

Mémoire de Maîtrise en médecine No 3406

# Adéquation de la dialyse chez le patient dialysé hospitalisé

(Dialysis adequacy in the hospitalized hemodialysis patient)

## **Etudiant**

Bürgisser Nils

## **Tuteur**

Prof. Daniel Teta

Chef de service

Service de néphrologie, Hôpital du Valais

Médecin agréé, Service de néphrologie, CHUV et UNIL

## **Co-tuteurs**

Dr Sébastien Kissling

Chef de clinique

Service de néphrologie, CHUV

Dr Menno Pruijm, PD et MER1

Médecin adjoint

Service de néphrologie, CHUV

## **Expert**

Prof. Michel Burnier

Chef de service

Service de néphrologie, CHUV

Lausanne, février 2017

## **Table des matières**

<b>Résumé</b> .....	<b>3</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>4</b>
<b>L'adéquation de la dialyse chez le patient dialysé chronique hospitalisé : revue de littérature</b> .....	<b>5</b>
<b>Méthodologie</b> .....	<b>6</b>
Design de l'étude .....	6
Recrutement des patients.....	6
Récolte des données et caractéristiques des patients.....	6
Critères de jugement .....	6
Analyses .....	8
<b>Résultats</b> .....	<b>9</b>
Recrutement des patients.....	9
Caractéristiques des patients.....	9
Résultats généraux pour l'ensemble des traitements d'hémodialyse hospitaliers .....	10
Comparaison des résultats entre sessions d'hémodialyse hospitalières et ambulatoires pour les patients dialysés au centre du Bugnon 17, CHUV.....	10
Pourcentage d'adéquation des paramètres de dialyse .....	10
Complications observées .....	10
<b>Discussion</b> .....	<b>11</b>
Accès vasculaires et causes d'hospitalisations.....	11
Résultats généraux (sessions d'hémodialyse hospitalières) .....	11
Résultats généraux des patients du Bugnon 17 (hospitalisés et ambulatoires) .....	14
Pourcentage d'inadéquation des paramètres de dialyse chez les patients hospitalisés .....	15
Pourcentage d'inadéquation des paramètres de dialyse chez les patients du Bugnon 17.....	16
Complications observées .....	17
Bilan général .....	17
Limitations du travail et perspectives de recherche .....	19
<b>Conclusion</b> .....	<b>21</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>22</b>
<b>Références</b> .....	<b>22</b>

## Résumé

**Contexte et objectif :** Un traitement de dialyse adéquat cherche à offrir au patient souffrant d'une insuffisance rénale terminale une épuration suffisante des toxines urémiques accumulées et un équilibre approprié du milieu intérieur, tout en garantissant un bien-être et une qualité de vie optimale. L'adéquation de la dialyse représente donc le résultat d'un concept d'épuration vu dans sa globalité. Les données concernant l'adéquation de la dialyse sont légions dans la littérature, mais concernent essentiellement le cadre ambulatoire des patients dialysés chroniques. Par contre, très peu de données existent quant à l'adéquation de l'hémodialyse des patients dialysés chroniques hospitalisés. Lors d'une hospitalisation, la dialyse pourrait être moins « adéquate » en raison de contraintes diverses, par exemple un état hémodynamique instable, une dysfonction de l'accès vasculaire de dialyse, la nécessité d'une chirurgie ou d'examen divers venant compliquer la séance d'hémodialyse. Ainsi, les séances de dialyse pourraient être ponctuellement écourtées, interrompues, ou inefficaces, influençant ainsi négativement l'adéquation de la dialyse globale. L'objectif de ce travail a été d'évaluer l'adéquation de la dialyse dans une cohorte pilote de patients hémodialysés chroniques hospitalisés, en postulant l'hypothèse que celle-ci n'atteint pas toujours les standards requis dans ce contexte.

**Design, participants et méthodes :** Sur une période de 6 mois, les sessions d'hémodialyse de 17 patients hémodialysés chroniques, hospitalisés à 22 reprises au CHUV et dialysés dans l'unité de dialyse aiguë, ont été monitorées prospectivement. Les résultats d'hémodialyse des séances ainsi que des paramètres cliniques et biologiques ont été comparés aux cibles reconnues d'adéquation de la dialyse. Les données ambulatoires de 11 patients de cette cohorte, habituellement hémodialysés au Bugnon 17, notre centre de dialyse chronique, ont été recueillies jusqu'à 2 mois avant leur hospitalisation et comparées aux résultats obtenus lors de leur séjour hospitalier.

**Résultats :** Les moyennes générales d'adéquation de dialyse des patients hospitalisés atteignent dans la majorité des cas les standards requis, à l'exception des taux d'hémoglobine (98g/l) et d'albumine (33.4g/l) qui sont en dessous des cibles. Cependant, une proportion importante de patients n'atteint pas les cibles recommandées pour le temps de dialyse (41.3%), l'ultrafiltration horaire moyenne par kilogramme (23.4%), la pression artérielle (jusqu'à 44%) et le taux de catabolisme protéique normalisé (nPCR) (85.7%). Au laboratoire, 53.4% des valeurs plasmatiques du calcium corrigé, 39.5% du phosphore et jusqu'à près de 85% et 97% respectivement des valeurs d'hémoglobine et d'albumine se situent hors des intervalles cibles recommandés. En comparant les résultats hospitaliers à ceux ambulatoires dans un sous-groupe de 11 patients, des différences significatives sont observées pour les moyennes suivantes : le nPCR ( $\Delta$  0.13g/kg/j,  $p=0.02$ ), la pression diastolique pré-dialyse ( $\Delta$  3.6mmHg,  $p=0.03$ ), l'hémoglobine pré-dialyse ( $\Delta$  16.5g/l,  $p=0.01$ ), la phosphorémie pré-dialyse ( $\Delta$  0.22mmol/l,  $p=0.04$ ). Des différences sont en outre observées pour le pourcentage de prescription de dialyse non atteinte ( $\Delta$  8%,  $p=0.04$ ), de prise de poids interdialytique de  $>4$ kg ( $\Delta$  8.4%,  $p=0.01$ ) et de pression diastolique pré-dialyse  $>90$  mmHg ( $\Delta$  4.5%,  $p=0.04$ ). A l'exception de la phosphorémie, ces résultats sont à chaque fois en défaveur des patients hospitalisés. Les hypotensions symptomatiques sont les complications les plus fréquentes lors d'hospitalisations (10.2% des sessions), suivies des problèmes d'accès vasculaires (9.5%). Un quart des sessions ont nécessité une baisse de l'ultrafiltration horaire en raison de pressions artérielles insuffisantes. Le pourcentage de coagulations du circuit de dialyse ( $\Delta$  4.5%,  $p=0.01$ ) et celui d'hypoglycémie est plus élevé lors des hospitalisations ( $\Delta$  10.5%,  $p=0.0004$ ).

