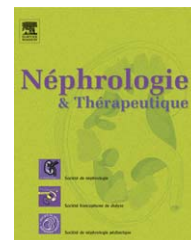




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE / MISE AU POINT

Nouveautés techniques en hémodialyse

Technical advances in haemodialysis

Lucile Mercadal ^{a,*}, Thierry Petitclerc ^b

^a Service de néphrologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^b AURA Paris, 26, rue des Peupliers, 75013 Paris, France

Reçu le 28 mai 2008 ; accepté le 17 juillet 2008

MOTS CLÉS

Dialyse ;
Biofiltration ;
Hémofiltration

KEYWORDS

Dialysis;
Biofiltration;
Haemofiltration

Résumé Des nouveautés techniques ont amélioré le pronostic des patients hémodialisés. Les membranes à haute perméabilité et le bain au bicarbonate font partie des progrès techniques des précédentes décades. Des innovations développées actuellement, lesquelles apporteront des résultats cliniques patents ? La biofiltration sans acétate, les systèmes de rétrocontrôle, l'amélioration des techniques d'hémodiafiltration et les techniques avec adsorption pourraient en faire partie.

© 2008 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Summary Survival improvement of our haemodialysis patients is partly due to technologic improvement of the dialysis therapy. High permeability membranes and bicarbonate dialysate were the most relevant of past decades. What are the present technologic innovations that will provide clinical benefit? Acetate biofiltration, biofeedback systems, better haemodiafiltration techniques and techniques with adsorption could be part of them.

© 2008 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Les années 1990 ont été marquées par l'arrivée des membranes à haute perméabilité, dont on mesure à présent l'impact sur la morbidité–mortalité, par l'amélioration des maîtres d'ultrafiltration (UF) et par l'utilisation des bains au bicarbonate. Quels seront les progrès techniques qui marqueront les années 2000 ? Les techniques convectives, avec un gain démontré en mortalité dans DOPPS pour l'hémodiafiltration (HDF) à haut volume, la dialyse sans acétate et

les systèmes de rétrocontrôle nous semblent faire partie de ces progrès marquants.

Acetate free biofiltration (AFB) et AFB à potassium variable

La fréquence des troubles du rythme dans la population de patients hémodialisés chroniques a été très diversement appréciée dans la littérature, de 17 à 76 % dans les études rétrospectives des années 1980. Dans une étude prospective, 2 % des patients hémodialisés en mode bicarbonate avaient

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : lucile.mercadal@psl.aphp.fr (L. Mercadal).

un doublement du nombre d'extrasystoles ventriculaires (ESV) pendant la dialyse (42 sur 2207 patients) [1]. Les facteurs arythmogènes de la population hémodialysée sont comparables à ceux de la population générale : l'existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) ou d'une cardiopathie quels que soient sa nature, l'âge et l'hypertension artérielle [2,3]. D'autres facteurs sont plus spécifiques aux dialysés :

- la neuropathie végétative urémique ;
- l'hyperparathyroïdie ;
- les modifications ioniques et humorales per dialytiques.

La déplétion per dialytique de potassium est pressentie comme un facteur arythmogène majeur pendant la séance. Une des méthodes simples pour diminuer les ESV per dialytiques est d'augmenter la teneur en potassium des bains de dialyse sous réserve que les variations interdialytiques de kaliémie le permettent [4]. La charge en potassium entre les séances nécessite alors souvent le recours à l'utilisation des résines échangeuses de cations, plus ou moins bien tolérées.

Une équipe italienne a proposé un profil de potassium décroissant dans le dialysat visant à maintenir constant le gradient dialysat-sang et à réduire la pente de décroissance initiale de la kaliémie [1]. Ce mode permettait de réduire les ESV per- et postséances de 36 % pour les ESV simples et 32 % pour les ESV en doublets. La kaliémie pré dialyse restait identique entre le potassium variable et le mode conventionnel, suggérant une épuration comparable.

