

L'adéquation de l'hémodialyse n'est pas uniquement une histoire de KT/V

Dialysis adequacy: not just a KT/V affair

M. LISRI

mlisri2@gmail.com

Centre de Néphrologie Hémodialyse Atlas, Marrakech. Maroc

Résumé

Deux grandes études (l'étude HEMO et l'étude MPO), qui ont marqué l'histoire de la néphrologie, n'ont pas pu démontrer un lien clair entre l'intensification de l'hémodialyse et l'amélioration de la survie des patients. Quelles leçons peut-on tirer de ces études ? Désigner l'urée comme unique toxine pour déterminer la dose de dialyse est un choix erroné ? La quantification doit-elle certes tenir compte de la clairance des toxines, mais aussi de la quantité résiduelle, puisque le principe même de l'hémodialyse se base sur la notion de toxicité concentration-dépendante ? Elle doit tenir compte également du volume de distribution et de la quantité séquestrée des toxines dans des compartiments autres que le compartiment plasmatique. Doit-on d'ores et déjà penser que la dialyse telle qu'elle est prescrite actuellement est arrivée à ses limites, et qu'il faut réfléchir à des solutions alternatives ? Nous allons essayer de répondre à ces questions.

Mots-clés : Adéquation de l'hémodialyse ; Kt/V ; mortalité en hémodialyse

Abstract

Two major studies (the HEMO study and the MPO study), which marked the history of nephrology, could not demonstrate a clear link between increased hemodialysis doses and improved patient survival. What are the lessons to be learned from these studies? Considering urea as the only toxin to determine the dose of dialysis is a wrong choice? Quantification must take account the clearance of toxins, but also the residual quantity, since the principle of hemodialysis is based on the concept of concentration-dependent toxicity. It must also take into account the volume of distribution and the quantity of toxins sequestered in compartments other than the plasma compartment. Should we already think that dialysis as it is currently prescribed has reached its limits, and that we must think about alternative solutions? We will try to answer these questions in this paper.

Keywords: Dialysis adequacy; Kt/V; mortality on dialysis



Introduction

Il est indéniable que l'introduction dans les années 85 du concept du Kt/V a contribué à une certaine amélioration de la survie des patients en hémodialyse. Cependant, l'étude HEMO et l'étude MPO [1, 2], deux grandes études qui ont marqué l'histoire de la néphrologie, n'ont pas pu démontrer un lien clair entre l'intensification de l'hémodialyse exprimée par un Kt/V élevé (*single-pool* Kt/V urée à 1,73) et la survie des patients. Dans cet article sera analysée la raison pour laquelle l'augmentation de la clairance des toxines urémiques de petit poids moléculaire représentée par l'urée, n'influe pas significativement sur la survie du patient. D'autres facteurs seront aussi examinés, notamment l'hypothèse de la toxicité concentration dépendante liée à la quantité des toxines urémiques restant dans l'organisme malgré l'amélioration de leur clairance par l'hémodialyse.

L'épuration des toxines urémiques ne dépend pas que de leur poids moléculaire

L'étude HEMO et l'étude MPO [1, 2] ont démontré que l'augmentation de la clairance des toxines urémiques de petit poids moléculaire, représentée par l'urée, n'influe pas significativement sur la survie du patient. Est-ce parce qu'on avait exclu d'autres paramètres, comme la durée de dialyse, en dehors de son utilisation dans le calcul du Kt/V, dans l'évaluation du pronostic [3] ? Ou alors est-ce parce qu'on avait utilisé l'urée plutôt qu'une autre molécule de substitution pour quantifier l'HD ? Classiquement, on classe les toxines urémiques en trois groupes : les toxines urémiques de petit poids moléculaire (TPPM) hydrosolubles, non liées aux protéines et dont le poids moléculaire est inférieur à 500 D dont le représentant est l'urée ; les toxines urémiques de poids moléculaire moyen (TPMM), supérieur à 500 D (entre 500-60.000) dont le chef de file est la bêta 2 microglobuline (β 2MG) ; les toxines urémiques liées aux protéines (TUP) dont les représentants sont le P crésol sulfate (PCS) et l'indoxyl sulfate (IS). Tout récemment, on a proposé de rajouter un nouveau groupe de toxines appelé "derived colon toxin" [4].

