

Qualité du dialysat et conséquences cliniques

Dr J Pengloan Tours
OMEDIT
9 juin 2011



Sept 1945:

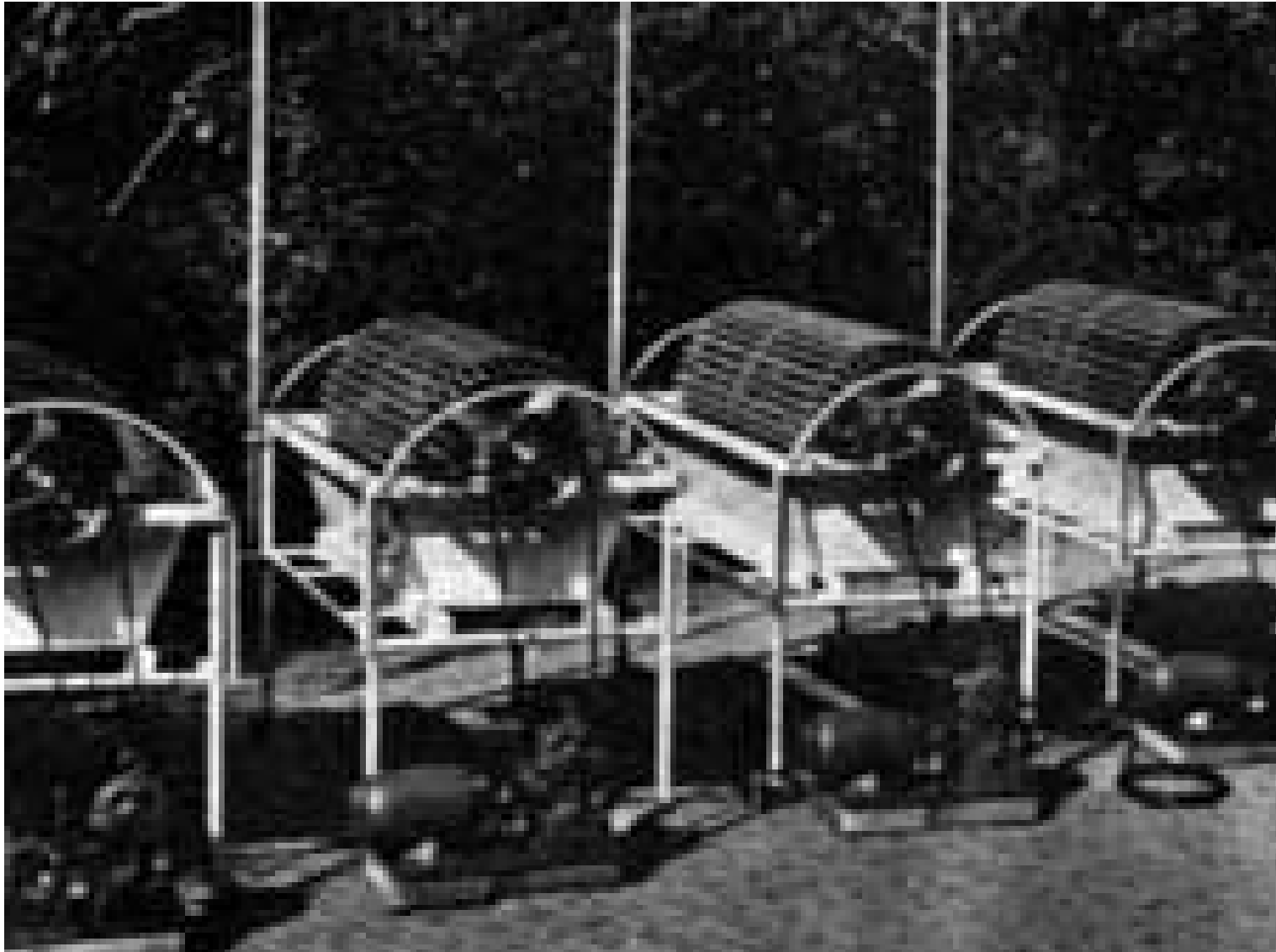
Maria Sofia Schafstadt est la première patiente guérie grâce au "rein artificiel"



Clyde Shields †1971

1960-1962: Le premier centre d'hémodialyse chronique ouvre ses portes à Seattle. **6 patients traités**

- 1950 Kolff émigre aux USA avec ses machines

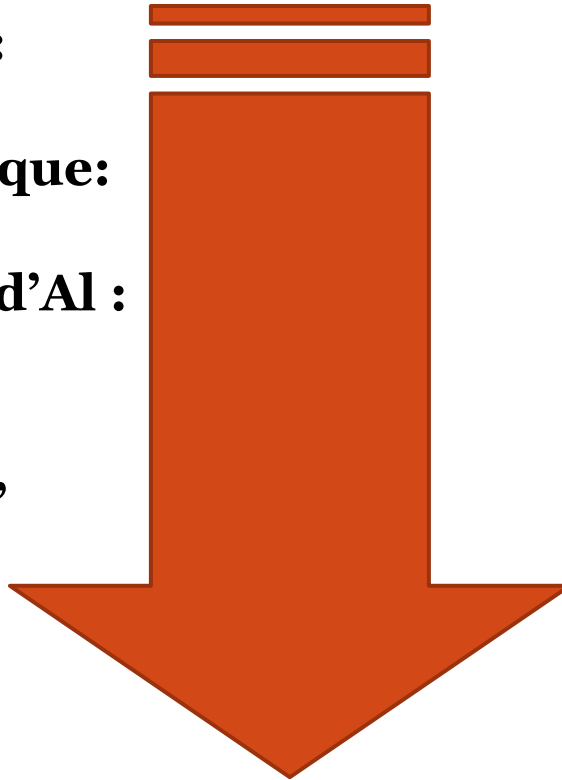




Modified Kolff twin coil kidney (Royal Infirmary of Edinburg)

Evolution du concept de qualité de l'eau pour HD

- 1950 ... dialyse aiguë :
- 1960... dialyse chronique:
- 1970... accumulation d'Al :
- 1980... high-flux, BIC, rétrotransport,:
- 1990... vers solutions ultrapures:



Eau non traitée

Adoucisseurs

**Dé ioniseurs,
osmose inverse**

Microbiologie

**Ultrafiltration
des solutions**

**2000... solutions ultra-pures/stériles,
techniques en ligne**



Environnement

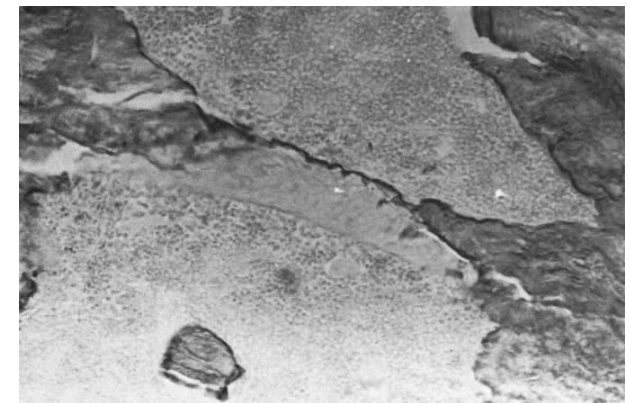
- Amélioration de la technologie des membranes de dialyse
- Aggravation de la complexité médicale des patients
- Augmentation de l'âge des patients
- Augmentation des besoins en eau potable

1970 ... » la démence urémique »

- Symptomatologie clinique nouvelle dominée par les troubles neurologiques
- Survenant après quelques mois de dialyse
- Dans certains centres de dialyse
 - situés dans les grands centres urbains

Démence urémique

- Atteinte neurologique sévère (Al sérique > 200 ug/l)
 - Convulsions, dysarthrie, démence
 - Décès en l'absence d'éviction
 - Peu réversible (transplantation, desferal)
- Atteinte osseuse (Al sérique > 100 ug/l)
 - Ostéomalacie
 - Fractures spontanées
 - « Hypoparathyroïdie » relative
- Atteinte hématopoïétique
 - Anémie microcytaire
 - Résistance à l'EPO



Stain for aluminum a dark, dense line at the interface of osteoid and bone and along some of the neutral bone surface

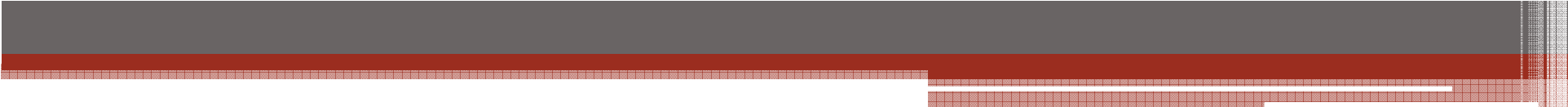
The dialysis encephalopathy syndrome.

Possible aluminum intoxication. Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD

- Mesure du contenu en aluminium de muscles, os, cerveau de dialysés chroniques
- Teneur moyenne en aluminium:
 - **muscle : 14.8 ppm (1,2 chez les sujets controles),**
 - **Os trabéculaire: 98.5 ppm (2,4 chez les sujets controles) , (P less than 0.05).**
- Cerveau de dialysés chroniques décédés du syndrome neurologique inconnu:
 - **Sustance grise: 25 ppm (6.5 ppm chez des dialysés décédés d'autres causes et a2.2 ppm chez les sujets controles).**

↳ **Rôle de l'aluminium?**

N Engl J Med 1976; 294:184-8.

- 
- **Résolution du Conseil et des représentants des gouvernements des États membres, réunis au sein du Conseil, du 16 juin 1986, relative à la protection des patients en dialyse par une réduction maximale de l'exposition à l'aluminium**

Journal officiel n° C 184 du 23/07/1986 p. 0016 - 0018

Intoxication aluminique aujourd'hui

- **Source principale de l'intoxication:**
 - apport oral d'aluminium
 - Contamination accidentelle de l'eau/dialysat
 - Mais:
 - Taux sérique normal: $< 2 \mu\text{g/l}$
 - Taux du dialysat $< 10 \mu\text{g/l}$
- 1% des patients ont encore des taux anormaux d'Al ($>40 \mu\text{g/l}$) (*Jaffe AJKD 46 (2) 316-319 2005*)
- Ostéopathie aluminique:
 - 1990: $\approx 30 \%$
 - 2010: ?

