

Dialysance ionique et contrôle de qualité de l'épuration en hémodialyse

Th. Petitclerc et B. Coevoet

Laboratoire de biophysique et Service de néphrologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris et Service de néphrologie, Centre hospitalier, Saint-Quentin

Résumé • Summary

La quantification de l'épuration apportée par une séance de dialyse est basée sur la détermination de la clairance effective K de l'urée, de la dose de dialyse Kt effectivement administrée au patient et de l'index Kt/V représentant la dose normalisée au volume V d'eau totale du patient. Pendant les deux dernières décennies, la dose normalisée de dialyse Kt/V , qui peut être calculée avec une précision acceptable à partir de la seule mesure de la concentration plasmatique de l'urée en début et en fin de séance, a été le seul paramètre véritablement utilisable pour la quantification de l'épuration. Cependant la nécessité de mesurer des concentrations d'urée ne permet pas d'envisager la possibilité de calculer l'index Kt/V lors de chaque séance de dialyse.

La dialysance ionique est un paramètre lié à la cinétique de transfert des ions à travers la membrane du dialyseur. D'un point de vue théorique, son intérêt provient de ce qu'elle doit être égale à la clairance effective de l'urée. D'un point de vue pratique, son intérêt provient de ce qu'elle est facilement mesurable par une méthode conductimétrique. Ainsi est-il désormais possible d'estimer la clairance effective de l'urée de façon automatique, non invasive et sans aucun surcoût en moyens matériels ou humains. Le suivi en temps réel de la clairance effective de l'urée permet de détecter, et souvent de corriger immédiatement, nombre d'anomalies: insuffisance de débit dans le dialyseur, inversion du sens du dialysat, inversion des aiguilles de ponction à l'origine d'un phénomène de recirculation, etc.

La mesure répétée de la dialysance ionique pendant la séance de dialyse permet de calculer la dose de dialyse Kt effectivement administrée au patient pendant la séance. Sous réserve d'une estimation du volume V de l'eau totale, elle permet le calcul de la dose normalisée Kt/V effectivement administrée à la fin de chaque séance, permettant ainsi la mise en place d'un véritable contrôle de qualité de l'épuration.

Mots clés: Clairance effective de l'urée – Dialysance ionique – Dose de dialyse – Hémodialyse – Index Kt/V .

Quantification of dialysis is based on the measurement of effective urea clearance (K), dialysis dose (Kt) or normalized dialysis dose (Kt/V). During the last 20 years, Kt/V was the single parameter actually useful for quantifying dialysis efficiency, because it can be calculated from just blood or dialysate urea concentrations at the beginning and at the end of the dialysis session. However the calculation of the normalized dialysis dose (Kt/V) actually delivered to the patient cannot be performed during each dialysis session, because of the need of urea concentration measurements.

Ionic dialysance is a new parameter easily measured on-line, non-invasively, automatically and without any cost during each dialysis session by a conductivity method. Because ionic dialysance has been proved equal to the effective urea clearance taking into account cardiopulmonary and access recirculation, it is becoming an actual quality-assurance parameter of the dialysis efficiency.

Key words: Effective urea clearance – Dialysis dose – Hemodialysis – Ionic dialysance – Kt/V index.

La quantification de l'épuration obtenue grâce à une séance de dialyse est basée sur la détermination de la clairance effective K de l'urée, de la dose de dialyse Kt effectivement administrée au patient et de l'index Kt/V représentant la dose de dialyse normalisée au volume V d'eau totale du patient. Pendant les deux der-

nières décennies la dose normalisée de dialyse Kt/V , qui peut être calculée avec une précision acceptable à partir de la seule mesure de la concentration plasmatique de l'urée en début et en fin de séance, a été le seul paramètre véritablement utilisable pour la quantification de l'épuration.

Récemment est apparue sur certains moniteurs de dialyse la possibilité de quantifier automatiquement et sans aucun surcoût l'efficacité de l'épuration du patient lors de chaque séance grâce à la mesure en temps réel de la dialysance ionique par une méthode conductimétrique. Le but de cet article est de préciser comment le concept de dialysance ionique ouvre de nouvelles perspectives en ce qui concerne le contrôle de qualité de l'épuration.

■ Les paramètres de l'épuration

La quantification de l'épuration repose sur deux principes fondamentaux :

- L'urée est prise comme témoin de l'accumulation des toxines urémiques et sert de substance de référence pour quantifier l'épuration.
- La cinétique d'épuration de l'urée est du premier ordre, en ce sens que la quantité d'urée J épurée par unité de temps est proportionnelle à la concentration de l'urée c_s dans la solution à épurer, c'est-à-dire le plasma à l'entrée du dialyseur (noter que le sang n'est pas une solution, mais une suspension de cellules dans une solution appelée plasma) : $J = k c_s$. Cette relation indique donc que le rapport J/c_s de la quantité d'urée épurée par unité de temps sur la concentration plasmatique de l'urée à l'entrée du dialyseur est une constante k . Cette constante est appelée « clairance du dialyseur » vis-à-vis de l'urée. Elle s'exprime en ml/minute.

Ces principes de base permettent de définir trois paramètres utiles pour quantifier l'épuration obtenue grâce à une séance d'hémodialyse :

- La clairance effective du patient vis-à-vis de l'urée.
- La dose de dialyse.
- La dose normalisée de dialyse.

