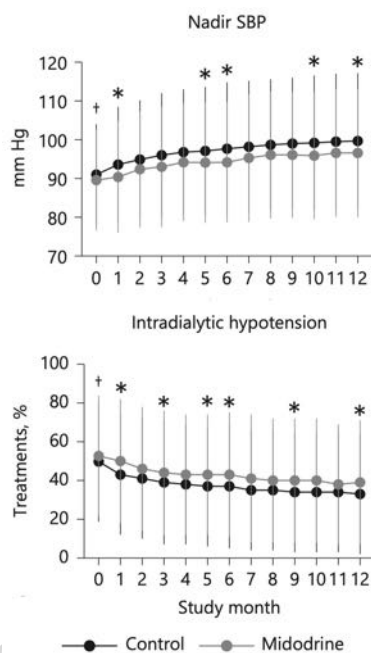


TH 10-2023

Prakash S, NDT 2004

95

Signal de sécurité pour la midodrine dans l'HD



Probable biais d'indication



TH 10-2023

Brunelli SM, Am J Nephrol 2018

96

Recommandations KDIGO – Midodrine



Table 3 | Medication classes for blood pressure management in dialysis

Medication class	Evidence for use
Hypotension	
Midodrine	- Meta-analysis: Nadir SBP improved by an average of 13 mm Hg (95% CI: 9–18 mm Hg, $P < 0.0001$), and 6 of the 10 studies reported an improvement in symptoms associated with intradialytic hypotension with use of midodrine vs. control.⁶⁴ Included studies were all of short duration and had small sample sizes (6–21 patients), and none examined clinical endpoints such as death or cardiovascular events. - Observational: Matched midodrine users to non-users (including matching by mean peridialytic BP level) found that midodrine use was associated with significantly higher risks of cardiovascular events, all-cause hospitalization, and mortality.⁶⁵

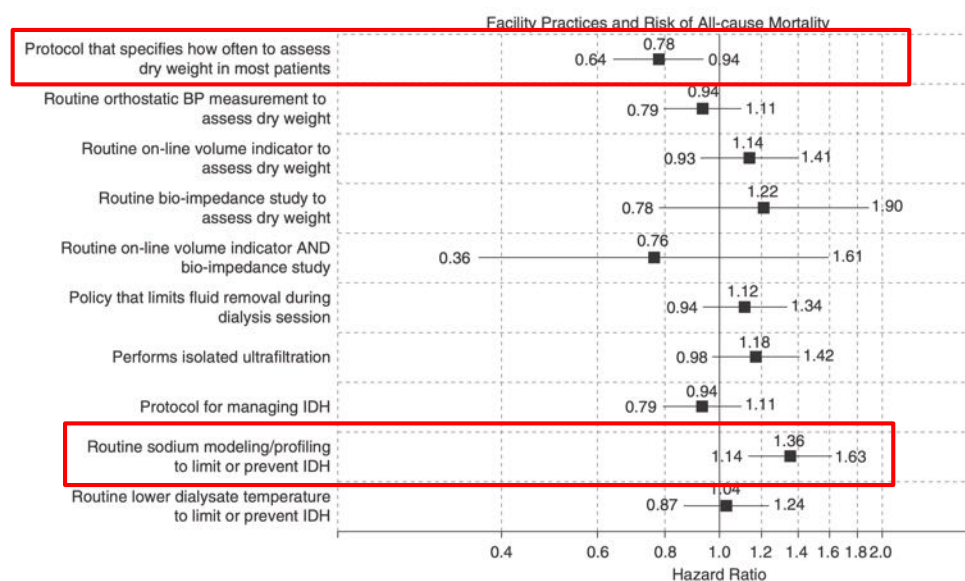


TH 10-2023

KDIGO, Flythe JE, *Kidney Int* 2020;97:861

97

Les pratiques des centres pour gérer la volémie et l'HID sont associées à la mortalité (DOPPS, 10 250 pts, 273 centres, 12 pays)



Dasgupta I, *Cjasn* 2019



TH 10-2023

98

Prévention de l'HID



- Ce qui marche ...
 - **Evaluation fréquente du poids sec**
 - **Réduction de la prise de poids ID (dialyse isodiffusive)**
 - **Alonger la durée de séance ou la fréquence**
 - **Réduire la température du dialysat**
- Interventions avec des bénéfices mal prouvés ...
 - Rétrocontrôle VSR
 - Profils de sodium (potentiellement dangereux)
 - Albumine (coût)
 - Midodrine (potentiellement dangereux)



