

L

a dialyse de l'avenir et l'avenir de la dialyse

G. FOURNIER, M. CORVAZIER et N.K. MAN - A.I.R.B.P. CHARTRES Hôpital Neker, PARIS

En cette fin de vingtième siècle une dissociation très nette est en train d'apparaître entre la dialyse de l'avenir qui est directement liée aux progrès techniques et l'avenir de la dialyse qui sera dépendante des impératifs économiques. La France, ainsi que tous les pays industrialisés du monde, ne fait pas exception à la règle.

I. LA DIALYSE DE L'AVENIR :

La dialyse de l'avenir sera conditionnée par des progrès techniques au niveau des hémodialyseurs, dans la composition des bains de dialyse, ainsi qu'en ce qui concerne l'évolution des générateurs-moniteurs d'hémodialyse.

1°) Les hémodialyseurs

Les modifications qui pourraient apparaître dans le futur dans le domaine des hémodialyseurs concerneront la qualité de la membrane, la géométrie interne des hémodialyseurs ou encore des solutions permettant de réutiliser l'hémodialyseur sans réutiliser la membrane qui est au contact du sang.

a) Les membranes :

Les membranes actuellement utilisées lors des thérapeutiques par hémodialyse sont soit d'origine naturelle (dérivées de la cellulose), soit d'origine synthétique.

Dans tous les cas, aucune des membranes actuelles n'a été conçue et réalisée dans un but médical. Leur utilisation première a été industrielle (industrie du textile, industrie des plastiques, etc...). Il n'est pas surprenant qu'aucune de ces membranes ne soit biocompatible.

Les progrès futurs, au niveau des membranes de dialyse, pourraient donc être réalisés par l'étude des membranes dont les charges électriques, la composition chimique, etc... ne seraient le siège d'aucune réaction biologique ni de relargage de substances chimiques indésirables.

Dans cette optique l'utilisation des membranes en céramique semble particulièrement intéressante pour l'avenir, du fait de l'absence quasi totale de relargage de substances par ce type de membranes dérivées de l'industrie du verre. Ces membranes dont l'usage médical est actuellement envisagé dans la réalisation de séances d'hémaphérese, pourraient être utilisées dans l'hémodialyse, la taille des pores devant simplement être diminuée afin de ne pas laisser filtrer les protéines du sang. De plus les hémodialyseurs à membrane d'origine céramique pourraient être réutilisés avec une sécurité beaucoup plus importante que les hémodialyseurs actuels à usage unique. Des hémodialyseurs à usage multiple pourraient ainsi être fournis par l'industrie bio-médicale.

b) La géométrie interne des hémodialyseurs :

Tous les hémodialyseurs actuellement disponibles, qu'ils soient capillaires ou à plaques, sont basés sur le principe des flux parallèles. Le sang à épurer et le dialysat circulent, certes à contre-courant afin d'éviter une égalisation rapide du gradient de concentration des deux milieux, mais parallèlement. Le dialysat se charge donc progressivement des substances à épurer et la partie terminale du parcours du dialysat est donc beaucoup moins performante en termes d'épuration puisque le gradient existant entre le sang et le bain de dialyse diminue.

Le fait de pouvoir disposer d'un dialysat toujours neuf tout au long du film sanguin circulant dans l'hémodialyseur augmenterait les performances d'épuration. Ceci pourrait être obtenu en faisant circuler le dialysat perpendiculairement au déplacement du sang et non parallèlement.

Une géométrie nouvelle de l'hémodialyseur devra alors être étudiée par exemple en utilisant une coque sphérique. Le terme d'hémodialyseur "glomérulaire" nous semblerait indiqué par analogie anatomique avec le rein naturel.

c) Les membranes à usage unique :

Le fait d'envisager de réutiliser plusieurs fois un hémodialyseur est principalement lié aux contraintes économiques. La réutilisation se heurte actuellement à plusieurs problèmes :

- **Un problème réglementaire :** les hémodialyseurs sont cédés sous le label "produit à usage unique". La réutilisation engage la responsabilité médicale.