● La clairance effective du patient vis-à-vis de l'urée

Alors que la clairance k du dialyseur vis-à-vis de l'urée permet de quantifier l'efficacité d'un dispositif médical, elle ne témoigne pas pour autant que l'épuration du patient est efficace. Un phénomène de recirculation de l'abord vasculaire (fig. 1) et/ou de recirculation cardio-pulmonaire (fig. 2) peut diminuer l'efficacité de l'épuration du patient parce que la recirculation diminue la concentration plasmatique c_s de l'urée à l'entrée du dialyseur, et donc le transfert de masse. En effet, en présence de recirculation, le sang arrivant à l'entrée du dialyseur est un mélange de sang veineux périphérique (concentration plasmatique en urée c_p) et de sang ayant déjà été épuré en urée dans le dialyseur.

Cependant il est possible de montrer que la quantité d'urée J épurée par unité de temps est aussi proportionnelle à c_p : $J = K c_p$. Le coefficient de proportionnalité K est appelé « clairance effective du patient vis-à-vis de l'urée ». Comme c_s est inférieure à c_p , la clairance effective de l'urée J/c_p est inférieure à la clairance du dialyseur J/c_s . C'est cependant la clairance effective qui témoigne réellement de l'efficacité de l'épuration du patient : une séance de dialyse est de bonne qualité technique si la clairance effective K de l'urée est égale à la valeur attendue et si elle le reste pendant toute la durée de la séance.

● La dose de dialyse

La clairance effective de l'urée représente en quelque sorte la puissance avec laquelle le patient est épuré. Par analogie avec le

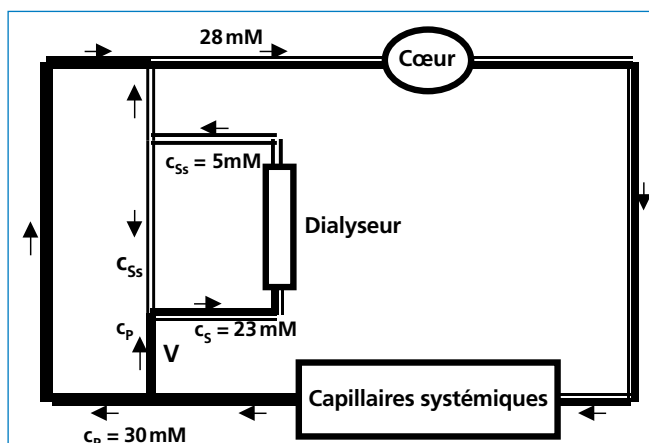


Fig. 1 : Un exemple de recirculation liée à l'abord vasculaire.

Dans l'exemple schématisé ci-dessus, le patient est porteur d'un cathéter double lumière placé dans la veine fémorale (V) et à l'origine d'une recirculation partielle du sang de l'extrémité veineuse vers l'extrémité artérielle du cathéter.

La concentration en urée c_s du sang arrivant à l'entrée du dialyseur par l'extrémité artérielle du cathéter est inférieure à la concentration en urée c_p du sang veineux périphérique du patient parce que le sang à l'entrée du dialyseur ($c_s = 23$ mmol/l dans cet exemple) est un mélange de sang veineux périphérique ($c_p = 30$ mmol/l) et de sang déjà épuré en urée dans le dialyseur et donc de concentration en urée c_{ss} très faible (5 mmol/l).

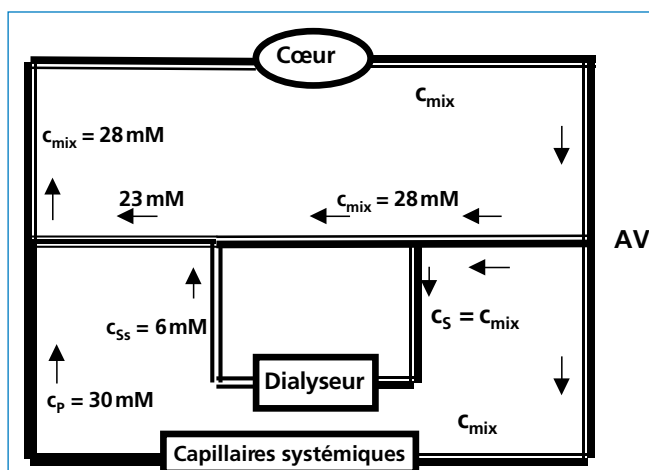


Fig. 2 : Un exemple de recirculation cardio-pulmonaire.

Dans l'exemple schématisé ci-dessus, le patient est porteur d'une anastomose artérioveineuse (AV) de bon débit, permettant l'absence de recirculation liée à l'abord vasculaire.

La concentration en urée c_s du sang arrivant à l'entrée du dialyseur est inférieure à la concentration en urée c_p du sang veineux périphérique du patient : du fait de la présence de l'anastomose artérioveineuse, elle est en effet égale à la concentration c_{mix} (28 mmol/l dans cet exemple) d'un mélange de sang veineux périphérique ($c_p = 30$ mmol/l) et de sang en provenance de l'abord vasculaire (concentration en urée égale à 23 mmol/l dans cet exemple) dont une partie a déjà été épurée en urée dans le dialyseur et est donc de concentration en urée c_{ss} très faible (6 mmol/l).

travail effectué par une machine, défini en physique comme le produit du temps pendant lequel elle fonctionne et de sa puissance moyenne pendant cette durée, la dose de dialyse est définie comme le produit de la puissance d'épuration K (clairance effective de l'urée) et de la durée t de la séance de dialyse. Cette dose

de dialyse s'exprime en litres. La valeur de la clairance effective de l'urée intervenant dans la définition de la dose de dialyse est la moyenne des valeurs de la clairance effective pendant la durée de la séance. La détermination de la dose de dialyse administrée au patient donne une image plus globale de l'efficacité de l'épuration que la simple valeur instantanée de la clairance effective de l'urée, car elle prend en compte les variations éventuelles de cette dernière depuis le début de la séance.

