

# HÉMODIALYSE : LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

## Les différences de résultats sont conditionnées par les traitements

par

C. COMBE, C. LASSEUR, V. DE PRÉCIGOUT,  
M. APARICIO et P. CHAUVEAU\*

L'hémodialyse a été appliquée pour le traitement des patients insuffisants rénaux chroniques il y a près de 40 ans [1, 2], permettant leur survie prolongée. Ses modalités de mise en œuvre étaient initialement restreintes, imposant des choix éthiques très difficiles aux prescripteurs et à la collectivité [1]. Ces choix sont malheureusement toujours d'actualité dans de nombreux pays dont le niveau de développement économique ne permet pas l'accès à ce type de traitement très coûteux pour une grande partie de la population, avec des conséquences évidentes en termes de mortalité due à l'IRCT [3, 4]. Il apparaît ainsi d'emblée que dans le domaine de l'hémodialyse, les différences de résultats sont conditionnées par les traitements. Dans le présent travail, nous envisageons comment l'organisation des soins et les modalités techniques de l'hémodialyse influencent le devenir des patients, indépendamment de leurs propres caractéristiques, qu'elles soient démographiques (âge, sexe) ou médicales (comorbidités associées notamment).

## SOINS AVANT LE STADE DE LA DIALYSE

### Suivi avant le stade ultime de l'IRC

L'organisation du système de soins pour la prise en charge de l'IRC avant le stade terminal détermine en partie le devenir des patients une fois traités par

\* Service de Néphrologie, Centre hospitalier universitaire, et Université Bordeaux II – Victor Ségalen, Bordeaux.

l'hémodialyse, notamment par l'influence que cette organisation a sur l'initiation du traitement par la dialyse et sa préparation. Différentes équipes, en particulier celle de Necker, ont bien montré que le suivi néphrologique avant l'échéance de l'IRC terminale permet de diminuer la morbidité, le nombre de journées d'hospitalisation, et la mortalité des patients [5, 6].

Dans plusieurs études, la durée du suivi néphrologique pré-dialytique est définie par une période courte de quelques semaines [5-8]. Un suivi de ce type influence essentiellement les conditions initiales de l'hémodialyse, en particulier le type d'abord vasculaire utilisé. Ainsi, le recours à un cathéter pour débiter l'hémodialyse est beaucoup moins fréquent lorsque le suivi est adapté [5-9], avec comme conséquences une moindre morbidité, notamment du fait des infections, et même une mortalité moindre [5-8]. Ainsi, dans la *Dialysis Outcomes Practice Patterns Study* (DOPPS), le risque de mortalité chez les patients porteurs de cathéters tunnellisés est augmenté d'un facteur de 1,31 ( $p = 0,05$ ), un tel risque n'étant pas mis en évidence pour les porteurs de cathéters non tunnellisés (RR = 0,95, NS). Cependant, les patients sont dialysés moins longtemps avec les cathéters non tunnellisés, la courte période de recueil des données limite donc les possibilités de détecter des différences statistiquement significatives [7]. D'autres données de DOPPS montrent que l'utilisation des fistules artérioveineuses au début de l'hémodialyse est très différente d'un pays à l'autre, et est beaucoup plus influencée par des facteurs liés à la pratique médicale habituelle que par des raisons médicales [10].

Parmi les autres problèmes potentiellement associés à l'IRCT, le suivi néphrologique d'au moins un mois permet de minimiser hypertension artérielle, hyperhydratation extracellulaire et dénutrition [5]. Jungers et coll. ont montré également qu'un suivi néphrologique de plusieurs mois, voire années, est associé à une moindre fréquence de complications cardio-vasculaires, et à une survie plus longue [6]. D'autres groupes ont également montré que la morbidité et la mortalité en dialyse des patients suivis par des spécialistes sont moindres que ceux connus au stade ultime de l'IRC, que ce soit en Europe [11, 12] ou aux États-Unis [13-16]. Le groupe de Marseille a retrouvé également une morbidité plus importante chez les patients vus tardivement, mais pas de différence pour la mortalité qui était nettement plus basse que dans les cohortes anglo-saxonnes [17].

### Initiation du traitement dialytique

S'il ne fait guère de doute que le suivi régulier des patients ayant une IRC permet de mieux préparer l'échéance de l'hémodialyse, avec un meilleur devenir, que ce soit en termes de complications associées à la dialyse ou de survie, les critères de début du traitement par la dialyse sont loin d'être bien définis, y compris dans les dernières versions des K/DOQI qui sont contradictoires.

- Pour le groupe d'experts ayant rédigé les K/DOQI concernant l'hémodialyse [18], s'il est clair que retarder le début de la dialyse à un stade auquel les signes francs d'urémie apparaissent est délétère, le bénéfice d'un début de la dialyse précoce chez des patients dont le DFG est de 10 à 20 ml/mn est loin d'être établi.

- Pour le groupe d'experts ayant rédigé les K/DOQI concernant la dialyse péritonéale [19], il faut débiter un traitement par la dialyse lorsque le Kt/V uréique hebdomadaire est inférieur à 2,0, ce qui correspond à une clairance de la créatinine de 7 à 14 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup> ou à un DFG de 10,5 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>. Pour ces auteurs, à ce niveau d'IRC, les apports protéiques sont en règle inférieurs à 0,8 g/kg/jour

et l'état nutritionnel altéré, la dialyse dite incrémentale, au mieux assurée par la dialyse péritonéale, doit permettre d'améliorer le pronostic des patients [19].