- **Un problème d'amortissement financier :** les appareils utilisés dans le but de réutiliser des hémodialyseurs sont coûteux et nécessitent un nombre important de réutilisation avant d'être amortis. De plus, les calculs d'amortissement ne prennent généralement pas en compte les dépenses de produits chimiques et de consommation d'eau, ainsi que le travail du personnel pour disposer les hémodialyseurs sur les machines de réutilisation, les enlever, les stocker, les vérifier avant la dialyse suivante.

- **Un problème écologique :** les produits désinfectants sont en général nocifs pour l'environnement, tant au niveau du personnel soignant que de la population générale, car ils sont évacués sans être traités dans les réseaux d'égouts collectifs.

- **Un problème médical en fin :** une inversion d'hémodialyseur d'un patient à l'autre reste toujours potentiellement possible malgré toutes les précautions mises en œuvre.

Afin de pallier ces inconvénients, un système simple peut être proposé dans lequel la coque de l'hémodialyseur est réutilisée

alors que le faisceau de fibres en contact avec le sang du patient sera éliminé après chaque séance, apportant ainsi des solutions aux problèmes évoqués ci-dessus. La coque de l'hémodialyseur peut être réalisée en acier inoxydable, articulée par des charnières et possédant le long de ses parois des joints d'étanchéité. Cette coque sera désinfectée en même temps que les lignes dialysat du générateur d'hémodialyse. Les utilisateurs recevraient des fabricants des faisceaux de fibres maintenues aux deux extrémités par des anneaux de polyuréthane, présentés stérilement et sous blister qu'il suffira de disposer à l'intérieur de la coque.

2) Les bains de dialyse

L'évolution des bains de dialyse se fera surtout dans la composition des dialysats. Les possibilités techniques actuelles permettent déjà l'obtention d'une eau de qualité "ultra-pure".

Les dialysats auront pour tampons le bicarbonate, ion naturel de l'organisme. Les préparations à partir de sels en poudre "bicarbonate" se généraliseront soit, sous forme de doses unitaires (cartouches, sacs) déjà disponibles, soit sous forme de préparations centralisées sur le site de dialyse à l'aide d'un appareil de mélange d'une dose de poudre de bicarbonate déterminée. Ces méthodes particulièrement économiques ne pourront que prendre de l'ampleur.

Les préparations sous forme de poudre auront certainement tendance à se généraliser, également en ce qui concerne le concentré "acide". Les divers composants, chlorure de sodium, chlorure de potassium, chlorure de calcium, chlorure de magnésium pouvant être dosés par des appareils simples et distribués au fil de l'eau afin de fabriquer le dialysat de la même façon qu'avec la poudre de bicarbonate.

L'acide acétique, nécessaire pour maintenir un pH adéquat, sera supprimé et remplacé par un autre acide, comme l'acide chlorhydrique.

Les dialysats de l'avenir seront également enrichis en diverses substances utiles à l'organisme de façon à éviter la déplétion de ces substances ou même de façon à pouvoir les apporter au patient au cours de la séance de dialyse.

Ainsi l'enrichissement en glucose du dialysat à un taux physiologique (1g/l) peut dès à présent être préconisé afin d'éviter une fuite de glucose dans le dialysat pouvant provoquer des accidents d'hypoglycémie.

D'autres substances pourraient être ajoutées dans la composition du dialysat dans l'avenir comme certains oligo-éléments, des acides aminés ou des protéines de faible poids moléculaire, que ce soit dans le bain destiné à l'hémodialyse ou à la dialyse péritonéale.

3) Les générateurs moniteurs d'hémodialyse

Les générateurs-moniteurs utilisés pour le traitement de l'urémie chronique reposent actuellement, quel que soit le fabricant, sur des "standards" qui sont :

- la maîtrise de l'ultrafiltration
- l'utilisation de dialysat au bicarbonate
- la possibilité de faire varier la conductivité globale du dialysat et d'obtenir la variation de l'élément le plus important : le sodium.