● La dose normalisée de dialyse

Comme dans le cas d'un médicament, la dose de dialyse requise par un patient dépend de sa morphologie : un adulte de 80 kg requiert une dose de dialyse supérieure à celle d'un enfant de 20 kg. De même qu'il importe de rapporter la dose de médicament requise par un patient à son poids corporel ou plus exactement au volume de distribution du médicament, il importe de rapporter la dose de dialyse au poids du patient ou plus exactement au volume de distribution de l'urée qui, à l'équilibre, n'est autre que l'eau totale V du patient. Ainsi définit-on la dose normalisée de dialyse comme le rapport Kt/V . Ce rapport est sans dimension et peut donc être considéré comme un index d'épuration.

■ Quantification de l'épuration

La quantification de l'épuration offerte par une séance d'hémodialyse nécessite une estimation précise d'un ou de plusieurs des paramètres précédemment définis. Cette estimation est classiquement basée sur des mesures de concentration de l'urée effectuées dans le sang et/ou dans le dialysat. Elle se heurte en pratique à de nombreuses difficultés.

● Estimation de l'index Kt/V

La dose normalisée de dialyse Kt/V est le paramètre de l'épuration le plus facile à quantifier directement. Contrairement à la quantification directe de la clairance effective (K) de l'urée ou de la dose de dialyse (Kt) qui nécessite de mesurer le transfert d'urée à travers la membrane du dialyseur, l'index Kt/V peut être calculé à partir de la simple observation de l'évolution durant la séance de la concentration plasmatique du patient en urée. La relation mathématique permettant le calcul de l'index Kt/V peut être établie formellement en utilisant un outil mathématique appelé « modélisation cinétique de l'urée » ou empiriquement en dégagant une relation entre l'index Kt/V et les différents paramètres dont il dépend.

La modélisation cinétique de l'urée permet de calculer la valeur de l'index Kt/V à partir de la mesure de la variation relative de la concentration en urée dans le sang ou dans le dialysat efférent pendant la séance d'hémodialyse. Les appareils assurant l'enregistrement en continu de la concentration en urée du dialysat efférent (Biostat Baxter¹, DQM 200 Gambro²) ou de l'ultrafiltrat plasmatique (Bellco³) permettent d'automatiser cette procédure.

En ce qui concerne les relations empiriques, la plus communément employée est « l'équation de seconde génération » de Daugirdas:⁴

$$Kt/V = -\ln(R - 0,008 \cdot t) + (4 - 3,5 \cdot R) \Delta P/P \quad (1)$$

où R désigne le rapport c_f/c_0 des concentrations de l'urée dans le sang ou dans le dialysat efférent en début (c_0) et en fin (c_f) de séance, t la durée de la séance (en heures), $\Delta P/P$ le rapport de la perte de poids ΔP durant la séance au poids P du patient en fin de séance.

Durant les dernières décennies, l'augmentation de l'efficacité de l'épuration (augmentation de K/V) a permis de réduire la durée de la séance. Dans ces conditions certains compartiments sont plus rapidement épurés que d'autres et la concentration de l'urée ne reste pas uniforme dans l'eau totale V pendant la séance. Le volume V_D de distribution de l'urée devient alors inférieur à l'eau totale V : celle-ci ne représente en effet le volume de distribution de l'urée que dans une situation d'équilibre, c'est-à-dire seulement après la fin du rebond de la concentration plasmatique de l'urée observé dans les dizaines de minutes suivant la fin de la séance. Ainsi Kt/V_D , qui est la grandeur réellement obtenue à partir d'un modèle à un seul compartiment ou à partir de la relation (1) précédente, surestime la dose normalisée de dialyse Kt/V .

Afin de prendre en compte l'effet de rebond – qui ne peut être expliqué que par un modèle à au moins deux compartiments – la méthode la plus simple sur le plan théorique consiste à utiliser encore un modèle unicompartmental, mais en prenant soin de l'appliquer seulement à une situation d'équilibre : cette condition est vérifiée si l'on remplace dans les équations de la modélisation cinétique ou dans la relation empirique (1) précédente la valeur c_f de la concentration de l'urée mesurée immédiatement en fin de séance par la valeur c_{eq} mesurée après la fin du rebond (en pratique 30 minutes après la fin de la séance). Cette procédure est cependant irréalisable en routine car elle contraint le patient à rester dans l'unité d'hémodialyse au moins 30 minutes supplémentaires.