**Conclusion :** Dans cette cohorte pilote, l'adéquation de l'hémodialyse lors d'hospitalisations n'est pas satisfaisante pour une proportion significative des cas, si l'on se réfère aux recommandations actuelles pour les patients dialysés chroniques. Les différences observées dans les paramètres d'adéquation des sessions d'hémodialyse effectuées dans le cadre hospitalier, par rapport à celui ambulatoire, sont souvent significatives, bien que relativement modestes. Nous concluons qu'il existe une marge importante d'amélioration de l'adéquation de l'hémodialyse lors des hospitalisations. L'intérêt futur devrait se fixer sur des paramètres d'adéquation de la dialyse différents de ceux fondés sur l'épuration de l'urée, qui n'est que rarement inadéquate. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence, puisque dérivant d'une petite cohorte pilote monocentrique. Des études supplémentaires sont nécessaires pour investiguer cette question peu étudiée et établir des standards de soins pour le patient dialysé hospitalisé.

**Mots-clés :** adéquation, hémodialyse, kt/V, hospitalisation

## Introduction

En Suisse en 2012, 3712 patients étaient sous traitement d'hémodialyse, totalisant près de 426'630 séances réparties entre les dialyses ambulatoires et les dialyses stationnaires (patients hospitalisés) (1) (2). Ces patients, particulièrement fragiles en raison de leur maladie rénale chronique et des comorbidités associées, nécessitent un traitement de dialyse optimal afin de limiter l'incidence de complications et d'améliorer ainsi leur pronostic. C'est dans ce contexte d'optimisation du traitement d'épuration extra-rénale que s'intègre le terme *d'adéquation de la dialyse*. Ce concept général fait référence à un traitement d'épuration extra-rénal optimal permettant d'assurer la disparition des symptômes de l'insuffisance rénale terminale, le maintien d'un status volumique et électrolytique adéquat, ainsi qu'une correction de l'anémie rénale et de l'état nutritionnel. Le bien être global, physique et psychique, est également intégré dans ce concept. Finalement, les objectifs ultimes d'un traitement de dialyse adéquat sont de limiter la morbidité, d'assurer une qualité de vie optimale et d'offrir une meilleure survie (3).

Dès les années 70, période de développement de l'hémodialyse, on a cherché à quantifier l'adéquation de la dialyse sous une forme standardisée. Cette démarche a permis d'introduire la notion de *dose de dialyse* et de corrélérer celle-ci à divers *outcomes*, tels que morbidité et mortalité. Ce concept, mesurable, a permis de définir des objectifs de dialyse pour l'ensemble d'une population de patients et a permis la comparaison entre patients (4). Dans cette optique, Lowrie et al. mettaient en évidence une décennie plus tard un lien entre la clairance de l'urée et une diminution de la morbidité (5). Par la suite, Gotch et al. réalisaient une étude randomisée contrôlée qui évaluait l'effet de la dose de dialyse sur la morbidité et la mortalité. Celle-ci démontrait une meilleure survie chez des patients avec une dose de dialyse définie par un  $Kt/V > 1.0$  (6). Dans cette formule, K représente la clairance de l'urée par le dialyseur (filtre de dialyse), t la durée de la séance de dialyse et V le volume de distribution de l'urée du patient. Cette formule, habituellement déterminée par la formule de Daugirdas II (7), allait ouvrir l'ère moderne de l'adéquation de la dialyse. Ce paramètre calculé, représentatif de la dose de dialyse délivrée sur une seule séance d'hémodialyse, est recommandé encore aujourd'hui par les sociétés savantes et différents groupes d'experts internationaux (KDOQI, EBPG, UK Renal Association).

Les études sur l'adéquation de la dialyse ont évalué les patients en traitement chronique ambulatoire. Lorsqu'un tel patient est hospitalisé, l'adéquation du traitement de dialyse est rarement mesurée. Hors, celle-ci pourrait être altérée dans le contexte hospitalier pour des raisons diverses : 1. Etat clinique susceptible de contre-indiquer temporairement la dialyse (instabilité hémodynamique) ; 2. Contraintes logistiques (interférences avec des actes chirurgicaux et/ou des procédures invasives ou encore avec des examens diagnostiques divers) ; 3. Dysfonction de l'accès vasculaire de dialyse.

Pour ces diverses raisons, les séances de dialyse sont susceptibles d'être écourtées, interrompues, ou moins efficaces, ce qui pourrait ainsi influencer négativement l'adéquation de la dialyse. D'autre part, les patients ambulatoires en dialyse de maintenance qui sont sous-dialysés sont davantage à risque d'être hospitalisés. En effet, une baisse du  $Kt/V$  de 0.1 est associée à une augmentation de l'incidence des hospitalisations et à des durées de séjours hospitaliers plus longs (8). Il n'est par contre pas connu si une adéquation de la dialyse insuffisante en milieu hospitalier est un facteur altérant le pronostic de ces patients (9).

A partir de ces constatations, l'objectif de ce travail a été d'évaluer l'adéquation de la dialyse chez des patients hémodialysés chroniques hospitalisés auprès d'une cohorte pilote de patients. Nous avons émis l'hypothèse que l'adéquation de la dialyse chez le patient dialysé chronique hospitalisé n'atteint pas toujours les standards requis pour le patient en hémodialyse chronique ambulatoire.