Cette classification est basée principalement sur le poids moléculaire des toxines urémiques et ne tient absolument pas compte de leurs caractéristiques chimiques et cinétiques, qui peuvent aussi influencer leur épuration en hémodialyse. L'exemple classique est la clairance du phosphate. Malgré son petit poids moléculaire (96 D), il n'est pas très bien épuré par la dialyse. Le phosphate a une charge négative, les membranes d'hémodialyse peuvent elles même avoir une charge négative ou par l'accumulation de protéines près de la membrane de dialyse peuvent empêcher la diffusion du phosphate. D'un autre côté, le phosphate érythrocytaire est 50 fois plus élevé que le phosphate plasmatique. Son taux de transfert des globules rouges vers le plasma est très lent par rapport à son transfert à travers la membrane de dialyse [5]. C'est ce qu'on appelle le phénomène de séquestration. La séquestration des toxines urémiques, en particulier dans les globules rouges, n'est pas prise en compte quand on prend l'urée comme représentant de ce groupe de toxines, puisque les membranes cellulaires possèdent des transporteurs spécifiques pour l'urée facilitant ainsi sa sortie et son entrée dans les globules rouges. En définitif, l'urée n'est pas un bon représentant des toxines urémiques hydrosolubles.

Différentes études menées chez les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés ou pas, ont trouvé que le taux plasmatique de la β 2MG est associé à la mortalité toutes causes confondues [6]. Alors, si on utilise la β 2MG (représentant du groupe des TPMM) comme soluté pour quantifier l'HD peut-on changer la donne ? La réponse est non, puisque ces deux grandes études ont aussi démontré que l'amélioration de la clairance de la β 2MG n'est pas forcément accompagnée d'une meilleure survie chez tous les patients hémodialysés.

Biais de la dose cible et l'effet de la clairance des toxines urémiques sur leurs taux plasmatiques en pré-dialyse

L'analyse rigoureuse de l'étude HEMO peut nous apprendre beaucoup. D'abord, il faut souligner le contexte dans lequel a été réalisée cette étude. Elle a été faite à la lumière des bons résultats

observés au Japon et des bons résultats aussi rapportés par plusieurs études observationnelles. Elles avaient fortement suggéré que l'amélioration de l'épuration des TPMM est associée à l'amélioration de la survie [7-10]. L'étude HEMO était donc réalisée pour confirmer ces résultats observationnels. Plusieurs biais sont à noter concernant cette étude, notamment la réutilisation des hémofiltres qui diminuait leur performance. Les hémofiltres utilisés à l'époque avaient une capacité à épurer les TPMM largement dépassée en les comparant avec les modules actuels. On lui a aussi reproché le fait qu'elle n'avait inclus que les patients prévalents (biais de sélection des survivants). Néanmoins, l'utilisation des membranes à haute perméabilité avait permis effectivement d'améliorer la clairance de la β 2MG de 3,4 ml/mn dans le bras utilisant des membranes de basse perméabilité contre 34 ml/mn dans le bras à haute perméabilité. Mais cette augmentation, pratiquement de dix fois la clairance de la β 2MG, ne s'est pas traduite par une amélioration de la survie des patients. Est-ce alors l'effet du "biais de la dose cible" ? les 34 ml/mn de clairance de la β 2MG ne serait-elle pas suffisante ? En effet, la clairance de l'urée était de 230 ml/mn alors que pour la β 2MG, elle n'était que de 34 ml/mn. Pour rappel, la clairance de la β 2MG par les reins natifs avoisine les 100 ml/mn. On peut alors penser qu'en augmentant la clairance des TPMM davantage, il serait possible de voir une amélioration de la survie. Ceci, encore une fois, s'est démenti par trois grandes études prospectives : CONTRAST, OL-HDF et ESHOL [11-13]. La clairance convective de la β 2MG dans l'étude CONTRAST était de 87 ml/mn alors que dans le bras hémodialyse conventionnelle, elle n'était que de 3,4 ml/mn (les membranes utilisées ici dans le bras HD conventionnelle, contrairement aux deux autres études, étaient de basse perméabilité), dans l'étude OL-HDF, la clairance de la β 2MG dans le bras HDF était de 74 ml/mn alors qu'elle n'était que de 34 ml/mn dans le bras HD conventionnelle et dans l'étude ESHOL, la clairance de la β 2MG était de 86 ml/mn en HDF et de 34 ml/mn en HD conventionnelle et pourtant le bénéfice en terme de survie n'était pas évident. Curieusement et malgré l'amélioration