Une analyse bicompartimentale de la cinétique de l'urée permet de montrer que l'on peut remplacer le prélèvement à l'équilibre par un prélèvement effectué en cours de séance.⁵ Cependant une erreur sur la détermination de cette concentration induit une erreur importante sur le calcul de l'index Kt/V .⁶ Comme l'importance du rebond est directement liée à l'efficacité K/V de la séance de dialyse, il semble possible de prédire son retentissement sur l'index Kt/V sans avoir nécessairement à effectuer un prélèvement en cours de séance.⁷ Daugirdas et Schneditz⁸ proposent après validation expérimentale d'effectuer une correction sur la valeur de Kt/V obtenue en négligeant le phénomène de rebond en utilisant la relation suivante :

$$(Kt/V)_{eq} = (Kt/V) - (0,6/t)(Kt/V) + 0,03 \quad (2)$$

● Estimation des autres paramètres de l'épuration

Les méthodes basées sur une mesure du transfert d'urée à travers la membrane du dialyseur permettent de quantifier la clairance de l'urée et la dose de dialyse. Elles ne donnent une estimation fiable de ces paramètres qu'à la condition de suivre une méthodologie très précise.⁹

L'estimation de la clairance de l'urée peut être obtenue en mesurant la quantité d'urée qui quitte le compartiment sanguin (mesure « côté sang »), ou celle qui arrive dans le dialysat (mesure « côté dialysat »). Les mesures « côté sang » nécessitent de déterminer le volume de distribution de l'urée dans le sang. Ce volume n'est pas égal au volume de sang total, mais au volume d'eau sanguine qui dépend principalement de l'hématocrite

et accessoirement de la protidémie et qui représente environ 85% du volume sanguin total. L'absence habituelle de prise en compte de ce facteur conduit à une surestimation systématique des clairances obtenues par cette méthode.¹⁰ La mesure du transfert de masse « côté dialysat » évite cet écueil, mais nécessite une estimation précise du débit Q_{Dout} de dialysat à la sortie du dialyseur. Par ailleurs le niveau de concentration de l'urée dans le dialysat, moins élevé que dans le sang, tend à faire perdre de la précision à la mesure.

La méthode de « quantification directe de la dialyse » permet de calculer la dose de dialyse Kt à partir d'une mesure de la quantité totale d'urée recueillie dans le dialysat pendant la séance.¹¹ De plus cette méthode permet une mesure directe du volume de distribution de l'urée. Elle représente en pratique le « gold standard », mais reste de mise en œuvre difficile.

■ La dialysance ionique

Le concept de dialysance ionique, grandeur mesurée à partir d'une variation imposée de la conductivité du dialysat délivré par le générateur, a été proposé dès 1991 par Goureau et Man.¹² Ce n'est cependant qu'en 1993 qu'une justification théorique détaillée en a été apportée par deux équipes indépendantes.^{13,14}

● Le concept de dialysance ionique

Le concept de dialysance ionique généralise le concept classique de dialysance défini pour quantifier les performances d'un dialyseur vis-à-vis d'un soluté donné. La dialysance dépend des caractéristiques de transfert du soluté considéré à travers la membrane du dialyseur, du volume de distribution du soluté dans le sang et des conditions d'utilisation du dialyseur (débits de sang, de dialysat et d'ultrafiltration, utilisation du dialysat à co-courant ou à contre-courant...). Pour un soluté absent du dialysat délivré à l'entrée du dialyseur, comme c'est le cas pour l'urée, la clairance du dialyseur vis-à-vis de ce soluté est égale à sa dialysance.

La détermination de la dialysance d'un soluté nécessite, comme toute mesure de clairance, la détermination du transfert J de soluté à travers la membrane du dialyseur et celle de sa concentration plasmatique. On peut cependant s'affranchir de la nécessité de mesurer la concentration du soluté côté sang : la dialysance d'un soluté peut être calculée à partir de la mesure du transfert J de soluté pour deux valeurs données de la concentration de ce soluté dans le dialysat délivré par le générateur. Les deux mesures correspondantes du transfert seront effectuées à deux instants suffisamment proches pour pouvoir admettre que ni la dialysance ni la concentration du soluté chez le patient n'ont eu le temps de varier. Le transfert J de soluté est calculé « côté dialysat » afin d'éviter toute analyse dans le circuit sanguin. On peut également déduire de ces deux mesures la valeur de la concentration plasmatique du soluté dans le sang du patient.

Le concept de dialysance ionique repose sur la substitution des mesures de concentration ionique par des mesures de conductivité. Cette substitution est basée sur le fait que la conductivité d'une solution est proportionnelle à sa concentration ionique totale.¹⁵

● La mesure de la dialysance ionique

Le Diascan® est un module qui équipe tous les générateurs de dialyse Intégra® et Innova® (Hospal®) ainsi que les générateurs Phenix® (Gambro®). Ce module est constitué d'une électrode de conductivité placée dans le circuit hydraulique du générateur en sortie du dialyseur et d'un logiciel spécifique. Le module OCM® (On-line Clearance Measurement) équipant les générateurs 4008H® (Frésenius®) repose sur un principe similaire.¹⁶

Toutes les quinze minutes, le Diascan® modifie pendant deux minutes la valeur de la conductivité prescrite du dialysat à l'entrée du dialyseur. Cette variation d'environ 1 mS/cm correspond à une variation de la concentration sodée du dialysat de l'ordre de 10 mmol/l. La conductivité du dialysat délivré par le générateur pendant l'intervalle entre deux mesures est ajustée de manière que cette variation imposée pendant deux minutes toutes les quinze minutes n'entraîne pas de variation de la valeur moyenne pendant la séance de la conductivité du dialysat prescrite par le médecin. A partir des valeurs de la conductivité du dialysat délivré au dialyseur et des valeurs mesurées en sortie du dialyseur avant et après cette variation imposée, le Diascan® calcule la valeur de la dialysance ionique. Cette valeur est obtenue de manière simple (elle ne nécessite aucun prélèvement de sang ni de dialysat), totalement automatique et sans aucun surcoût en matériel consommable ni en moyens humains.

