

# Sessions

é d u c a t i v e s d e l ' i n d u s t r i e

## LE MONITORING DE L'EFFICACITÉ DE LA DIALYSE

### Applications cliniques

Laboratoire HOSPAL

#### INTRODUCTION

Lors de la dernière décennie, 3 facteurs ont influencé la prescription de la dialyse :

- Les patients sont plus âgés et plus fragiles.
- L'efficacité de la dialyse a augmenté et a souvent conduit à une réduction de la durée du traitement.
- Les contraintes économiques sont de plus en plus importantes.

La prescription d'une dialyse plus courte et donc plus efficace, chez des patients plus fragiles et caractérisés par des facteurs de comorbidité plus nombreux, nécessite des outils de contrôle sophistiqués permettant de minimiser les incidents en cours de traitement et assurer une dialyse plus adéquate.

Comment peut-on définir une dialyse adéquate ?

Il existe différents critères :

- élimination adéquate des toxines,
- équilibre sodé,
- équilibre acide-base,
- élimination adéquate de la surcharge liquidienne,
- biocompatibilité du traitement,
- bonne stabilité hémodynamique,
- etc.

A l'heure actuelle, différents instruments sont ou vont être bientôt disponibles pour améliorer le contrôle et le suivi de la dialyse dans trois domaines :

- **Efficacité de la dialyse**, grâce à l'échantillonneur de dialysat, la mesure

de la dialysance ionique et le biocapteur de l'urée.

- **Stabilité hémodynamique**, grâce à des appareils permettant de mesurer la variation de la pression sanguine et du volume plasmatique.

- **Mesure de la natrémie et de la balance ionique**, grâce au DIASCAN.

Dans ce document, nous nous intéressons plus particulièrement aux instruments permettant un monitoring de l'efficacité de la dialyse et leurs diverses applications cliniques.

#### EFFICACITÉ DE LA DIALYSE PARAMÈTRES STANDARD

Avant de présenter ces instruments, il faut rappeler quels sont les paramètres standard utilisés pour quantifier l'efficacité et la dose de dialyse (voir figure n° 1).

La dose de dialyse est le résultat de deux types de variables :

- Premièrement, les variables relatives au patient, telles que le poids, le volume de diffusion de l'urée, la répartition des toxines dans les différents compartiments liquidiens de l'organisme, la clairance rénale résiduelle, l'apport liquidien et protéique ainsi que la qualité de l'accès vasculaire permettant la circulation extra-corporelle, caractérisée par le taux de circulation.

- Deuxièmement, des variables relatives au traitement, telles que la clairance du dialyseur et la durée du traitement, leur produit étant égal à l'élimination totale des toxines.

La combinaison des variables du patient et du traitement permettent de calculer la dose de dialyse, en utilisant un paramètre tel que le  $Kt/V$ .

#### LA MESURE DE LA CLAIRANCE

La détermination de la clairance du dialyseur n'est pas aisée.

En fait, il existe différentes façons d'exprimer la clairance.

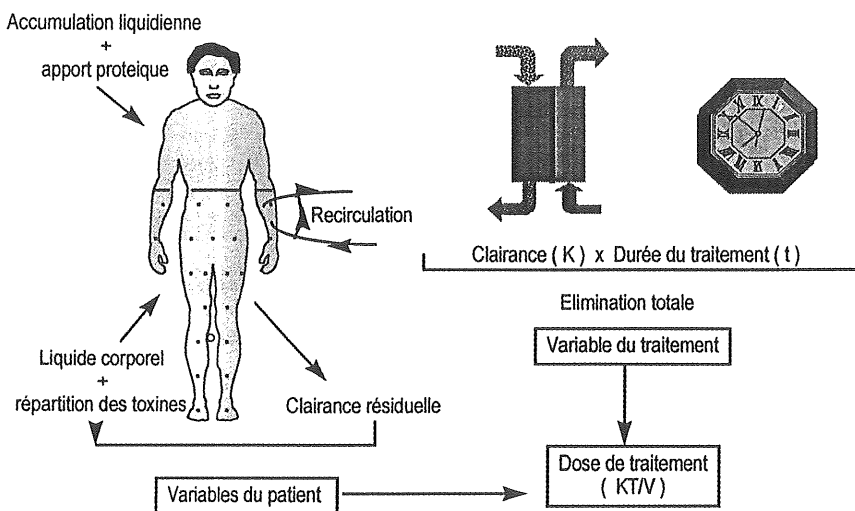


Figure 1. - Efficacité de la dialyse composante de la prescription

# Sessions

## éducatives de l'industrie

### 1. Premièrement, la clairance in vitro

Elle est mesurée avec du dialysat et non avec du sang ; elle n'est pas vraiment représentative de l'épuration réelle in vivo.