Screening Plasma Aluminum Levels in Relation to Aluminum Bone Disease Among Asymptomatic Dialysis Patients

AJKD 34 (4) 1999: pp 688-693

- 143 pts en DP et 115 en HD ont eu biopsie osseuse et aluminémie
- 69 (26.7%) ont été identifiés comme ayant une ABD (définie par un turnover osseux osseuse normal ou bas et 25% ou plus de marquage aluminique).
- Chaque élévation de 10µg/l d'aluminémie est associée à un risque de 40% de ABD

Plasma Aluminum (µg/L)	Cumulative Percentage of Patients	PV + (%)	PV - (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
10	20.1	31.6	92.3	94.2	25.4
20	40.6	40.1	92.5	88.4	51.8
40	86.0	50.7	85.8	65.2	76.7
80	92.6	73.3	79.4	31.9	95.8
120	94.2	84.6	76.3	15.9	98.9
160	100.0	100	75.6	11.5	100

Intoxication par le strontium

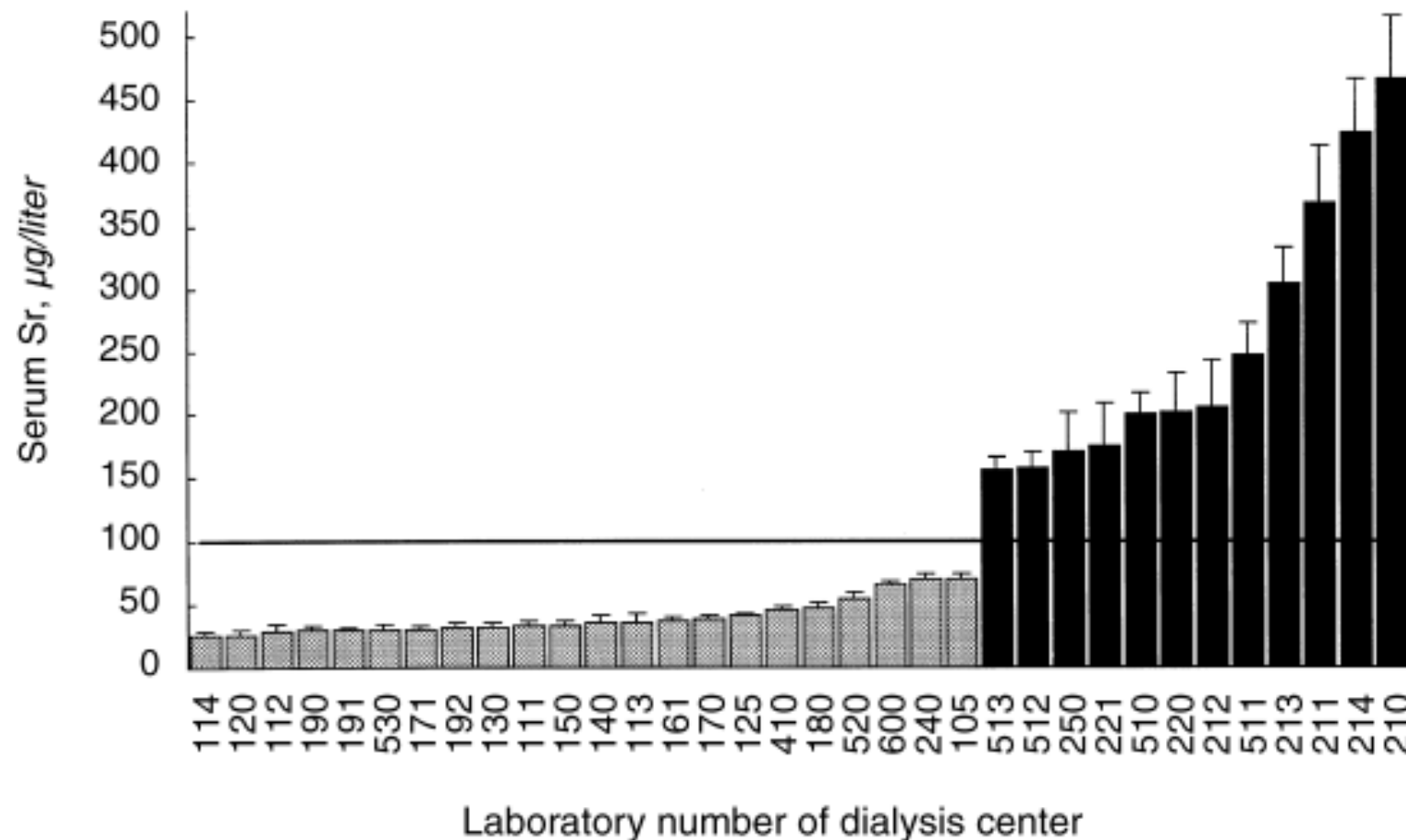
- Constatation de présence de strontium dans certaines biopsies osseuses



Ostéomalacie

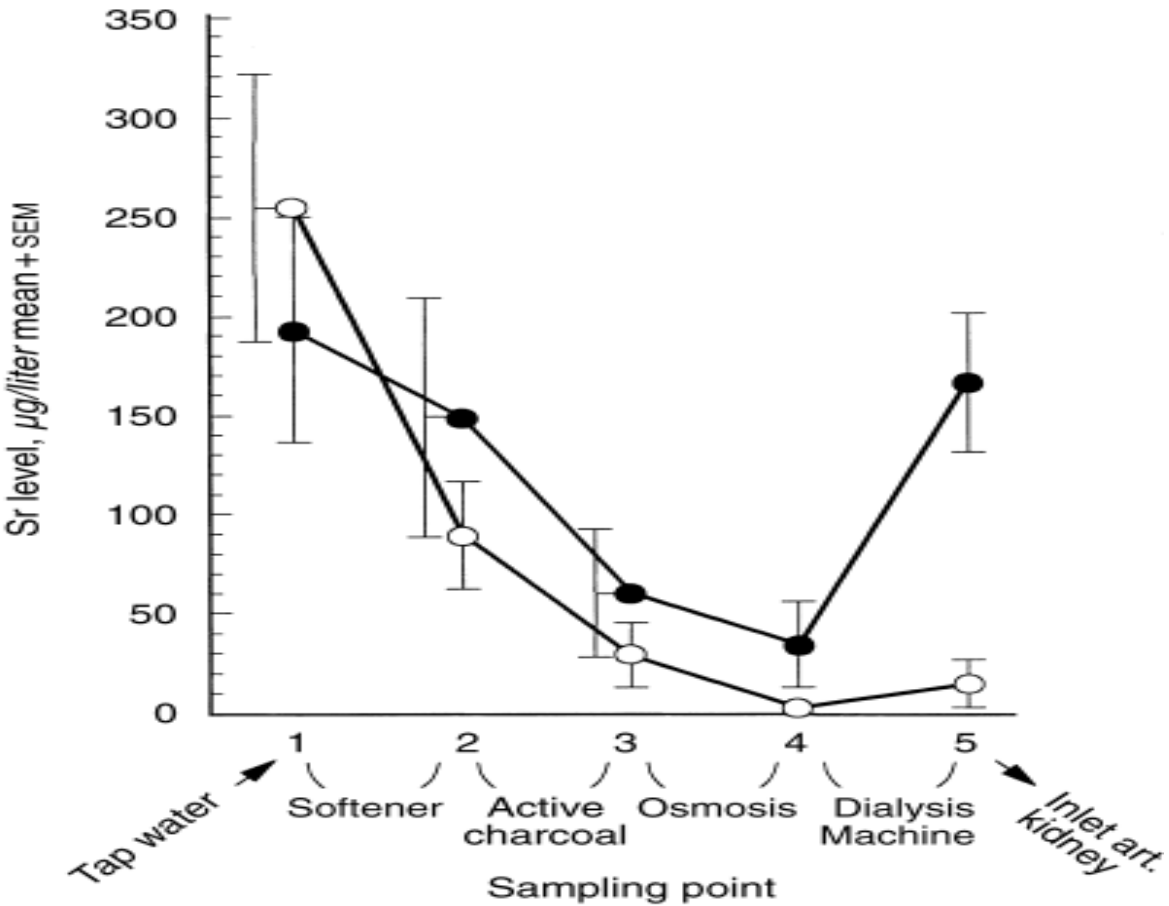
- Etude épidémiologique:
 - 834 pts
 - centres de dialyse :
 - 17 européens
 - 9 américains
 - 1 japonais
 - 6 africains

Intoxication par le strontium



Mean serum strontium (Sr) levels of dialysis patients from the different dialysis centers.

Intoxication par le strontium



β 2 microglobuline: toxine urémique

- **PM : 11700 D**
- **Amylose à β 2 microglobuline du dialysé chronique:**
 - Syndrome du canal carpien
 - Synovite amyloïde
 - Arthropathies du dialysé chronique
 - Etc...
- **Accumulation liée à:**
 - Augmentation de la synthèse
 - Syndrome inflammatoire
 - Stimulation du système immunitaire (endotoxines, membranes de dialyse...)
 - Epuration en dialyse insuffisante

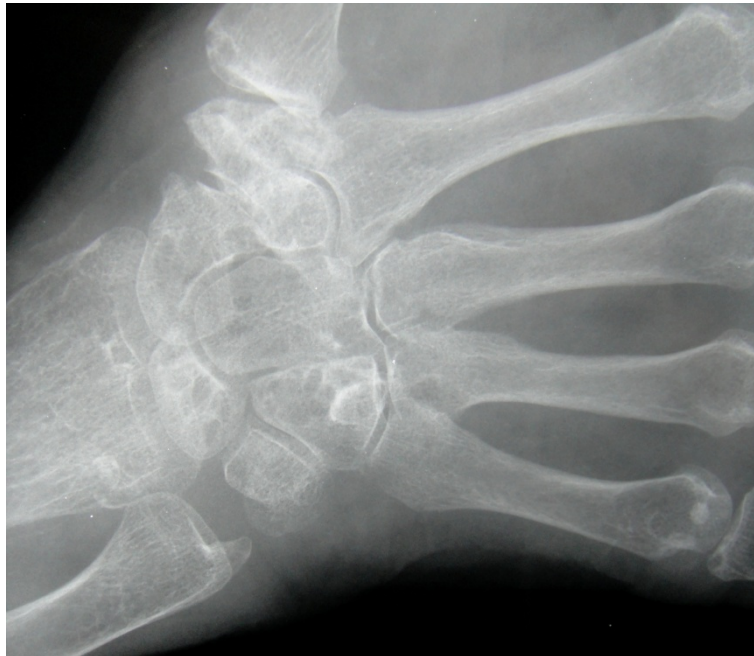


1975

Mme Cha...L
(1975-1996)