L'évolution future de ces appareils se fera selon trois grands axes : l'informatisation, quelques modifications techniques et la miniaturisation.

a) L'informatisation :

L'informatisation des processus qui équipe actuellement les générateurs-moniteurs d'hémodialyse demeure pour l'instant un peu "désespérante" puisqu'elle n'a pas entraîné de modifications majeures pour l'utilisateur.

En effet, il n'est pas apparu de diminution de l'encombrement des appareils, mais au contraire, une tendance à l'augmentation du volume des appareils. De même, il n'existe pour l'instant que peu de possibilités d'exploiter les données ni de modèle fiable concernant les profils de l'ultrafiltration ou de la variation de la conductivité en cours de séance. L'informatisation n'a pas provoqué de diminution du prix de revient des appareillages, mais plutôt une tendance à l'augmentation des prix, contrairement au matériel informatique grand public. Enfin cette haute technicité entraîne une moindre compréhension des principes de base de la dialyse par le personnel soignant et ceci quel que soit son rôle, du fait de ces machines "presse-bouton".

Pendant l'informatique est heureusement génératrice d'espoir, car elle permettra la création de systèmes intégrés permettant de réaliser des boucles de régulation.

- Ces boucles de régulation seront basées sur des recueils de données diverses pouvant entraîner des réactions variables.

Les boucles à réactivité immédiate ou "boucles courtes de régulation". Ces boucles pourront être basées sur des données :

. Soit biologiques : sodium, par exemple, dosé à l'aide d'électrodes spécifiques permettant d'estimer la variation de la tonicité plasmatique.

. Soit électro-physiologiques : impédancemétrie, permettant d'estimer le volume plasmatique circulant.

. Soit cliniques : appareils de prise de tension artérielle automatique.

Ces différentes données ne seront autorisées à varier que dans une fourchette de valeurs définies au préalable par le clinicien et toute variation survenant en dehors de cette fourchette entraînera une modification des paramètres de dialyse effectuée automatiquement par le générateur afin de prévenir tout retentissement clinique chez le patient.

Evidemment, les modifications apportées par les générateurs-moniteurs d'hémodialyse (augmentation de la conductivité du dialysat en cas de baisse de la natrémie, du volume plasmatique ou d'hypotension par exemple) ne peuvent avoir lieu que dans une fourchette elle aussi, strictement définie.

Ces boucles à réactivité immédiate fonctionnent pour assurer la surveillance de la séance de dialyse elle-même, excluant le soignant et auront malheureusement tendance à éloigner encore plus le personnel soignant des malades.

- Les boucles à réactivité lente ou "boucles longues de régulation" :



Ces boucles intégreront le soignant en constituant une aide à la réflexion ou à la prise de décision.

Elles pourront être basées sur d'autres électrodes spécifiques :

. Electrodes dosant l'urée par exemple, au niveau du dialysat, qui permettrait d'évaluer la masse d'urée extraite au cours d'une séance de dialyse et d'obtenir par un calcul intégré des valeurs telles que Kt/V, PCR, VIC, VEC...

Une quantification de la dialyse sera ainsi réalisée permettant au clinicien d'adapter la stratégie de dialyse en terme de modification d'hémodialyseur, d'allongement du temps de dialyse, etc...

. La centralisation des données permettra d'assurer au niveau d'une unité la surveillance à distance des postes de dialyse en fonctionnement. Ainsi en passant par des réseaux téléphoniques des diagnostics techniques pourront être réalisés et informer rapidement les techniciens responsables de la maintenance.

La réalisation de la technique de "bain bloqué", s'équilibrant avec la composition du sang du patient en début de séance permettra avant chaque séance d'hémodialyse de connaître la kaliémie du malade sans prélèvement sanguin. Cette donnée couplée avec la quantité d'ultrafiltration à réaliser pendant la séance permettra à la personne responsable de la surveillance de la dialyse d'effectuer ses prescriptions en terme de durée de séance ou de modification de composition du bain et ceci même à distance (hémodialyse à domicile ou autodialyse).

b) Les modifications techniques futures :

Les générateurs-moniteurs d'hémodialyse, actuellement utilisés pourraient bénéficier de certaines modifications techniques et présenter ainsi une plus grande sécurité d'utilisation :