de la clairance de la β 2MG, les taux plasmatiques moyens de la β 2MG en pré-HD n'ont pas vraiment baissé quand sa clairance avait augmenté. Il n'était en fait apparent que lorsqu'on comparait la dialyse conventionnelle utilisant des membranes basse perméabilité contre membranes haute perméabilité, comme c'est le cas HEMO dans l'étude, le pourcentage de réduction du taux plasmatique moyen de la β 2MG était de 20 %. Lorsqu'on comparait l'HD conventionnelle en utilisant des membranes de basse perméabilité à l'HDF comme c'est le cas dans l'étude CONTRAST, le pourcentage de réduction était de 25 %. Alors que la concentration moyenne de la β 2MG avant hémodialyse entre les deux bras dans l'étude OL HDF était nulle et de moins de 2 % dans l'étude ESHOL. Cheung [14] en analysant ultérieurement les données de l'étude HEMO, avait montré que la survie était meilleure chez les patients avec des taux bas de β 2MG avant la séance d'HD (valeurs inférieures à 27,5 mg/l). Ceci prouve que ce n'est pas tant la clairance de la β 2MG qui importe mais c'est plutôt son taux plasmatique avant la séance d'hémodialyse (hypothèse de la toxicité concentration dépendante). Il a été par ailleurs démontré que les concentrations en pré-dialyse des toxines urémiques semblent dépendre du nPNA (*normalized Protein equivalent of total Nitrogen Appearance*) et de la fonction rénale résiduelle, et non de l'adéquation de la dialyse évaluée par Kt/V-urée [15].

Alors pourquoi l'augmentation de la clairance de la β 2MG ne s'accompagne pas d'une baisse proportionnelle de ses taux plasmatiques ? Plusieurs explications sont proposées. D'abord, il existe une résistance au transfert de masse entre les compartiments de l'organisme responsable d'un rebond du taux de la β 2MG en fin de séance et qui dure jusqu'à la deuxième heure [16]. La deuxième explication, c'est que rarement on a tenu compte de la clairance continue extra-rénale (gastro-intestinale) de la β 2MG dans l'interprétation des résultats. En effet, cette clairance n'est estimée qu'à 3 ml/mn [17] mais cette clairance extra-rénale est importante sur la semaine, même assez importante pour masquer le bénéfice qu'on peut tirer de la clairance obtenue



par méthodes convectives sur 12 heures par semaine. Donc la β 2MG n'est pas un bon indicateur de qualité de l'HD.