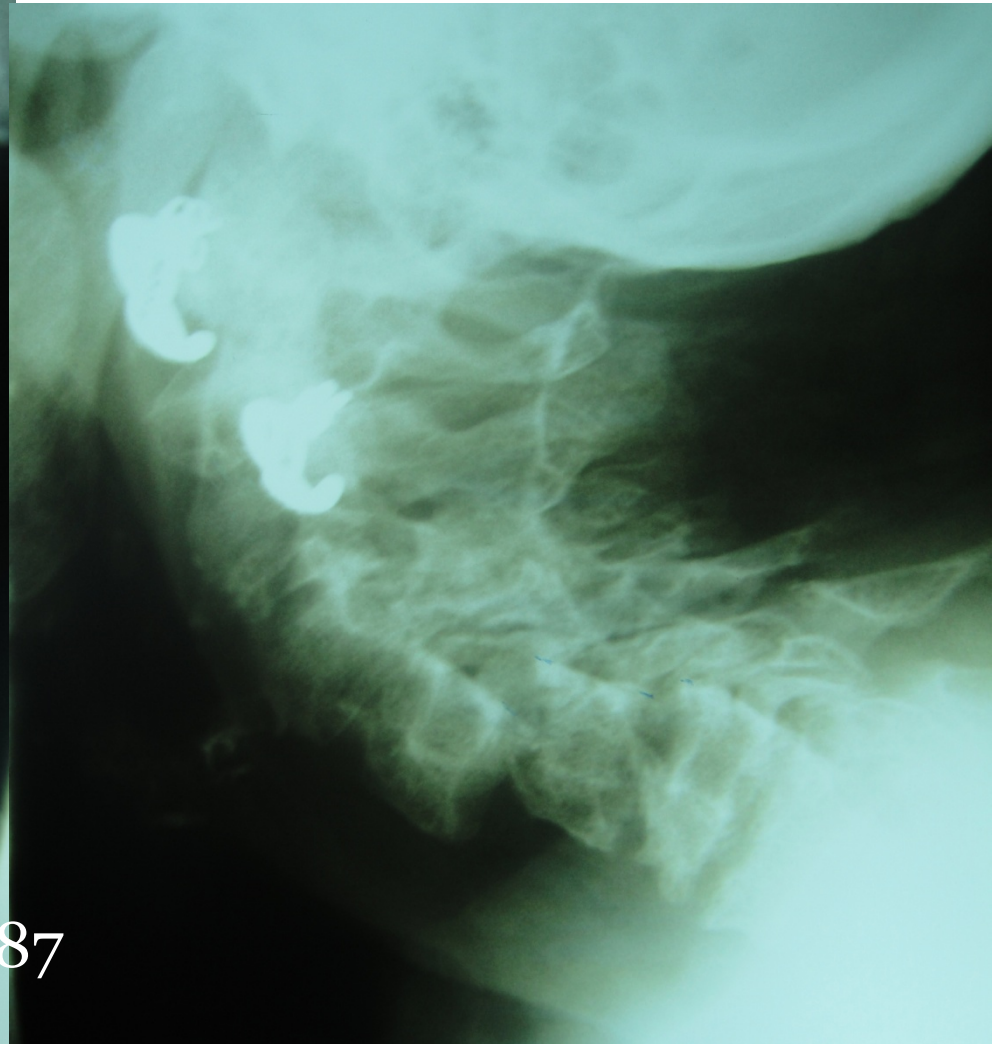
1987



1992



1987



Mme CHA...L

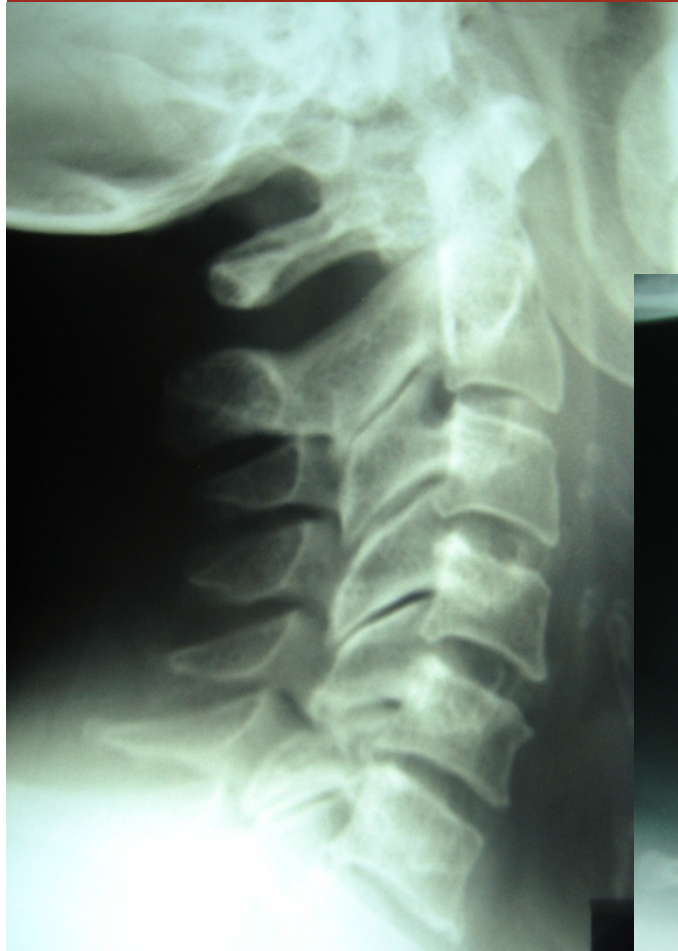
Cha...L

24/3/1987

Tomo du rachis cervical



Epr... 7/8/1989...



1989

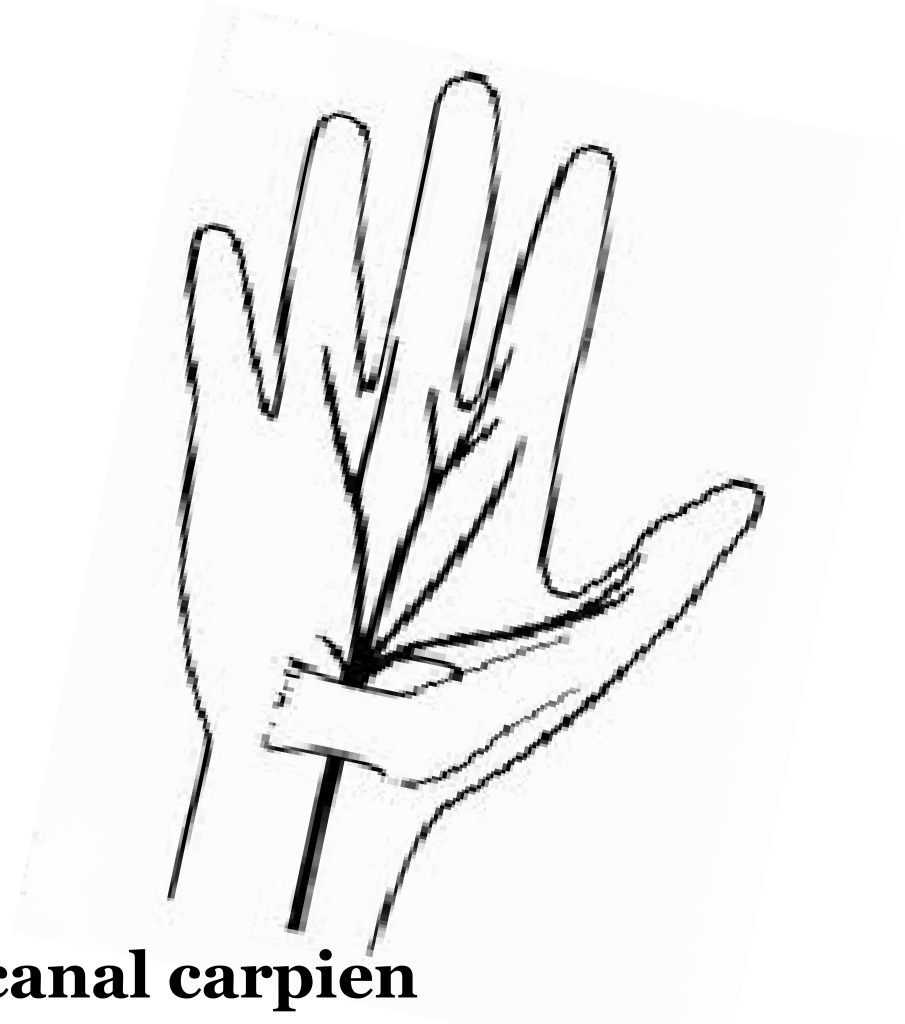


1993



2002

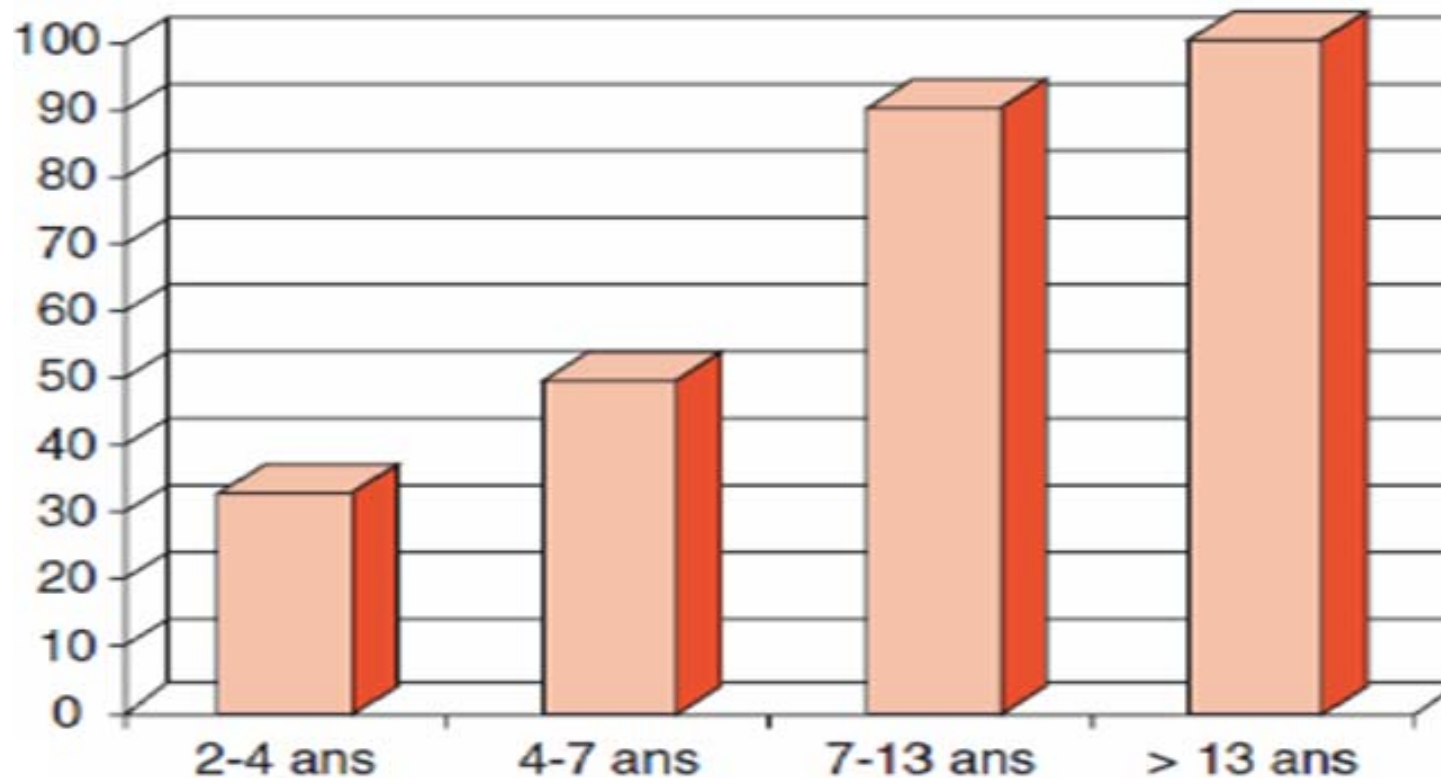
La main du dialysé chronique



Syndrome de canal carpien

**Ténosynovites chroniques des
fléchisseurs**

Amylose à β 2m et durée de dialyse



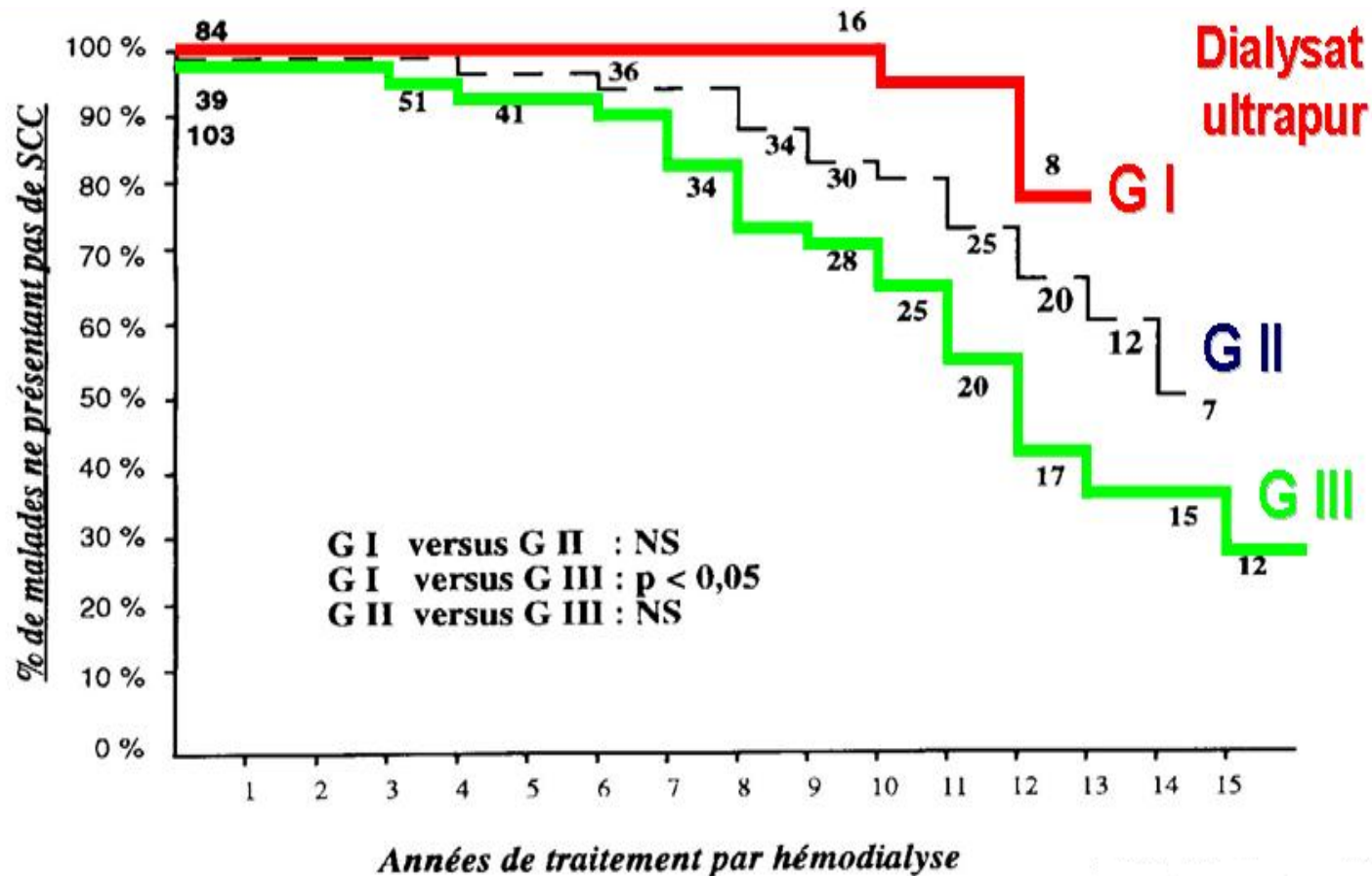
Prévalence de manifestations d'amylose en fonction de la durée de dialyse