- La pompe à sang amovible :

Le problème consiste à permettre le déplacement d'un patient au cours de la séance d'hémodialyse pendant un temps limité en cas de problèmes personnels, de problèmes techniques nécessitant un changement d'appareil, problème d'alimentation électrique (dialyse à domicile et/ou autodialyse surtout), en cas de catastrophe (incendie, tremblement de terre), etc... Ce dispositif comportera une pompe à sang, un détecteur de niveau et un clamp veineux, le tout pouvant être détaché du générateur et fonctionnant sur batterie de façon autonome pendant un temps limité. Le patient n'a pas, dans ce cas, à être débranché. La circulation extra-corporelle continuera à avoir lieu, seul l'hémodialyseur sera désolidarisé du générateur au niveau des lignes dialysat afin de permettre au patient de se déplacer.

- Le circuit dialysat jetable :

L'une des modifications fondamentales à apporter aux générateurs-moniteurs d'hémodialyse consisterait à concevoir un circuit dialysat jetable afin d'empêcher la contamination par des bactéries ou des virus du circuit hydraulique des générateurs dont la désinfection est toujours aléatoire. La formation d'un biofilm dans les tubulures de circulation du dialysat des générateurs d'hémodialyse sera ainsi rendue impossible.

Pour ce faire, il est envisageable de concevoir des tubulures de dialysat stériles avant utilisation et jetables après usage sur le même principe que les tubulures sanguines.

c) La miniaturisation :

Le fait d'envisager la miniaturisation des appareils d'hémodialyse présente plusieurs intérêts :

- Un intérêt économique, car l'encombrement s'en trouve diminué, nécessitant moins de surface au sol ce qui est important pour les unités d'hémodialyse situées dans les villes où le prix du mètre carré de l'immobilier est élevé.

- Un intérêt pratique, permettant de disposer d'un espace libre plus important autour du lit du patient, facilitant les gestes nécessaires à la réalisation des soins, ce qui est particulièrement net pour la dialyse à domicile.

- Un intérêt psychologique, car la miniaturisation évoque un état de simplification par rapport à un matériel plus encombrant, même si la technologie est plus sophistiquée. Ce fait constitue un aspect plus rassurant pour le patient et pour le personnel soignant.

- Un intérêt ergonomique, les appareils devenant plus facile à déplacer, tant pour le personnel soignant que pour les techniciens. Le transport d'un endroit à un autre est ainsi facilité (installation à domicile, en vacances etc.).

- Enfin, la miniaturisation constitue un premier pas permettant de conduire à un rein artificiel portable grâce à la mise au point de pompes ainsi que de divers composants de petite taille.

4°) Le rein artificiel portable :

Le fait d'envisager un rein artificiel portable suppose de travailler avec un matériel suffisamment petit pour pouvoir être transporté facilement (petit volume) et sans effort (faible poids) par le patient.

La procédure de traitement doit être réalisée de façon continue, elle pourra s'effectuer à faible débit pendant un temps prolongé permettant ainsi :

. de ne pas utiliser de pompe à sang, la circulation du sang se fera à l'aide de la pompe cardiaque naturelle ;

. de réduire, voire de supprimer les périodes interdialytiques, permettant ainsi d'éviter les déséquilibres électrolytiques, métaboliques et la rétention hydrique.

Il sera nécessaire de développer des abords vasculaires utilisables continuellement et sans l'aide d'aiguilles afin de permettre la mobilité et les libres mouvements du patient.

a) Modélisation :

Une alimentation moyenne et équilibrée chez un patient insuffisant rénal chronique apporte environ 1g de protéides par kilogramme de poids corporel et par jour, soit 60 grammes environ de protéides par jour. Ces 60 grammes de protéides alimentaires génèrent 20 grammes d'urée dans l'organisme. Il suffit donc d'éliminer 20 grammes d'urée par jour par un dispositif d'épuration portable pour maintenir l'organisme en équilibre métabolique. Le système le plus simple à imaginer consisterait à réaliser une hémofiltration simple avec compensation par os.