TH 10-2023

99

Agenda



- Généralités et contexte
- Conséquences de l'hypotension per-dialytique
- Définition(s) de l'hypotension per-dialytique
- Mécanismes
- Mesures préventives / correctrices
- Outils prédictifs



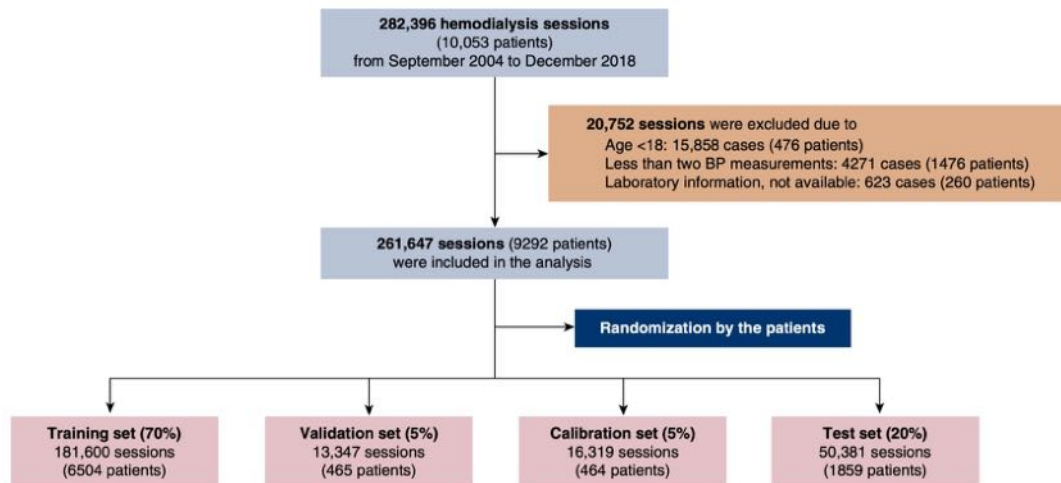
TH 10-2023

100

Prédiction de l'HID (nadir PAS < 90 mmHg <1 h) par deep learning



Prédiction pré-traitement (a priori)



TH 10-2023

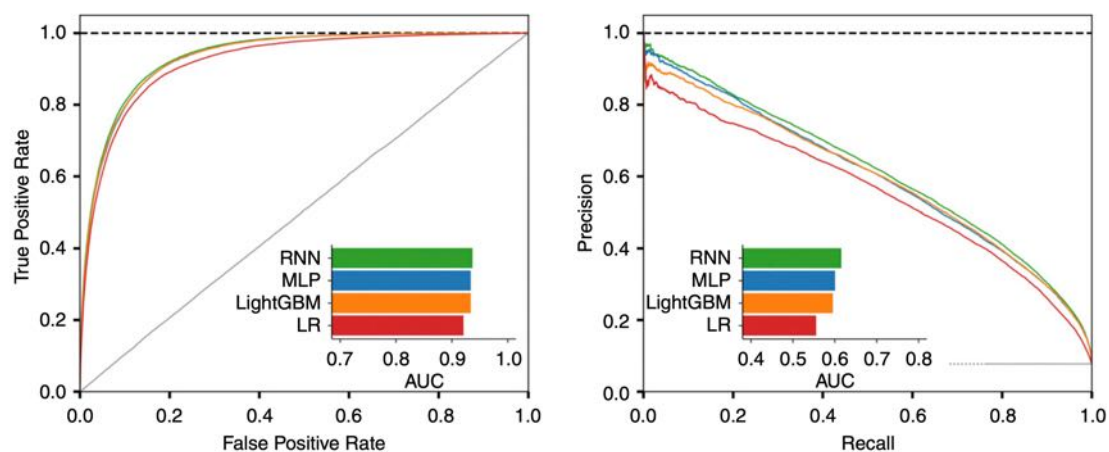
Lee H, Cjasn 2021;16:396

101

Prédiction de l'HID (nadir PAS < 90 mmHg <1 h) par deep learning



Prédiction pré-traitement (a priori)