Il est effectivement bien démontré que chez les patients ne bénéficiant pas d'une prise en charge néphrologique appropriée, les apports protéiques et énergétiques décroissent parallèlement à la dégradation de la fonction rénale [19-21]. Les résultats d'une étude ancienne (1985 !) de Bonomini et coll. citée dans l'argumentaire des K/DOQI de dialyse péritonéale [19] montrent que les patients ayant débuté la dialyse avec une clairance de la créatinine résiduelle de moins de 5 ml/mn ont eu un devenir moins bon que ceux ayant une clairance résiduelle de 11 ml/mn au début de l'hémodialyse [22]. L'hypothèse des auteurs des K/DOQI pour la dialyse péritonéale est que le maintien d'un degré d'épuration minimal permettra d'améliorer le devenir des patients [19]. À notre connaissance, et à celle des auteurs des K/DOQI pour l'hémodialyse [18], ceci n'a jamais été démontré de façon satisfaisante, alors que d'autres groupes ont apporté des arguments inverses, chez des patients dont le suivi néphrologique était effectué régulièrement par une équipe néphrologique.

- Les auteurs du *Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis Study Group* ont modélisé dans leur cohorte l'impact de l'application de ces recommandations chez tous les patients incidents en dialyse aux Pays-Bas entre janvier 1997 et mai 1999 [23, 24] : ils ont montré que 37 p. 100 des 253 patients débutaient la dialyse à un stade plus avancé que dans les K/DOQI. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour le risque de mortalité de ces patients, par contre leur survie en dialyse estimée était un peu plus longue de 2,5 mois, mais avec une dialyse débutée en moyenne 4,1 mois avant. Au total, les survies des deux groupes de patients (dialyse « précoce » ou « tardive ») n'étaient donc pas différentes.

- Un groupe écossais a montré que si les patients étaient considérés non pas après le début de la dialyse, mais à un point correspondant à une fonction rénale comparable, il n'y avait pas de bénéfice à débiter la dialyse précocement [25].

- Notre groupe a rapporté que la survie en hémodialyse de 165 patients ayant suivi, dans un cadre très protocolisé, un régime très restreint en protéines dans la phase avancée de l'IRC pré-dialytique et débuté la dialyse à un DFG moyen de  $5,8 \pm 1,5$  ml/mn était satisfaisante, avec une mortalité de 2,4 p. 100 à un an et 25 p. 100 à 5 ans [26].

En résumé, le suivi néphrologique avant le stade de la dialyse est clairement associé à une survie meilleure en hémodialyse, et à une moindre survenue de complications. Chez des patients suivis régulièrement, il n'y pas d'argument formel pour débiter systématiquement la dialyse de façon précoce, c'est-à-dire lorsque le DFG est entre 10 et 20 ml/mn, même si certains patients (diabétiques et insuffisants cardiaques notamment) peuvent en bénéficier. La décision de débiter la dialyse doit donc être prise pour chaque patient, en fonction de son contexte personnel.

## STRUCTURE DE TRAITEMENT PAR L'HÉMODIALYSE

### Pays

Depuis de nombreuses années, la variabilité de la mortalité des patients hémodialisés entre les différents pays a été largement documentée. La mortalité rapportée par les registres est inférieure de 20 à 35 p. 100 en Europe et au Japon par

rapport aux États-Unis [27]. La comparaison des patients de l'USRDS avec ceux du Registro Lombardo Dialisi E Trapianto (Registre Lombard de Dialyse et Transplantation) montre un RR de mortalité de 0,71 ( $p < 0,0001$ ) des patients italiens, après ajustement pour différents facteurs démographiques et comorbidités [28]. Cette différence était encore plus nette chez les patients les plus jeunes, le RR de mortalité en Lombardie étant de 0,35 chez les patients âgés de 25 à 44 ans [28]. Il est possible qu'une part des différences observées entre pays soit liée à la prévalence très différente des maladies cardio-vasculaires [29] qui sont de loin la première cause de mortalité chez les patients hémodialysés. Cependant, dans la mesure où les différences entre pays persistent après ajustement, il est très vraisemblable que d'autres facteurs liés aux différences de pratique et d'organisation sont à prendre en compte.

Pour un auteur comme Friedman [30] critiquant dans un éditorial de l'*American Journal of Kidney Diseases* les bons résultats de survie rapportés dans le même numéro par l'équipe de Marseille [17], les différences observées entre l'Europe et les États-Unis sont dues essentiellement à un biais de sélection, le système de santé américain acceptant tous les patients avec des conséquences délétères pour les statistiques de mortalité, alors que dans d'autres pays comme la France, les patients traités seraient sélectionnés [30]. Le développement d'un registre fiable en France dans le cadre du projet Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie [31] permettra de démontrer formellement le caractère scientifiquement infondé des accusations de Friedman. Leur caractère plus qu'improbable est étayé par le récent rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé sur les différents systèmes de santé dans le monde qui souligne la qualité de l'accès aux soins en France [4]. L'hypothèse expliquant les différences de mortalité des patients hémodialysés en France et aux États-Unis par un phénomène de sélection nous apparaît invraisemblable.