Un autre point à considérer est la clairance des toxines urémiques liées aux protéines (TUP). Il existe au moins deux TUP qui sont bien célèbres et bien étudiées, le PCS dont le poids moléculaire est de 188 D et l'Indoxyl sulfate dont le poids moléculaire est de 213 (IS). Ces deux toxines urémiques sont générées dans le colon par l'action bactérienne sur des acides aminés alimentaires qui échappent à l'absorption de l'intestin grêle. Il a été aussi démontré leur rôle dans la pathogénie des complications cardiovasculaires [18], il s'agit d'une association mais pas d'une causalité vérifiée chez tous les hémodialysés. D'ailleurs, l'analyse post hoc de l'étude HEMO [19], a montré que la mortalité n'était pas plus élevée dans le groupe où les taux plasmatiques de PCS et IS sont les plus élevés. Néanmoins, plusieurs auteurs ont essayé d'augmenter leur clairance en hémodialyse afin d'améliorer la survie. L'utilisation des membranes haute perméabilité permet d'augmenter leur clairance, il s'agit bien évidemment de leur fraction libre. Bammens [20] avait montré que la clairance de l'IS est améliorée par les méthodes convectives à haut débit puisque sa clairance est de 24 ml/mn en hémodialyse utilisant des membranes de haute perméabilité, de 23 ml/mn en HDF post dilution avec un volume de substitution de 20 l, mais passe à 34 ml/mn en utilisant des volumes de substitution de 60l en pré-dilution. Mais la vraie question qu'on doit se poser est : est-ce que l'augmentation de la clairance des TUP s'accompagne effectivement d'une baisse de leurs concentrations plasmatiques ? Camacho avait montré de manière totalement surprenante que la faible clairance de l'IS de 12 ml/mn obtenue par HD standard sera nettement améliorée à 23 ml/mn par méthodes convectives à haut débit mais le pourcentage de réduction de sa concentration plasmatique respective ne diminue pas, même au contraire augmente de 15 % dans le groupe haute clairance [21]. Il faut d'abord s'assurer qu'il n'y a pas eu tout simplement un changement dans la voie du métabolisme des indoles. Deux formes indoxyls existent dans le sang. L'indoxyl

sulfate qui a une forte liaison aux protéines et l'indoxyl glucuronide qui a une moindre affinité à l'albumine, ces deux formes sont synthétisées dans le foie et sont accumulées en cas d'insuffisance rénale. L'explication serait alors une augmentation de la génération d'IS et cette augmentation serait parallèle avec celle de sa clairance comme cela a été démontré par la quantité plus élevée retrouvée dans le dialysat des patients sous dialyse intensifiée 264 mg contre 178 en cas de dialyse standard [21].

Cohérence entre mathématiques, biologie et survie des patients

On voit très bien que le pronostic des patients hémodialysés ne peut être amélioré uniquement par l'amélioration mathématique du calcul du Kt/V. Il faut se poser la question de la cohérence entre les mathématiques, la biologie et la survie des patients. La classification des toxines urémiques comme elle est faite actuellement n'est pas très satisfaisante, car elle ne s'appuie que sur leur poids moléculaire et leur taille. Or, dans un même groupe de toxines urémiques, certaines n'ont pas le même comportement physico-chimique ni les mêmes conséquences pathogéniques. Il serait plus judicieux de classer les toxines urémiques par groupe correspondant plutôt à une expression clinique précise.

L'état urémique et le climat général de la maladie rénale chronique est très complexe et le pronostic des hémodialysés ne peut s'appuyer sur le calcul d'un seul déterminant. Par conséquent, la cinétique des TPPM et PMM doit être interprétée dans un contexte global en tenant compte de l'état clinique du patient. Il s'agit là plutôt d'une approche individualisée et holistique en tenant compte des facteurs qui peuvent être améliorés par le traitement par dialyse. Il est important de noter que beaucoup de patients continuent à souffrir de complications liées à leur pathologie initiale, en particulier le diabète et l'hypertension artérielle, et même la restauration d'une fonction rénale normale ne les inverserait pas. C'est ce qu'a décrit Depner comme le syndrome résiduel [22].

Il faut favoriser une vision multifactorielle afin de mieux définir une dialyse adéquate, en plus donc des clairances des toxines, on doit se soucier aussi de leurs concentrations plasmatiques et de la fonction rénale résiduelle. On doit tenir compte aussi des facteurs qui peuvent être contrôlés par la dialyse comme la volémie, la natrémie, la prescription du sodium du dialysat mais aussi les déterminants inhérents au patient lui-même liés à sa comorbidité, son état socioculturel et cognitif, qui conditionnent son adhérence aux traitements et son état nutritionnel qui ne peuvent absolument pas être améliorés par la dialyse. Les objectifs du patient lui-même ne doivent pas être sous-estimés : son engagement social et son désir d'insertion au travail.