### 2. Deuxièmement, la clairance in vivo, mesurée côté sang

Se mesure à partir d'échantillons de sang artériel et veineux et du débit sang total. Une première formule dite « clairance du sang total » ( $K_{ST}$ ) n'est pas adéquate car elle utilise le débit sang total et le résultat est surévalué. Le sang est un milieu complexe comprenant de l'eau, des protéines et des globules ; l'élimination des solutés dans et à l'extérieur des cellules n'est pas la même. Il faut donc utiliser la **clairance de l'eau plasmatique** (voir formule dans *tableau n° 1*).

Elle tient compte du volume occupé par les protéines (7 % du volume total), du gradient de concentration des toxines à travers la membrane, des globules rouges (facteur  $\alpha$ ) et de l'hématocrite (H).

*Tableau 1*  
**Efficacité de la dialyse**  
**mesure de la clairance**

•IN VIVO – Mesure au niveau du compartiment sang

- Clairances du sang total ( $K_{ST}$ ) : Surévaluation  
⇒ il vaut mieux utiliser :
- Clairances de l'eau plasmatique ( $K_{H_2O}$ )  
 $K_{H_2O} = 0,93 K_{ST} (\alpha \cdot H + 1 - H)$

0,93 : car volume des protéines plasmatiques : 7 % du volume total  
 $K_{ST}$  : clairance sur sang total  
 $\alpha$  : rapport des concentrations des solutés (globules rouges/plasma)  
 urée : 0,859  
 créatinine : 0,731  
 phosphates : 0,5  
 H : hématocrite  
 ⇒ La recirculation au niveau de la fistule n'est pas prise en compte

*Tableau II*  
**Efficacité de la dialyse**  
**mesure de la clairance (suite)**

•IN VIVO

- Clairances côté dialysat  
⇒ Clairance instantanée  
$$K_D = \frac{[C]_{D \text{ sortie}} \times Q_{D \text{ sortie}}}{[C]_{S \text{ entrée}}}$$
- $[C]_{D \text{ sortie}}$  = concentration dialysat sortie dialyseur  
 $Q_{D \text{ sortie}}$  = débit dialysat sortie dialyseur  
 $[C]_{S \text{ entrée}}$  = concentration sang entrée dialyseur
- ⇒ Clairance intégrée ( $K_1$ )  $K_1 = \frac{TM}{[C]_{S \text{ entrée}}}$

TM = transfert de masse  
 $[C]_{S \text{ entrée}}$  = concentration artérielle moyenne entrée dialyseur

Toutefois, un facteur important, la recirculation au niveau de la fistule, n'est pas pris en compte.

### 3. Troisièmement la clairance in vivo, mesurée côté dialysat

Le meilleur moyen de mesurer la clairance est de travailler sur le dialysat, car il s'agit d'un milieu homogène et qui prend en compte l'ultrafiltration et la recirculation au niveau de la fistule. La clairance peut être mesurée à un instant donné (instantanée) ou intégrée par pré-

lèvement de dialysat tout au long de la séance (voir formules dans le *tableau II*).

Si l'on compare les résultats obtenus avec les trois différentes méthodes (voir *figure n° 2*

- Clairance du sang total.
- Clairance de l'eau plasmatique.
- Clairance du dialysat.

On constate des différences importantes, variables en fonction du type de toxines : urée, créatinine ou phosphates.

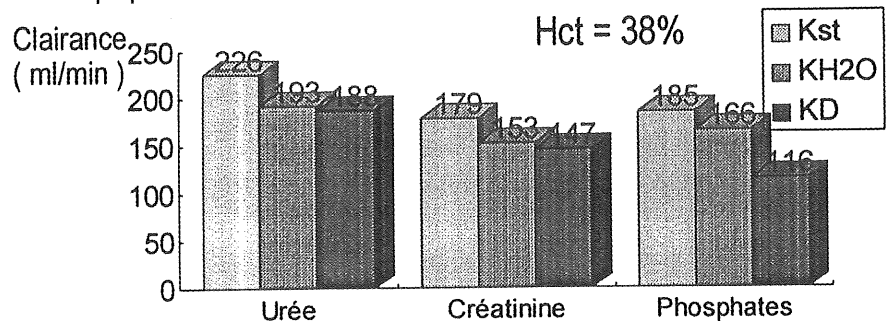
La différence la plus importante est observée avec les phosphates, car le transfert au travers de la membrane cellulaire de ce soluté est relativement bas.