L'équipe de l'University Renal Research Association de l'Université d'Ann Arbor a dans une approche pragmatique initié l'étude DOPPS : celle-ci est une étude prospective de cohorte qui a pour objectif d'évaluer quelles sont les pratiques qui influencent le devenir des patients traités par hémodialyse, en particulier leur survie [32]. Au-delà des différences dans les caractéristiques de la population traitée, comme par exemple une prévalence plus forte de diabétiques aux États-Unis, il apparaît que les pratiques et l'organisation des soins sont très diverses entre les pays. Par exemple, le nombre moyen de patients traités par centre est de 53 en Espagne contre 81 aux États-Unis ; la grande majorité (71 p. 100) des 161 centres sélectionnés pour DOPPS aux États-Unis ne font pas partie d'un hôpital ou d'une clinique, alors que l'inverse est observé en France et en Italie [32] ; la qualification des personnels paramédicaux et la présence médicale sont très variables d'un pays à l'autre, avec des conséquences directes sur le devenir des patients discutées plus loin. Plusieurs articles ont été déjà publiés à partir des données de DOPPS, en particulier à propos des abords vasculaires [7, 8, 33, 34], illustrant bien que les différences de pronostic entre pays ne sont pas liées qu'à des caractéristiques différentes des patients, mais bien également à des pratiques différentes.

### **Hémodialyse à domicile**

L'hémodialyse à domicile a été utilisée dès les débuts du traitement des insuffisants rénaux par l'hémodialyse [35]. La survie des patients traités par hémodialyse à domicile est souvent supérieure à celle de patients traités en centre,

notamment aux États-Unis où les survies à 5 ans et 15 ans étaient de 89 et 74 p. 100 respectivement chez des patients non-diabétiques [36]. Les données de l'USRDS ont montré un risque relatif de mortalité de 0,56 chez les patients dialysés à domicile par rapport à ceux dialysés en centre, ce risque étant de 0,58 après ajustement pour l'âge, la race, le diabète et le sexe [37]. Ainsi, le bénéfice de la dialyse à domicile n'est pas expliqué uniquement par un biais de sélection de patients moins âgés et ayant moins de comorbidités associées, mais plus probablement par une plus grande autonomie des patients, une meilleure connaissance de leur maladie et de ses complications [35]. Dans le même but d'autonomisation des patients, des solutions alternatives au domicile ont été développées, notamment en France, au travers des antennes d'autodialyse.

### **Hémodialyse en antenne**

L'hémodialyse pratiquée dans les structures intermédiaires entre le domicile et les centres que sont les antennes permet une meilleure qualité de vie, une plus grande indépendance, et de meilleures possibilités de garder un emploi [38]. Cependant, la présence médicale moindre que dans les centres par définition pourrait avoir un impact négatif sur la survie des patients. Dans l'expérience de l'équipe de Lyon concernant 471 patients traités entre 1974 et 1997, la survie était de 90 p. 100 à 5 ans, 77 p. 100 à 10 ans et 42 p. 100 à 20 ans [38], c'est-à-dire des valeurs quasi-identiques à celles rapportées pour le centre de Tassin dans la même agglomération [39]. Il est remarquable que la première cause de sortie de la cohorte ait été la transplantation rénale pour 68 p. 100 des patients. Chez les 174 patients ne pouvant pas être transplantés, les survies à 5 ans et 10 ans étaient de 78 et 62 p. 100 respectivement [38].

À notre connaissance, le devenir des patients traités dans les structures satellites n'a pas été comparé de façon prospective avec celui des patients traités en centre, et il est nécessaire de prendre en compte un effet de sélection évident dans l'interprétation des résultats positifs de cette technique.

### **Orientation du centre d'hémodialyse**

L'influence du caractère lucratif ou non des centres d'hémodialyse sur le devenir des patients a été étudié essentiellement aux États-Unis. Dans une étude réalisée sur plus de 3 500 patients à partir des données de l'USRDS, Garg et coll. ont montré une mortalité de 21,2 pour 100 patients-année dans les structures à but lucratif, contre 17,1 dans les structures à but non lucratif, soit un risque relatif de 1,2 (IC 95 p. 100 1,02 à 1,42) [40]. Dans la même étude, la probabilité d'être inscrit sur la liste d'attente de transplantation rénale était plus basse chez les patients dialysés dans un centre à but lucratif (RR = 0,74, IC 95 p. 100 0,56 à 0,98). Ces données et leurs conclusions ont été très discutées dans le même journal : pour le groupe de Port et coll. [41], des résultats du même type, mais dans une proportion bien moindre, avaient déjà été rapportés par l'USDRS. Pour les directeurs médicaux des chaînes de dialyse privée, les résultats de Garg et coll. étaient biaisés, concernant une sélection de moins de 3 p. 100 des patients inclus dans l'USRDS [42].

À notre connaissance, des données du même type ne sont pas disponibles en France ou en Europe. Néanmoins, l'expérience d'études multicentriques montre

qu'il existe très probablement une plus grande homogénéité des pratiques dans notre pays qu'aux États-Unis [7, 43].

### **Ressources humaines**

L'hémodialyse est une thérapeutique particulièrement technique, sa réalisation nécessite un personnel paramédical qualifié et en nombre. Une étude réalisée aux États-Unis dans les années 80 avait montré que le nombre et la qualification des personnels soignants étaient directement liés aux tarifs accordés aux différents centres [44], mais sans conséquence clinique détectable. Des résultats préliminaires de l'étude DOPPS montrent que la qualification et l'expérience du personnel soignant influencent directement le devenir des patients : le RR de mortalité des patients s'accroît de 1,06 par tranche de 20 p. 100 d'augmentation de la proportion d'infirmiers exerçant depuis moins d'un an dans chaque centre [45]. De même, la qualification du personnel influence directement la survie des abords vasculaires. La même étude montre que le temps que les néphrologues consacrent à leur activité au lit des patients améliore leur devenir, le RR de mortalité étant de 0,97 par 30 mn/mois de temps médical au contact direct du patient [45].