Un profil de potassium a été adapté à l'AFB [5]. L'AFB a pour avantage de ne pas avoir recours à l'acétate dans le bain de dialyse. Un acide est nécessaire dans le bain de dialyse pour maintenir en solution le calcium et le bicarbonate. En AFB, le bicarbonate est injecté en postdilution et cette séparation du calcium et du bicarbonate permet de ne pas employer d'acide acétique. L'AFB permet d'améliorer la tolérance hémodynamique. En mode potassium variable, la décroissance de la kaliémie est ralentie en début de séance. La chute est de 1 mEq/L durant les 30 premières minutes en mode potassium constant contre 1 mEq/L sur la première heure en potassium variable. Sur l'ensemble de la séance, le transfert de la masse de potassium était comparable entre les deux traitements. Le nombre d'ESV était non significativement réduit pendant la séance en potassium variable sauf chez les patients ayant une fréquence élevée d'ESV. En utilisant la même technique, une étude multicentrique récente menée sur 30 patients à risque arythmogène élevé a montré une diminution des ESV à distance de la séance, diminution maximale et significative à la 14^e heure post dialyse [6]. Les ESV sont alors 3,9 fois moins fréquentes dans le mode potassium variable.

La mise en route d'un tel traitement se justifie chez les patients à risque arythmogène élevé pendant les séances et qui ne peuvent bénéficier d'un bain à 3 mEq/L en raison d'hyperkaliémie interdialyse. Cette technique combine les avantages de l'AFB et du potassium variable. Dans l'étude multicentrique européenne, l'AFB améliore la survie cardiovasculaire chez les patients en hypertension artérielle modérée. Une analyse récente démontre une diminution marquée de mortalité chez les patients ayant présenté un événement cardiovasculaire pendant l'étude [7].

HDF en ligne

La convection permet d'augmenter les clairances des moyennes molécules mais si elle est utilisée seule elle reste moins efficace pour l'épuration des petites molécules. L'HDF permet d'allier l'efficacité d'épuration de la diffusion pour les petites molécules et de la convection pour les moyennes molécules. La postdilution, en respectant le gradient diffusif, est plus efficace que la prédilution et cela malgré un débit de réinjection qui est limité par l'hémoconcentration.

La postdilution est techniquement plus difficile à réaliser du fait de l'hémoconcentration induite dans le dialyseur. Cette hémoconcentration peut induire une coagulation ou un colmatage accélérés des fibres puis une augmentation de la pression transmembranaire (PTM) pouvant aboutir à l'arrêt prématuré de la séance. Le mode historique de prescription faisait appel à un volume donné de réinjection. Ce mode reste le plus souvent applicable en prédilution avec un volume de 30 à 40 L pour une séance de quatre heures. La fraction filtrée en postdilution est de l'ordre de 50 % du débit d'eau plasmatisé, lui-même dépendant de l'hématocrite et de la protidémie. Dans le cas d'une protidémie et d'un hématocrite élevées, les possibilités d'UF peuvent être considérablement abaissées. À un débit sanguin donné, la PTM augmente exponentiellement avec la fraction filtrée et le coefficient de la pente dépend de la perméabilité hydraulique de la membrane [8]. Au-dessus d'un certain niveau de PTM, le système devient instable et de minimes variations de débit sanguin, de viscosité sanguine ou de pression veineuse créent des pics de PTM pouvant engendrer des modifications irréversibles du dialyseur, même si les conditions initiales sont restaurées.