TH 10-2023

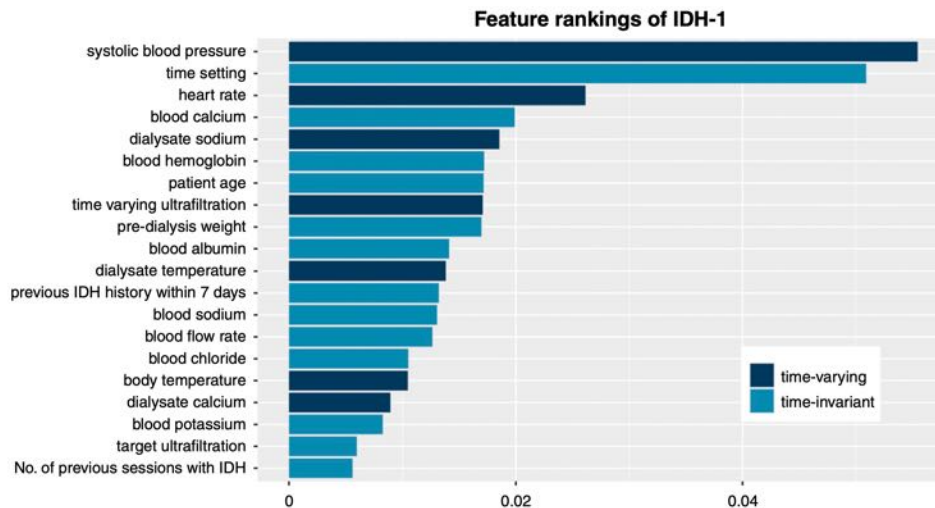
Lee H, Cjasn 2021;16:396

102

Prédicteurs du modèle (nadir PAS <90 mmHg <1h)



Prédiction pré-traitement (a priori)



TH 10-2023

Lee H, Cjasn 2021;16:396

103

Modèle prédictif en temps réel



- Modèle de « machine learning » (XGBoost) développé par le RRI
- Prédit l'HID de pts HD en centre **15 à 75 minutes à l'avance**
- Données récupérées à partir du dossier électronique patient et des données séance
- Données envoyées en temps réel au modèle XGBoost sur le cloud
- Pour le développement du modèle XGBoost, les sessions ont été séparées aléatoirement en session d'entraînement (80%) et d'évaluation (20%)
- L'AUC a été utilisée pour quantifier la performance du modèle



TH 10-2023

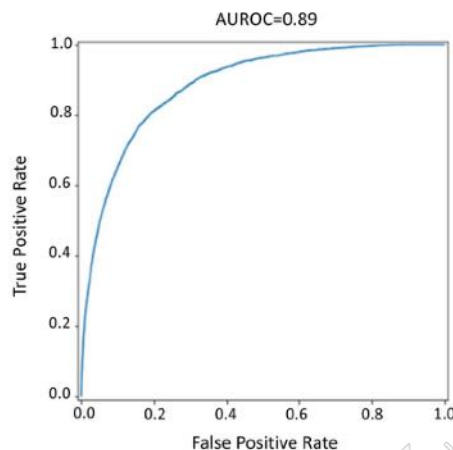
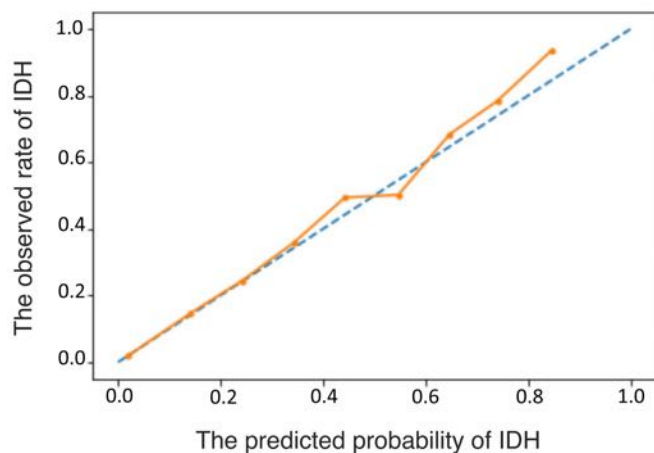
Zhang H, NDT 2023