● Dialysance ionique et clairance de l'urée

Les ions présents dans le dialysat représentent l'ensemble des ions quantitativement importants dans le plasma. Leur volume osmotique de distribution dans le sang est voisin de l'eau totale et leur cinétique de transfert dans le dialyseur est semblable à celle de l'urée. En conséquence, la dialysance ionique devrait être proche de la dialysance de l'urée, elle-même égale à la clairance de l'urée puisque celle-ci est absente du dialysat délivré au dialyseur. Dans les conditions *in vitro*, lorsque le sang est remplacé par une solution ionique (dialysat à l'acétate) contenant de l'urée, la concordance entre la dialysance ionique et la clairance du dialyseur vis-à-vis de l'urée est parfaite.⁸

La méthode conductimétrique de détermination de la dialysance ionique prend en compte la recirculation. En effet, la variation imposée de la conductivité du dialysat délivré par le générateur modifie la conductivité plasmatique en sortie du dialyseur : elle va donc en cas de recirculation retentir, dans un délai inférieur à la durée de cette variation, sur la conductivité plasmatique à l'entrée du dialyseur, modifier en conséquence le transfert ionique à travers la membrane dialysante et finalement intervenir sur la valeur de la dialysance ionique. La modélisation mathématique permet de montrer que la valeur de la dialysance ainsi calculée doit être égale à la clairance effective de l'urée et non pas à la clairance du dialyseur vis-à-vis de l'urée.^{13,14}

En situation *in vivo* et en l'absence de recirculation dans l'abord vasculaire, l'expérience montre que la dialysance ionique est fortement corrélée, mais inférieure d'environ 5%, à la clairance du dialyseur vis-à-vis de l'urée.¹⁷ Cette différence disparaît si l'on tient compte de la recirculation cardio-pulmonaire,¹⁸ ce qui confirme l'égalité entre la dialysance ionique et la clairance effective de l'urée.

■ Dialysance ionique et quantification de l'épuration

● Dialysance ionique et quantification de la dose de dialyse

La mesure de la clairance effective de l'urée donne une image instantanée, valable à un instant donné, de l'efficacité de l'épuration du patient. Elle peut varier en cours de séance en raison de phénomènes éventuels d'absorption protéique, de variation de l'hématocrite, etc. En comparant la valeur mesurée de la dialysance ionique à une valeur de référence, il est possible de vérifier que toutes les conditions techniques (débits de sang et de dialysat, anticoagulation, etc.) sont satisfaites.

L'enregistrement répété pendant chaque séance de dialyse de la valeur de la dialysance ionique permet le suivi de la clairance effective K de l'urée et la détection en temps réel de nombre d'anomalies susceptibles de survenir et souvent d'être corrigées en cours de séance: insuffisance du débit sanguin, interversion des points de ponction artériels et veineux, inversion du sens du dialysat dans le dialyseur, début de coagulation, déficience d'un abord vasculaire, etc.^{19,20} Cet enregistrement permet également de calculer la valeur moyenne de la dialysance ionique durant la séance et donc d'une part de suivre en temps réel la dose de dialyse Kt effectivement administrée au patient depuis le début de la séance et d'autre part de déterminer la dose totale Kt de dialyse administrée. Il devient ainsi possible de vérifier à la fin de chaque séance que cette dose atteint bien la dose de dialyse prescrite par le médecin.

● Dialysance ionique et quantification de l'index Kt/V

La détermination de l'index Kt/V à partir de celle de la dose de dialyse Kt n'est possible qu'à la condition de connaître une estimation de l'eau totale V du patient.²¹ Cette estimation n'a à être effectuée que de temps en temps (par exemple tous les trois à quatre mois) afin d'éviter une dérive due à une variation de la masse maigre; elle n'a pas à être effectuée à chaque séance puisque les variations de V ne peuvent être que lentes, hormis les modifications du poids sec; ces dernières sont facilement prises en compte immédiatement, la variation de V en litres étant égale à la variation du poids sec en kilo.

La quantification directe de la dialyse par le recueil du dialysat fournit une estimation indépendante du volume de distribution de l'urée. Celui-ci peut être assimilé à l'eau totale V et permettre ainsi le calcul de l'index Kt/V si l'on prend soin de mesurer la concentration de l'urée à l'équilibre (c'est-à-dire après la fin du rebond) et non pas immédiatement en fin de séance. Le volume V de l'eau totale peut aussi être estimé sans qu'il soit nécessaire de recueillir le dialysat en divisant simplement la dose de dialyse Kt mesurée à l'aide de la dialysance ionique par la valeur $(Kt/V)_{eq}$ calculée selon les formules (1) et (2).

Les formules anthropométriques permettent une estimation de l'eau totale sans nécessiter aucun prélèvement de sang ni de dialysat. La méthode la plus simple consiste à prendre un pourcentage fixe du poids corporel, mais elle est insuffisamment précise. Les formules de Watson,²² de Hume-Weyers²³ ou de Chertow,²⁴ tiennent compte du sexe, de l'âge et de la taille du patient et permettent une estimation plus correcte.