## **SYSTÈME DE TRAITEMENT DE L'EAU**

Le sang des patients hémodialysés est exposé au travers de la fine membrane du dialyseur à des volumes de dialysat de 120 à 150 litres à chaque séance, soit plus de 18 000 litres par an, la qualité de celui-ci peut influencer très directement l'état de santé des patients [46]. Périodiquement, des expériences dramatiques nous rappellent la gravité potentielle des ruptures dans la qualité de la chaîne de traitement de l'eau, qu'il s'agisse de problèmes de pureté chimique avec présence d'aluminium [47], ou de qualité bactériologique avec présence de cyanobactéries [48].

Dans une perspective chronique, les études dont nous disposons sont essentiellement d'observation, les travaux prospectifs contrôlés paraissant très difficiles à mettre en œuvre. L'utilisation d'un dialysat ultrapur permet d'amender les signes biologiques d'inflammation chronique présents chez des patients hémodialysés [49], probablement en diminuant le passage infraclinique d'endotoxines et autres molécules d'origine bactérienne [50]. L'intérêt clinique de l'utilisation d'eau ultrapure pour la dialyse est probable mais non démontré, certaines équipes ayant rapporté des résultats de survie favorables avec des systèmes de traitement d'eau simples [39].

## **DIALYSEUR**

### **Membrane de dialyse**

Les données expérimentales ainsi que les études sur l'animal pouvaient faire espérer qu'il y ait un avantage à utiliser des membranes biocompatibles et des membranes à haute perméabilité en termes de morbidité et de mortalité. En effet,

une meilleure capacité d'épuration par unité de temps des petites molécules, une biocompatibilité améliorée avec une moindre activation des médiateurs de l'inflammation, et l'épuration des moyennes molécules ne pouvaient avoir qu'un impact clinique favorable [51].

L'état nutritionnel est très influencé par les phénomènes inflammatoires, en particulier chez les dialysés [52]. Les études démontrant un effet catabolique *in vivo* des membranes cellulosiques sur une séance [53] n'ont pas été confirmées au long cours. Parker et coll. avaient estimé que l'utilisation de membranes synthétiques comme la polyméthyl-métacrylate (PMMA), était associée à un meilleur état nutritionnel [54], mais les différents groupes de patients de cette étude n'étaient pas comparables notamment en terme de quantité de dialyse. À la même époque, l'étude italienne multicentrique randomisée publiée par Locatelli et coll. n'a pas retrouvé d'avantage aux membranes synthétiques comparées à la cuprophane [55].

Les premières analyses du registre USRDS avaient conclu à un avantage des membranes synthétiques sur la mortalité [56]. Une deuxième analyse faite par le même groupe concluait à un avantage des membranes synthétiques mais essentiellement sur la mortalité de causes infectieuses et non cardio-vasculaires [57]. Les publications du groupe de Tassin ont démontré que l'on pouvait obtenir de longues survies en utilisant des membranes cellulosiques de bas flux associé à des temps de dialyse élevés par semaine [39]. D'autres études non contrôlées ou rétrospectives ont montré certains avantages sur la tolérance ou la morbidité [58], quelquefois sur le taux de mortalité [59, 60]. Dans ces études, il est difficile de faire le partage entre perméabilité, biocompatibilité et efficacité. Les groupes de patients traités par membrane synthétique, en général de haute perméabilité, avaient souvent un taux d'épuration plus élevé. Cette constatation habituelle a conduit à mettre en place plusieurs études contrôlées randomisées. La plus connue dont les résultats ont été présentés au congrès 2002 de l'American Society of Nephrology est l'HEMO study. Cette étude randomisée (1 846 patients, 71 unités de dialyse, entre 1995 et 2001) teste 2 fois 2 variables : la quantité de dialyse ( $eKt/V = 1,05$  ou  $eKt/V = 1,45$ ) et la membrane synthétique à haut ou bas flux (clairance de la  $\beta_2$ -microglobuline  $> 20$  ou  $< 10$  ml/min respectivement). Globalement l'étude ne met pas en évidence de différence entre les groupes [61]. L'analyse secondaire montre que certaines catégories de patients peuvent bénéficier de membrane à haut flux, notamment les patients dialysés depuis le plus longtemps [62]. Malgré les précautions méthodologiques prises dans la conception de l'étude, celle-ci est déjà discutée et ses conclusions remises en cause, notamment en raison de la sélection des patients. La répartition de la population n'est pas représentative de la population des dialysés aux États-Unis et encore moins en Europe. De plus, dans cette étude, la réutilisation des dialyseurs était pratiquée le plus souvent, comme c'est le cas habituellement aux États-Unis. Il est donc difficile de tirer des conclusions sur la responsabilité des membranes, leurs caractéristiques physicochimiques s'altérant avec la réutilisation. Les données de cohorte provenant de Medicare (plus de 47 000 et 110 000 patients) démontrent un avantage des membranes de haute perméabilité, mais faible et qui ne peut être mis en évidence dans l'étude HEMO en raison du faible nombre de patients par sous-groupe [63]. L'étude européenne multicentrique MPO (*European Membrane Permeability and ESRD Patient Outcome (MPO) Study*) en cours doit être achevée en 2005 et permettra d'évaluer l'impact

de l'utilisation de membranes de haute perméabilité chez des patients traités en Europe, sans réutilisation [64].

