

# Actualités et nouvelles perspectives dans la gestion personnalisée des désordres hydrosodés et hémodynamiques des patients hémodialysés

## News and new perspectives in the personalized management of hydrosodium and hemodynamic disorders in hemodialysis patients

B. CANAUD

Bernard.Canaud@fmc-ag.com

---

Université Montpellier, UFR Médecine, Montpellier. France  
Global Medical Office, Fresenius Medical Care Deutschland AG, Bad Homburg. Germany

### Résumé

Les désordres hydrosodés sont des composants majeurs de la maladie rénale chronique qui contribuent largement aux complications cardiovasculaires. Ils sont marqués par l'accumulation progressive de sel et d'eau parallèlement à la progression de l'insuffisance rénale, et sont compliqués d'hypervolémie et d'hypertension artérielle. L'hémodialyse intermittente ne permet de restaurer que partiellement ces désordres dans le cadre d'une approche principalement clinique dite du "poids sec". Les données physiologiques récentes indiquent que la physiologie du sodium est plus complexe que celle résumée antérieurement par le modèle réno-centrique à deux compartiments (circulant et interstitiel) avec un sodium osmotiquement actif. Un troisième compartiment tissulaire du sodium a été identifié avec un "sodium non-lié à l'eau" ou "sodium anhydre" mais métaboliquement actif. Cette découverte suggère que la restauration de l'homéostasie sodique par dialyse inclut cette nouvelle composante. Dans ce contexte, de nouveaux outils de surveillance et de gestion du sodium et de l'eau apparaissent nécessaires pour assurer un contrôle plus précis et personnalisé des désordres hydrosodés, volémiques et hémodynamiques des patients dialysés. Le module de gestion automatisé du sodium ainsi que les dispositifs médicaux connectés s'inscrivent parfaitement dans cette dynamique. L'intérêt clinique de ces outils nécessite des études cliniques prospectives de moyen et long terme. L'utilisation de ces nouveaux outils permet néanmoins d'espérer une réduction de la morbidité et la mortalité cardiovasculaire des patients rénaux dialysés.

**Mots-clés :** Désordres sodés et hydriques ; surcharge volémique ; hypertension ; hémodialyse ; dialyse adéquate ; complications cardiovasculaires



## Abstract

Sodium and water disorders are major components of chronic kidney disease, which contribute significantly to cardiovascular complications. Usually, they are marked by the gradual build-up of salt and water along with the progression of kidney failure, and are complicated by fluid overload and high blood pressure. Intermittent hemodialysis only partially restores these disorders as the “dry weight” probing approach. Recent findings indicate that the physiology of sodium is more complex than that previously summarized by the kidney-centric two-compartment model (volemia and interstitial) linked to osmotically active sodium. A third tissue compartment (skin, muscle) of sodium has been identified as free-water sodium metabolically active form. This finding suggests that restoration of sodium homeostasis by dialysis should include this new component. In this context, new tools for monitoring and managing sodium and water appear necessary to ensure more precise and personalized control of sodium and water homeostasis, volumic and hemodynamic disorders of hemodialysis patients. Automated sodium control module as well as the remote connected tracker devices fit perfectly into this dynamic. Clinical value of these tools requires outcome-based studies. However, clinical use of these new tools bears the promise to reduce cardiovascular morbidity and mortality in kidney dialysis patients.

**Keywords :** Sodium and water disorders; volume overload; hypertension; hemodialysis ; adequate dialysis; cardiovascular complications

## Introduction

Les désordres hydrosodés traduisent la perte d'homéostasie du milieu intérieur due à la dégradation de la fonction rénale. Ce sont des composants majeurs dans l'histoire naturelle de la maladie rénale chronique qui contribuent aux complications cardiovasculaires [1]. Entre autres anomalies, ils sont marqués par l'accumulation progressive de sel et d'eau avec un point d'acmé au stade ultime de l'insuffisance rénale marqué par la disparition de la diurèse. Dans ce contexte, un excès du volume extracellulaire et une hypertension artérielle, à caractère volontiers volo-dépendant, se développent avec des conséquences cardiovasculaires délétères bien connues.

L'intensité de ces désordres peut être naturellement modulée par une prise en charge diététique adaptée et une thérapeutique bien conduite reposant sur des salidiurétiques. Il est actuellement bien établi que la durée d'exposition et l'intensité de ces désordres

hydrosodés, volémiques et hémodynamiques, mais également la réponse thérapeutique, conditionnent grandement les complications cardiovasculaires des patients insuffisants rénaux.

Les complications cardiovasculaires demeurent la principale cause de morbidité et de mortalité des patients rénaux. Ce risque est observé à tous les stades de la maladie rénale avec une progression quasiment logarithmique au cours de la progression de l'insuffisance rénale. Schématiquement, ce risque est estimé entre 10 et 100 fois supérieur à celui d'une population témoin en fonction de groupes d'âge [2]. Curieusement, le risque cardiovasculaire persiste voire s'aggrave après la prise en charge thérapeutique que ce soit en dialyse ou même après une transplantation rénale réussie. Comme l'indique les différents registres internationaux, les causes cardiovasculaires représentent ainsi plus de la moitié des causes de décès des patients hémodialysés et

transplantés avec une fréquence particulièrement remarquable des troubles rythmiques et des morts subites d'origine cardiaque.

De plus, la présence d'une hypertension artérielle est quasi-constante chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale avancée. Cette hypertension a un caractère volo-dépendant chez bon nombre de patients, mais peut persister chez bon nombre de patients dialysés, elle nécessite alors le recours aux antihypertenseurs. De façon plus préoccupante, des études récentes conduites chez des patients dialysés (hémodialyse ou dialyse péritonéale) évaluant la composition corporelle, le statut hydrosodé ainsi que la répartition liquidienne des secteurs par bioimpédance multifréquence, indiquent que 40 à 60 % des patients présentent une surcharge hydrosodée très significative [3]. Enfin, il est intéressant de noter que, les causes cardiaques représentent la première cause d'hospitalisation des patients dialysés avec notamment une fréquence accrue des poussées d'insuffisance cardiaque congestive, des événements coronariens et des troubles rythmiques.