Mais pour extraire du corps 20 grammes d'urée par cette technique il est nécessaire de réaliser 13 litres d'ultrafiltration environ. Si une déplétion hydrique de 1,5 litre/jour est nécessaire pour maintenir un poids stable chez le patient, il demeure donc nécessaire de boire 11,5 litres par jour de solution électrolytique, et ceci tous les jours ! Cette solution est évidemment impossible à proposer aux patients. Mais ces conceptions de modélisation ont le mérite de poser clairement les problèmes et de les quantifier, permettant ainsi d'envisager des solutions.

b) Evolution vers le concept de rein artificiel portable :

La modélisation précédente met clairement en évidence que le rein artificiel portable pourra être basé sur des techniques d'hémodiafiltration, mais qu'il sera alors nécessaire de débarrasser l'ultrafiltrat des substances que l'on veut éliminer puis de le ré-injecter au patient. La régénération de l'ultrafiltrat pourra être basée sur plusieurs principes et parmi eux l'utilisation d'absorbants. Les années à venir verront certainement l'éclosion de telles techniques.

c) Le rein artificiel portable méthode d'avenir pour la collectivité :

Le rein artificiel portable constitue non seulement une méthode d'avenir pour le patient du fait de la plus grande autonomie qu'il apporte mais également une méthode d'avenir pour la collectivité. Ces méthodes de traitement auraient lieu au domicile du patient permettant d'éviter les séances en centre d'hémodialyse plus coûteuses pour la collectivité du fait du prix de revient plus élevé et des transports répétitifs.

Le développement de ces techniques pourrait également apporter des solutions aux problèmes de saturation des centres d'hémodialyse, permettant ainsi de disposer en permanence d'appareils prêts à faire face à une urgence.

II. L'AVENIR DE LA DIALYSE :

L'avenir de la dialyse sera en effet conditionné par des impératifs économiques. Le développement des traitements par épuration extra-rénale a entraîné ces dernières années une augmentation non négligeable des dépenses de santé dans ce domaine.

Le nombre de patients traités pour insuffisance rénale chronique augmente d'année en année dans tous les pays ayant entrepris de mettre en oeuvre des thérapeutiques de dialyse.

En France le nombre de patients traités par hémodialyse en 1995 dépasserait les 21 mille. Ces chiffres sont peut-être inquiétants. Mais dans un sens, nous avons tout lieu d'en être fiers puisque l'augmentation constante du nombre de patients traités est le témoin de l'efficacité de la thérapeutique que nous administrons à nos patients.

Jusqu'à preuve du contraire la mission du corps de santé (médecins, infirmières, aides-soignantes...) est de soigner les malades, tous les malades, et de mettre en oeuvre tous les moyens à notre disposition pour cela.

La maîtrise des dépenses de santé doit naturellement être une préoccupation constante de la part des professionnels de santé qui sont des citoyens responsables.

A l'aide de figures géométriques simples nous tenterons d'apporter quelques éléments de réflexion.

Soit un triangle dont la surface représente le coût global des traitements par épuration extra-rénale pour un pays et les sommets **les facteurs pouvant faire varier ce coût, à savoir :**

- . L'augmentation du nombre de patients traités
- . Les améliorations techniques apportées par la recherche.
- . L'augmentation du prix des séances de dialyse.

Il est évident que l'augmentation d'un seul de ces facteurs, même si les deux autres ne progressent pas, entraînera une augmentation de la surface du triangle et donc du coût global pour la collectivité.

Comment ces trois facteurs vont-ils varier ?

1°) *Le nombre de patients traités* par des méthodes d'épuration extra-rénale aura tendance à augmenter dans les années à venir et en particulier en France ceci pour plusieurs raisons :

. Une meilleure diffusion de l'information médicale et l'enseignement de la néphrologie mieux répandu parmi les généralistes entraînent une plus large indication du traitement. L'augmentation du nombre de nouveaux patients à traiter en dialyse par million d'habitants ne cesse de croître chaque année.

. La stagnation, voire la régression du nombre de transplantations rénales en France, est due à différents facteurs que nous ne détaillerons pas ici.