Des modes de contrôle de la PTM ont été développés permettant de gérer la réinjection à PTM constante. Ces modes permettent d'améliorer l'efficacité des séances, de diminuer les alarmes de pression et les arrêts prématurés de séance. Il est développé sous le nom d'Autosub[®] chez Fresenius et d'Ultracontrol[®] chez Gambro. L'Autosub[®] permet de plus de gérer une réinjection en double mode pré- et postdilution [9]. Le moniteur profite d'une membrane « neuve » en début de séance pour favoriser le mode postdilution puis au fur et à mesure du colmatage des fibres favorise le mode prédilution, le tout à PTM constante [10]. La combinaison des deux modes améliore l'efficacité. Enfin, en mode PTM profil, la membrane est mise en charge progressivement avec une PTM cible atteinte en 30 minutes. Cette mise en charge progressive permet de diminuer les pertes protéiques, habituellement maximales pendant les 30 premières minutes de la séance et d'améliorer les performances d'épuration, probablement en permettant de ralentir la vitesse de formation du gâteau protéique sur la surface membranaire.

Mid-dilution

La *mid-dilution* utilise un dialyseur ayant une configuration de fibres très particulière permettant de réaliser de l'HDF mélangeant les modes pré- et postdilution sans gestion divisée de la réinjection par le moniteur. Les fibres sont rangées en deux régions permettant au sang de circuler en aller-retour au sein du dialyseur avec une entrée et une sortie du

sang sur la même extrémité du dialyseur. Initialement la région périphérique permettait l'entrée du sang et la région centrale le retour du sang. Plusieurs configurations ont été testées [11]. La configuration appelée *reverse mid-dilution* avec entrée du sang dans le cylindre central semble permettre d'obtenir des conditions rhéologiques meilleures et permet de diminuer les pertes d'albumine [12]. Le dialysat circule de façon habituelle avec une entrée en extrémité opposée de l'entrée sang et une sortie sur l'extrémité de l'entrée sang. La réinjection d'HDF a lieu quant à elle à l'extrémité opposée de l'entrée sang et circule vers l'extrémité opposée. Le sang entrant dans le dialyseur subit donc en premier lieu un phénomène de postdilution. Au retour dans le faisceau périphérique, le sang est dilué par la réinjection et la convection a donc lieu en mode prédilution.

Comparée à la postdilution, la *mid-dilution* permet de fournir des clairances de petites molécules légèrement plus basses de 3 à 6 %, diminution expliquée par la part de prédilution. Les clairances de moyennes molécules sont, en revanche, majorées de 20 % environ permettant d'enregistrer des clairances de bêta-2-microglobuline atteintes par aucun autre système de dialyse, de l'ordre de 220 mL/min [13,14].

Hémodiafiltration avec régénération du dialysat (HFR)

L'idée innovante développée dans l'HFR est d'utiliser des cartouches d'adsorption sur un ultrafiltrat plasmatique. Le dialyseur *paired filtration dialysis* est composé de deux filtres montés en série, le premier sans circulation de dialysat permettant de générer de l'ultrafiltrat et le second dédié à la diffusion avec circulation de dialysat. L'ultrafiltrat généré par le premier hémofiltre passe secondairement sur une cartouche adsorbante composée de résine macroporeuse ayant une surface de contact élevée. L'ultrafiltrat s'écoulant à faible vitesse à travers la cartouche crée une situation idéale pour favoriser l'adsorption. L'ultrafiltrat ainsi traité est réinjecté avant le second dialyseur. Le générateur gère le débit d'ultrafiltrat avec pour objectif une fraction de filtration entre 20 et 25 %. Cela est obtenu grâce à des mesures de pression sur le circuit sang et le circuit de la cartouche d'absorption et une mesure continue de l'hématocrite.

Les études cliniques reposent actuellement sur de petits effectifs. Dans une étude en *cross-over*, l'HFR améliore le syndrome inflammatoire chronique par rapport à l'hémodialyse classique avec un effet similaire à l'HDF en ligne [15]. L'HFR améliore aussi le stress oxydant par rapport à l'HD [16].

Rétrocontrôles modifiant le taux d'UF et la conductivité du dialysat

Deux systèmes de rétrocontrôle en ligne sont actuellement disponibles : un système visant à maintenir la réduction du volume plasmatique (VP) dans un couloir de décroissance et un système visant à obtenir une conductivité plasmatique cible fixe. Le premier système est disponible sur Hospal, Fresenius et Gambro et le second sur Hospal.