Ces faits convergent pour indiquer que les troubles hydrosodés, volémiques et hémodynamiques sont un composant majeur des complications cardiovasculaires observées chez les patients rénaux. Ils suggèrent également que ces problèmes doivent être gérés de façon plus précise en tenant compte des données récentes et des outils les plus appropriés pour espérer améliorer les résultats notamment chez les dialysés [4, 5]. Dans cette revue nous faisons le point sur les avancées récentes dans ce domaine.

### Nouvelles données physiologiques concernant le métabolisme du sodium et de l'eau : implication du passage d'un modèle bicompartmental à un modèle tricompartimental

Depuis les travaux fondamentaux de Guyton, il est acquis que l'homéostasie du sodium répond

à une régulation fine capable de maintenir le capital sodique constant tout en maintenant sa répartition quasi-exclusivement dans le secteur extracellulaire, quels que soient les apports externes [6]. Cette prouesse est assurée grâce à un système de rétrocontrôle neurohumoral fin qui implique d'une part, l'équilibre hémodynamique (volémie, pression artérielle), et d'autre part la fonction rénale qui permet l'excrétion du sodium et de l'eau tout en restaurant la balance hydrosodée, et enfin, la soif qui contribue à préserver l'isotonie du milieu interne [7]. Ce modèle repose sur deux éléments essentiels : le capital sodique, responsable de la préservation du volume extracellulaire au travers de ses deux secteurs (intravasculaire ou volémie, extravasculaire ou interstitiel), qui contribue à l'équilibre hémodynamique de par son action osmotique ; les reins, organes effecteurs qui assurent la régulation de l'excrétion du sel (balance sodée) et de l'eau (volume hydrique, tonicité). Suite aux travaux princeps de Dahl et d'autres chercheurs, un lien très fort a pu être établi entre la consommation sodique et l'hypertension artérielle [8]. Ces études ont été la base conceptuelle de l'hypertension artérielle sensible au sel. Ultérieurement, la physiologie du sodium a été revisitée par Guyton et d'autres chercheurs qui mirent en perspective le rôle central et prépondérant des reins dans le contrôle de la balance sodée et de l'équilibre tensionnel. Ce modèle réno-centrique à deux compartiments a prévalu pendant de nombreuses années et a été la base d'interventions thérapeutiques visant à contrôler l'hypertension artérielle [6]. De même, chez les patients insuffisants rénaux chroniques sévères et dialysés, il a été bien établi que l'accumulation progressive de sel était responsable d'une hypertension artérielle en grande partie volo-dépendante et de son cortège de complications cardiovasculaires.

Les travaux récents de Titze ont remis en question ce modèle à deux compartiments en mettant en évidence l'existence d'un troisième compartiment dit tissulaire du sodium (peau +++, muscle, os) [9, 10]. La suspicion de ce troisième compartiment fut suggérée par des études de balance de masse sodique réalisées chez des sujets sains (cosmonautes) dans



le cadre du programme d'entraînement aux vols habités à destination de MARS [11, 12]. Ces sujets totalement isolés dans un appartement métabolique furent soumis à des régimes d'apports sodiques fixes en pallier (6, 9 et 12 g/j) avec un suivi précis journalier de la balance sodique. Outre la quantification des apports (alimentaires) et des pertes (selles, urines) permettant l'établissement d'une balance sodique quotidienne et cumulée précise, un suivi régulier des autres paramètres individuels (poids, hémodynamiques, biologiques, composition corporelle) fut réalisé. De façon schématique, les auteurs ont observé des fluctuations cycliques et nyctémérales de la balance sodée, corrélées avec la sécrétion d'aldostérone et inversement avec celle du cortisol, sans modifications significatives de la pression artérielle. De façon encore plus curieuse, ils ont également noté au cours du temps la constitution d'une balance sodique négative, suggérant une rétention sodique et une augmentation du pool sodique corporel, alors même qu'il n'était pas observé de prise pondérale. Cette observation a fait suggérer aux auteurs l'existence d'un troisième compartiment de stockage du sodium "neutralisé" encore appelé sodium "non lié à l'eau" ou plus précisément "sodium anhydre". Ces mêmes auteurs ont confirmé par la suite l'existence d'un stockage tissulaire du sodium très important dans la peau et le muscle en utilisant des méthodes d'imagerie par résonance magnétique nucléaire permettant d'identifier spécifiquement le sodium 23 ( $^{23}\text{Na}$  IRM) [13]. La teneur tissulaire de sodium a pu être ensuite quantifiée de façon précise, exprimée en mmol par g de tissu, et a permis également d'établir des corrélations avec certains états physiologiques (vieillesse, apports sodés) ou pathologiques (hypertension, insuffisance rénale, diabète sucré). De façon intéressante, le sodium stocké dans les tissus et notamment la peau se trouve lié à des protéoglycanes chargés négativement, de type glycosaminoglycanes (GAG), sous forme de gel ne comportant pas d'eau liée [14]. La teneur cutanée des GAG peut être dosée directement après biopsie de peau, dessiccation et électrophorèse en gel de type western blot puis spectrophotométrie d'absorption

atomique. Cela dit, l'imagerie segmentaire par  $^{23}\text{Na}$  IRM demeure pour le moment la méthode de recherche clinique la plus accessible à ce jour [15].

Sans entrer dans les détails de l'ensemble des travaux rapportés dans ce domaine, il est maintenant prouvé que le sel tissulaire participe de façon active à la régulation du métabolisme sodique dans l'organisme, et se retrouve impliqué également dans de nombreux états pathologiques chroniques (hypertension, diabète, maladie rénale). Cela est schématisé sur la figure 1. La teneur tissulaire en sodium semble être régulée par le système immunitaire local, et contribue à moduler localement la micro-angiogénèse lymphatique. Selon des travaux récents, les monocytes phagocytaires dermiques se comporteraient comme des biocapteurs capables de détecter l'hypertonie tissulaire liée à l'accumulation de sel tissulaire et induiraient par voie de conséquence une réaction en cascade à point de départ local et d'action générale [14, 16]. Dans ce contexte, le sodium tissulaire responsable d'une hypertonie locale aurait deux actions majeures : d'une part, la production d'un facteur transcriptionnel cellulaire en réponse au stress osmolaire local, connu sous le nom de facteur nucléaire d'activation des lymphocytes T (NFAT5), également connu sous le nom de TonEBP (*Tonicity-responsive Enhancer-Binding Protein*) ; d'autre part la sécrétion d'un facteur de croissance endothéliale vasculaire, le VEGF-C. Ce dernier stimulerait la lymphangiogénèse locale dont le but serait d'accroître localement la clairance des électrolytes locaux via le système lymphatique. Il stimulerait aussi la production d'enzyme de type oxyde nitrique synthase (eNOS) au niveau de l'endothélium vasculaire et de ce fait, assurerait la libération d'oxyde nitrique ( $\text{NO}^{\cdot}$ ) endothéliale contribuant ainsi à la régulation de la pression artérielle par vasomodulation vasculaire systémique. Outre son action hémodynamique, le sodium tissulaire apparaît également être impliqué dans d'autres actions métaboliques telles la sensibilité à l'insuline, le catabolisme musculaire, le cancer voire même l'inflammation.