La figure 3 montre la corrélation très forte ($r = 0,78$) et pratiquement à l'identité obtenue lors de 351 séances de dialyse entre la valeur de $(Kt)/V$ (calculée à partir de l'estimation de la dose de dialyse Kt par la dialysance ionique et de l'estimation de l'eau totale V par la formule de Watson) et la valeur de $(Kt/V)_{eq}$ déterminée à partir de la mesure de la concentration plasmatique en urée en début et en fin de séance à l'aide des équations (1) et (2). Ce résultat confirme que la mesure de la dose de dialyse Kt à l'aide de la dialysance ionique permet, en utilisant la formule de Watson, une estimation de l'index Kt/V lors de chaque séance, sans nécessiter aucun prélèvement et sans aucun surcoût²⁵.

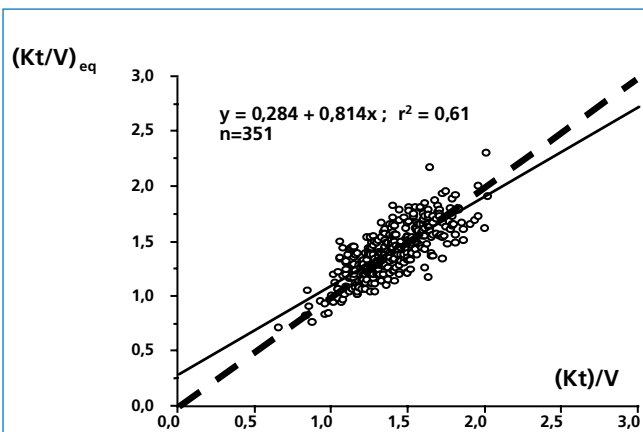


Fig. 3 : Corrélation entre deux estimations indépendantes de l'index Kt/V .

$(Kt)/V$ est la valeur calculée à partir de la mesure de la dialysance ionique et à partir de l'estimation de l'eau totale V par la formule de Watson. $(Kt/V)_{eq}$ est la valeur calculée à partir de la mesure de la concentration plasmatique en urée en début et en fin de séance (cf texte).

La ligne pleine est la droite de corrélation. La ligne pointillée est la droite d'identité.

■ Contrôle de qualité de l'épuration

Optimiser la dose de dialyse consiste, comme dans le cas d'un médicament, à satisfaire deux critères :

- Prescrire la dose adéquate (critère purement médical) et donc savoir déterminer quelle est la dose requise pour un patient donné.
- Administrer la dose prescrite (critère purement technique) et donc savoir mesurer la dose de dialyse effectivement administrée.

Le concept de dose normalisée de dialyse Kt/V permet d'une part sur le plan collectif d'établir, à partir d'études de mortalité sur de grands groupes, la dose minimale à prescrire, d'autre part sur le plan individuel de vérifier que la dose prescrite est effectivement administrée.

● Kt/V et prescription de la dose de dialyse adéquate

Depuis la relecture en 1985 des résultats de l'étude multicentrique américaine NCDS (National Cooperative Dialysis Study) par Sargent et Gotch,²⁶ de nombreuses études transversales^{27, 28,29}

autant que longitudinales,^{30, 31} ont confirmé l'impact délétère d'une dose normalisée de dialyse Kt/V insuffisante sur la morbi-mortalité du patient hémodialysé prouvant, s'il était nécessaire, que la fonction d'épuration est vitale pour l'organisme. Mais parce que l'épuration, quantifiée au moyen de l'index Kt/V, n'est pas le seul critère de qualité d'un traitement par hémodialyse, il semble logique que la morbi-mortalité ne diminue plus significativement au-dessus d'un certain seuil de dose normalisée de dialyse, ce seuil pouvant alors être considéré comme la dose optimale.

Parmi les facteurs de morbi-mortalité autres que Kt/V, on peut citer le niveau de correction de l'anémie, le contrôle de l'équilibre phosphocalcique et acido-basique, la correction du bilan hydrosodé et de l'hypertension artérielle, la biocompatibilité du traitement, mais surtout le niveau de l'état nutritionnel. Il est en effet clairement établi que le taux d'albuminémie, reflet de l'état nutritionnel, a un impact beaucoup plus important sur la mortalité du patient dialysé que la dose normalisée Kt/V.³² Le taux d'albuminémie est, comme l'index de masse corporelle BMI (égal au poids en kg divisé par le carré de la taille en mètre), un facteur indépendant de mortalité.³³