104

Prédiction de l'HID 15-75 minutes à l'avance – Modèle XGBoost



393 pts, 42 656 sessions
HID = nadir PAS < 90 mmHg



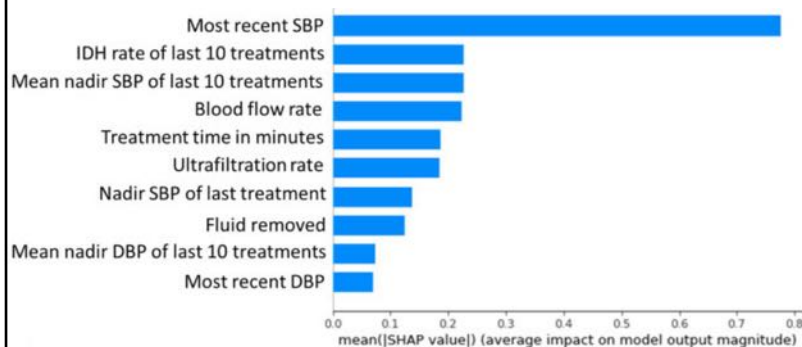
TH 10-2023



Zhang H, NDT 2023

105

10 top prédicteurs d'HID dans le modèle « machine learning »



Results

Top 5 predictors:

- Most recent SBP
- IDH rate of last 10 treatments
- Mean nadir SBP of last 10 treatments
- Blood flow rate
- Treatment time in minutes

IDH in 16.2%
of patients



L'identification des facteurs prédicteurs pourrait aider à ajuster la prescription du traitement et réduire l'HID

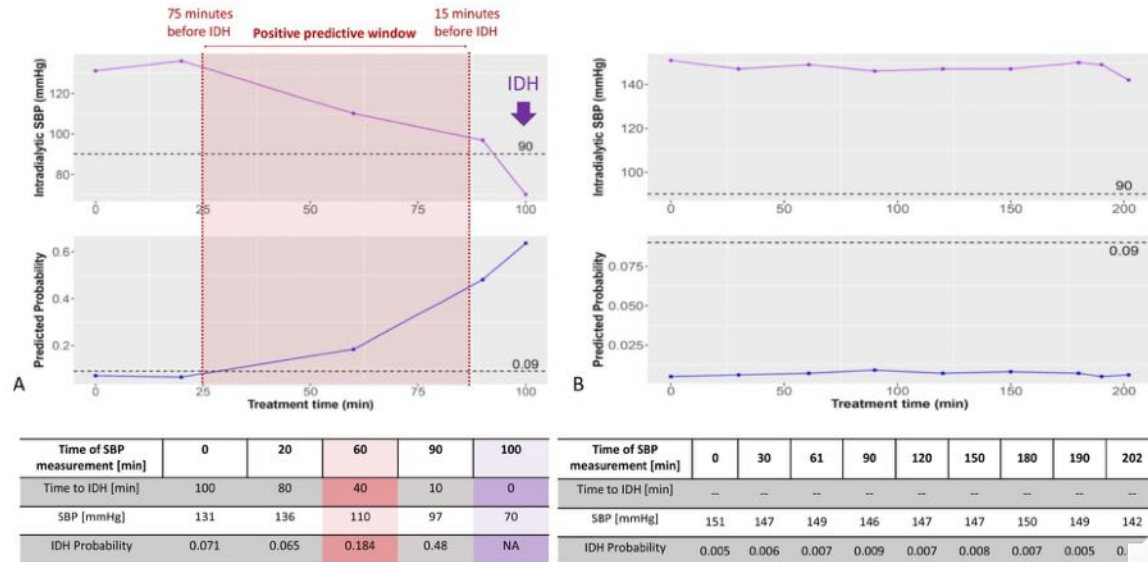


TH 10-2023

Zhang H, NDT 2023

106

2 exemples de pts avec HID (A) et sans HID (B)



TH 10-2023

107

Conclusion



- L'HID survient dans **10-15%** des sessions (selon la définition)
- Le **nadir de PAS < 90 mmHg** est le plus fortement associé à la mortalité
- L'association à la mortalité est à la fois causale (hypoperfusion des organes) et lié au terrain sous-jacent (comorbidités)
- La physiopathologie est multifactorielle, et liée à une combinaison de **baisse du volume plasmatique (UF)**, d'une **résistance vasculaire inadaptée**, et d'une **contractilité myocardique insuffisante**, avec une large variation inter-individuelle



TH 10-2023

108

Conclusion 2



- En raison de la nature intermittente de l'HD, l'HID n'est probablement pas complètement évitable, mais son incidence peut être réduite par la **limitation de la PPID, l'évaluation fréquente du poids sec, et l'ajustement de la température du dialysat**, voire du calcium dialysat
- Les interventions doivent être testées à l'échelle individuelle, sous la forme d'essais empiriques de courte durée
- Aucune intervention randomisée n'a, jusqu'à présent, démontré un bénéfice sur la survie, ce qui souligne le rôle du terrain sous-jacent



TH 10-2023

109

TH 10-2023

110