Le rétrocontrôle sur la réduction du VP utilise des variations du taux d'UF chez Fresenius et du taux d'UF et de la conductivité du dialysat chez Hospal et Gambro. En cas de

chute trop rapide du VP, le taux d'UF est réduit et la conductivité plasmatique est augmentée. Le couloir de décroissance « idéal » est marqué par une décroissance initiale rapide puis une diminution de la pente à partir de la 45^e minute, traduisant le début du remplissage plasmatique. La prescription doit comprendre la cible de réduction du VP. Le système doit maintenir une conductivité dialysat moyenne permettant d'obtenir un bilan sodé similaire à celui de dialyse sans rétrocontrôle [17,18]. Santoro et al. montrent une réduction des chutes tensionnelles avec le rétrocontrôle mais retrouvent cependant que les répondeurs avaient une perte de poids plus faible et un bilan sodé moins dépletif avec le rétrocontrôle. L'amélioration hémodynamique est confirmée dans deux études récentes [19,20] qui montrent de plus une amélioration des hypokinésies régionales et de la fonction cardiaque évaluée en échographie perséance avec l'Hemocontrol[®]. Cette dernière étude ne fait malheureusement pas état du bilan sodé. Sur les moniteurs Fresenius, une diminution de la fréquence des épisodes hypotensifs est retrouvée chez les patients ayant la fréquence d'épisodes la plus élevée [21]. Le moniteur Fresenius ne modifie pas la conductivité du dialysat et donc le bilan sodé par rapport au mode sans rétrocontrôle.

Il n'existe pas d'étude à grande échelle utilisant le rétrocontrôle sur la réduction du VP. La *crit-line intradialytic monitoring benefit study* est cependant une étude très négative sur l'utilisation du VP dans l'algorithme décisionnel de l'UF [22]. Sur un total de 443 patients randomisés dans deux bras, HD classique versus HD gérée avec la réduction du VP, la mortalité et le nombre d'hospitalisations sont plus élevés dans le groupe CritLine[®]. À l'inverse la même année, une étude montre une diminution des hospitalisations pour surcharge en déterminant le poids sec avec l'aide de la réduction du VP [23]. La difficulté dans la prescription de l'Hemocontrol[®] reste sûrement l'appréciation de la cible de réduction du VP. On notera que deux études ont choisi une cible 20 % plus haute que celle obtenue en phase d'évaluation [17,19] et ont obtenu une amélioration hémodynamique. La prescription n'est pas décrite dans l'étude de Santoro et al. [18]. La seconde interrogation est le bilan sodé. On se rappellera que les profils ont bénéficié d'études positives à court terme au prix d'un bilan sodé moins dépletif. À long terme, ces mêmes profils montraient leur effet délétère. Santoro et al. évoquent la possibilité d'une relation avec une modification du bilan sodé chez les répondeurs [18]. À l'inverse, Moret et al. retrouvent un bilan sodé mesuré en ligne comparable en Hemocontrol[®] et dialyse standard [20].

Le Diacontrol[®] est un rétrocontrôle sur la conductivité plasmatique mesurée en cours de séance visant à atteindre une conductivité cible. Un système similaire est développé par Bellco en utilisant un dialyseur double chambre permettant de réaliser une UF isolée sur la première chambre. La conductivité du patient est directement évaluée dans l'ultrafiltrat. Ce rétrocontrôle diminue la dispersion de conductivité plasmatique de fin de séance et améliore le profil hémodynamique perséance sans diminution significative des hypotensions perséances [24]. Selby et al. ne retrouvent aucun avantage à l'utilisation du Diacontrol[®] dans une démarche de réduction de la conductivité de fin de séance [25]. Enfin, Moret et al. ne retrouvent pas d'amélioration des hypotensions avec le Diacontrol[®] [20]. Reste là encore la difficulté d'établir la conductivité cible. Moret et al.