Les courbes traduisant le risque de mortalité en fonction de la dose normalisée de dialyse Kt/V ont en réalité un aspect de « J inversé » : si l'ensemble des patients est stratifié en fonction de la dose normalisée de dialyse qu'ils ont reçue, le risque de mortalité diminue, passe par un minimum puis augmente paradoxalement lorsque la dose normalisée devient plus élevée, suggérant que trop de dialyse pourrait être néfaste.³⁴ Cet aspect semble lié au fait que les patients présentant un index Kt/V élevé ne sont pas des patients à fort Kt mais sont en majorité des patients à faible V, ce qui témoigne le plus souvent d'un état de dénutrition expliquant l'augmentation de mortalité. En effet les courbes de mortalité en fonction de la dose de dialyse normalisée Kt/V se différencient nettement et ne montrent plus d'aspect en « J inversé » lorsque les patients sont divisés en trois groupes selon la valeur élevée, moyenne ou faible d'un critère quantitatif lié à la nutrition (poids, index de masse corporelle ou eau totale) : la mortalité est d'autant plus faible pour un index Kt/V donné que le critère nutritionnel choisi est plus élevé.³⁵ Il en ressort que le terme V représentant l'eau totale du patient n'est pas seulement un simple facteur de normalisation de la dose de dialyse, mais est aussi un facteur indépendant de mortalité. Par ailleurs, si le risque de mortalité est exprimé en fonction de la dose de dialyse reçue Kt, et non plus en fonction de la dose normalisée de dialyse Kt/V, l'aspect en « J inversé » disparaît également : la mortalité continue toujours de diminuer lorsque la dose de dialyse Kt devient plus élevée.³⁶

En pratique, il est actuellement admis que la dose normalisée de dialyse Kt/V administrée à un patient ne doit pas être inférieure à 1,3 lorsqu'elle est calculée avec une méthode ne prenant pas en compte le rebond³⁷ et qu'elle peut être ramenée à 1,1 si le rebond est pris en compte comme il se doit.³⁸ Mais il importe également de s'assurer pour chaque patient que son état nutritionnel est satisfaisant. Ceci amène à quantifier de manière indépendante les deux termes Kt et V de l'index Kt/V.³⁹ Ainsi, la dose de dialyse Kt administrée au patient ne doit pas être inférieure à 1,1.V si V est estimé à partir d'une valeur de l'index Kt/V prenant en compte le rebond ou à partir d'une formule anthropométrique. D'autre part cette dose ne semble pas devoir être inférieure à 40 litres pour une femme et 45 litres pour un homme dialysé trois fois par semaine.⁴⁰ en effet une valeur inférieure

avec un index Kt/V correct indique probablement une valeur faible de V reflétant un état nutritionnel insuffisant et justifiant une augmentation de l'épuration.

● Kt/V et administration de la dose de dialyse prescrite

La dose $(Kt)_{pres}$ à prescrire peut être calculée comme le produit xV , où x désigne la valeur du Kt/V souhaitée par le médecin et V l'eau totale du patient. Il importe ensuite de prescrire un dialyseur dont la valeur de la clairance à l'urée dans les conditions d'utilisation définies pour le patient considéré est suffisante eu égard à la durée t de la séance. Il s'agit enfin de vérifier lors de chaque séance que la dose normalisée de dialyse Kt/V effectivement administrée au patient est conforme à la dose prescrite : un véritable contrôle de qualité de l'épuration peut ainsi être mis en place.

En guise de conclusion, nous illustrerons l'intérêt de la mise en place de ce contrôle de qualité en rapportant l'efficacité de la démarche effectuée au Centre hospitalier de Saint-Quentin.⁴¹ La dose normalisée de dialyse Kt/V administrée au patient a été calculée à la fin de chaque séance à partir de la détermination de la dose Kt par l'enregistrement de la dialysance ionique à l'aide du module Diascan® et à partir de l'estimation de l'eau totale V par la formule de Watson. Durant un premier mois d'observation, la dose administrée a été inférieure à la cible souhaitée (fixée à 1,2) lors de 143 séances sur 491, soit 29% des séances. Cette non-conformité correspondait dans la moitié des cas (77 sur 143) à une insuffisance de la dose prescrite $(Kt)_{pres}$. La correction de la prescription a entraîné un rapide progrès, puisqu'au troisième mois seules trente-quatre séances seulement sur 387 (soit 9%) et au sixième mois trente séances seulement sur 576 (soit 5%) étaient non conformes. Au sixième mois, la non-conformité était le plus souvent due à une dysfonction de l'abord vasculaire (21 cas) et non plus à une insuffisance de prescription (5 cas).

Adresse de correspondance :

Dr Thierry Petitclerc
Service de néphrologie
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière
F-75651 Paris Cedex 13
E-mail : thierry.petitclerc@psl.ap-hop-paris.fr



Références

1. Depner TA, Keshaviah PR, Ebben JP, Emerson PF, Collins AJ, Jindal KK, Nissenson AR, Lazarus JM, Pu K. Multicenter clinical validation of an on-line monitor of dialysis adequacy. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 464-71.
2. Sternby J. Whole body Kt/V from dialysate urea measurements during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2118-23.
3. Garred LJ, Canaud B, Bosc JY, Tetta C. Urea rebound and delivered Kt/V determination with a continuous urea sensor. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 535-42.
4. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205-13.