## ***L'adéquation de la dialyse chez le patient dialysé chronique hospitalisé : revue de littérature***

Les données concernant l'adéquation de la dialyse sont légion dans la littérature, comme le démontre la recherche sur pubmed par le mot-clé « dialysis adequacy ». Cependant, celles-ci concernent principalement la dialyse de maintenance réalisée en ambulatoire chez des patients stables. Il n'existe que très peu de données traitant de l'adéquation de la dialyse chez les patients chroniques hospitalisés. A notre connaissance, il n'existe que 2 petites études traitant directement de cette problématique. La première, réalisée par Obialo et al. et publiée dans American Journal of Nephrology en 1998, a évalué 84 patients hémodialysés depuis au moins 3 mois, sur une période de 18 mois (10). Les données des dialyses hospitalières ont été comparées à celles des hémodialyses des mêmes patients lors de leurs sessions ambulatoires. Les auteurs ont mis en évidence une différence significative en termes de temps de dialyse effectué, de débit de la pompe à sang atteint et du  $\text{spKt/V}$  (single pool  $\text{Kt/V}$ ), avec respectivement une diminution de 30 minutes du temps de dialyse, de 20% du débit sanguin effectif et de 20% du  $\text{spKt/V}$  au cours des hémodialyses hospitalières. Les auteurs avaient conclu que la dose de dialyse hospitalière est sous-optimale comparativement aux standards requis pour un traitement de maintenance et avaient suspecté un impact potentiel sur la survie en cas d'hospitalisations prolongées et répétées. Si cette étude est la première à mettre en évidence un déficit théorique de la dose de dialyse délivrée lors d'hospitalisations, elle présente quelques points négatifs qui limitent sa portée. En effet, les auteurs de cette étude ont utilisé une formule simplifiée pour calculer le  $\text{Kt/V}$ , la formule de Jindall, qui se base uniquement sur le taux de réduction de l'urée plasmatique pendant la séance (Urea Reduction Ratio - URR) sans tenir compte d'autres paramètres potentiellement importants tels que la génération de l'urée ou le volume de distribution de celle-ci (9). D'autre part, seule la première hospitalisation pour un patient donné a été recueillie, une approche censurant l'analyse de l'évolution clinique des patients. Enfin, il est important de souligner que 40% des patients hospitalisés l'étaient pour cause d'un défaut de leur accès vasculaire (par exemple une thrombose). Ceci est à l'origine d'une diminution obligatoire de la dose de dialyse délivrable, représentant ainsi une limitation majeure de la valeur des comparaisons entre les deux situations.

Malgré ces défauts, cette étude est la première à s'être intéressée à cette question et à avoir documenté, sur la base de différents paramètres, une diminution de l'adéquation de la dialyse chez les patients dialysés hospitalisés.

Une autre étude un peu plus ancienne avait quant à elle montré, chez 18 patients dialysés hospitalisés (11), un URR moyen de  $61 \pm 9\%$ . Ce résultat laissait envisager une dose de dialyse potentiellement diminuée au cours de l'hospitalisation. En effet, l'URR cible recommandé par les *guidelines* est de  $> 65\%$ , une valeur inférieure ayant été corrélée à une augmentation de la mortalité (3). Cependant, cette étude évaluait en première intention l'état nutritionnel des patients dialysés hospitalisés, sans évaluer plus extensivement l'adéquation de la dialyse

en soi. De plus, si l'URR est un paramètre obtenu aisément, il reste imprécis pour évaluer la dose d'hémodialyse car il ne tient notamment pas compte du temps de dialyse, de l'effet de l'ultrafiltration, du volume de distribution de l'urée ou de la génération de l'urée (12) (13) (14) (15).

## ***Méthodologie***

### *Design de l'étude – figure 1*

Cette étude observationnelle prospective a évalué, sur une période de 6 mois (novembre 2015 à avril 2016), les patients hémodialysés chroniques hospitalisés dans l'unité de dialyse aiguë du CHUV. Les données d'un éventail de paramètres d'adéquation de la dialyse des patients retenus pour participer à l'étude ont été comparées aux valeurs cibles reconnues. Pour les patients de l'étude habituellement dialysés ambulatoirement dans le service de néphrologie local (Bugnon 17, CHUV, Lausanne), leurs résultats en milieu hospitalier ont été comparés à ceux enregistrés au cours des hémodialyses ambulatoires des 2 mois précédents l'hospitalisation (patients étant leur propre contrôle). Pour chaque patient, l'intégralité des sessions de dialyse réalisées à l'hôpital a été enregistrée et évaluée. Les données des patients hospitalisés à plus d'une reprise durant la période de récolte de données ont été incluses à chaque fois, dans la mesure où ces patients répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude.

Cette étude a été soumise et acceptée par la Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain du canton de Vaud au 28.10.15 (No de protocole : 373/15).

### *Recrutement des patients*

Les patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion (tableau 1) ont été approchés. L'étude leur a été présentée oralement lors de l'hospitalisation et un document écrit descriptif de l'étude leur a été remis. Les patients décidés à participer à l'étude ont ensuite signé un formulaire de consentement autorisant la récolte et l'utilisation de leurs données à des fins de recherches.

### *Récolte des données et caractéristiques des patients*

Les caractéristiques de base des patients, leurs comorbidités et leurs antécédents néphrologiques ainsi que les causes d'hospitalisations ont été obtenus à partir du dossier informatisé *Soarian* du CHUV. Les informations concernant les sessions de dialyse (prescription, résultats) ont été récoltées sur la base des dossiers « papier » de l'unité de dialyse aiguë et par le biais du logiciel *DIAM*. Les données des dialyses ambulatoires ont été obtenues rétrospectivement par le biais du logiciel *Archimed*.

### *Critères de jugement*

Les patients ont été évalué selon 3 axes :

- 1) Les résultats et paramètres des sessions d'hémodialyse
- 2) Les valeurs biologiques avant et après les séances
- 3) L'évaluation clinique

- 1) **Les résultats et paramètres des sessions d'hémodialyse :**

Les informations suivantes ont été évaluées : la durée des séances, le nombre de séances par semaine, l'ultrafiltration (UF) brute et nette par session, le débit d'ultrafiltration horaire (UF/h) maximal et moyen, le volume sanguin total épuré, le débit sanguin moyen et maximal de la pompe à sang, le type d'anticoagulation, le poids du patient pré- et post-dialyse ainsi que la prise de poids interdialytique. L'UF horaire maximale a été définie comme un débit d'ultrafiltration ayant été appliqué durant un minimum de 30 minutes durant une session ; l'UF horaire moyenne a été calculée à partir de l'UF totale et du temps de la session de dialyse. Pour le débit sanguin maximal, le même principe que pour l'UF horaire maximale a été appliqué. Le débit sanguin moyen épuré a été calculé à partir du volume sanguin total épuré et de la durée de la session de dialyse.