Seule la clairance in vivo mesurée côté dialysat fournit une information juste sur la réelle efficacité du dialyseur, prenant en compte toutes les fonctions limitant l'épuration (hématocrite, protéines, recirculation, etc.).

De plus, la mesure sur le compartiment dialysat présente plusieurs avantages :

- Elle est non invasive, donc plus simple.
- On peut en mesurer le débit dialysat avec plus de précision que le sang.
- Le dialysat est un milieu homogène, sans interférence des protéines ou des cellules.

Comparaison entre la clairance du sang total ( $K_{ST}$ ), de l'eau plasmatique ( $K_{H_2O}$ ) et du dialysat ( $K_D$ ) pour l'urée, la créatinine et les phosphates.



Ref : V.S Lim et al. - ICN 1993

Figure 2. – Mesure de la clairance

# Sessions

## éducatives de l'industrie

### L'ÉCHANTILLONNEUR DE DIALYSAT

Le premier instrument étudié sera l'échantillonneur de dialysat pour la mesure de transfert de masse en cours de dialyse.

Son but est d'éviter de recueillir la totalité du dialysat usé, qui représente plus de 100 litres de liquide, ce qui est peu pratique (voir figure n° 3).

Par cette méthode, on fait un prélèvement partiel à l'aide d'une pompe volumétrique ; à la fin du traitement, on obtient un échantillon représentatif de la totalité du dialysat usé.

Le volume de l'échantillon ( $V_{ech}$ ) est inférieur à 2 litres, sa concentration ( $C_{ech}$ ) est égale à celle du dialysat total.

Le transfert de masse total ( $T_m$ ) est calculé à partir de la formule suivante :

$$T_m = R \times C_{ech} \times V_{ech}$$

R représente le rapport entre le débit du dialysat total et celui de l'échantillon.

A partir de la mesure de transfert de masse, plusieurs paramètres caractéristiques du modèle de l'urée peuvent être obtenus (voir figure n° 4) :

- Clairance intégrée ou moyenne sur la durée de la séance.
- Le volume de distribution de l'urée.
- Le taux de catabolisme des protéines (PCR).
- La dose totale de dialyse ( $Kt/v$  ou SRI).

L'échantillonnage de dialysat permet aussi de mesurer l'élimination d'autres molécules que l'urée :

- ⇒ Les toxines comme la créatinine, les phosphates, et la B<sub>2</sub>-microglobuline.
- ⇒ Les ions.
- ⇒ Les tampons.
- ⇒ Les drogues.

Les avantages de l'échantillonneur de dialysat, par rapport aux mesures invasives réalisées par échantillonnage du sang, sont multiples ; c'est une méthode non invasive, simple, économique et permettant d'étudier une large gamme de molécules.

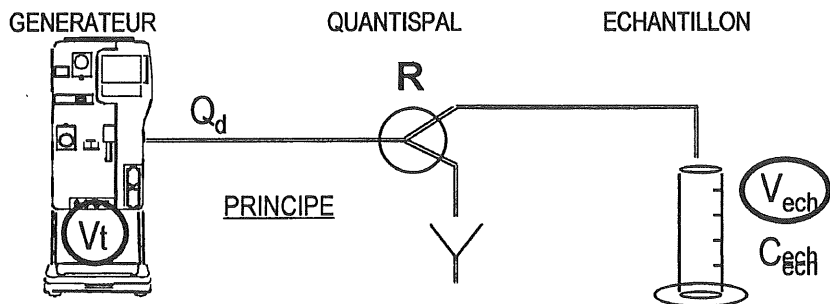
Néanmoins, cette méthode a aussi des limitations ; elle nécessite une analyse par un laboratoire externe à l'unité d'hémodialyse et ne fournit pas de résultat en temps réel. Pour contourner cette difficulté, d'autres systèmes fournissant des informations en temps réel ont été développés :

- la mesure de la dialysance ionique corrélée à la clairance effective de l'urée (système DIASCAN) ;

- la mesure en ligne de la concentration de l'urée dans le dialysat, permettant d'accéder à la dose de dialyse ( $Kt/V$ ) et au taux de catabolisme de protéines (PCR).