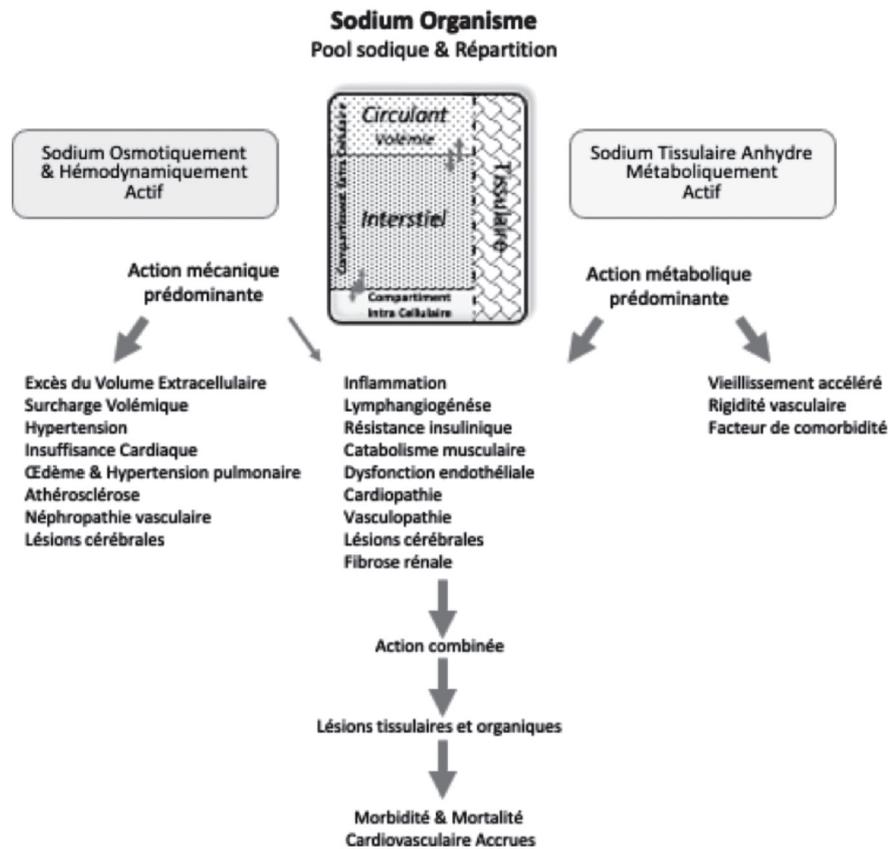


Figure 1 : Nouvelle conception de la physiologie du sodium et de l'eau dans l'organisme et ses conséquences pathologiques

En résumé, la physiologie du sodium a considérablement évolué ces dernières années. Plusieurs points essentiels méritent ainsi d'être soulignés : i) Le modèle sodique traditionnel à deux compartiments doit être revu et remplacé par un modèle plus complexe à trois compartiments incluant un stockage tissulaire ; ii) Le modèle de régulation sodique purement réno-centrique doit être revu en incluant la composante tissulaire et cutanée ; iii) Le sodium tissulaire (peau, muscle) se trouve sous forme de GAG "sans eau liée" et participe activement au métabolisme global du sodium et de l'eau dans

l'organisme ; iv) L'action locale du sodium tissulaire médiée par le système immunitaire a une action angiogénique marquée sur le système lymphatique local et endothélial systémique ; v) Le sodium tissulaire contribue à la régulation de la pression artérielle indépendamment de son action osmotique, et a des actions métaboliques systémiques variées ; vi) Les variations de la teneur sodique tissulaire en fonction des conditions physiologiques et pathologiques ne peuvent pas être négligées et doivent être prises en compte dans les nouvelles stratégies thérapeutiques.



## Gestion des désordres sodiques en hémodialyse

La gestion des désordres hydrosodés, volémiques et hémodynamiques demeure une préoccupation majeure dans le traitement des patients insuffisants rénaux pour assurer une meilleure protection cardiovasculaire. Cela est schématisé sur la figure 2. Elle s'inscrit en priorité dans les bonnes pratiques cliniques dont elle a pour but de restaurer l'homéostasie de ces éléments afin d'améliorer le pronostic de ces patients à hauts risques cardiovasculaires [17, 18]. Bien souvent, la gestion de ces désordres se résume à la gestion du "poids sec" [19, 20]. Cette approche essentiellement clinique a prouvé son efficacité dans de nombreuses études, mais a également montré ses limites et ses risques potentiels [21]. A noter que les risques ont été nettement majorés du fait du changement des pratiques (dialyse courte) ainsi que du profil médical des patients traités (sujets âgés, comorbidités multiples). En pratique, la gestion de ces désordres comporte deux étapes : la première qui consiste à évaluer l'amplitude des désordres hydrosodés et leurs conséquences ; la deuxième qui consiste à mettre en place le traitement le plus adapté permettant une correction sûre et tolérable.