Les valeurs prescrites ainsi que celles effectivement délivrées ont été évaluées. Par ailleurs, toute survenue d'évènement a été renseignée : coagulation du circuit de dialyse, nécessité d'inverser les voies d'un cathéter en raison d'une dysfonction de l'accès vasculaire, toute autre problématique d'accès vasculaire ou tout évènement nécessitant l'interruption de la session de dialyse.

## 2) Les valeurs biologiques avant et après les séances :

Au niveau biologique sanguin, les valeurs suivantes ont été mesurées avant et après dialyse : les électrolytes (Na, K, P, Ca corrigé), l'urée et la créatinine, la formule sanguine (Hb, Ht, Leucocytes), l'albumine et les protéines totales. Les valeurs post-dialyse ont été récoltées selon la technique de « Daugirdas » décrite ci-après. Cette technique a été appliquée tant pour les patients hospitalisés et traités dans l'unité de dialyse aigüe que pour les patients dialysés sur un mode ambulatoire au Bugnon 17. Les données de laboratoires ont été récoltées à partir de la seconde session de dialyse hospitalière. Par la suite, nous avons tenté de monitorer un nombre aussi grand que possible de sessions sur un plan biologique. Ce point sera précisé dans la section « discussion » de ce travail.

A partir des prélèvements biologiques et des formules relatives, les paramètres d'adéquation de la dialyse (URR, single pool Kt/v, equilibrated Kt/v, nPCR) ont pu être calculés.

### Technique de prélèvement selon Daugirdas :

Interruption du dialysat et de l'ultrafiltration, débit de la pompe à sang réduite entre 50 et 100ml/min pendant 2 min, puis prélèvement des tubes pour analyses.

## 3) L'évaluation clinique :

### Les hypotensions artérielles

Cliniquement, une attention toute particulière a été portée aux épisodes d'hypotension survenant durant les sessions de dialyse. En référence aux *guidelines* de la KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) (16), une hypotension intra-dialytique a été définie comme une chute de la pression artérielle systolique supérieure ou égale à 20 mmHg associée à des symptômes ou des signes cliniques (inconfort abdominal, bâillements, nausées, vomissements, crampes musculaires, vertiges, perte de connaissance, anxiété ou agitation). En l'absence de symptomatologie, une hypotension selon les critères chiffrés a été retenue si celle-ci a justifié de prendre des mesures thérapeutiques. Sur cette base, nous avons stratifié les épisodes d'hypotension de la façon suivante :

- une baisse de la pression systolique  $\geq 20$  mmHg asymptomatique, sans intervention,
- une baisse de la pression systolique  $\geq 20$  mmHg associée à l'un ou l'autre des symptômes sus-mentionnés, sans intervention,
- une baisse de la pression systolique  $\geq 20$  mmHg associée à l'un ou l'autre des symptômes sus-mentionnés ayant nécessité une intervention infirmière (bolus de NaCl, position déclive, arrêt de l'ultrafiltration).

### Les hypoglycémies

Un autre paramètre clinique retenu est la survenue d'une hypoglycémie. Selon l'American Diabetes Association (ADA), une hypoglycémie est définie par une glycémie  $< 3.9$  mmol/l associée à des symptômes typiques et à une rapide amélioration des symptômes après ingestion de glucose (17). Dans cette étude, les hypoglycémies typiques selon l'ADA ont été renseignées, mais également la survenue de symptômes hypoglycémiques avec une glycémie « basse » mais  $> 3.9$  mmol/l (hypoglycémie relative), s'améliorant après prise de glucose.

Finalement, à partir de données de la littérature, des critères de dialyse considérés comme adéquats ont été répertoriés dans les tableaux 2 a-c. Ceux-ci sont basés en grande partie sur les recommandations mises à disposition par les sociétés savantes de néphrologie :

- EBPB : European Best Practice Guidelines on haemodialysis (dernière version en 2007) (13)
- UKRA : UK Renal Association clinical practice guidelines (dernière version en 2009) (3)
- KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: clinical practice guidelines for dialysis adequacy (dernière version en 2015) (16)
- KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (dernière version en 2009: « CKD-mineral and bone disorders ») (18)

Les différents paramètres de ces tableaux seront commentés en lien avec les résultats, plus loin dans ce document.

### *Analyses*

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  déviation standard. Les moyennes obtenues pour l'ensemble des patients hospitalisés ont été comparées aux cibles d'adéquation de la dialyse reconnues (tableau 2 a-c).

Pour les patients dialysés chroniquement au centre du Bugnon 17 de Lausanne-CHUV, les valeurs des traitements hospitaliers ont été comparées à leurs propres données lors des hémodialyses ambulatoires avant l'hospitalisation. Les valeurs continues répondant à une distribution normale (Gaussienne) ont été comparées par un test de Student T non apparié. Les valeurs continues ne répondant pas à une distribution normale ont été comparées par un test de Mann-Whitney-Wilcoxon. En ce qui concerne les variables catégoriques, elles ont été évaluées par un test du khi carré de Pearson. En présence d'une fréquence inférieure à 5, un test exact de Fisher a été appliqué.

Une valeur de p de 0.05 (5%) ou inférieure a été considérée comme une différence statistiquement significative entre deux groupes de valeurs comparées.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Stata/MP 14.1 pour Mac.

## **Résultats**

Le plan des résultats est le suivant :

- Recrutement des patients (figure 2)
- Caractéristiques des patients (tableau 3)
- Résultats généraux pour l'ensemble des traitements d'hémodialyse hospitaliers (tableau 4)
- Comparaison des résultats entre sessions d'hémodialyse hospitalières et ambulatoires pour les patients dialysés au centre du Bugnon 17, CHUV (tableau 5)
- Pourcentage d'adéquation et d'inadéquation des paramètres de dialyse (tableau 6)
- Complications observées (tableau 7)

### *Recrutement des patients – figure 2*

Sur l'ensemble des patients dialysés durant la période d'évaluation (novembre 2015 à avril 2016) dans l'unité de dialyse aigue du CHUV, 136 ont été évalués pour les critères d'inclusion et d'exclusion (tableau 1). Parmi ceux-ci, 36 ont été écartés car hospitalisés pour un problème d'accès vasculaire, 19 l'ont été pour l'initiation trop récente d'un traitement de dialyse (traitement d'une durée <3 mois), 18 pour une insuffisance rénale aiguë indiquant l'hémodialyse et 41 pour d'autres causes (dialyses pré-greffe rénale ; impossibilité d'effectuer des prises de sang ou de peser le patient ; patients hospitalisés depuis plus d'une semaine au moment de l'évaluation ; durée de séjour incluant moins de deux sessions de dialyse). Par ailleurs, une patiente a refusé de participer à l'étude et 5 patients n'ont pu être inclus en raison d'incompréhension linguistique (pas de traduction possible au moment du recrutement) ou d'un état neurologique ne garantissant pas le discernement nécessaire pour participer à l'étude. Au final, 17 patients inclus ont accepté de participer à l'étude, dont 11 sont chroniquement dialysés sur un mode ambulatoire au centre du Bugnon 17 du CHUV, les 6 autres patients provenant d'autres centres de dialyse chronique.