Amylose à β 2m: rôle de la membrane de dialyse et de l'âge

- 221 patients suivis plus de 5 ans
- Dialyse exclusive soit par cuprophane, soit par AN69
- Le risque de survenue est lié à
 - durée en HD ($P = 0.0008$)
 - age lors du début de l'HD ($P = 0.0093$)
 - mais ni au diabète ($P = 0.23$) ni au sexe ($P = 0.25$)

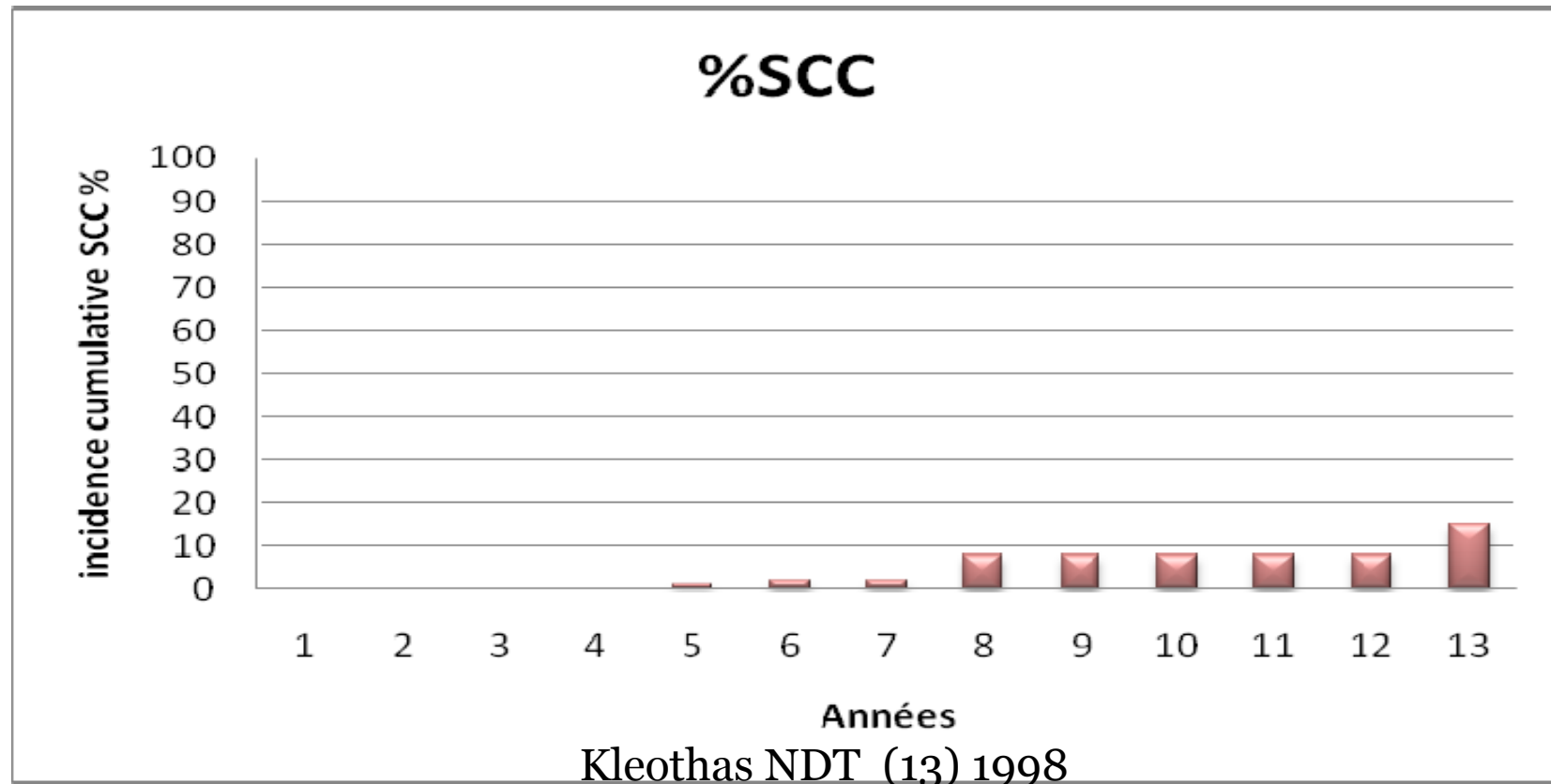
Qualité de l'eau et syndrome de canal carpien

endotoxin levels below 0.008 ng/ml and less than 1 bacteria/ml of dialysate
Membrane cuprophane ou acetate de cellulose



Qualité de l'eau et syndrome de canal carpien

ET (LPS) < 6pg/ml



Amylose à β 2m aujourd'hui

- Diminution de 80%
- Amélioration de la qualité du dialysat
- Introduction des membranes de dialyse synthétiques

Surmortalité globale Surmortalité cardiovasculaire

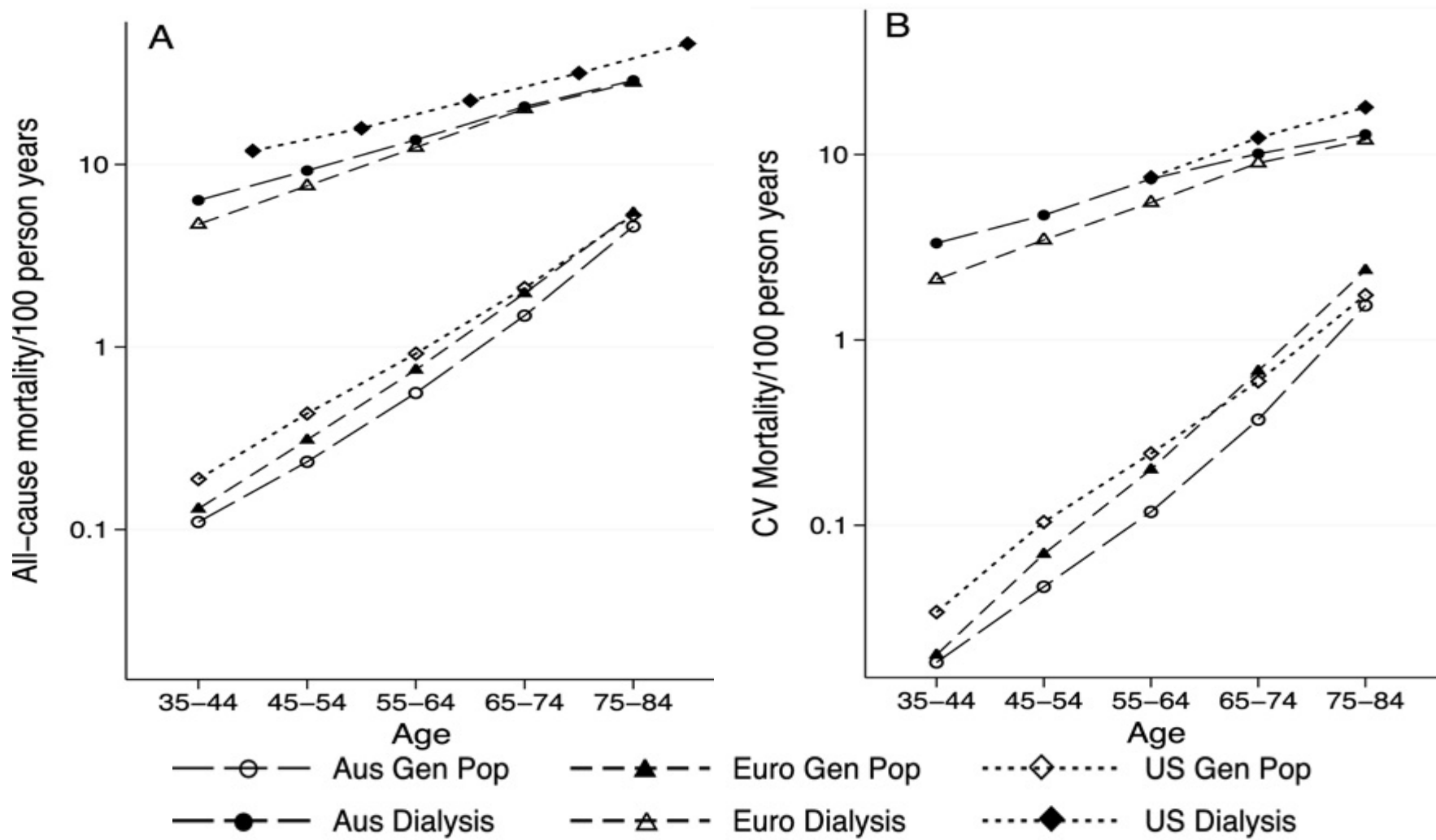
- [ERA-EDTA] Registry [N=123 407]) was compared with the European general population (Eurostat).
- **Overall all-cause mortality rates were**
 - **192 per 1000 person-years in patients**
 - **12.055 per 1000 person-years in general population**
- Cardiovascular and non cardiovascular mortality rates in patients were respectively
 - **38.1 per 1000 person-years**
 - **50.1 per 1000 person-years**
- On a relative scale,
 - **standardized cardiovascular and non cardiovascular mortality were respectively 8.8 and 8.1 times higher than in the general population.**
- The ratio of these rates, was **1.09**