5. Smye SW, Evans J, Will E, Brocklebanck J. Pediatric haemodialysis: Estimation of treatment efficiency in the presence of urea rebound. *Clin Physiol Meas* 1992; 13: 51-6.
6. Smye SW, Tattersall JE, Will EJ. Modeling the post-dialysis rebound: The reconciliation of current formulas. *ASAIO Journal* 1999; 45: 562-7.
7. Tattersall JE, Detakas D, Chamney P, Greenwood R, Farrington K. The post-hemodialysis rebound: Predicting and quantifying its effect on Kt/V. *Kidney Int* 1996; 50: 2094-102.
8. Daugirdas J, Schneditz D. Overestimation of hemodialysis dose depends on dialysis efficiency by regional blood flow but not by conventional two-pool urea kinetic analysis. *ASAIO Journal* 1995; 41: M719-M24.
9. Petitclerc T, Devilliers C, Jacobs C. Les pièges du concept de clairance en hémodialyse. *Néphrologie* 1994; 15: 271-7.
10. Saha L, van Stone J. Differences between Kt/V measured during dialysis and Kt/V predicted from manufacturer clearance data. *Int J Artif Organs* 1992; 15: 447-54.
11. Ellis PW, Malchesky PS, Magnusson MD, Goormastie M, Nakamoto S. Comparison of two methods of kinetic modelling. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30: 60-4.
12. Goureau Y, Man NK. On-line measurement of ionic dialysance and evaluation of plasma sodium by manipulation of dialysate conductivity. *J Nephrol* 1991; 4: 275-8.
13. Polashegg HD. Automatic non-invasive intradialytic clearance measurement. *Int J Artif Organs* 1993; 16: 185-91.
14. Petitclerc T, Goux N, Reynier AL, Béné B. A model for non-invasive estimation of in vivo dialyzer performances and patient's conductivity during hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1993; 16: 585-91.
15. Petitclerc T. Recent developments in conductivity monitoring of haemodialysis session. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2607-13.
16. Di Filippo S, Manzoni C, Andrulli S, Pontoriero G, Dell'Oro C, La Milia V, Bacchini G, Crepaldi M, Bigi MC, Locatelli F. How to determine ionic dialysance for the online assessment of delivered dialysis dose? *Kidney Int* 2001; 59: 774-82.
17. Mercadal L, Petitclerc T, Jaudon MC, Béné B, Goux N, Jacobs C. Is ionic dialysance a valid parameter for quantification of dialysis efficiency? *Artif Organs* 1998; 22: 1005-8.
18. Lindsay RM, Blake PG, Rothera C, Kianfar C. The relationship between effective ionic dialysance and urea clearance during hemodialysis. *ASAIO Journal* 1998; 44: 74A (abstract).
19. Coevoet B, Aazib L, Chlih B, Brasseur J, Petitclerc T. Intérêt du suivi en temps réel de la dialysance ionique dans une démarche d'assurance-qualité en hémodialyse. *Dyalog* 1998; 91: 10-5.
20. Coevoet B, Aazib L, Chlih B, Brasseur J, Petitclerc T. Intérêt du suivi en temps réel de la dialysance ionique dans une démarche d'assurance-qualité en hémodialyse. *Dyalog* 1998; 92: 12-5.
21. Di Filippo S, Andrulli S, Manzoni C, Corti M, Locatelli F. On-line assessment of delivered dialysis dose. *Kidney Int* 1998; 54: 263-7.
22. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 27-32.
23. Hume R, Weyers E. Relationship between total body water and surface area in normal and obese subjects. *J Clin Pathol* 1971; 24: 234-8.
24. Chertow GM, Lazarus JM, Lew NL, Ma L, Lowrie EG. Development of a population-specific regression equation to estimate total body water in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1578-82.
25. Albadawy M, Chlih B, Jaber W, Bouyahiaoui D, Coevoet B. Démarche d'assurance qualité de l'épuration extra-rénale: utilisation de la dialysance ionique. *Néphrologie* 2000; 21: 110 (résumé n° 42).
26. Gotch F, Sargent J. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 1985; 28: 526-34.
27. Owen W, Lew N, Liu Y, Lowrie E, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001-6.
28. Collins AJ, Ma JZ, Umen A, Keshaviah P. Urea index and other predictors of long-term outcome in hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 272-82.
29. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carroll CE, Daugirdas JT, Bloembergen WE, Greer JW, Hakim RM. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 1996; 50: 550-6.
30. Hakim R, Breyer J, Ismail N, Schulman G. Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 661-9.
31. Parker T, Husni L, Huang W, Lew N, Lowrie E. Survival of hemodialysis patients in the United States is improved with a greater quantity of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 670-80.
32. Yang CS, Chen SW, Chiang CH, Wang M, Peng SJ, Kan YT. Effects of increasing dialysis dose on serum albumin and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 380-6.
33. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 997-1006.
34. Chertow GM, Owen WF, Lazarus JM, Lew NL, Lowrie EG. Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int* 1999; 56: 1872-8.
35. Wolfe RA, Ashby VB, Daugirdas JT, Agodoa LYC, Jones CA, Port FK. Body size, dose of hemodialysis and mortality. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 80-8.
36. Lowrie EG. The normalized treatment ratio (Kt/V) is not the best dialysis dose parameter. *Blood Purif* 2000; 18: 286-94.
37. National Kidney Foundation. DOQI Practice guidelines for hemodialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (Suppl. 2): S15-S64.
38. Gotch FA, Levin NW, Port FK, Wolfe RA, Uehlinger DE. Clinical outcome relative to the dose of dialysis is not what you think: The fallacy of the mean. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 1-15.
39. Li Z, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG. Comparing the urea reduction ratio and the urea product as outcome-based measures of hemodialysis dose. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 598-605.
40. Lowrie EG, Chertow GM, Lew NL, Lazarus JM, Owen WF. The urea (clearance x dialysis time) product (Kt) as an outcome-based measure of hemodialysis dose. *Kidney Int* 1999; 56: 729-37.
41. Albadawy M, Chlih B, Jaber W, Coevoet B. Impaired delivery of hemodialysis prescription: Use of ionic dialysance. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 314A (abstract n°A1646).