prescrivent une conductivité non individualisée de 14 mS/cm. Locatelli et al. fixent une cible égale à la moyenne de la phase témoin. La dialyse isonatrique est une idée émergente pour fixer la cible. La cible est alors égale à la conductivité de début de séance. Ce choix permet d'éviter toute charge sodée par flux diffusif, source d'élévation de la natrémie perséance et donc de soif et d'éviter toute déplétion par flux diffusif, source de crampes et de chutes tensionnelles. Cette idée a été testée sans utilisation de rétrocontrôle [26]. Cette étude montre une réduction de la prise de poids interdialytique, une diminution des épisodes hypotensifs et une amélioration du contrôle tensionnel. Ces résultats et notre expérience dans le domaine nous poussent à défendre un rétrocontrôle isonatrique.

Rétrocontrôle sur la température

La réduction de la température du dialysat permet de réduire par un facteur 7 les chutes tensionnelles. Seul le rétrocontrôle sur la température développé en mode isothermique permet de maintenir la température constante alors que le rétrocontrôle thermoneutre permet d'éviter une déperdition thermique. Le rétrocontrôle isothermique permet une réduction des chutes tensionnelles [27]. L'effet est comparable à la réduction imposée et constante de la température du dialysat mais permet de diminuer les symptômes liés au froid [28].

En conclusion, les avancées techniques récentes prennent toute leur valeur quand le gain clinique est démontré. De grandes études multicentriques comme celles menées pour l'AFB, l'HDF, l'HFR et les systèmes de rétrocontrôle sont nécessaires pour évaluer les bénéfices cliniques et promouvoir ces techniques.

Des avancées techniques ont amélioré le pronostic des patients hémodialisés. Les membranes à haute perméabilité et le bain au bicarbonate font partie des progrès techniques des années 1990. Quelles innovations développées actuellement apporteront des améliorations cliniques significatives ? La biofiltration sans acétate, les systèmes de rétrocontrôle, l'amélioration des techniques d'HDF et les techniques avec adsorption pourraient en faire partie.