Figure 2 : Les principales causes de la morbidité et mortalité cardiovasculaire des patients dialysés

Sodium, volume et pression sont les principales causes de la morbidité et mortalité cardiovasculaire des patients dialysés. Le sodium est la racine du problème, c'est la raison pour laquelle il doit être géré en priorité

## Evaluation de l'amplitude des désordres hydrosodés, volémiques et hémodynamiques

L'évaluation des désordres hydrosodés n'est pas une tâche facile en pratique clinique notamment chez les

patients hémodialysés. Bien souvent cela repose sur une approche purement clinique qui vise à rétablir le "poids sec". En théorie, c'est le poids idéal d'un patient dont l'homéostasie du volume extracellulaire aurait été rétablie par la dialyse et se trouverait ainsi en situation euvolémique. En pratique, c'est plus souvent le poids de fin de séance de dialyse le plus bas possible atteint tenant compte de la tolérance clinique. On voit bien que cette approche purement clinique demeure très subjective, biaisée par de nombreux facteurs (médicaux, patients, temporels) et qui plus est tend à imputer tous les risques cardiovasculaires à l'excès du volume extracellulaire (hypervolémie). De plus, elle expose ainsi le patient, soit à une correction excessive en particulier les jours de dialyse (hypovolémie, hypotension intradialytique), soit à une correction insuffisante (hypervolémie chronique, congestion et hypertension artérielle). C'est la raison pour laquelle les guides de bonnes pratiques suggèrent actuellement de recourir à des outils de mesure incluant des dispositifs médicaux facilitant la prise de décision clinique pour établir et gérer le "poids sec" du patient dialysé [4, 5].

## L'évaluation clinique

Elle demeure nécessaire et sera toujours de mise. Cela dit, cette dernière peut s'avérer insuffisante dans l'établissement du "poids sec". Comme indiqué précédemment, le 'poids sec' est en pratique clinique le poids de fin de séance qui se rapproche le plus d'une situation euvolémique, sans œdèmes périphériques ou signes congestifs, s'accompagne de valeurs tensionnelles dans les cibles fixées (pré et post dialyse) et de séances de dialyse bien tolérées ne comportant pas d'épisodes d'hypotensions sévères ou de malaises. Le point le plus important à ce stade est surtout de rappeler que le "poids sec" n'est pas une constante dans le temps et doit être réévalué et réajusté de façon très régulière en tenant compte notamment de l'état nutritionnel du patient et des événements intercurrents qui émaillent la vie du patient dialysé.

On peut considérer qu'une réévaluation mensuelle du poids sec est nécessaire chez un patient stable et qu'une réévaluation séance par séance est parfois nécessaire chez des patients instables ou agressés par un événement intercurrent.

### Méthodes non-invasives

Différents dispositifs médicaux ou méthodes dites non-invasives sont proposés pour évaluer le statut volémique, la composition corporelle, l'équilibre hémodynamique, le degré de surcharge volémique voire leurs conséquences cardiaques. Une revue simplifiée en est ici proposée.

#### - L'échocardiographie

Elle est également proposée pour évaluer la surcharge sodée et ses conséquences morphologiques et fonctionnelles cardiaques. Différents critères échocardiographiques (volume des oreillettes, volume ventriculaire, masse ventriculaire gauche, épaisseur du septum ventriculaire, fraction d'éjection, pression artérielle pulmonaire) sont utilisés pour l'évaluation et le suivi des patients dialysés. De façon plus récente, l'IRM cardiaque a été également proposée pour évaluer l'impact cardiaque de nouveaux schémas thérapeutiques. Nous renvoyons le lecteur intéressé aux ouvrages de référence.

#### - La radiographie simple du thorax

Elle demeure un outil simple et utile, bien que de moins en moins utilisée, qui permet d'évaluer la surcharge pulmonaire et de mesurer l'indice cardiothoracique. Ces deux éléments permettent d'estimer le degré de surcharge sodée.

#### - La mesure du diamètre de la veine cave inférieure

La mesure du diamètre de la veine cave inférieure (DVCI) et sa collapsibilité sont proposées pour surveiller le volume intravasculaire et la pression auriculaire droite ou la pression veineuse centrale chez les patients dialysés avec des résultats intéressants. Cependant, sa difficile mise en œuvre dans une unité de dialyse et sa faible valeur prédictive sur la réponse hémodynamique ont empêché sa généralisation.

#### - La variation relative du volume sanguin (VSR) perodialytique

Elle reflète la vitesse de remplissage vasculaire

(VRV), mesurée par un capteur optique en ligne sur la machine de dialyse ; elle a également été proposée pour faciliter la gestion volémique. Entre des mains expertes, cet outil fournit des informations utiles sur l'état volémique du patient, permet d'établir la volémie critique individuelle (risque d'hypotension), et permet de réduire l'incidence des événements intradialytiques. En dépit des avantages cliniques individuels indiscutables rapportées par de nombreuses études (contrôle volémique automatisé), le bénéfice clinique au long cours (réduction de morbidité ou mortalité) dans des études contrôlées demeure controversé.

#### - La bioimpédance corporelle multifréquence

La bioimpédance corporelle multifréquence (BIS) apparaît actuellement comme la méthode la plus simple et la plus objective pour évaluer la composition corporelle, l'eau totale et la répartition des différents secteurs volémiques chez les patients dialysés. De nombreuses études cliniques (rétrospectives et prospectives) tendent à prouver que la BIS est un outil facile à utiliser en pratique clinique, fiable, reproductible et qui permet d'évaluer la composition corporelle, l'état volémique et d'établir le degré relatif de surcharge hydrosodée des patients dialysés. Dans des revues systématiques, les organismes notifiés (NICE : UK ; CADTH : Canada) reconnaissent que la BIS est actuellement l'outil disponible le plus approprié pour aider à la gestion hydrosodée des patients dialysés.

#### - Autres méthodes

Plus récemment, des méthodes plus sophistiquées destinées à la recherche clinique ont été proposées. L'échographie pulmonaire permet d'évaluer le degré de surcharge interstitielle pulmonaire (œdème extravasculaire) en mesurant les septa interlobulaires. L'épaississement des septa interlobulaires par l'œdème génère des faisceaux visualisés sous forme de lignes dites B (dite queue de comète). Le simple dénombrement de ces lignes B fournit une estimation du degré de surcharge pulmonaire qui a une valeur prédictive de morbidité ou mortalité. L'IRM sodique ( $^{23}\text{Na}$  IRM) a été introduite très récemment pour évaluer la teneur sodique tissulaire (peau, muscles).