### *Caractéristiques des patients – tableau 3*

Les 17 patients retenus ont été hospitalisés à un total de 22 reprises sur la période d'observation, totalisant 146 séances de dialyse en milieu hospitalier stationnaire avec une moyenne de 8.5 sessions d'hémodialyse par patient. Les patients dialysés chroniquement au Bugnon 17, au nombre de 11, ont été évalués rétrospectivement durant une période de deux mois avant leur hospitalisation, correspondant à un total de 256 séances et une moyenne de 23.2 sessions par patient.

Démographiquement, ces patients sont âgés de 68.7 ans en moyenne, en grande majorité des hommes et présentent dans près de 60% des cas un diabète. Le temps médian passé en dialyse chronique est de 27 mois avec des extrêmes respectives de 3 et 144 mois.

Près de deux tiers des participants à l'étude ont été dialysés lors de leur hospitalisation au moyen d'une fistule artério-veineuse (FAV) native ou prothétique. Le second type d'accès le plus fréquemment rencontré était le cathéter de dialyse intraveineux permanent (Permcath). Un seul patient dans cette population était porteur d'un cathéter de dialyse intraveineux provisoire au moment de son hospitalisation.

L'étiologie la plus fréquente de l'insuffisance rénale terminale chez ces patients est la néphropathie diabétique et hypertensive. La majorité des hospitalisations sont causées par une infection respiratoire.

#### *Résultats généraux pour l'ensemble des traitements d'hémodialyse hospitaliers – tableau 4*

Le tableau 4 présente les résultats (moyennes) des différents paramètres des sessions effectuées lors des hospitalisations, sans distinction pour le lieu habituel de dialyse. Ceux-ci seront ensuite comparés aux cibles recommandées de la littérature présentées dans le tableau 2.

#### *Comparaison des résultats entre sessions d'hémodialyse hospitalières et ambulatoires pour les patients dialysés au centre du Bugnon 17, CHUV – tableau 5*

Par rapport aux traitements d'hémodialyse ambulatoires, les traitements hospitaliers de ces mêmes patients sont caractérisés par des différences significatives pour certains paramètres de dialyse. On note ainsi chez les patients ambulatoires une valeur du nPCR plus élevée en moyenne de 0.13g/kg/j et une pression diastolique pré-dialyse inférieure d'environ 3.5 mmHg en moyenne. Concernant les résultats de laboratoire, les patients hospitalisés présentent des valeurs plus basses pour l'urée pré- et post-dialyse (différence respectivement de -3.35 mmol/l et de -1.12 mmol/l), pour le phosphore pré-dialyse (-0.22 mmol/l) et pour l'hémoglobine pré-dialyse (- 16,5 g/l). La différence dans le temps de dialyse délivré entre les deux groupes (-4 minutes à l'hôpital) est proche d'être significative ( $p=0.051$ ).

#### *Pourcentage d'adéquation des paramètres de dialyse – tableau 6*

Concernant les statistiques d'adéquation et comparativement aux sessions ambulatoires, les paramètres des sessions hospitalières se distinguent significativement pour 3 d'entre eux :

- Les traitements dont la durée prescrite n'est pas atteinte (17% hosp. vs 9% ambul.),
- Une prise de poids interdialytique supérieure à 4 kg (9.3 vs 0.9%)
- Une pression artérielle diastolique pré-dialyse supérieure à 90mmHg (6.1 vs 1.6%).

#### *Complications observées – tableau 7*

Les hypotensions symptomatiques sont les complications les plus fréquentes lors des hémodialyses à l'hôpital (10.2% des sessions), suivies des problèmes d'accès vasculaires (9.5%). Un quart des sessions ont nécessité une baisse de l'ultrafiltration horaire en raison de pressions artérielles insuffisantes.

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux groupes pour l'incidence d'hypotension (symptomatique ou non) ou pour la fréquence des interventions infirmières lors d'épisodes hypotensifs. Il n'existe pas de différence significative dans l'incidence des épisodes d'hypoglycémie vraie. Par contre, l'incidence d'hypoglycémie relative est 4.5x plus élevée au cours des traitements réalisés à l'hôpital. Il n'a pas été observé de différences dans l'incidence des dysfonctions ou problèmes d'accès vasculaires ou encore dans la nécessité d'examen de l'accès vasculaire en urgence. Cependant, une incidence significativement plus élevée de coagulation du circuit de dialyse est constatée chez les patients au cours des dialyses hospitalières.

L'ensemble des résultats (moyennes générales, statistiques d'adéquation des sessions de dialyse, complications observées) seront développés dans la discussion.

## **Discussion**

### *Accès vasculaires et causes d'hospitalisations – tableau 3*

La majorité des patients ont été dialysés au moyen d'une FAV native ou prothétique. Les FAV natives sont le type d'accès vasculaire de choix recommandé par les *guidelines*, suivi des FAV prothétiques (voir tableau 2). Les « Permcath », deuxième type d'accès le plus fréquent dans notre cohorte, ne sont pas recommandés en première intention mais représente une bonne alternative chez les patients chez qui la réalisation d'une FAV native ou prothétique n'est pas techniquement réalisable ou en association avec un plan futur d'accès permanent (de type FAV ou shunt artério-veineux par prothèse) (19). Le cathéter provisoire, présent chez un seul patient, ne devrait être utilisé que de manière brève chez le patient hospitalisé, en raison principalement du risque infectieux augmenté (12) et d'une incidence plus fréquente de dysfonction de l'accès. Avec 60% et 35% de FAV et de Permcath respectivement dans notre cohorte, l'état des lieux quant au type d'accès vasculaire utilisé montre un pourcentage relativement élevé de patients dialysés sur un cathéter permanent.