Références

- [1] Redaelli B, Locatelli F, Limido D, Andrucci S, Signorini MG, Sforzini S, et al. Effect of a new model of hemodialysis potassium removal on the control of ventricular arrhythmias. *Kidney Int* 1996;50:609–17.
- [2] Gruppo Emodialisi e Patologie Cardiovascolari. Multicentre, cross-sectional study of ventricular arrhythmias in chronically haemodialysed patients. *Lancet* 1988;2:305–9.
- [3] De Lima JJ, Lopes HF, Grupi CJ, Abensur H, Giorgi MC, Krieger EM, et al. Blood pressure influences the occurrence of complex ventricular arrhythmia in hemodialysis patients. *Hypertension* 1995;26:1200–3.
- [4] Morrison G, Michelson EL, Brown S, Morganroth J. Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic haemodialysis patients. *Kidney Int* 1980;17:811–9.
- [5] Santoro A, Mancini E, Fontanazzi F, Paolini F. Potassium profiling in acetate free biofiltration. *Contrib Nephrol* 2002;137:260–7.
- [6] Santoro A, Mancini E, London G, Mercadal L, Fessy H, Perrone B, et al. Patients with complex arrhythmias during and after haemodialysis suffer from different regimens of potassium removal. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1415–21.
- [7] Poli A, Tessitore N, Panzetta O, Mantovani W, Esteban J, London G, et al. Case-fatality rate in incident haemodialysis patients: comparison between acetate free biofiltration and conventional hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;1 [Abstract MP135].
- [8] Pedrini LA, de Cristofaro V, Pagliari B, Sama F. Mixed predilution and postdilution online haemodiafiltration compared with the traditional infusion modes. *Kidney Int* 2000;58:2155–65.
- [9] Pedrini LA, De Cristofaro V. Online mixed haemodiafiltration with a feedback for ultrafiltration control: effect on middle-molecule removal. *Kidney Int* 2003;64:1505–13.
- [10] Pedrini LA, Cozzi G, Faranna P, Mercieri A, Ruggiero P, Zerbi S, et al. Transmembrane pressure modulation in high-volume mixed haemodiafiltration to optimize efficiency and minimize protein loss. *Kidney Int* 2006;69:573–9.
- [11] Krieter DH, Collins G, Summerton J, Spence E, Leray Moragues H, Canaud B. Mid-dilution online haemodiafiltration in a standard dialyser configuration. *Nephrol Dial Transplant* 2004;20:155–60.
- [12] Santoro A, Ferramosca E, Mancini E, Monari C, Varasani M, Sereni L, et al. Reverse mid-dilution: new way to remove small and middle molecules as well as phosphate with high ultrafilter convective clearance. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2000–5.
- [13] Krieter DH, Falkenhain S, Chalabi L, Collins G, Lemke HD, Canaud B. Clinical cross-over comparison of mid-dilution haemodiafiltration using a novel dialyzer concept and postdilution haemodiafiltration. *Kidney Int* 2005;67:349–56.
- [14] Potier J. Mid-dilution: an innovative high-quality and safe haemodiafiltration approach. *Contrib Nephrol* 2007;158:153–60.
- [15] Panichi V, Manca-Rizza G, Paoletti S, Taccola D, Consani C, Filippi C, et al. Effects on inflammatory and nutritional markers of haemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate versus online haemodiafiltration: a cross over randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:756–62.
- [16] Calò LA, Naso A, Carraro G, Wratten ML, Pagnin E, Bertipaglia L, et al. Effect of haemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate on oxidative stress in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1413–9.
- [17] Santoro A, Mancini E, Paolini F, Cavicchioli G, Bosetto A, Zucchelli P. Blood volume regulation during haemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:739–48.
- [18] Santoro A, Mancini E, Basile C, Amoroso L, Di Giulio S, Usberti M, et al. Blood volume controlled haemodialysis in hypotension-prone patients: a randomized, multicentre-controlled trial. *Kidney Int* 2002;62:1034–45.
- [19] Selby NM, Lambie SH, Camici PG, Baker CS, McIntyre CW. Occurrence of regional left ventricular dysfunction in patients undergoing standard and biofeedback dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;47:830–41.
- [20] Moret K, Aalten J, van den Wall Bake, Gerlag P, Beerenhout C, van der Sande F, et al. The effect of sodium profiling and feedback technologies on plasma conductivity and ionic mass balance: a study in hypotension-prone dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:138–44.
- [21] Garzoni D, Keusch G, Kleinoeder T, Martin H, et al. Reduced complications during haemodialysis by automatic blood volume controlled ultrafiltration. *Int J Artif Organs* 2007;30:16–24.
- [22] Reddan DN, Szczech LA, Hasselblad V, Lowrie EG, Lindsay RM, Himmelfarb J, et al. Intradialytic blood volume monitoring in ambulatory haemodialysis patients: a randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2162–9.
- [23] Rodriguez HJ, Domenici R, Diroll A, Gykhman I. Assessment of dry weight by monitoring changes in blood volume during haemodialysis using Crit-Line. *Kidney Int* 2005;68:854–61.
- [24] Locatelli F, Andrucci S, Di Filippo S, Redaelli B, Mangano S, Navino C, et al. Effect of online conductivity plasma ultrafiltrate kinetic modeling on.

- [25] Selby NM, Taal MW, McIntyre CW. Comparison of progressive conductivity reduction with diacontrol and standard dialysis. *ASAIO J* 2007;53:194–200.
- [26] De Paula FM, Peixoto AJ, Pinto LV, Dorigo D, Patricio PJM, Santos SFF. Clinical consequence of an individualized dialysate sodium prescription in haemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;66: 1232–8.
- [27] Maggiore Q, Pizzarelli F, Santoro A, et al. The effects of control of thermal balance on vascular stability in haemodialysis patients: results of the European randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2002;40:280–90.
- [28] Selby NM, McIntyre CW. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1883–98.