Cette méthode demeure un outil de recherche clinique qui permet d'évaluer l'effet spécifique de thérapies ou de schémas thérapeutiques nouveaux sur la teneur tissulaire. L'évaluation de la rigidité vasculaire par mesure de l'onde de pouls le long de l'aorte et des artères périphériques permet également d'estimer la teneur sodique vasculaire mais demeure un objet de recherche clinique.

### **Les biomarqueurs cardiaques**

Ils sont également proposés pour évaluer la surcharge volémique et la fonctionnalité cardiaque. Les peptides natriurétiques auriculaires (ANP, BNP et NT-proBNP) ont été les plus utilisés pour évaluer la surcharge volémique. La copeptine (un précurseur de la vasopressine) a été proposée récemment pour estimer la déplétion volémique. Les marqueurs de la famille des troponines (troponines I et T) peuvent être utilisés pour détecter l'hypoperfusion myocardique critique en cas d'hypovolémie. D'autres biomarqueurs cardiaques ou endothéliaux (ADMA, FG23, ROS, NO) semblent intéressants dans la gestion volémique et le risque cardiovasculaire qui lui est associé, dans la mesure où ils traduisent tout à la fois, le remodelage tissulaire, le contrôle de toxines urémiques et les mécanismes inflammatoires et oxydatifs.

### **L'intelligence artificielle**

Elle est apparue récemment dans ce domaine et ouvre des perspectives nouvelles et prometteuses. Des études pilotes récentes, intégrant l'analyse de mégadonnées avec apprentissage automatique (artificiel ou statistique) par machine et intégration des données dans des algorithmes spécifiques, permettent un pilotage personnalisé et plus précis du "poids sec" (taux d'ultrafiltration, concentration du sodium dialysat) et tendent à réduire l'incidence de la morbidité intradialytique. Des études complémentaires sont en cours et devraient apporter des réponses plus précises.

### **Mode d'action et moyens thérapeutiques chez les hémodialysés**

La réponse thérapeutique qui fait suite à l'analyse

des désordres hydrosodés, volémiques et hémodynamiques a nécessairement plusieurs volets. Le premier est diététique. Il consiste à éduquer les patients à réduire leurs apports sodés et les apports liquidiens qui en découlent avec l'aide de diététiciens spécialisés éducatifs et non répressifs. Le second est théorique, dans la mesure où il repose sur la préservation de la fonction rénale résiduelle. Cet aspect est fondamental mais malheureusement ne concerne qu'un très faible pourcentage de patients prévalents et s'avère difficile à garantir en clinique. Le troisième est pratique, car il relève réellement et directement de la prescription et de l'application du programme d'hémodialyse. Les deux premiers aspects ne seront pas abordés ici, faute de place, seul l'aspect dialytique sera développé.

La correction des désordres hydrosodés et la restauration de l'homéostasie du sel et de l'eau chez le patient hémodialysé s'appuient sur plusieurs éléments qui peuvent être classés en deux catégories : fondamentaux et annexes. Au rang des éléments fondamentaux se trouvent, la durée hebdomadaire de traitement, qui représente le produit de la durée des séances par leur fréquence hebdomadaire, et la prescription de la concentration du sodium dialysat. D'autres éléments peuvent être considérés tels la modalité de dialyse (hémodialyse/hémodiafiltration), le lieu et l'environnement (centre, domicile) voire même les conditions de réalisation (position couchée ou assise, collation ou non, dialysat enrichi en glucose). Au rang des éléments annexes, se trouvent l'ensemble des dispositifs médicaux ou des fonctionnalités (intégrées ou non) des machines de dialyse qui permettent de moduler ou d'atténuer la réponse hémodynamique et systémique d'un sujet soumis à des séances de dialyse comportant à la fois une déplétion sodée et volémique, des variations osmotiques, des changements électrolytiques et acidobasiques, des variations de la balance thermique et une agression métabolique intense. Cette agression multifactorielle répétée plusieurs fois par semaine et maintenant reconnue comme un stress multi-systémique qui contribue à la morbidité et la mortalité de la dialyse.

Le temps de traitement dialytique hebdomadaire est un facteur fondamental qui conditionne, à l'évidence, le volume ultrafiltré et ainsi le taux d'ultrafiltration instantané par séance de dialyse [22]. Plusieurs études rétrospectives récentes ont confirmé qu'un taux d'ultrafiltration horaire supérieur à 13 ml/kg (soit 1.000 ml par heure pour un patient de 78 kg) était associé à un risque accru de mortalité de près de 50 %. A noter que ce risque démarre en fait à 10 ml/kg et augmente de façon exponentielle avec celui du taux d'ultrafiltration. Dans ce contexte, la fréquence des épisodes hypotensifs intradialytiques significatifs est nettement accrue de 20 à 50 %. L'intensité de ces épisodes d'hypotensions intradialytiques (> 90 mmHg de pression systolique) est un facteur de risque supplémentaire qui accroît la mortalité de 50 à 60 %. Tous ces faits convergent pour indiquer qu'une durée de dialyse relativement trop courte, par rapport à la perte de poids nécessaire pour corriger la surcharge sodée, requiert un taux d'ultrafiltration horaire trop élevé et expose le patient à une hypovolémie qui peut devenir rapidement critique. C'est la raison pour laquelle, la préservation d'une volémie efficace devrait être une priorité absolue dans la prescription d'un programme de dialyse. Ainsi, la durée des séances devrait être adaptée à la perte de poids individuelle souhaitée pour rester en deçà du taux d'ultrafiltration horaire critique de 10 ml/kg. Cette approche simple et de bon sens n'est malheureusement pas souvent appliquée ou applicable pour des raisons pratiques, logistiques ou tout simplement de refus individuel.