JAMA 2009

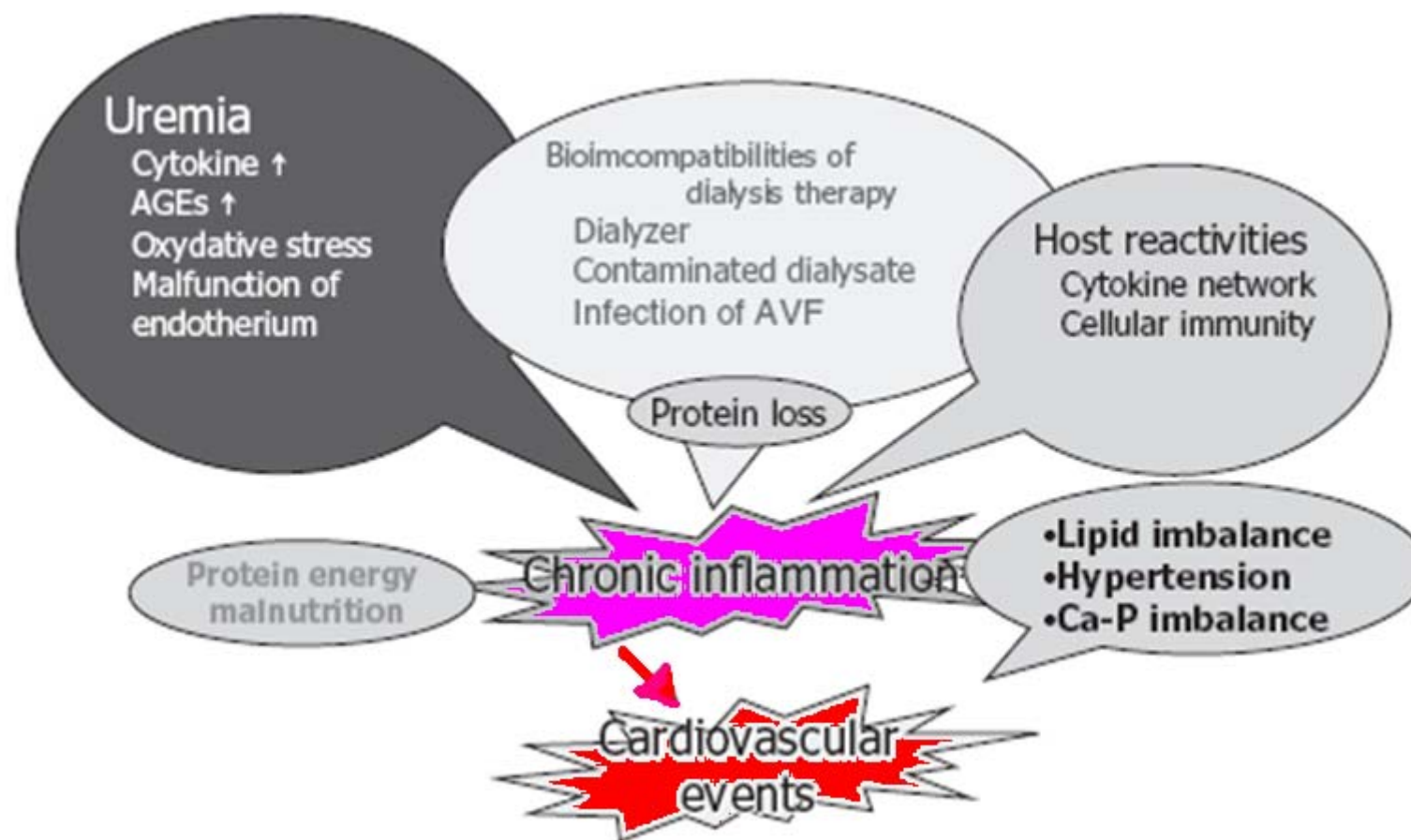
- Australia and New Zealand Dialysis and Transplant (ANZDATA) Registry for 1992-2005. Data for a comparable Australian general population were obtained from the Australian Bureau of Statistics.
- Despite decreasing cardiovascular mortality rates in some dialysis patients, the excess cardiovascular risk compared with the general population is increasing.

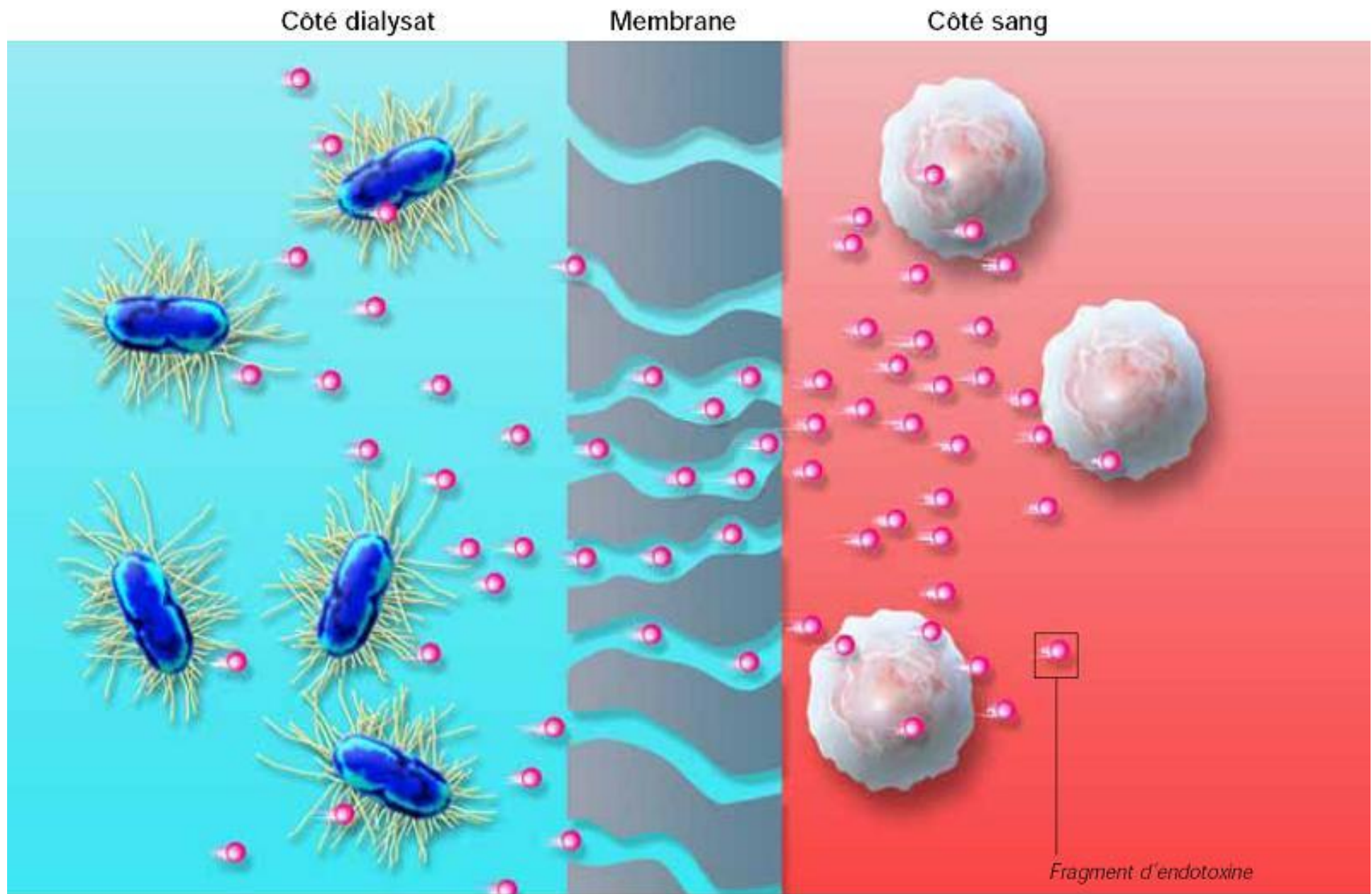
Am J Kidney Dis. xx(x):xxx. © 2011

Secular Trends in Cardiovascular Mortality Rates of Patients Receiving Dialysis Compared With the General Population

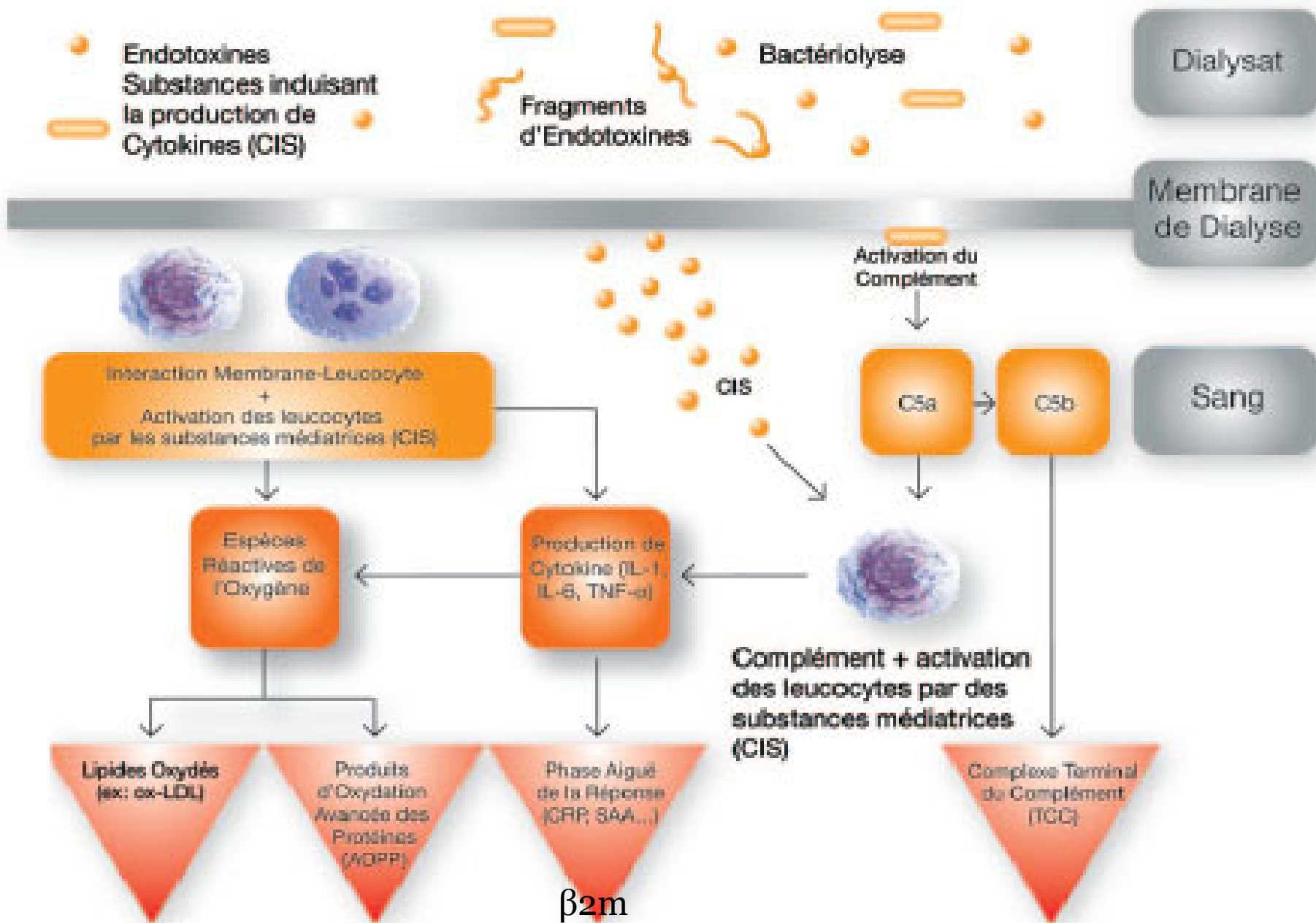


Multiple factors concerning the formation of malnutrition inflammation atherosclerosis (MIA) syndrome.