En résumé, à ce jour, il n'a pas été possible de mettre en évidence un avantage décisif pour un type de membrane particulier, à performances d'épuration des petites molécules égales.

### Réutilisation

La réutilisation des membranes de dialyse n'est pas autorisée en France et est encore controversée aux USA bien que plus de 70 p. 100 des unités l'utilise. La discordance des études vient de la discordance des pratiques de stérilisation : acide péracétique, glutaraldéhyde, formaldéhyde avec ou sans eau de Javel. Par ailleurs ce sont surtout les membranes haute perméabilité, notamment la polysulfone, qui bénéficient de la réutilisation alors que les unités qui ne réutilisent pas optent souvent pour la polysulfone basse perméabilité. Il existe donc une interaction entre les caractéristiques de perméabilité, la quantité d'épuration, et la réutilisation [65]. Les effets délétères de la réutilisation ont surtout été démontrés pour les membranes de basse perméabilité [66]. Des recommandations ont été faites sans que la NKF ne prenne partie pour ou contre la réutilisation à condition que les recommandations du Center for Disease Control soient respectées [67]. Les premières études basées sur la base de données USRDS étaient en faveur d'une meilleure survie chez les patients traités par membranes de haute perméabilité réutilisées après stérilisation formaldéhyde eau de Javel, alors que les analyses spécifiques plus récentes de l'USRDS ne mettent pas en évidence de différence, probablement en raison de l'amélioration des pratiques du fait de l'application des recommandations du CDC [65]. Une revue récente des données Medicare sur plus de 20 000 patients incidents par an en 1998 et 1999 ne montre pas de différence selon le mode de réutilisation [68].

Au total, il est difficile d'évaluer de façon isolée l'impact de la réutilisation des membranes d'hémodialyse sur le devenir des patients hémodialysés, d'autant que la réutilisation elle-même peut être pratiquée suivant diverses techniques [69] qui ont un impact différent sur les propriétés des membranes.

### ABORD VASCULAIRE

Les pratiques concernant les abords vasculaires sont très hétérogènes entre les différents pays, les fistules artérioveineuses étant beaucoup moins utilisées aux États-Unis qu'en Europe et au Japon [7, 8, 10], l'*odds-ratio* étant d'un facteur 21 entre l'Europe et les États-Unis pour l'utilisation des fistules [8]. Ces différences persistent après ajustement pour les comorbidités et les caractéristiques démographiques des patients, illustrant bien que des facteurs non liés aux patients déterminent dans ce cas la pratique médicale. Pourtant le type d'abord influence le pronostic des patients en hémodialyse. Ainsi, l'utilisation de cathéters est clairement associée à la survenue d'infections bactériennes [70], et une surmortalité d'origine infectieuse est observée chez les porteurs de cathéters [7]; des mesures simples d'organisation doivent permettre d'améliorer la pratique médicale dans ce domaine.

D'autres actions sont également potentiellement intéressantes : ainsi, l'utilisation de certains médicaments a dans DOPPS un effet positif sur le devenir des abords vasculaires : l'utilisation d'inhibiteurs calciques est associée à un meilleur devenir des anses prothétiques, de même que l'aspirine, au contraire des anticoagulants [33]. Dans la même étude, la survie des fistules artérioveineuses était meilleure chez les patients recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [33].

## DOSE DE DIALYSE

La quantité de dialyse délivrée influence à l'évidence le devenir des patients, comme l'a montré la National Cooperative Dialysis Study dans les années 80 [71]. Néanmoins, les paramètres techniques de dialyse utilisés dans cette étude sont maintenant obsolètes, des Kt/V de 0,8 à 1 n'étant plus éthiquement acceptables. Depuis cette étude randomisée, des études de cohorte ont montré que la dose de dialyse influençait le pronostic des patients traités par hémodialyse. Il est très vraisemblable que les bons résultats du groupe de Tassin soient dus en partie à la dose de dialyse importante utilisée, le Kt/V étant de  $1,67 \pm 0,41$  [39]. L'étude DOPPS montre également des corrélations positives entre dose de dialyse et devenir des patients, que ce soit aux États-Unis ou en Europe [72]. Dans l'étude du groupe de recherche nutrition-hémodialyse, nous n'avons pas retrouvé d'influence du Kt/V sur la mortalité de 1 610 patients hémodialysés en France [43]. Il est remarquable que la dose de dialyse était particulièrement élevée dans cette cohorte, puisque le Kt/V était de  $1,34 \pm 0,34$ , le quartile le plus bas étant de 1,13, le plus élevé de 1,51. Cette homogénéité dans la délivrance d'un Kt/V élevé explique l'absence d'influence de ce paramètre sur la survie de cette population dialysée de façon adéquate [43].

D'autres travaux ont montré que la dose de dialyse détermine principalement les décès de cause cardio-vasculaire. Ainsi, l'analyse d'un échantillon de patients de l'USRDS montre que pour chaque augmentation de 0,1 unité de Kt/V, le RR ajusté de mortalité par coronaropathie diminue de 9 p. 100, celui des autres causes cardiaques de 12 p. 100, celui des accidents vasculaires cérébraux de 14 p. 100, les décès par cancer n'étant pas modifiés [73].