L'hypertension et le diabète sont les causes les plus fréquentes d'IRT chez nos patients, en accord avec l'épidémiologie globale. En effet, ce sont les deux causes principales de maladie chronique du rein à l'échelle mondiale (20). En ce qui concerne les motifs d'hospitalisations, les infections pulmonaires sont en tête de liste. A nouveau, cela reflète bien l'épidémiologie des hospitalisations chez les patients dialysés. De fait, après les problèmes relatifs à l'accès vasculaire (exclus pour cette étude) et les maladies cardiovasculaires, les infections respiratoires sont les causes d'hospitalisations les plus fréquentes chez les patients hémodialysés chroniques (21) (22).

### *Résultats généraux (sessions d'hémodialyse hospitalières) – tableau 4*

Sur les 146 sessions de dialyses effectuées à l'hôpital, la majorité (83%) l'a été avec une anticoagulation héparinique. Dans le reste des cas, une anticoagulation régionale au citrate (5.48%) ou une absence d'anticoagulation (10.96%) ont été choisies, en raison d'un risque hémorragique anormalement élevé. Ces résultats sont en accord avec les *guidelines* internationales, qui recommandent l'utilisation d'une anticoagulation chez tous les patients ne présentant pas de risque hémorragique augmenté, pour éviter ainsi un risque de coagulation du système de dialyse extracorporel (3). Le temps minimum d'hémodialyse nécessaire chez les patients hémodialysés chroniques n'est à l'heure actuelle pas encore défini avec certitude (23). Cependant des études, notamment la grande étude DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), de nature observationnelle, ont mis en évidence qu'un temps de dialyse supérieur à 240 min est indépendamment associé à une baisse de la mortalité (24). Notre cohorte, avec un temps de dialyse moyen de 227.1 min, est proche de ce seuil. Cette moyenne s'explique en partie par une prescription en temps de 210 min dans 30% des sessions. La différence moyenne entre le temps prescrit et le temps délivré n'est que de 3.55 min, démontrant ainsi que la majorité des prescriptions en temps a pu être respectée. L'UF horaire moyenne par kilogramme de poids corporel, en moyenne de 8 ml/kg/h, se situe dans des valeurs souhaitables. En effet, une valeur entre 10 et 13ml/kg/h a été associée au développement d'insuffisance cardiaque, alors qu'une valeur supérieure à 13ml/kg/h est associée à une augmentation de la mortalité toute cause confondue (25). Par

ailleurs, une valeur supérieure à 10ml/kg/h est un facteur de risque pour les hypotensions intra-dialytiques et est associée à une augmentation de la mortalité de 9% (24). Notons toutefois que ces études évaluant l'UF horaire ont été réalisées dans le cadre de traitements d'hémodialyse de maintenance, en dehors de tout contexte hospitalier.

Le débit sanguin moyen délivré dans l'accès vasculaire devrait être au minimum de 250ml/min et si possible >400ml/min (12). Avec un débit sanguin moyen de 337 ml/min et une valeur maximale moyenne de 357 ml/min, les résultats obtenus sont intermédiaires, mais bien supérieurs à la valeur minimale de 250ml/min recommandée.

Pour les patients non hospitalisés, une prise de poids interdialytique supérieure à 4kg est associée à une augmentation de 25% du risque de décès de cause cardio-vasculaire et de 28% de décès de toute-cause, en comparaison avec une prise de poids de 1.5-2kg. Inversement, une prise de poids interdialytique inférieure à 1kg est associée par rapport à une prise de 1,5-2kg à une diminution de la mortalité cardio-vasculaire (26). Dans notre groupe, la prise de poids interdialytique moyenne était de 1.85 kg, résultat que nous pourrions considérer comme adéquat. Cependant, il n'existe pas de données dans la littérature corrélant la prise de poids interdialytique lors d'hémodialyses hospitalières à la mortalité. Une faible prise de poids pourrait indiquer tout autant un état de dénutrition qu'un bon contrôle volémique, deux situations opposées en terme pronostic. De même, une prise de poids plus importante pourrait signifier une nutrition adéquate tout autant qu'un remplissage volémique excessif. L'interprétation des résultats concernant la prise de poids interdialytique à l'hôpital est donc à considérer avec précaution, dans l'attente de données concernant directement cette population.

Plus un patient accumule du poids entre deux sessions, plus il devra nécessiter une ultrafiltration importante lors de la session de dialyse suivante pour rejoindre son poids sec. Une étude de Jadoul et al. a démontré qu'un volume d'ultrafiltration important (>5.7% du poids post-dialyse) est associé à un risque augmenté de mort subite de 15% (27). Dans notre collectif, le pourcentage moyen obtenu de l'UF totale par rapport au poids post-dialyse est de 3.27%, bien en-dessous des 5.7%.

Les valeurs moyennes de laboratoire pré-dialyse pour le potassium, le phosphore, le calcium corrigé et le produit « calcium X phosphate », se situent tous dans les normes recommandées par les guidelines (voir tableau 2). Il faut pourtant considérer que ces paramètres biologiques possèdent une signification différente dans un contexte hospitalier. Par exemple, une valeur normale de phosphorémie dans notre étude pourrait être liée à un manque d'apport calorique et protéique et ne pourrait pas de ce fait être considérée comme adéquate. En effet, la prévalence d'une insuffisance des apports nutritionnels à l'hôpital est plus importante qu'elle ne l'est dans un contexte ambulatoire, ceci même pour une population comparée à son propre contrôle durant la période « pré-hospitalière ». Ainsi, les valeurs de la phosphorémie au cours d'une hospitalisation ne doivent pas nécessairement satisfaire les recommandations de bonne pratique, lesquelles ont été écrites pour des patients en hémodialyse de maintenance en situation stable.