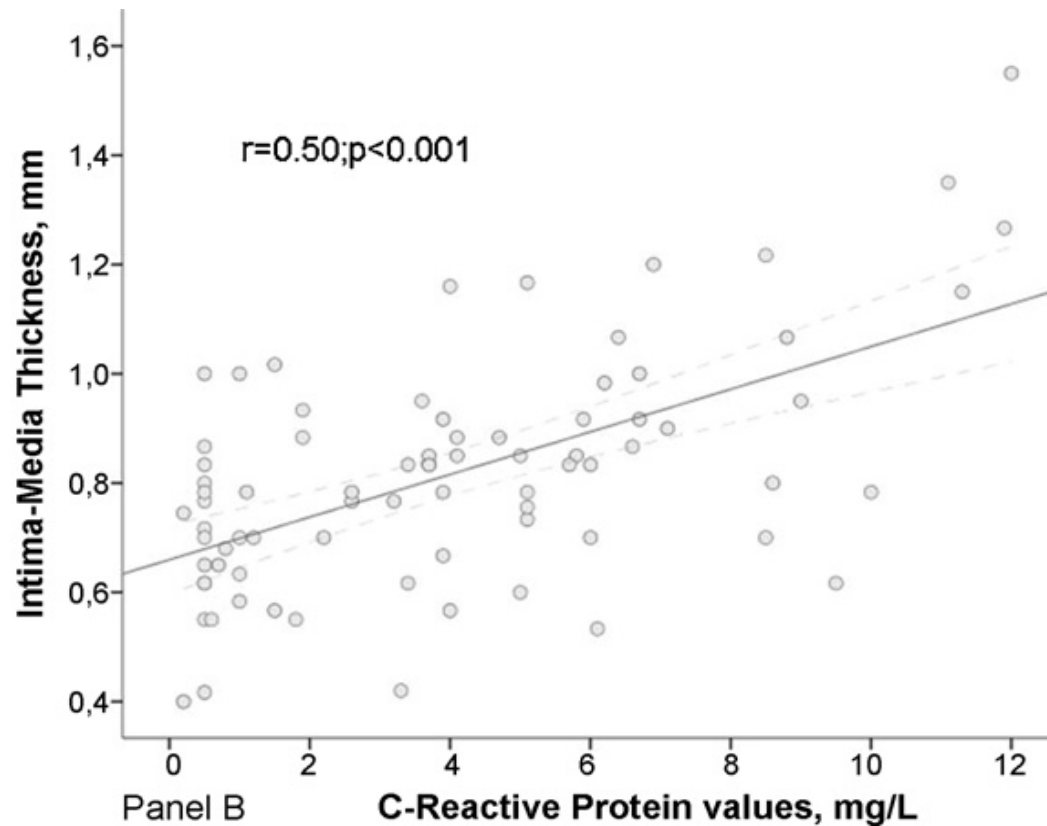
2: Les fragments d'endotoxines bactériennes pénètrent dans le flux sanguin du patient et activent les leucocytes, c'est la source de réactions aiguës et chroniques des patients hémodialysés.



From FMC

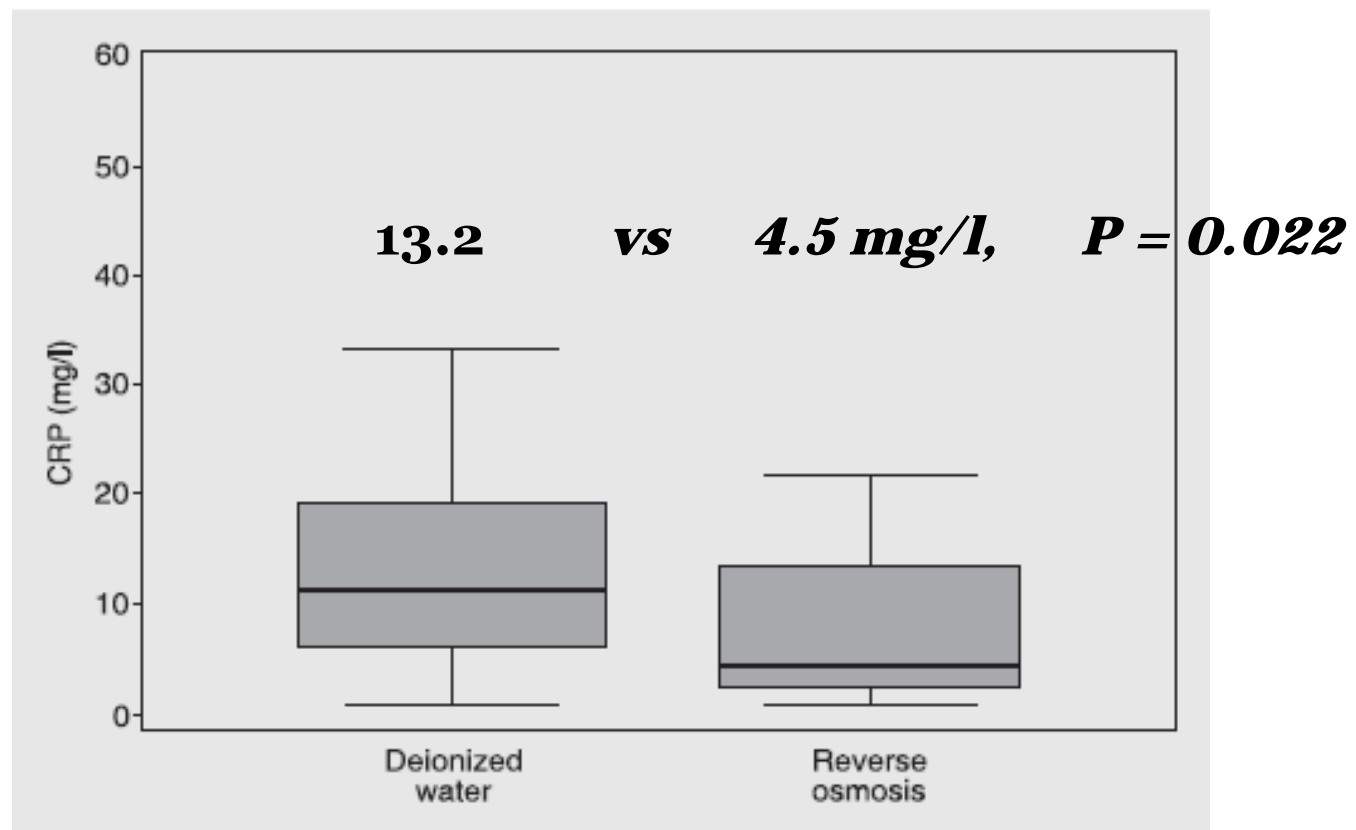
Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease - a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients

Inflammation and endothelial function and atherosclerotic changes in patients



Dialysis water treated by reverse osmosis decreases the levels of C-reactive protein in uremic patients

Acceptable levels of water purity were less than 200 colony-forming units of bacteria and less than 1 ng/ml of endotoxin.



Circulating Bacterial-Derived DNA Fragments and Markers of Inflammation in Chronic Hemodialysis Patients

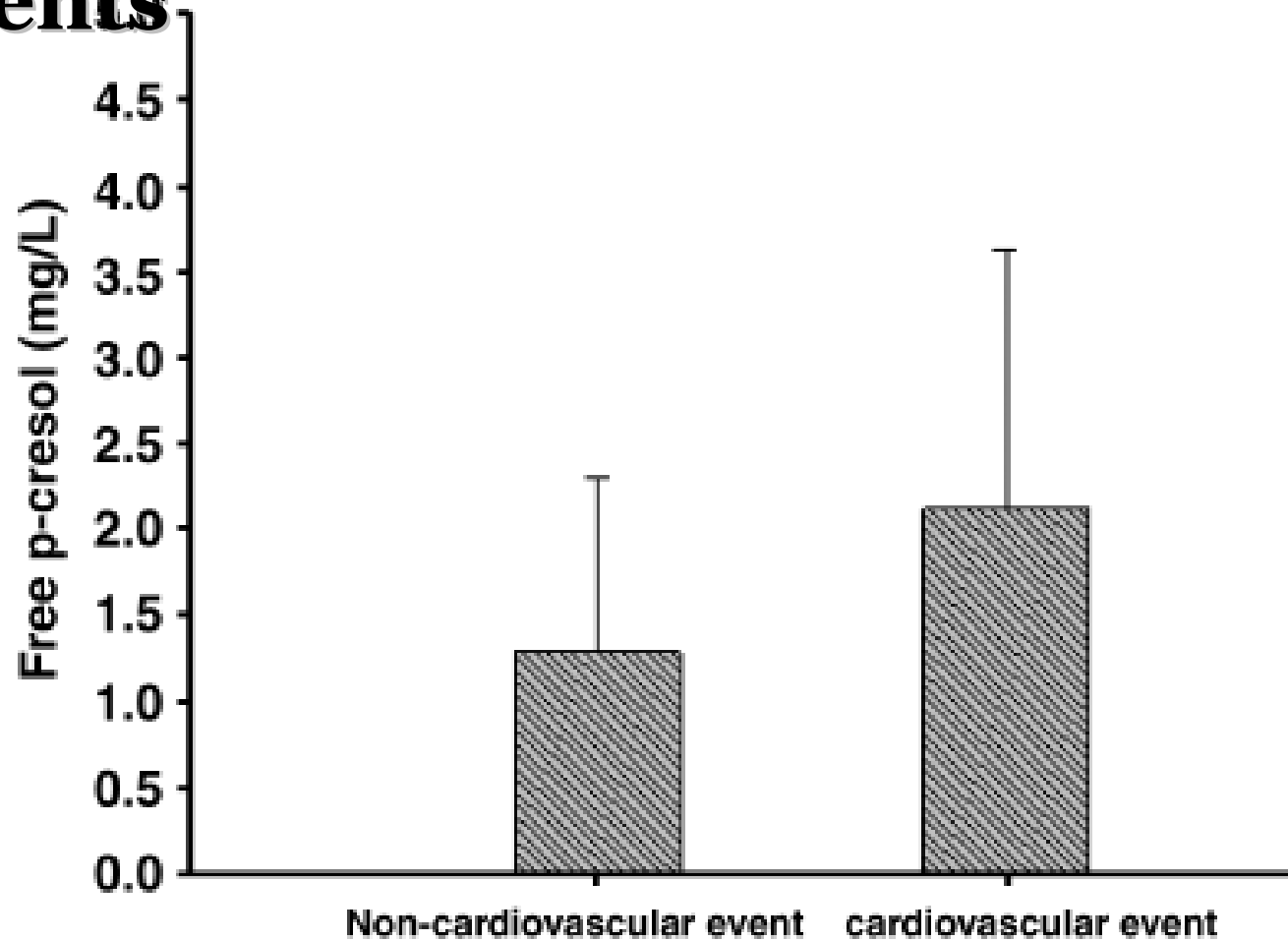
Group	C-reactive protein (mg/l)		<i>P</i>
	Bacterial DNA negative (<i>n</i> = 46)	Bacterial DNA positive (<i>n</i> = 12)	
Patients with AVF (<i>n</i> = 44)	5.2 ± 4.4	10 ± 5.1	0.016
Patients with CVC (<i>n</i> = 14)	2.1 ± 0.3	12.1 ± 3.9	0.0035
Total (<i>n</i> = 58)	5.3 ± 4.7	10.6 ± 4.7	0.0027

Dialysate endotoxin level and mortality of hemodialysis patients in the United States based on the DOPPS.

- Une étude d'observation a associé à un taux de mortalité accru un degré de contamination microbienne élevé, indiqué par des niveaux d'endotoxines supérieurs à **0,12 UE/ml** :
 - risque accru de 23 % de toutes les causes de décès ($p=0,01$)
 - risque accru de 53 % des décès par infarctus du myocarde ($p=0,05$)
 - risque accru de 61 % des décès par accident vasculaire cérébral ($p=0,04$)

Cox regression analysis on 4,136 HD patients in 220 US dialysis facilities, adjusting for age, gender, race, time on ESRD, dialyzer- reuse, 14 comorbid conditions.