Comme indiqué plus haut, les études que nous venons de citer sont rétrospectives, ou sont au mieux des études de cohorte. L'étude HEMO a été mise en place pour évaluer dans un cadre prospectif et randomisé l'impact de doses de dialyse différentes (Kt/V à 1,05 ou 1,45) sur la survie des patients hémodialysés. Ses résultats préliminaires ne montrent pas d'effet de la dose de dialyse sur la survie globale des patients [61], mais l'analyse plus fine des résultats montre un bénéfice chez certains sous-groupes, par exemple le bénéfice d'une dose de dialyse plus élevée ne serait démontré que chez les femmes [74].

En résumé, il est certain que la dose de dialyse influence directement la survie des patients hémodialysés, le seuil idéal à atteindre n'est toutefois pas déterminé. Il est possible également que la mesure régulière de la quantité de dialyse effectivement administrée au patient permette d'améliorer son pronostic [75].

## MODALITÉS PARTICULIÈRES DE DIALYSE

### Hémodiafiltration

L'hémodiafiltration permet d'obtenir des performances d'épuration élevées, grâce à l'association de la diffusion et de la convection [76]. Ceci permet une meilleure élimination de la  $\beta_2$ -microglobuline, avec une moindre survenue de complications par amylose pour certains auteurs [77, 78]. Dans l'expérience consignée dans le registre lombard, il existe une tendance non significative à un meilleur pronostic vital des patients traités par hémodiafiltration par rapport aux techniques conventionnelles [78]. Il est souhaitable que des études contrôlées permette de documenter l'intérêt de cette technique qui nécessite une qualité d'eau irréprochable [76].

### Hémodialyse quotidienne

Différentes équipes utilisent l'hémodialyse quotidienne avec des résultats positifs notamment sur l'état nutritionnel, la qualité de vie et l'insertion professionnelle [79-81], mais il n'a pas été démontré que cette technique améliore la survie des patients.

## CONCLUSION

La mise en œuvre de l'hémodialyse chronique résulte de différents processus qui tous influencent le pronostic des patients : le facteur limitant principal est le niveau de développement économique du pays et les modalités de financement de cette technique très coûteuse ; l'organisation des soins avant la dialyse et le type de structure dans laquelle est pratiqué ce traitement ont également une importance majeure ; le choix de chacun des paramètres techniques de l'hémodialyse, traitement d'eau, matériel consommable et générateurs, abord vasculaire détermine le devenir des patients. Les études épidémiologiques et d'intervention permettent, dans un contexte toujours spécifique à chaque pays, de sélectionner les pratiques les meilleures. Il est souhaitable qu'au quotidien une démarche qualité propre à chaque équipe [82] ait pour objectif une amélioration continue de la qualité des soins, avec des conséquences positives directes pour les patients, en termes de survie, de morbidité et de qualité de vie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. SCRIBNER BH. Lasker Clinical Medicine Research Award. Medical dilemmas : the old is new. *Nat Med*, 2002, **8**, 1066-1067.
2. KOLFF WJ. Lasker Clinical Medical Research Award. The artificial kidney and its effect on the development of other artificial organs. *Nat Med*, 2002, **8**, 1063-1065.
3. KHER V. End-stage renal disease in developing countries. *Kidney Int*, 2002, **62**, 350-362.