La prescription de la concentration sodique du dialysat est un autre élément important dans la prescription de dialyse qui a été un peu oublié au cours du temps. C'est pourtant un élément majeur qui a un rôle double : d'une part, il permet de réguler la perte sodique nette ; d'autre part il permet de moduler les variations osmotiques (tonicité) et ainsi d'agir sur la perte d'eau libre nette. La prescription du sodium dialysat répond dans la majorité des cas à une prescription fixe (sodium dialysat 138 ou 140 mmol/l) à laquelle le patient va s'adapter et dont la concentration sodium plasmatique de fin de séance sera très proche [23]. Le gradient sodique dialysat-plasma conditionne le flux

sodique diffusif. Trois situations cliniques peuvent être observées : soit le gradient est positif, dans ce cas une charge sodique diffusive (gain sodique) se constitue réduisant d'autant la masse nette de sodium soustraite au cours de la séance ; soit le gradient est négatif, dans ce cas une soustraction sodique diffusive (déplétion sodique) se constitue accroissant la masse nette de sodium soustraite au cours de la séance ; soit le gradient est neutre, dans ce cas il n'y a pas de transfert sodique diffusif (dialyse isonatémique ou zéro diffusive) et la déplétion sodée ne repose alors que sur les transferts convectifs par ultrafiltration. En pratique, il est important de souligner que la masse de sodium soustraite en hémodialyse l'est essentiellement par convection (80 à 100 %) ou ultrafiltration (perte de poids per dialytique) alors que la part diffusive ne représente que 0 à 30 % selon le gradient dialysat-plasma. Pour mémoire, chaque litre d'ultrafiltrat comporte 150 mmol et soustrait ainsi 9 g de NaCl.

Plusieurs dispositifs médicaux (intégrés ou non) ou fonctionnalités incorporées à l'appareil d'hémodialyse permettent de moduler la réponse hémodynamique et systémique des patients soumis à l'hémodialyse. Nous ne ferons que les évoquer ici.

Le contrôle de l'ultrafiltration est devenu un standard qui équipe maintenant l'ensemble des machines de dialyse. Il facilite la gestion et le contrôle de la perte de poids apportant ainsi un confort incontestable aux patients et aux soignants notamment avec l'utilisation de dialyseurs à très haute perméabilité hydraulique.

Les profils d'ultrafiltration et sodiques ont été également largement utilisés dans ce contexte de gestion volémique. Différents profils sont proposés s'adressant tantôt de façon isolée à l'ultrafiltration ou à la concentration sodique, tantôt de façon combinée à l'ultrafiltration et à la concentration sodique. Sans entrer dans les détails des avantages et limites de ces profils, il est important de souligner que l'utilisation combinée est de très loin préférable pour faciliter d'une part le remplissage vasculaire (par exemple, profil sodique à gradient positif) et d'autre part garantir la soustraction volémique requise (ultrafiltration majorée) afin de corriger adéquatement la surcharge



sodée du patient. Dans tous les cas, l'utilisation de ces outils doit rester prudente et encadrée par une surveillance clinique rapprochée.

La mesure de la variation volémique relative est également un outil très apprécié des cliniciens pour faciliter la gestion personnalisée des désordres sodés et hémodynamiques. Utilisé en mode manuel, cet outil a plusieurs avantages : il permet un suivi de la variation volémique ; il est utile dans l'établissement de la volémie critique individuelle ; il assure la préservation de la volémie efficace en réponse à l'ultrafiltration imposée.

Le rétrocontrôle automatisé de la volémie (voloc-trôle) représente la forme la plus aboutie de cet outil. Dans cette option le module, combine la mesure continue de la variation volémique et adapte le taux d'ultrafiltration et/ou du profil sodique (conductivité) selon un algorithme préétabli, est activé dès lors que le seuil de la volémie critique est atteint. Cet outil permet une gestion plus fine, entièrement automatisée et personnalisée, capable de préserver la volémie efficace. Il permet de réduire significativement l'incidence des accidents hypotensifs et de la morbidité dialytique.

Le contrôle de la balance thermique est également un outil très intéressant en clinique qui permet de gérer de façon personnalisée les échanges thermiques survenant au cours d'une séance de dialyse. L'intérêt majeur de cet outil réside dans le fait qu'il devient possible de moduler la réponse hémodynamique d'un patient exposé à une ultrafiltration en jouant sur les composants du stress thermique et non plus directement sur ceux liés aux échanges sodés ou volémiques. Depuis les travaux princeps Italiens, il a été bien montré avec l'utilisation de sondes thermiques en-ligne et d'un module intégrateur (BTM) que l'hémodialyse standard conduite avec une température du dialysat constante (37-38°C), se traduisait en fait par un gain calorique pour le patient (dialyse hyperthermique), et s'accompagnait d'une vasodilatation systémique, tachycardie et séquestration volémique périphérique. Cette réponse systémique inadaptée face à l'hypovolémie induite par ultrafiltration était source d'instabilité

hémodynamique majeure et d'épisodes hypotensifs [24]. Depuis lors, la gestion de la balance thermique en hémodialyse a été intégrée dans les prescriptions de dialyse et les bonnes pratiques cliniques. De façon schématique, la prescription clinique de la balance thermique en dialyse peut répondre à trois modes principaux : dialyse hyperthermique (dialysat standard  $\geq 37-38^{\circ}\text{C}$ ) ; dialyse hypothermique (dialysat  $<35^{\circ}-35,5^{\circ}\text{C}$ ) ; dialyse isothermique (dialysat  $35,5-36,5^{\circ}\text{C}$ ) [25]. Ce type de prescription personnalisé et manuel, suppose que la température centrale du patient dialysé soit naturellement mesurée en début de séance de dialyse. La mesure de la température centrale fait partie des bonnes pratiques en dialyse. Elle est facilement mesurée par thermomètre à infrarouges, soit au niveau tympanique, soit au niveau frontal. Dans ce cas, la température du dialysat doit être fixée sur la machine de dialyse en tenant compte du gradient dialysat-patient requis pour obtenir la balance thermique souhaitée. De façon schématique, il est ainsi conseillé de fixer la température dialysat  $2^{\circ}\text{C}$  en dessous de celle du patient pour avoir une dialyse isotherme. La gestion automatique et individualisée de la balance thermique peut être faite au moyen d'un module intégré de balance thermique (BTM). Cela est naturellement plus facile et plus fiable pour assurer une modulation fine de l'hémodynamique du patient tout en évitant tout inconfort qui pourrait survenir suite à une dialyse trop hypothermique. Les études cliniques relatives aux bénéfices du contrôle de la balance thermique en hémodialyse sont tout à fait convaincantes, à la fois sur le court terme (réduction de la morbidité intradialytique) et sur le long terme (réduction du stress hémodynamique systémique et des lésions cardiaques ou cérébrales associées).