L'hémoglobine, avec une moyenne de 98.1 g/l est en dessous de la cible recommandée de 100 à 115 g/l selon les KDIGO 2012. Même si l'intervalle à viser reste âprement débattu à l'heure actuelle (28), cette moyenne constatée semble basse, signifiant qu'un nombre significatif de patient n'atteint pas la cible. Une valeur de 100 g/l semblerait être un seuil minimum à cibler pour tous les patients, selon les recommandations actuelles (voir tableau 2). Toutefois, les cibles adéquates d'Hb pour un patient hospitalisé ne sont pas connues et un grand nombre de causes contribuent à en abaisser le taux (inflammation/infections,

dilution par administration de solutions intraveineuses, pertes sanguines). Concernant l'albuminémie, un marqueur de la dénutrition (29) dans les situations stables, de nombreuses études ont montré une augmentation de la mortalité associée à des valeurs inférieures à 40g/l ; par ailleurs, le risque augmente de manière proportionnelle à la baisse d'albuminémie, avec un risque encore plus élevé en-dessous de 30g/l (23). Avec 33.44 g/l de moyenne, il existe une hypoalbuminémie importante dans notre collectif. Toutefois, cette valeur ne saurait être interprétée seule, comme paramètre nutritionnel, mais doit être mise en relation avec la situation clinique intra-hospitalière (infection/inflammation notamment). Notons par ailleurs que la moyenne d'albuminémie post-dialyse est meilleure avec 36.06 g/l. Cette valeur obtenue après la session de dialyse serait, selon une étude, un meilleur marqueur du status protéique et de la mortalité que la valeur pré-dialyse (30). En effet, elle permettrait de diminuer l'impact de la dilution sur l'albuminémie, liée à l'accumulation de liquide en pré-dialyse.

Concernant les formules habituelles d'adéquation de la dialyse (basées sur l'épuration de l'urée), toutes les moyennes dépassent les recommandations, à l'exception du nPCR. Ce paramètre nutritionnel, dans une situation stable (non catabolique), est un reflet de l'apport protéique journalier et est associé à une mortalité augmentée en dessous de 1g/kg/j. Avec une moyenne de 0.86g/kg/j dans notre collectif, il se trouve en-dessous des valeurs minimales recommandées de 1.2 à 1.4g/kg/j (31). Considérant l'hypercatabolisme fréquent chez les patients hospitalisés, ce paramètre mesuré dans notre collectif est probablement surestimé, accentuant ultérieurement le poids de cette valeur insuffisante. Les valeurs moyennes de pression artérielle pré- et post-dialyse suivent les recommandations des KDOQI de 2005 avec des pressions pré-dialyse inférieures à 140/90 et post-dialyse inférieures à 130/80 mmHg. Encore une fois, la signification et la valeur pronostique des valeurs tensionnelles (en l'occurrence aussi bien celle des hypotensions que des hypertensions artérielles) n'est pas connue pour les patients hémodialysés hospitalisés. La condition médicale d'un patient individuel pourrait en effet être déterminante dans leur interprétation pronostique. Il faut remarquer aussi que les *guidelines* les plus récentes de 2015 (15) ne recommandent plus de valeurs cibles de pression artérielle, mais plutôt un contrôle volémique optimal par l'hémodialyse et un régime avec restriction de l'apport sodé. Cette approche est également recommandée par Ok et al. dans une revue de littérature sur le sujet publiée dans le Lancet en 2016 (32). Un point important à noter à ce stade est que l'utilisation de la pression pré- et post-dialyse ne serait pas la méthode optimale pour établir un diagnostic et un suivi de l'hypertension chez les patients hémodialysés. En effet, les mesures pré- et post-dialyse ont tendance à varier de manière importante entre les sessions et entre les patients eux-mêmes. De plus, la pression pré-dialyse a tendance à surestimer la pression réelle et celle post-dialyse à la sous-estimer (33). Une revue de la littérature par Agarwal et al. en 2012 définit la mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24h (MAPA) comme le gold standard actuel pour le diagnostic et le suivi de l'hypertension chez le patient hémodialysé. En effet, comparativement à la mesure pré- et post-dialyse, la MAPA corrèle mieux avec l'hypertrophie ventriculaire gauche et la mortalité de toute cause. Cependant, l'auteur note que cette méthode est relativement astreignante pour les patients et est difficilement applicable de manière systématique. Comme alternative, la mesure de la pression à domicile est une méthode moins contraignante et présenterait une bonne validité. Cette dernière serait adéquate pour poser le diagnostic d'hypertension chez le patient hémodialysé dans la mesure où elle démontre selon des données récentes une bonne corrélation avec l'hypertrophie ventriculaire gauche et la mortalité de toute cause

(34). Sur cette base, il serait utile de développer un équivalent de la MAPA ou de la mesure à domicile adapté au cadre hospitalier.

Concernant les valeurs de glycémie enfin, une valeur mesurée avant dialyse inférieure à 5.5mmol/l chez les diabétiques est un facteur de risque pour le développement d'hypoglycémie durant la session (35) . Dans notre collectif, la glycémie de pré-dialyse était bien supérieure à cette valeur avec une moyenne de 8.56mmol/l.

A noter que cette sous-partie a évalué uniquement les moyennes générales, nous verrons par la suite la proportion de patients et de séances se trouvant au-delà des intervalles considérés comme adéquats.

### *Résultats généraux des patients du Bugnon 17 (hospitalisés et ambulatoires) – Tableau 5*

Les paragraphes suivants sont consacrés à la comparaison des résultats des patients dialysés habituellement au Bugnon 17, à leurs valeurs une fois hospitalisés. En effectuant le même processus d'évaluation de l'adéquation des résultats fait dans le paragraphe précédent, on remarque que la majorité, mais pas l'intégralité, des cibles sont atteintes, dans un groupe comme dans l'autre. A nouveau, les valeurs pré-dialyse d'albuminémie sont en dessous des valeurs attendues dans les 2 situations. Ceci n'est pas valable pour l'hémoglobine, où les valeurs en ambulatoire sont proches des valeurs recommandées, mais pas les valeurs hospitalières.

Comme remarqué précédemment en comparant les deux groupes, on trouve des différences statistiquement significatives pour plusieurs valeurs de laboratoires (urée, phosphorémie, Hb), le nPCR et la pression diastolique pré-dialyse.