#### Objectif :

Éviter de recueillir la totalité du dialysat (env. 120 l), trop encombrante



Prélèvement d'un échantillon sur la totalité du dialysat usé  
La concentration de l'échantillon est égale à la concentration de la totalité du dialysat.

• Transfert de masse  $T_m = R \times C_{ech} \times V_{ech}$

Figure 3. - Prélèvement de dialysat pour une mesure du transfert de masse au cours de la dialyse

#### Application pour un modèle de cinétique de l'urée

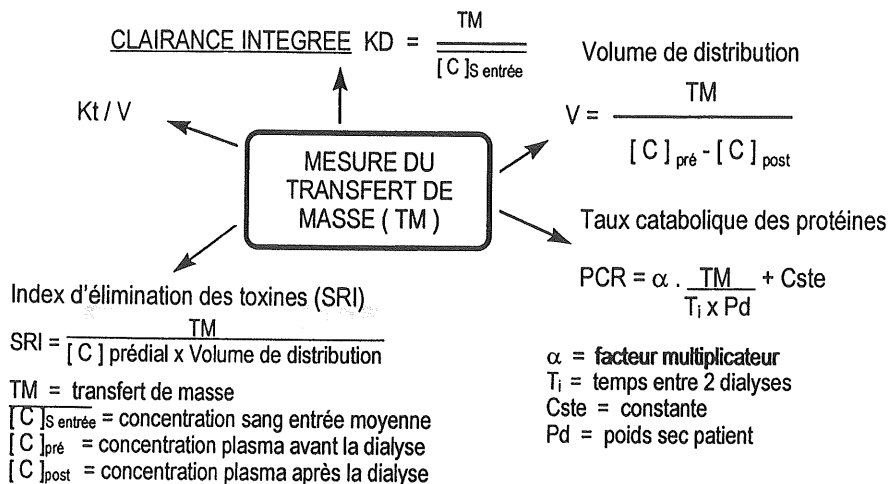


Figure 4. - Échantillonneur de dialysat Application pour modèle de cinétique de l'urée

### LA MESURE DE LA DIALYSANCE IONIQUE : LE DIASCAN

#### 1. Principe de fonctionnement

Le DIASCAN est un capteur, intégré au rein artificiel, constitué de cellules de conductivité placées dans le circuit dialysat, en amont et en aval de l'hémodialyseur (voir figure n° 5).

Il mesure de manière non invasive et semi-continue (toutes les 30 minutes par exemple) 2 paramètres :

- la conductivité plasmatique du patient, corrélée à sa natrémie ;
- la dialysance ionique effective corrélée à la clairance urée effective.

Les mesures de la conductivité du dialysat en amont et en aval du dialysat donnent accès au flux ionique transmembranaire à partir duquel la conductivité plasmatique et la dialysance sont calculées.

En cours de traitement, la balance sodée, ou ionique et la dose effective de dialyse,  $KT/V$  sont aussi extrapolés. Dans cet article, nous nous intéresserons à la mesure de la dialysance ionique et au  $KT/V$ .

#### 2. Dialysance ionique et clairance urée effective

Le fonctionnement du DIASCAN a tout d'abord été validé en laboratoire ; la dialysance ionique et la clairance urée ont été mesurées sur différents types d'hémodialyseurs. On a ainsi pu démontrer leur équivalence.

Dans un deuxième temps, le système de mesure a été aussi validé en clinique. La figure n° 6 montre les résultats d'une étude comparant la dialysance ionique et la clairance effective de l'urée mesurée par collection totale du dialysat avec différentes membranes de dialyse (Hémophan, cellulose acétate, Polysulfone, AN 69, triacétate). Tous les points expérimentaux sont proches de la ligne d'identité et la déviation standard est seulement de 5%.

Ceci confirme l'équivalence entre dialysance ionique et clairance effective de l'urée. Il a été aussi démontré que la dialyse ionique intègre les effets de la recirculation de la fistule et de l'ultrafiltration. La figure n° 7A montre l'augmentation de la dialysance ionique avec le taux d'ultrafiltration, dans le cas d'un dialyseur équipé d'une membrane bas flux (Disscap) ou haut flux (Filtral).