## Perspectives immédiates et à court terme

Le module de gestion sodique incorporé sur les machines de dialyse représente la dernière innovation technique et probablement la plus porteuse d'espoir pour une gestion hydrosodée individuelle et fine. Ce

module de gestion sodique et hydrique comporte des biocapteurs fixés sur les branches du dialysat, mesurant en continue la conductivité de ces circuits, transmettant ces informations à un microprocesseur intégré dans le module central de l'appareil de dialyse et dont l'analyse et l'intégration à partir d'un algorithme spécifique permet d'adapter en retour la conductivité du dialysat frais produit [26]. Une représentation schématique du dispositif intégré dans les machines d'hémodialyse 6008 CareSystem FMC (FMC, Bad Homburg, Germany) est représentée sur la figure 3. A noter plusieurs spécificités : la mesure continue des cellules de conductivité des branches affluentes (entrée) et effluentes de dialysat garantissent une balance de masse très précise sur la bouche externe et donc chez le patient ; le module sodique associé à la mesure de dialysance ionique permet également d'estimer la concentration sodique plasmatique patient. Enfin, un correctif de l'estimation de la concentration sodique à partir des mesures de conductivité est apporté pour tenir compte des échanges potassiques.

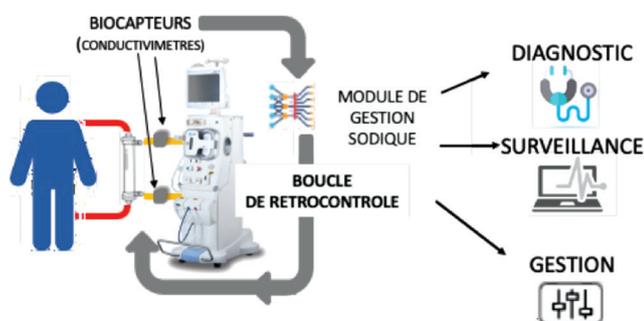


Figure 3 : Appareil d'hémodialyse 6008 CARESYSTEM (FMC, Bad Homburg, Germany)

Gestion automatisée et personnalisée du sodium et de l'eau des patients hémodialysés facilitée par le module de gestion sodique intégré dans les nouveaux appareils de dialyse

En pratique, il s'agit là d'une boucle de rétrocontrôle entièrement automatisée qui répond aux prescriptions médicales. Les options de prescription sont multiples mais répondent à trois modes principaux : dialyse isonatémique encore appelée zéro-diffusive lorsque le gradient dialysat-plasma est maintenu en permanence à zéro [26] ; dialyse hypertonique lorsqu'un gradient sodique positif est sélectionné ; dialyse hypotonique

lorsqu'un gradient dialysat-plasma sodique négatif est activé.

Les travaux récents ont validé la précision des mesures faites avec ce dispositif mais également la valeur des informations cliniques fournies par ce module [27, 28]. Utilisé en mode dialyse isonatémique ou zéro-sodium diffusion, la variation de la natrémie finale obtenue est inférieure en moyenne inférieure à 0,53 mmol/l par rapport au groupe contrôle.

Outre sa fonction de gestion automatisée de la tonicité de la séance de dialyse, le module de gestion du sodium offre d'autres fonctionnalités intéressantes telles que l'évaluation de la masse totale de sodium soustraite par séance de dialyse, l'estimation de la natrémie du patient et enfin il permet de gérer les variations natrémiques dans des situations à risques notamment en cas d'hyponatrémies significatives. Des études cliniques sont en cours pour valider à grande échelle l'intérêt clinique de cet outil dans la gestion des désordres hydro sodés mais aussi pour établir la valeur au long cours d'un tel outil pour améliorer la morbidité et la mortalité cardiovasculaires des patients dialysés.

Les outils connectés (iHealth) offrent une nouvelle opportunité de surveiller, sur le mode ambulatoire, les patients dialysés pendant les périodes interdialytiques, notamment à domicile et en cours d'activité. Répondant à ces besoins, de nombreux dispositifs portables non intrusifs et non obstructifs, indépendants ou appariés à des téléphones cellulaires ont été développés [29]. Ils permettent dès à présent la surveillance de paramètres vitaux (pression artérielle, fréquence cardiaque, saturation en oxygène, fréquence respiratoire) voire même d'autres fonctions (activité physique, consommation calorique, durée du sommeil, syndrome d'apnée du sommeil). La fiabilité et l'intérêt clinique de ces différents dispositifs doivent être prouvés par des études cliniques contrôlées. Si les promesses et les résultats sont au rendez-vous, ces outils sont promis à un très bel avenir en termes de support décisionnel médical. Pour la surveillance de la pression artérielle et des troubles rythmiques ces nouveaux dispositifs apporteront sûrement une aide incomparable à la gestion personnalisée de l'état hémodynamique du patient dialysé.



L'intelligence artificielle et l'analyse de méga-données permettront également de gérer le flot massif d'informations générées par tous les dispositifs médicaux, servant à traiter ou à surveiller les patients dialysés. Des études préliminaires indiquent l'intérêt et le potentiel clinique de l'intelligence artificielle et des systèmes d'analyse et de modélisation de ces outils de support médical dans des domaines variés : surveillance et gestion des patients, analyse des indicateurs de performances, contrôle de qualité et émission de tableaux de bord, stratification des risques et identification des options thérapeutiques les plus appropriées, support à la décision médicale et médecine prédictive. Des données cliniques préliminaires, suggèrent que la gestion précise et individualisée des désordres hydrosodés, au moyen de l'intelligence artificielle et des outils d'analyse avancés, permettent d'envisager un recours rapide à ces outils [30].

## Conclusion

La gestion optimisée des désordres hydrosodés chez les patients rénaux dialysés est une priorité qui tend à être négligée voire oubliée par la communauté néphrologique pour de multiples raisons. C'est pourtant une composante essentielle de l'efficacité du programme de suppléance rénale qui conditionne en très grande partie les complications cardiovasculaires. A ce titre, le sel doit être considéré comme la cardiotoxine urémique de référence, dont la toxicité intrinsèque surpasse très largement celle de la majorité des toxines urémiques organiques identifiées à ce jour. De plus, les données physiologiques les plus récentes, indiquent que la toxicité du sel, s'exerce non seulement par son caractère osmotiquement (sel et eau liée) et mécaniquement actif (hypertension artérielle) mais également par sa simple présence tissulaire (sel non liée à l'eau) et son caractère métaboliquement très actif. Il apparaît dès lors que la gestion et le contrôle de l'homéostasie sodée des patients dialysés doit prendre en considération ces différentes dimensions des désordres sodés. D'une part, de nouveaux outils d'évaluation et de

monitorisation des désordres sodés sont nécessaires pour mieux appréhender l'intensité et la répartition de ces derniers, mais aussi pour juger de la réponse aux changements de stratégie thérapeutique. Certains ont été évoqués, nous ne ferons que rappeler le rôle crucial de la bioimpédance multifréquence pour mesurer la composition corporelle et estimer le statut volémique et certainement des dispositifs portables connectés non obstructifs pour évaluer l'état hémodynamique réel des patients ambulatoires.