Conclusion

La qualité de l'hémodialyse ne peut être quantifiée par la mesure de l'épuration d'une seule toxine. Le Kt/V permet juste de définir une dialyse "complètement inadéquate". En réalité, toutes les toxines accumulées dans l'insuffisance rénale chronique peuvent participer à l'état du syndrome urémique, et l'efficacité de leur épuration varie d'une toxine à une autre. Ce n'est pas parce qu'on arrive à bien épurer l'urée que l'on est en mesure de penser que toutes les toxines, même de poids moléculaire proche, le sont aussi. D'autres facteurs sont à considérer, en particulier le volume de distribution, les caractéristiques physico-chimiques des toxines, leur séquestration. Il faut aussi tenir compte du syndrome résiduel. Il paraît évident que le traitement par hémodialyse a atteint ses limites. Maintenant, il est temps de s'orienter vers des solutions alternatives. La réduction des taux plasmatiques des toxines urémiques, l'invention de bio-dialyseurs (des cellules tubulaires greffées sur la membrane du dialyseur) sont des nouvelles pistes en cours d'exploration. En attendant, la meilleure option thérapeutique actuelle pour l'insuffisance rénale est le traitement par transplantation rénale.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

- 1- Eknoyan G et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *New Engl J Med.* 2003;347(25):2010-9.
- 2- Locatelli F et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):645-54.
- 3- Clark WR et al. Uremic toxins and their relation to dialysis efficacy. *Blood Purif.* 2019;48(4):299-314.
- 4- Mair RD et al. Characteristics of colon-derived uremic solutes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(9):1398-404.
- 5- Meyer TW et al. Kt/V urea and non urea small solute levels in the hemodialysis study. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(11):3469-78.
- 6- Vanholder R et al. Do we need new indicators of dialysis adequacy based on middle-molecule removal? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(4):174-5.
- 7- Homberger JC et al. A multivariate analysis of mortality and hospital admissions with high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3(6):1227-37.
- 8- Hakim RM et al. Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1996;50(2):566-70.
- 9- Koda Yet al. Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997;52(4):1096-101.
- 10- Bloembergen WE et al. Relationship of dialysis membrane and cause-specific mortality. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(1):1-10.
- 11- Grooteman MP et al. CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(6):1087-96.
- 12- Ok E et al. Turkish Online Haemodiafiltration Study. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(1):192-202.
- 13- Maduell F et al. High-efficiency post dilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):487-97.
- 14- Cheung AK et al. Serum β -2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(2):546-55.
- 15- Eloit Set al. Does the adequacy parameter kt/vurea reflect uremic toxin concentrations in hemodialysis patients? *PLoS ONE.* 2013;8(11):e76838.
- 16- Ward RA et al. Resistance to intercompartmental mass transfer limits beta2-microglobulin removal by post-dilution hemodiafiltration. *Kidney Int.* 2006;69(8):431-7.
- 17- Xu XQ et al. Determination of extra renal clearance and generation rate of beta2-microglobulin in hemodialysis patients using a kinetic Model. *ASAIO Journal.* 2001;47(6):623-7.
- 18- Vanholder R et al. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresol sulfate : a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(9):1897-907.
- 19- Shafi T et al. Results of the HEMO Study suggest that p-cresol sulfate and indoxyl sulfate are not associated with cardiovascular outcomes. *Kidney Int.* 2017;92(6):1484-92.
- 20- Bammens B et al. Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(2):278-85.
- 21- Camacho O et al. Effect of a sustained difference in hemodialytic clearance on the plasma levels of p-cresol sulfate and indoxyl sulfate. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:1335-41.
- 22- Depner TA. Uremic toxicity: Urea and beyond. *Semin Dial.* 2001;14(4):246-51.