La figure n° 7B montre la décroissance de la dialysance ionique

(plus précisément le ratio de la dialysance avec un taux de recirculation  $R$  et de celle à recirculation nulle =  $D_r/D_o$ ) avec l'augmentation du taux de recirculation  $R$ .

En conclusion, le DIASCAN fournit la mesure de clairance la plus intéressante du point de vue clinique : la clairance effec-

#### PRINCIPE

La conductivité du plasma ( $C_P$ ) et la dialysance ( $D$ ) sont calculées à partir des mesures d'entrée et de sortie de la conductivité du dialysat

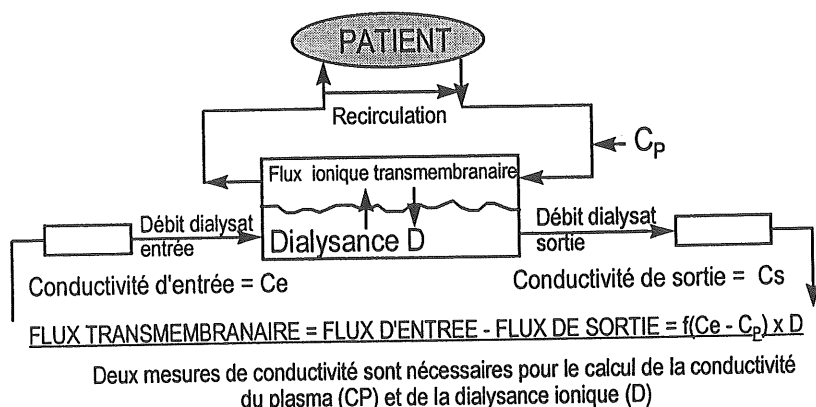
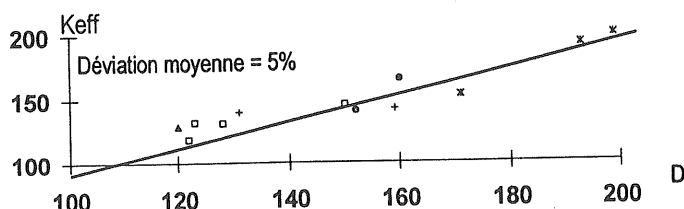


Figure 5. - Monitoring de l'efficacité de la dialyse  
Mesure de la dialysance ionique

#### Comparaison entre la dialysance ionique ( $D$ ) et la clairance de l'urée effective ( $K_{eff}$ )



Conditions : Durée de la séance entre 176 et 285 minutes  
 $Q_s$  (ml/min) = 200 à 300

#### ■ Dialysance ionique $\approx$ clairance de l'urée car :

- ➔ La conductivité ionique de la solution dépend linéairement de la teneur en sodium ( $12 < \gamma < 18$  mmho/cm)
- ➔ Le poids moléculaire de l'urée est comparable au poids des molécules de chlorure de sodium (60 vs 58)