4. The world health report 2000 Health systems : improving performance. Genève : Organisation Mondiale de la Santé, 2000.
5. JUNGERS P, ZINGRAFF J, ALBOUZE G et al. Late referral to maintenance dialysis : detrimental consequences. *Nephrol Dial Transplant*, 1993, **8**, 1089-1093.
6. JUNGERS P, MASSY ZA, NGUYEN-KHOA T et al. Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, **16**, 2357-2364.
7. COMBE C, PISONI RL, PORT FK et al. Dialysis Outcomes Practice Patterns Study : données sur l'utilisation des cathéters veineux centraux en hémodialyse chronique. *Néphrologie*, 2001, **22**, 379-384.
8. PISONI RL, YOUNG EW, DYKSTRA DM et al. Vascular access use in Europe and the United States : results from the DOPPS. *Kidney Int*, 2002, **61**, 305-316.
9. ASTOR BC, EUSTACE JA, POWE NR et al. Timing of nephrologist referral and arteriovenous access use : the CHOICE Study. *Am J Kidney Dis*, 2001, **38**, 494-501.
10. RAYNER HC, PISONI RL, GILLESPIE BW et al. Creation, cannulation and survival of arteriovenous fistulae : Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*, 2003, **63**, 323-330.
11. RODERICK P, JONES C, TOMSON C et al. Late referral for dialysis : improving the management of chronic renal disease. *Qjm*, 2002, **95**, 363-370.
12. VAN BIESEN W, WIEDEMANN M, LAMEIRE N. End-stage renal disease treatment : a European perspective. *J Am Soc Nephrol*, 1998, **9**, S55-S62.
13. WINKELMAYER WC, GLYNN RJ, LEVIN R et al. Late referral and modality choice in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 2001, **60**, 1547-1554.
14. ARORA P, OBRADOR GT, RUTHAZER R et al. Prevalence, predictors, and consequences of late nephrology referral at a tertiary care center. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 1281-1286.
15. AVORN J, BOHN RL, LEVY E et al. Nephrologist care and mortality in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med*, 2002, **162**, 2002-2006.
16. KINCHEN KS, SADLER J, FINK N et al. The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality. *Ann Intern Med*, 2002, **137**, 479-486.
17. ROUBICEK C, BRUNET P, HUIART L et al. Timing of nephrology referral : influence on mortality and morbidity. *Am J Kidney Dis*, 2000, **36**, 35-41.
18. I. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy : update 2000. *Am J Kidney Dis*, 2001, **37**, S7-S64.
19. II. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy : update 2000. *Am J Kidney Dis*, 2001, **37**, S65-S136.
20. IKIZLER TA, GREENE JH, WINGARD RL et al. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 1995, **6**, 1386-1391.
21. MEHROTRA R, SARAN R, MOORE HL et al. Toward targets for initiation of chronic dialysis. *Perit Dial Int*, 1997, **17**, 497-508.
22. BONOMINI V, FELETTI C, SCOLARI MP et al. Benefits of early initiation of dialysis. *Kidney Int*, 1985, **17**, S57-S59.
23. KOREVAAR JC, JANSEN MA, DEKKER FW et al. When to initiate dialysis : effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet*, 2001, **358**, 1046-1050.
24. KOREVAAR JC, JANSEN MA, DEKKER FW et al. Evaluation of DOQI guidelines : early start of dialysis treatment is not associated with better health-related quality of life. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*, 2002, **39**, 108-115.
25. TRAYNOR JP, SIMPSON K, GEDDES CC et al. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 2125-2132.
26. APARICIO M, CHAUVEAU P, DE PRÉCIGOUT V et al. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet. *J Am Soc Nephrol*, 2000, **11**, 708-716.
27. HELD PJ, BRUNNER F, ODAKA M et al. Five-year survival for end-stage renal disease patients in the United States, Europe, and Japan, 1982 to 1987. *Am J Kidney Dis*, 1990, **15**, 451-457.
28. MARCELLI D, STANNARD D, CONTE F et al. ESRD patient mortality with adjustment for comorbid conditions in Lombardy (Italy) versus the United States. *Kidney Int*, 1996, **50**, 1013-1018.

29. LEVY D, KANNEL WB. Searching for answers to ethnic disparities in cardiovascular risk. *Lancet*, 2000, **356**, 266-267.
30. FRIEDMAN EA : Selection bias impacts outcome reports of uremia therapy. *Am J Kidney Dis*, 2000, **36**, 208-210.
31. LANDAIS P, SIMONET A, GUILLON D et al. Sims Rein un système d'information multi-sources pour l'insuffisance rénale terminale. *C R Biol*, 2002, **325**, 515-528.
32. YOUNG EW, GOODKIN DA, MAPES DL et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) : An international hemodialysis study. *Kidney Int*, 2000, **57**, S74-S81.
33. SARAN R, DYKSTRA DM, WOLFE RA et al. Association between vascular access failure and the use of specific drugs : The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 2002, **40**, 1255-1263.
34. YOUNG EW, DYKSTRA DM, GOODKIN DA et al. Hemodialysis vascular access preferences and outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int*, 2002, **61**, 2266-2271.
35. ESCHBACH JW Jr., BARNETT BM, COLE JJ et al. Hemodialysis in the home. A new approach to the treatment of chronic uremia. *Ann Intern Med*, 1967, **67**, 1149-1162.
36. MAILLOUX LU, BELLUCCI AG, WILKES BM et al. Mortality in dialysis patients : analysis of the causes of death. *Am J Kidney Dis*, 1991, **18**, 326-335.
37. WOODS JD, PORT FK, STANNARD D et al. Comparison of mortality with home hemodialysis and center hemodialysis : a national study. *Kidney Int*, 1996, **49**, 1464-1470.
38. ARKOCHE W, TRAEGER J, DELAWARI E et al. Twenty-five years of experience with out-center hemodialysis. *Kidney Int*, 1999, **56**, 2269-2275.
39. CHARRA B, CALEMARD E, RUFFET M et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int*, 1992, **41**, 1286-1291.
40. GARG PP, FRICK KD, DIENER-WEST M et al. Effect of the ownership of dialysis facilities on patients' survival and referral for transplantation. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 1653-1660.
41. PORT FK, WOLFE RA, HELD PJ. Ownership of dialysis facilities and patients' survival. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 1053-1056.
42. BANDER SJ, LAZARUS JM, LINDENFELD SM. Ownership of dialysis facilities and patients' survival. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 1053-1056.
43. COMBE C, CHAUVEAU P, LAVILLE M et al. Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1,610 French patients. *Am J Kidney Dis*, 2001, **37**, S81-S88.
44. HELD PJ, GARCIA JR, PAULY MV et al. Price of dialysis, unit staffing, and length of dialysis treatments. *Am J Kidney Dis*, 1990, **15**, 441-450.
45. PIFER TB, SATAYATHUM S, DYKSTRA DM et al. Hemodialysis staffing and patients outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) (abstract). *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 425A.
46. BRUNET P, BERLAND Y. Water quality and complications of haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, **15**, 578-580.
47. BEREND K, VAN DER VOET G, BOER WH. Acute aluminum encephalopathy in a dialysis center caused by a cement mortar water distribution pipe. *Kidney Int*, 2001, **59**, 746-753.
48. POURIA S, DE ANDRADE A, BARBOSA J et al. Fatal microcystin intoxication in haemodialysis unit in Caruaru, Brazil. *Lancet*, 1998, **352**, 21-26.
49. SITTER T, BERGNER A, SCHIFFL H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, **15**, 1207-1211.
50. ISMAIL N, BECKER BN, HAKIM RM. Water treatment for hemodialysis. *Am J Nephrol*, 1996, **16**, 60-72.
51. HAKIM RM. Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int*, 1993, **44**, 484-494.
52. KAYSEN GA. The microinflammatory state in uremia : causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 1549-1557.
53. GUTIERREZ A, BERGSTROM J, ALVESTRAND A. Protein catabolism in sham-hemodialysis : the effect of different membranes. *Clin Nephrol*, 1992, **38**, 20-29.