Les transplantations par xéno-greffes ne verront le jour que dans une dizaine d'années environ, avant de pouvoir être appliquées en pratique clinique courante.

. L'augmentation de la durée de vie en dialyse due aux progrès apportés par les techniques de dialyse (qualité du dialysat, hémodialyseurs plus efficaces et possédant une moindre bio-incompatibilité) et un meilleur suivi médical des malades.

L'ensemble de ces facteurs laisse prévoir une augmentation du nombre de patients à prendre en charge dans les années à venir.

2°) *Les progrès techniques :*

La recherche bio-médicale est, fort heureusement, active en permanence. Elle apportera des améliorations dans de nombreux domaines. La première partie de cet article consacré à la dialyse de l'avenir a tenté d'en exposer quelques uns. Les surcoûts liés aux améliorations techniques devront être intégrés dans le prix du traitement.

3°) *Le prix de séance de dialyse :*

L'augmentation du prix des séances semble, elle aussi, inéluctable puisque les deux facteurs de bases nécessaires à la réalisation d'une séance de dialyse, à savoir le matériel et le personnel soignant verront leur coût augmenter.

a) Les progrès techniques s'accompagnent d'une augmentation de prix du matériel. Ainsi une hémodialyse réalisée à l'aide d'un dialysat au bicarbonate coûte plus cher que celle utilisant un dialysat à l'acétate; un générateur comportant une maîtrise de l'ultrafiltration, une informatisation des

processus, coûte plus cher qu'un matériel plus simple; un hémodialyseur à membrane synthétique est plus onéreux qu'un hémodialyseur à membrane dérivée de la cellulose etc.

b) Les conventions collectives en France qui régissent les salaires du personnel soignant suivent des directives nationales et les points de base en sont régulièrement ré-évalués.

Ces deux facteurs entraînent une augmentation du prix de revient des séances de dialyse. L'augmentation du coût global des traitements par épuration extra-rénale est-elle inéluctable ? La réponse est évidemment non. Mais pour cela, il faut faire des choix, à savoir, soit limiter le nombre de patients à traiter, soit limiter l'évolution de la thérapeutique au stade technique actuel, soit limiter le prix de remboursement des séances de dialyse.

4°) *L'heure des choix :*

Revenons à notre triangle afin d'étayer notre raisonnement et nous permettre d'effectuer des choix.

a) Le devoir de tout soignant est de prendre en charge tout malade nécessitant un traitement par épuration extra-rénale. D'autres peuvent en avoir une opinion différente. Notre premier postulat est d'accepter une augmentation du nombre de patients à traiter dans l'avenir.

b) Il nous semble également impossible d'accepter de limiter les progrès techniques apportés par la recherche bio-médicale

car cela priverait les malades dans notre pays d'une dialyse de meilleure qualité qui ne manquera pas d'apparaître dans les années à venir. Notre deuxième postulat est d'accepter l'augmentation des dépenses liées aux progrès techniques.

c) Au terme de ce raisonnement, il ne reste que le prix des séances d'hémodialyse que nous devons moduler afin de permettre aux deux paramètres précédents de continuer à croître. La surface du triangle, représentant le coût global pour la collectivité, restera ainsi constante. Il sera donc possible de continuer à prendre en charge de nouveaux patients en limitant le prix moyen de la dialyse.

Il importe pour cela d'encourager la création de "centres allégés" afin de pouvoir re-ventiler dans ces centres les patients dialysés de façon chronique dans les centres lourds et n'ayant pas besoin d'une telle assistance ou encore de valoriser l'autodialyse en augmentant le nombre de séances par poste. En effet, le différentiel existant entre les prix des séances réalisées sur des postes d'hémodialyse dits "lourds" et les prix des séances pratiquées en centre allégé ou en autodialyse est élevé et les disparités régionales, importantes.

Il me semble inéluctable que l'avenir de la dialyse dans notre pays sera lié au prix moyen de la séance. Il importe que les acteurs impliqués dans cette thématique se concertent afin d'éviter des prises de position inconciliables qui pourraient aboutir à une limitation de l'accès aux soins pour un certain nombre de malades.