Serum protein-bound uraemic toxins and clinical outcomes in haemodialysis patients



Serum protein-bound uraemic toxins and clinical outcomes in haemodialysis patients

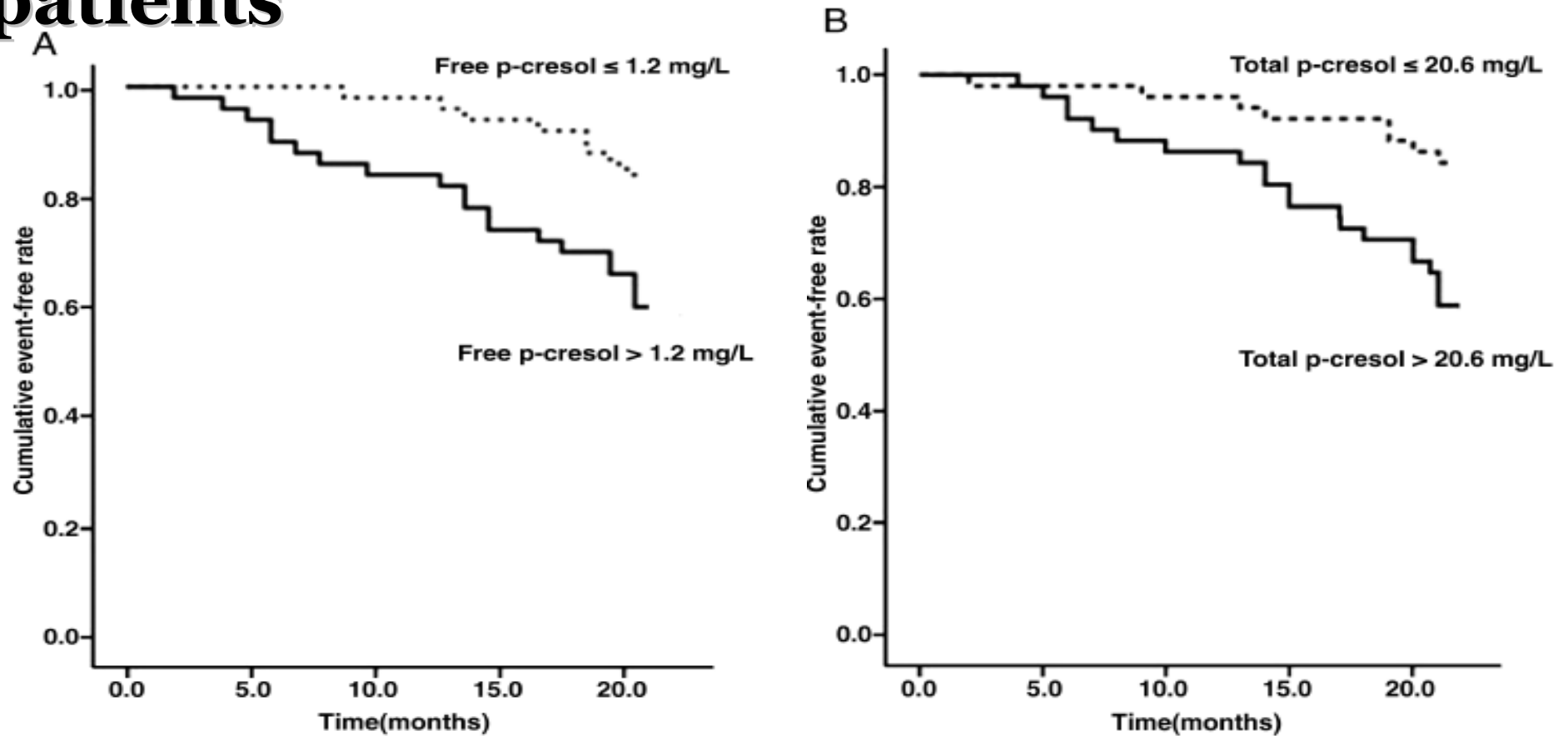
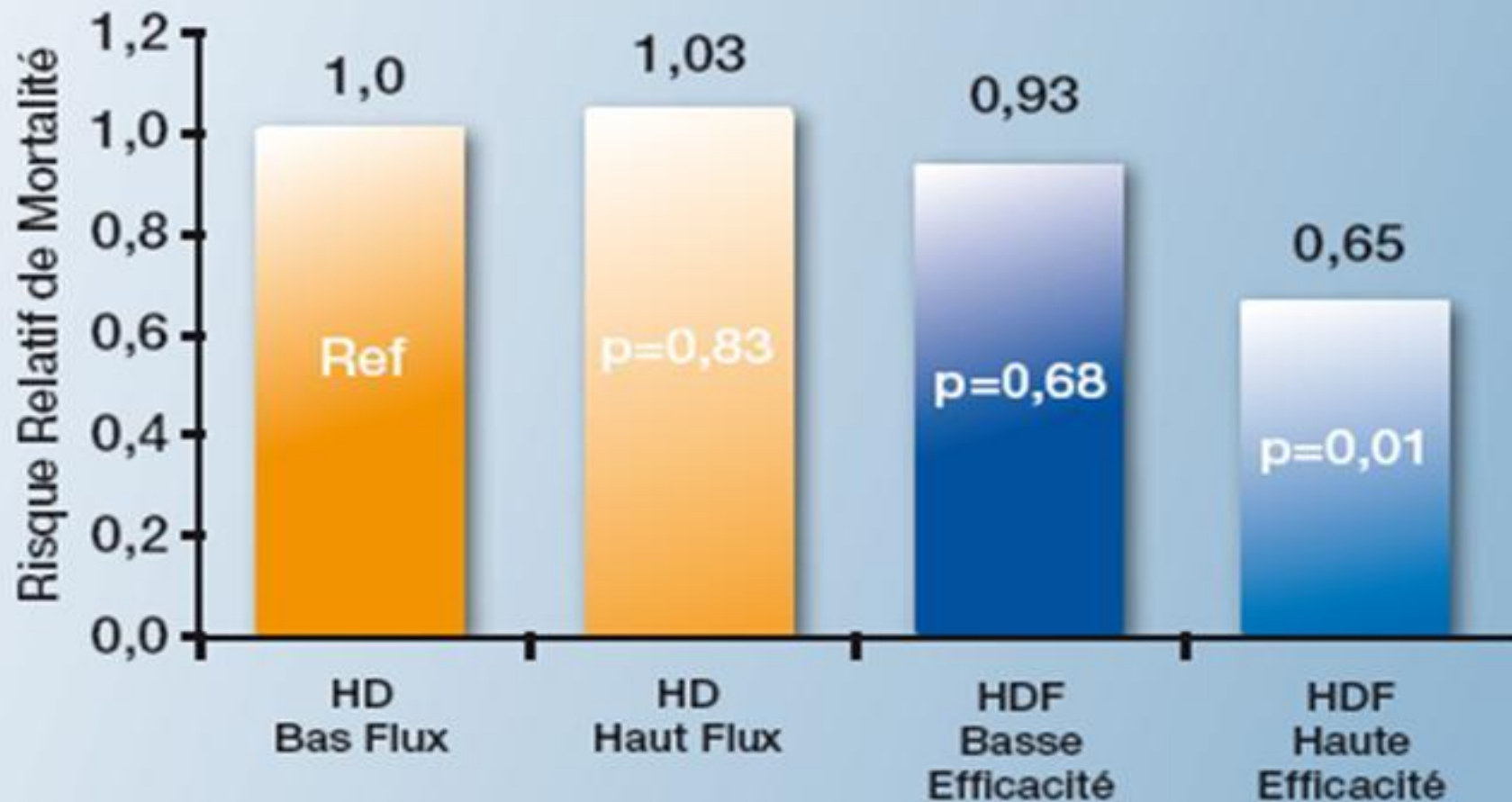


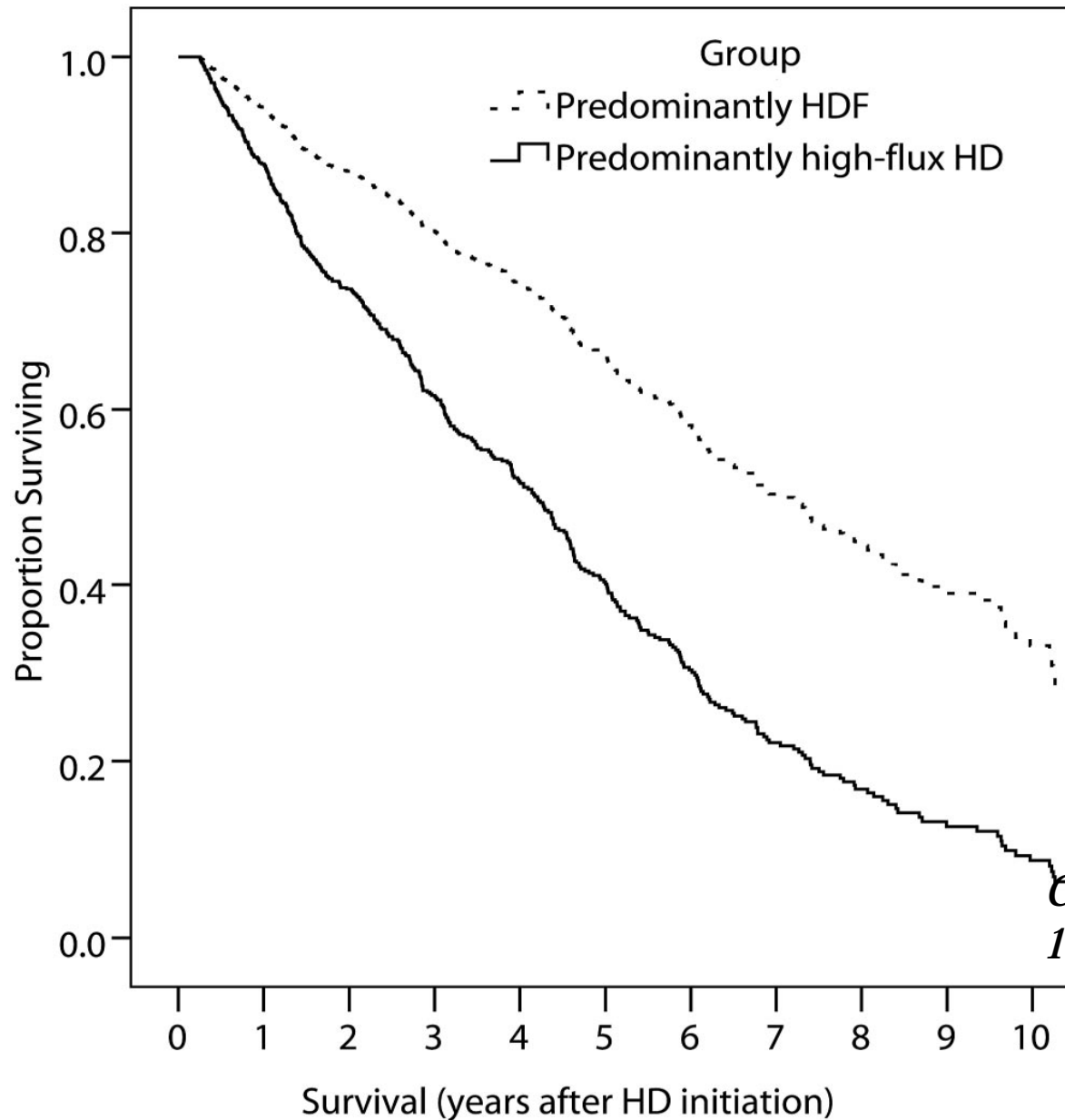
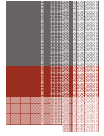
Fig 2. Kaplan–Meier curves of time to first cardiovascular event. (A) Patients with high (>1.2 mg/L) free p-cresol concentrations are compared to low (≤ 1.2 mg/L) free p-cresol concentrations (log-rank $P < 0.01$). (B) Patients with high (>20.6 mg/L) total p-cresol concentrations are compared to low (≤ 20.6 mg/L) total p-cresol concentrations (log-rank $P < 0.01$).