54. PARKER TF, 3rd, WINGARD RL, HUSNI L et al. Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1996, **49**, 551-556.
55. LOCATELLI F, MASTRANGELO F, REDAELLI B et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Int*, 1996, **50**, 1293-1302.
56. HAKIM RM, HELD PJ, STANNARD DC et al. Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1996, **50**, 566-570.
57. BLOEMBERGEN WE, HAKIM RM, STANNARD DC et al. Relationship of dialysis membrane and cause-specific mortality. *Am J Kidney Dis*, 1999, **33**, 1-10.
58. CHANARD J, BRUNOIS JP, MELIN JP et al. Long-term results of dialysis therapy with a highly permeable membrane. *Artif Organs*, 1982, **6**, 261-266.
59. KODA Y, NISHI S, MIYAZAKI S et al. Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1997, **52**, 1096-1101.
60. CHANDRAN PK, LIGGETT R, KIRKPATRICK B. Patient survival on PAN/AN69 membrane hemodialysis : a ten-year analysis. *J Am Soc Nephrol*, 1993, **4**, 1199-1204.
61. EKNOYAN G, GREENE T. Primary results from the HEMO study. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 421A.
62. EKNOYAN G, BECK GJ, CHEUNG AK et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 2010.
63. EBBEN JP, LIU J, COLLINS AJ. Membrane associated mortality in incident and prevalent hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 614A.
64. LOCATELLI F, ANDRULLI S, D'AMICO M. Evaluation of dialysis outcomes : experimental versus observational evidence. *J Nephrol*, 2001, **14**, S101-S108.
65. PORT FK, WOLFE RA, HULBERT-SHEARON TE et al. Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics : results from the USRDS dialysis morbidity and mortality study. *Am J Kidney Dis*, 2001, **37**, 276-286.
66. HELD PJ, WOLFE RA, GAYLIN DS et al. Analysis of the association of dialyzer reuse practices and patient outcomes. *Am J Kidney Dis*, 1994, **23**, 692-708.
67. National Kidney Foundation report on dialyzer reuse. Task Force on Reuse of Dialyzers, Council on Dialysis, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*, 1997, **30**, 859-871.
68. EBBEN JP, DALLESKA F, MA JZ et al. Impact of disease severity and hematocrit level on reuse-associated mortality. *Am J Kidney Dis*, 2000, **35**, 244-249.
69. CHEUNG AK, AGODOA LY, DAUGIRDAS JT et al. Effects of hemodialyzer reuse on clearances of urea and beta2-microglobulin. The Hemodialysis (HEMO) Study Group. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 117-127.
70. HOEN B, PAUL-DAUPHIN A, HESTIN D et al. EPIBACDIAL : a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1998, **9**, 869-876.
71. The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int*, 1983, S1-S122.
72. MCCULLOUGH KP, YOUNG EW, CANAUD B et al. Delivered dialysis dose predicts mortality for hemodialysis patients in US and Europe. *J Am Soc Nephrol*, 2000, **11**, 325A.
73. BLOEMBERGEN WE, STANNARD DC, PORT FK et al. Relationship of dose of hemodialysis and cause-specific mortality. *Kidney Int*, 1996, **50**, 557-565.
74. DEPNER TA, DAUGIRDAS JT. Does gender influence the effect of dialysis dose on mortality ? Results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 422A.
75. PETITCLERC T, COEVOET B. Dialysance ionique et contrôle de qualité de l'épuration en hémodialyse. *Néphrologie*, 2001, **22**, 191-197.
76. CANAUD B, BOSCH JY, LERAY-MORAGUES H et al. On-line haemodiafiltration. Safety and efficacy in long-term clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, **15**, S60-S67.
77. NAKAI S, ISEKI K, TABEI K et al. Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. *Am J Kidney Dis*, 2001, **38**, S212-S216.
78. LOCATELLI F, MARCELLI D, CONTE F et al. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. *Kidney Int*, 1999, **55**, 286-293.
79. COVIC A, GOLDSMITH DJ, VENNING MC et al. Long-hours home haemodialysis – the best renal replacement therapy method ? *Qjm*, 1999, **92**, 251-260.

80. GALLAND R, TRAEGER J, ARKOCHE W et al. Short daily hemodialysis rapidly improves nutritional status in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2001, **60**, 1555-1560.
81. WOODS JD, PORT FK, ORZOL S et al. Clinical and biochemical correlates of starting « *daily* » hemodialysis. *Kidney Int*, 1999, **55**, 2467-2476.
82. CANAUD B. Contrôle de qualité en hémodialyse : démarche assurance qualité. *Néphrologie*, 2000, **21**, 403-411.