D'autre part, de nouvelles options thérapeutiques doivent être appliquées pour assurer une restauration efficace et sûre de l'homéostasie sodée dans sa totalité. Dans ce contexte, le module de gestion automatisé du sodium embarqué sur certains appareils de dialyse offre des perspectives particulièrement attrayantes. Il permet une gestion fine du sodium et de l'eau grâce à un rétrocontrôle personnalisé de la tonicité du plasma tout en permettant une quantification en temps réel de la masse de sel soustraite par séance. Cet outil éventuellement associé à d'autres options techniques (rétro-contrôle volémique et thermique), voire à des modifications thérapeutiques (dialyse plus longue ou plus fréquente) permet d'entrevoir une réduction de morbidité et mortalité cardiaque des patients dialysés. Des études cliniques complémentaires seront naturellement nécessaires pour conforter ces hypothèses. En conclusion, il apparaît nécessaire de changer notre logiciel de pensée en matière de gestion des désordres sodés, volémiques et hémodynamiques chez le patient dialysé. Il est nécessaire de revenir à la gestion directe du sel et de l'eau, et de considérer que les désordres volémiques et hémodynamiques ne sont que la conséquence et non la cause des désordres hydrosodés.

### Conflit d'intérêt

Employé à temps partiel de Fresenius Medical Care Deutschland, Global Medical Office, Senior Chief Scientist.

### Références

1- Canaud B et al. Sodium and water handling during hemodialysis: new pathophysiologic insights and management approaches for improving outcomes in end-stage kidney disease. *Kidney Int.* 2019;95:296-309.

- 2- Foley RN et al. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;32(suppl 3):S112-S9.
- 3- Zoccali C et al. Chronic Fluid Overload and Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(8):2491-7.
- 4- Canaud B et al. Fluid and hemodynamic management in hemodialysis patients: challenges and opportunities. *J Bras Nefrol*. 2019;41(4):550-9.
- 5- Pinter J et al. Sodium, volume and pressure control in haemodialysis patients for improved cardiovascular outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(suppl 2):ii23-ii30.
- 6- Guyton AC. Blood pressure control--special role of the kidneys and body fluids. *Science*. 1991;252(5014):1813-6.
- 7- Frame AA et al. Renal sodium handling and sodium sensitivity. *Kidney Res Clin Pract*. 2017;36(2):117-31.
- 8- Bashyam H. Lewis Dahl and the genetics of salt-induced hypertension. *J Exp Med*. 2007;204(7):1507.
- 9- Titze J. Sodium balance is not just a renal affair. Current opinion in nephrology and hypertension. 2014;23(2):101-5.
- 10- Titze J. A different view on sodium balance. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(1):14-20.
- 11- Rakova N et al. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na(+) balance. *Cell Metab*. 2013;17(1):125-31.
- 12- Rakova N et al. Increased salt consumption induces body water conservation and decreases fluid intake. *J Clin Invest*. 2017;127(5):1932-43.
- 13- Schneider MP et al. Skin Sodium Concentration Correlates with Left Ventricular Hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1867-76.
- 14- Titze J et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na+ storage in the skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(1):H203-8.
- 15- Francis S et al. Sodium MRI: a new frontier in imaging in nephrology. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(6):435-41.
- 16- Polychronopoulou E et al. New Insights on the Role of Sodium in the Physiological Regulation of Blood Pressure and Development of Hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:136.
- 17- Agarwal R et al. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2009;53(3):500-7.
- 18- Agarwal R et al. Dry-weight: a concept revisited in an effort to avoid medication-directed approaches for blood pressure control in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(7):1255-60.
- 19- Chazot C et al. The Janus-faced aspect of 'dry weight'. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(1):121-4.
- 20- Charra B et al. Clinical assessment of dry weight. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(Suppl 2):16-9.
- 21- Odudu A et al. Volume is not the only key to hypertension control in dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c173-7.
- 22- Flythe JE et al. Fluid management: the challenge of defining standards of care. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(12):2033-5.
- 23- Santos SF et al. Revisiting the dialysate sodium prescription as a tool for better blood pressure and interdialytic weight gain management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):522-30.
- 24- Maggiore Q et al. The effects of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients: results of the European randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(2):280-90.
- 25- Schneditz D et al. Temperature control by the blood temperature monitor. *Semin Dial*. 2003;16(6):477-82.
- 26- Kuhlmann U et al. Zero Diffusive Sodium Balance in Hemodialysis Provided by an Algorithm-Based Electrolyte Balancing Controller: A Proof of Principle Clinical Study. *Artif Organs*. 2019;43(2):150-8.
- 27- Ságová M et al. Automated individualization of dialysate sodium concentration reduces intradialytic plasma sodium changes in hemodialysis. *Artif Organs*. 2019;43(10):1002-13.
- 28- Ponce P et al. Evaluation of intradialytic sodium shifts during sodium controlled hemodialysis. *Int J Artif Organs*. 2020;43(9):620-4.
- 29- Kollias A et al. Validation of the iHealth ambulatory blood pressure monitor in adults according to the American National Standards Institute/Association for the Advancement of Medical Instrumentation/International Organization for Standardization standard. *Blood Press Monit*. 2018;23(2):115-6.
- 30- Barbieri C et al. Development of an Artificial Intelligence Model to Guide the Management of Blood Pressure, Fluid Volume, and Dialysis Dose in End-Stage Kidney Disease Patients: Proof of Concept and First Clinical Assessment. *Kidney Dis (Basel)*. 2019;5(1):28-33.