Figure 6. - Mesure de la dialysance ionique

# Sessions

## éducatives de l'industrie

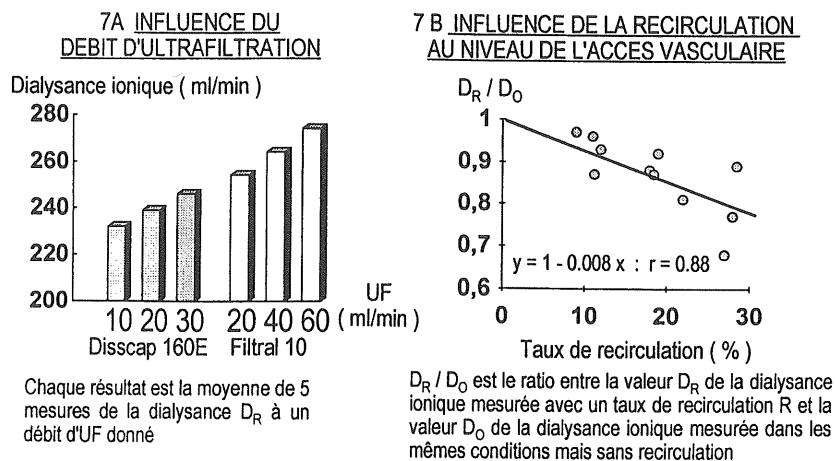


Figure 7. - Mesure de la dialysance ionique

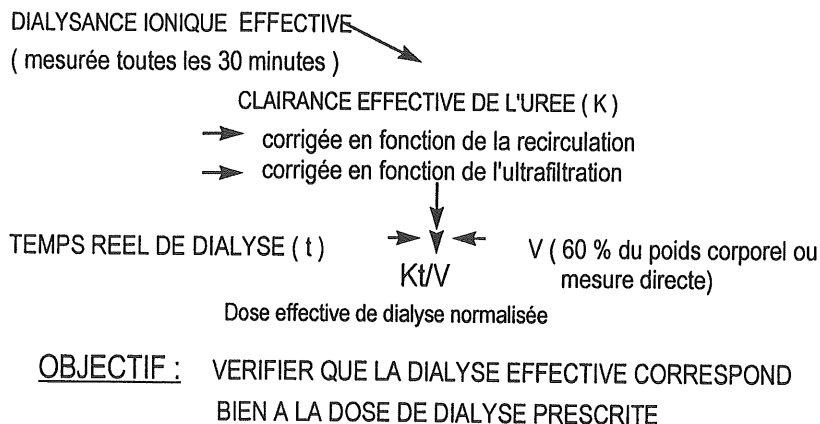


Figure 8. - Calcul de la dose de dialyse à partir de la mesure de la dialysance ionique

tive corrigée des effets de la recirculation fistule et du taux d'ultrafiltration.

### 3. Calcul de la dose de dialyse (KT/V) à partir de la dialysance ionique

A partir de mesures instantanées et répétées de la dialysance, on peut calculer le KT/V en intégrant le temps de traitement et le volume de diffusion de l'urée (voir figure n° 8). Cette valeur de KT/V est réactualisée à chaque mesure de dialysance pour prendre en compte la variation de ce paramètre en cours de traitement. Le KT/V

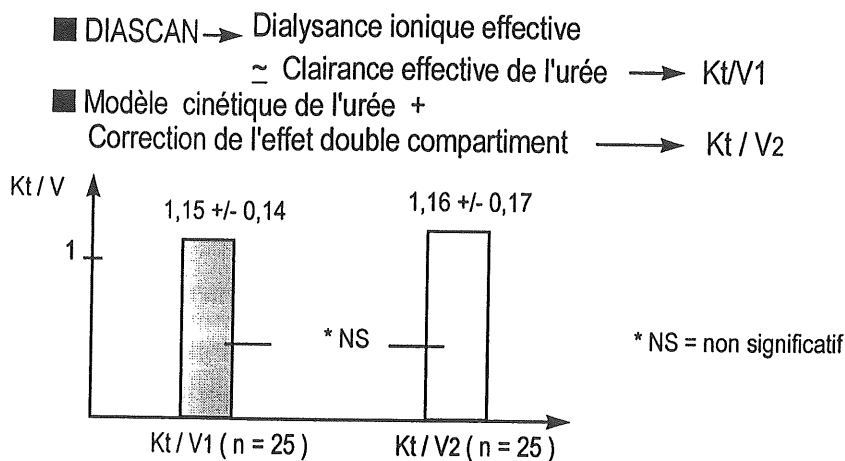
va donc augmenter au cours du temps pour donner un KT/V final à la fin de la séance. On pourra alors détecter d'éventuels écarts entre la dose prescrite et celle effectivement délivrée au patient.

Le KT/V déterminé par le DIASCAN a été comparé au KT/V estimé par les méthodes classiques de la cinétique de l'urée. La figure n° 9 montre les résultats d'une étude comparant le KT/V calculé à partir de la dialysance ionique et KT/V basé sur le modèle de l'urée corrigé pour l'effet double compartiment (ou l'effet rebond post-dialytique) : les deux valeurs ne sont pas significativement différentes.

### 4. Application clinique du DIASCAN : un outil de contrôle de la qualité de la dialyse

Les applications cliniques du DIASCAN sont très variées et l'on peut d'ores et déjà en trouver plusieurs exemples décrits dans la littérature :

- Surveillance des fistules (B. Coevoet EDTA 1995). Cette étude montre qu'une baisse importante de la dialysance d'une séance à l'autre peut s'expliquer par une occlusion de la fistule.



Ref. Di Filippo et al. - 23rd ICN - MADRID 1995

Figure 9. - Comparaison de l'estimation du KT/V par le DIASCAN et par la cinétique de l'urée.