L'HDF Haute Efficacité – volumes d'échanges entre 15 et 25 litres – réduit significativement la mortalité des patients dialysés comparativement à l'HD.
Canaud B et al., Kidney Int 70: 2087-2093, 2006.

DOPPS Study

Long-Term Outcomes in Online Hemodiafiltration and High-Flux Hemodialysis: A Comparative Analysis

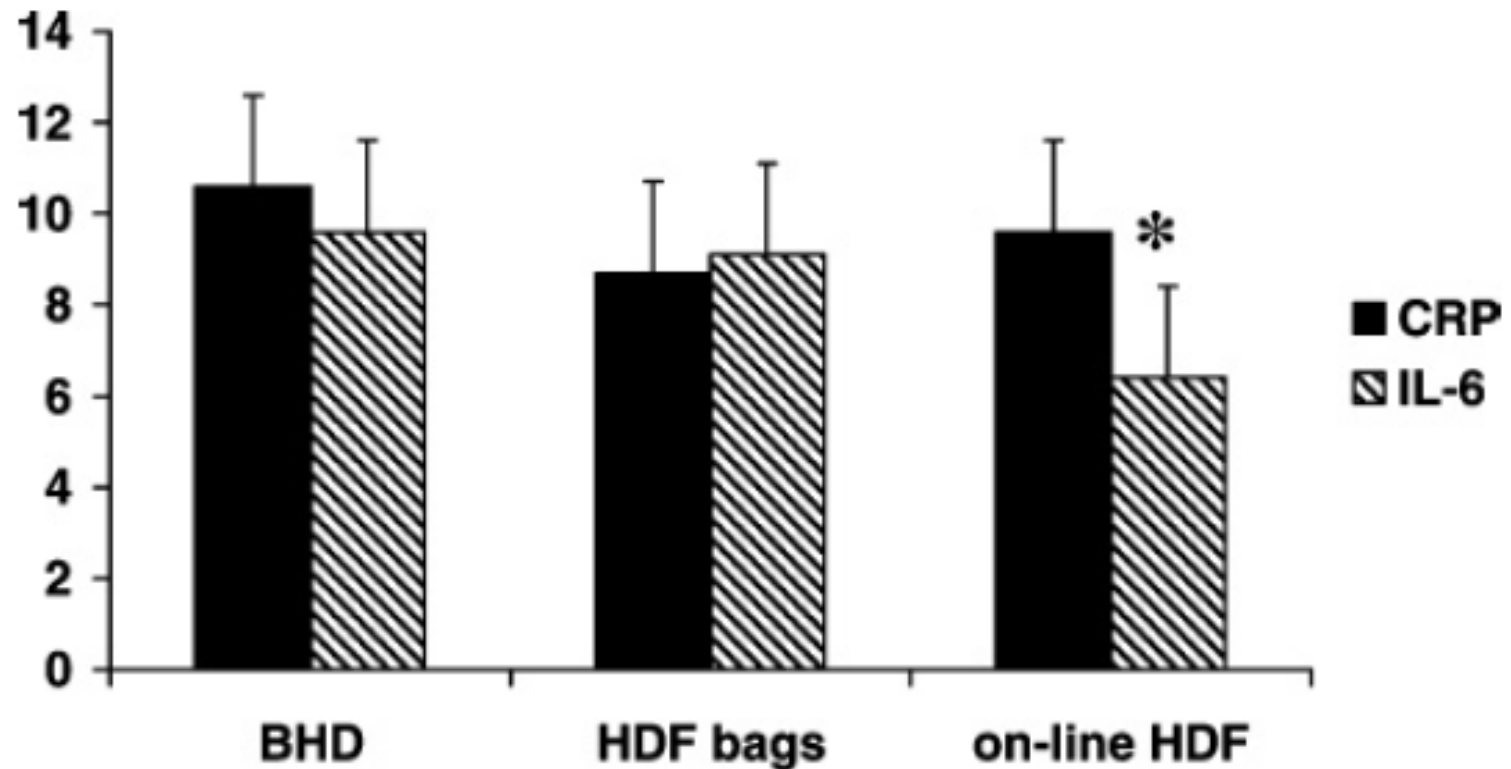


Clin J Am Soc Nephrol 4: 1944–1953, 2009

HDF: efficacité

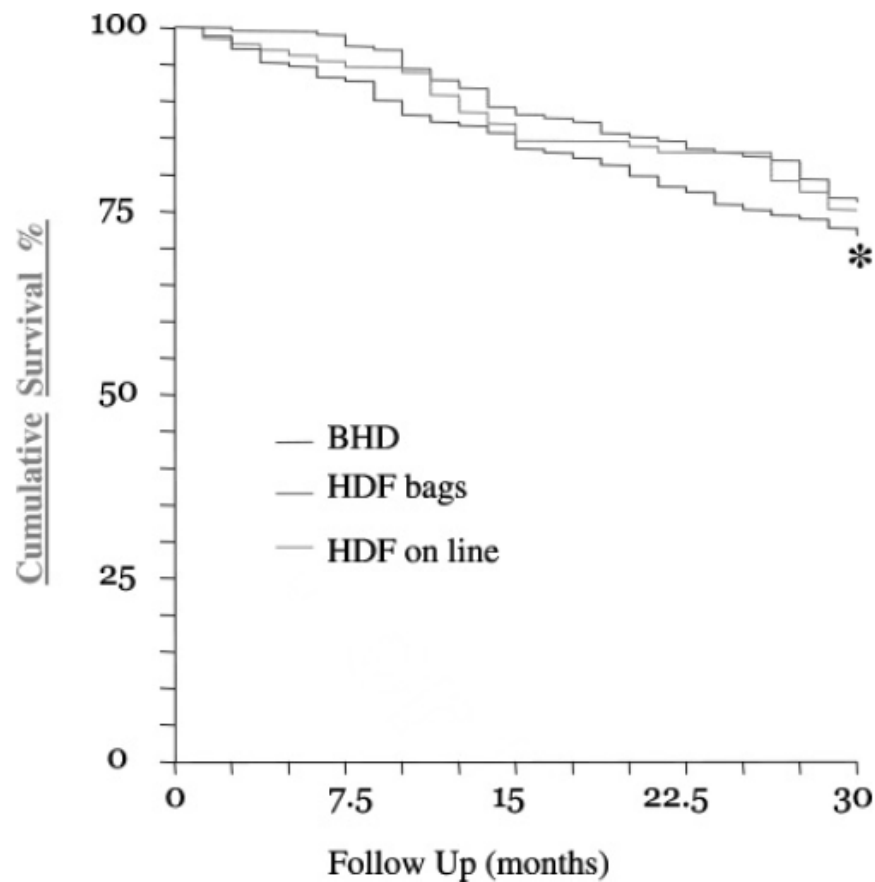
- **Épuration des toxines urémiques**
 - **Réduction de la β_2 -microglobulin & Amylose**
Data from Japanese Patient Dialysis Registry
 - **Moins d'inflammation et de stress oxydant**
- **Stabilité Hémodynamique & Contrôle de la TA**
- **Contrôle de l'anémie** *Blood Purif. 2002;20(4):357-63*
- **Croissance des enfants** *(Fischbach)*
- **Contrôle de l'hyperphosphorémie** *(AJKD 2009)*
- **Réduction des hospitalisation, de la morbidité et des effets indésirables**
- ...

Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study



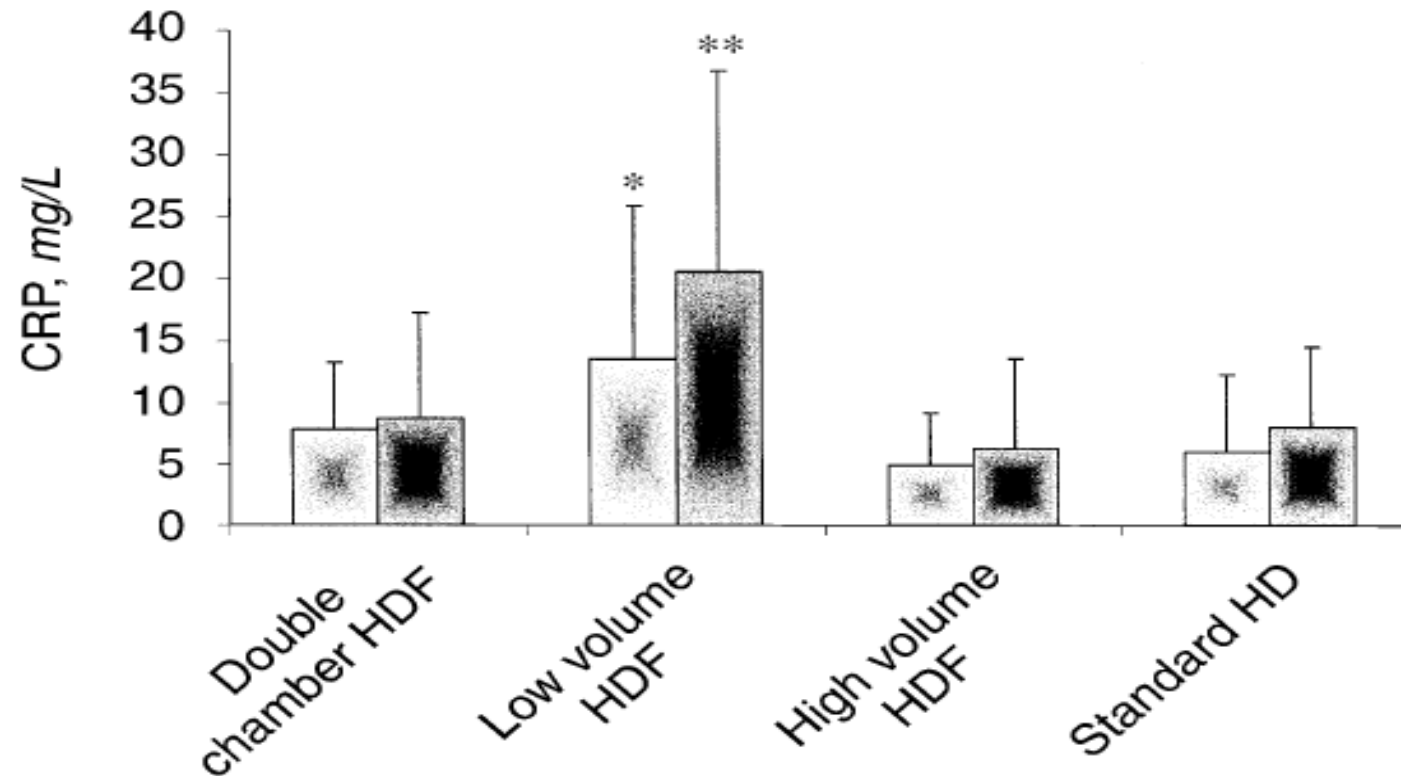
Inflammatory markers and dialytic techniques. CRP is expressed as mg/L and IL-6 as pg/mL (* $P < 0.01$).

Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study



Haemodiafiltration with bags ($n = 204$) and online HDF ($n = 129$) had lower crude mortality rates than standard HD patients ($n = 424$) even after adjustment for comorbidity after 30 months of follow-up.

The link of biocompatibility to cytokine production



Multicenter cross-sectional and longitudinal trial in over 300 clinically stable patients . With exclusion of patients with clinical conditions known to be associated with chronic inflammation and high CRP values such as amyloidosis, clinically evident illness ,malnutrition, resistance to erythropoietin, *Kidney Int, Vol. 58, Suppl. 76 (2000), pp. S-96–S-103*

Aujourd'hui ?

- Eau « stérile » *i.e.* sans contaminants d'origine bactérienne
 - Test LAL sous estime les substances induisant la production de cytokines: autres tests?
- Filtration du dialysat
- Préférer les techniques convectives à débit suffisant
- Augmenter les doses de dialyse