– Optimisation du débit sanguin (C. Sanz. Moreno EDTA 1995).

Pour un patient et un type d'hémodialyseur donnés, il existe un débit sang optimal au-delà duquel aucune augmentation d'efficacité n'est observée.

Plus généralement, la mesure en temps réel de la dialysance ionique permet de détecter toute anomalie du système de traitement, que ce soit au niveau :

- du circuit dialysat (inversion des connecteurs dialysat, provoquant une alimentation à co-courant, d'où baisse d'efficacité),
- du circuit sang (plicature des lignes, débit sang, type d'aiguille inadapté, provoquant une baisse du débit sang réel, recirculation),
- du dialyseur (surface, anticoagulation inadaptée, qualité de la purge, etc.).

Une étude a récemment permis de confirmer l'intérêt du DIASCAN dans la surveillance de ces différents paramètres (M. Suin *et al.*, AFIDTN 1995).

Cet outil permet donc de réaliser un véritable contrôle de la qualité de la dialyse :

- par le suivi de la dialysance d'une séance à l'autre,
- en détectant d'éventuels écarts entre la dose de dialyse (KT/V) prescrite et celle effectivement délivrée.

Le DIASCAN est donc un outil de contrôle de la qualité de la dialyse extrêmement performant, mais il possède une limitation : étant basé sur une mesure indirecte de l'urée, il ne permet pas de donner accès à la masse d'urée éliminée et au taux de catabolisme des protéines permettant de juger l'état nutritionnel du patient.

C'est en vue de ces applications très spécifiques, moins routinières et donc moins fréquentes qu'ont été développés les capteurs spécifiques de l'urée.

### CAPTEURS SPÉCIFIQUES DE L'URÉE

Il y a différents types de capteurs de l'urée et ils peuvent être utilisés de différentes manières. Ils seront placés en contact soit directement avec le sang du patient, soit avec l'ultrafiltrat s'il s'agit d'un traitement de type hémofiltration, soit avec le dialysat au cours d'une dialyse standard.

– Leur utilisation en contact direct avec le sang est délicate car l'interaction entre le capteur et les composants du sang (cellules, protéines) peut altérer leur réponse.

– Des capteurs fonctionnant sur l'ultrafiltrat existent, mais leur utilisation est restreinte à des techniques comme l'hémofiltration ou la « paired filtration dialysis » (PFD-Sorin/Bellco) de diffusion limitée.

– Enfin, on peut placer ce type de capteur en contact avec le dialysat efférent. Dans ce dernier cas, un capteur de haute sensibilité est nécessaire, du fait des faibles concentrations à mesurer, mais on évite les problèmes d'interactions avec les composants sanguins. C'est cette dernière solution qui a été développée par plusieurs industriels car elle s'applique aux techniques de traitement standard de type hémodialyse/hémofiltration.

Le principe de fonctionnement de la plupart des capteurs de l'urée est basé sur la transformation de l'urée, molécule neutre, en ions  $\text{NH}_4^+$ . Dans le cas du système en cours de développement par Hospital, appelé UREASCAN, cette transformation est réalisée en faisant circuler le dialysat efférent contenant l'urée éliminée du sang dans une colonne contenant des billes de verre sur lesquelles est fixée l'enzyme uréase (voir figure n° 10). Deux cellules de conductivité sont placées en amont et en aval de la colonne pour mesurer la variation de conductivité du dialysat induite par la transformation de l'urée (molécule neutre) en ions ammonium. A partir de cette variation de conductivité, on en déduit la concentration en urée du dialysat. Ce capteur peut être calibré grâce à une solution de référence contenant une concentration connue d'urée.

Le capteur d'urée fournit, en temps réel pendant le traitement, la concentration urée du dialysat afférent. En fin de traitement, on obtient une courbe que l'on analyse grâce à un algorithme spécifique pour en déduire le transfert de masse d'urée et la valeur de  $\text{KT/V}$ . Le  $\text{KT/V}$  est en fait déduit de la pente de la courbe après translation de l'échelle de concentration d'une échelle linéaire à une échelle logarithmique (voir figure

#### PRINCIPE DE LA MESURE DE L'UREE

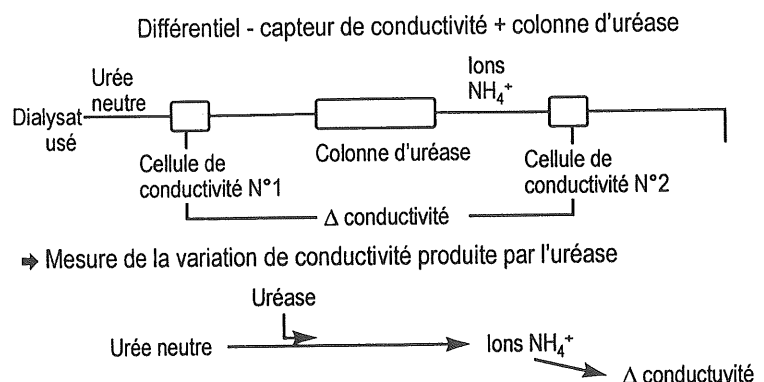


Figure 10. – Biocapteurs de l'urée

# Sessions

## éducatives de l'industrie

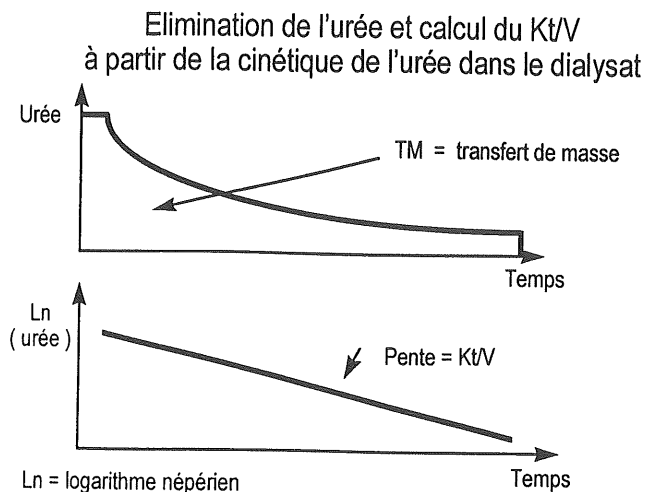


Figure 11. - Biocapteurs de l'urée

n° 11). Ces systèmes de mesure de l'urée peuvent être indépendants de la machine de dialyse (Système Baxter Biostat 1000), soit au contraire être intégrés dans celle-ci. L'UREASCAN, à l'opposé des systèmes existants, modulaires et indépendants de la machine de dialyse, est développé dans le but d'être intégré dans la machine de dialyse INTEGRA et de bénéficier de son électronique, de son informatique et de son interface utilisateur, ce qui réduit évidemment le coût global du capteur.

## CONCLUSION

Le monitoring de la séance de dialyse répond à un besoin de quantifier et de

contrôler plus précisément le traitement, notamment chez des patients âgés et donc plus fragiles ou dans le cas de séance plus courte.

La quantification de l'efficacité de la dialyse est réalisée de manière traditionnelle par des mesures de clairance instantanée par prélèvements sanguins artérioveineux ou de la dose de dialyse par les méthodes de cinétique de l'urée (prélèvement sanguin en début et fin de traitement).

Récemment, des méthodes alternatives sont apparues, dont l'objectif est de simplifier, voire d'automatiser la mesure des paramètres d'efficacité de la dialyse. La première est l'échantillonnage du dialysat

permettant de mesurer le transfert de masse de l'urée, mais aussi d'autres molécules. La deuxième est la mesure de dialysance ionique (DIASCAN) qui fournit sans surcoût, de manière non invasive et en temps réel, une évaluation de la dialysance urée et de la dose de dialyse.

Enfin, les capteurs spécifiques de l'urée donnent accès à une mesure directe de la concentration de l'urée dans l'ultrafiltrat ou le dialysat. La cinétique de l'urée permet de calculer le transfert de masse de l'urée, la dose de dialyse et surtout le paramètre nutritionnel PCR.

Les 2 premières méthodes (échantillonneur, dialysance ionique) sont d'utilisation simple et sans surcoût. Elles conviennent donc pour une utilisation de routine. Par contre, seul le DIASCAN fournit une information en temps réel et permet de réaliser un contrôle de qualité pendant et à chaque traitement.

Les capteurs spécifiques d'urée complètent les informations fournies par le DIASCAN notamment en donnant accès au taux de catabolisme protidique (PCR) ; leur utilisation étant plus complexe et plus coûteuse que celle du DIASCAN, ils seront réservés à des applications plus ponctuelles, comme le contrôle mensuel du PCR, ou à la recherche.