La différence dans l'urée pré- et post-dialyse entre les deux groupes peut signifier une réduction significative des apports protéiques chez le patient hospitalisé (qualifié de « patient agressé »). Notons que l'URR est identique dans les 2 situations, signifiant une épuration similaire. La valeur de la phosphorémie pré-dialyse est inférieure chez les patients hospitalisés. Comme discuté plus haut, cette observation est consistante avec l'hypothèse d'une insuffisance d'apports nutritionnels chez ces patients. Pour certains patients, il n'est pas exclu qu'une meilleure observance des traitements médicamenteux (chélateurs intestinaux du phosphore) à l'hôpital explique un meilleur contrôle de la phosphorémie.

Les valeurs d'hémoglobine se trouvent abaissées de près de 20 g/l en moyenne à l'hôpital par rapport à la situation ambulatoire.

Le nPCR, supérieur de 0.13 g/kg/j en ambulatoire, indique probablement un meilleur apport protéique dans ce cadre, possiblement en lien avec un meilleur état général et un meilleur appétit. Cependant, il faut noter que dans les deux groupes, la valeur moyenne du nPCR reste inférieure aux valeurs requises. Une comparaison de ce paramètre avec un groupe contrôle non hospitalisé du centre du Bugnon pourrait mettre en évidence qu'une réduction du nPCR est un facteur prédictif d'hospitalisation dans notre population locale. Cette comparaison n'a pas été effectuée.

Finalement, les valeurs de pression artérielle diastolique pré-dialyse étaient légèrement plus élevées chez les patients hospitalisés, ceci d'environ 3.5 mmHg. Si cette différence est significative, une explication immédiate n'a pas été trouvée.

## *Pourcentage d'inadéquation des paramètres de dialyse chez les patients hospitalisés – Tableau 6*

Cette section évalue quel pourcentage de sessions n'ont pas atteint les critères d'adéquation pour tous les patients, sans distinction du site ambulatoire de dialyse.

On observe que 41.3% des patients effectuent un temps de dialyse inférieur à 240 min et 4.13% un temps inférieur à 210 min. Comme nous le notions précédemment, certains patients ont reçu des prescriptions de temps de dialyse plus court. Pour rappel chez le patient en hémodialyse chronique de maintenance, un temps de dialyse de 240min ou plus est associé à une mortalité diminuée et un temps de dialyse inférieur à 210 min à un risque augmenté de mort subite de 13%. Ces chiffres ne sauraient pourtant être extrapolés à une population de patients hospitalisés. En pratique, le temps de dialyse peut avoir été réduit pour des questions de survie de filtre lorsqu'une anticoagulation est contre-indiquée. En d'autres termes, le temps de session aurait été réduit pour diminuer le risque de thrombose du circuit. Par rapport au temps de dialyse prescrit, on observe que 12.4% des sessions ont été plus courtes, et 2.7% plus longues. Pour expliquer la différence entre la durée prescrite et la durée effective de dialyse il faut considérer, outre d'éventuelles coagulations du circuit, la survenue de complications compromettant la conduite du traitement jusqu'à son terme.

La moyenne des UF horaires (8.08ml/kg/h) se situait dans les normes recommandées. On note toutefois qu'un taux d'UF horaire supérieur à 10 ml/kg/h était observé dans près d'un quart des sessions hospitalières (23.47%) et un taux supérieur à 13ml/kg/h dans 3.4%. De manière remarquable, 3 sessions seulement ont présenté un rapport UF totale/poids post-dialyse supérieur à 5.7%, diminuant ainsi théoriquement la probabilité de décès par mort subite dans ce groupe de patient.

En ce qui concerne la prise de poids interdialytique, on enregistre une prise supérieure à 4kg dans seulement 7.3% des sessions. Une prise de poids inférieure à 1kg a été observée dans environ 20% des cas. Chez les patients hospitalisés, cette dernière observation pourrait signifier un manque d'apport et un risque de dénutrition majeur.

Du point de vue du laboratoire, 40.8% des patients présentaient une kaliémie pré-dialyse entre 4.6 et 5.3mmol/l, un intervalle associé à la meilleure survie dans l'hémodialyse chronique. Par ailleurs, la grande majorité des kaliémies pré-dialyse (93.88%) se trouvaient dans l'intervalle conseillé par les *guidelines*. Pour la phosphorémie, les dernières recommandations des KDIGO de 2009 recommandent de viser la norme du laboratoire d'analyse, plutôt qu'un intervalle précis comme le conseille les *guidelines* des KDOQI de 2006 et les recommandations de la UK Renal Association de 2009. Dans notre situation, près de deux tiers des résultats (60.52%) se trouvent dans la norme pour la phosphorémie pré-dialyse et seulement 2.63% se situent au-dessus de 2.26 mmol/l, une valeur associée à une mortalité augmentée (36).

Concernant la calcémie, environ 50% des résultats se situent dans l'intervalle visé par les *guidelines* (53.3% selon les KDOQI, 46.6% selon les KDIGO) et seul 1 résultat au-delà de 2.5 mmol/l, valeur à partir de laquelle la mortalité augmente dans l'hémodialyse chronique (36). Selon la dernière version des *guidelines* des KDIGO (2012) sur la gestion de l'anémie chez les patients insuffisants rénaux chroniques et terminaux, l'hémoglobine cible devrait se situer entre 10 et 11.5 g/dl. Chez nos patients, 38.2% des valeurs l'étaient. Cependant, viser un intervalle cible « précis » de l'hémoglobine reste sujet à controverse (28). En effet, il n'est atteint que dans une minorité des situations, notamment en raison d'une tendance de l'hémoglobine à « cycler » chez les patients hémodialysés (37) (38). Par ailleurs, les KDIGO

recommandent des valeurs inférieures à 13 g/dl pour prévenir le risque thrombotique, cible dépassée que dans 2.94% chez nos patients.

Comme nous le constatons plus tôt, la moyenne d'albuminémie pré-dialyse se situe à 33.44 g/l. Si l'on décompose maintenant ce résultat, on voit que seul 2.94% des résultats se situent en-dessus de 40 g/l. Pour rappel, à partir d'une valeur inférieure à 40 g/l, on remarque une augmentation inversement croissante de la mortalité. D'autre part, 17.64% des résultats sont en-dessous de 30g/l chez nos patients, seuil d'albuminémie associé à la mortalité la plus élevée. Si l'on prend plutôt en considération les valeurs post-dialyse, les résultats sont meilleurs avec une albumine supérieure à 40 g/dl dans 20% des cas et aucune valeur en-dessous des 30 g/dl.

Rappelons toutefois que toutes les valeurs biologiques cibles recommandées ici (basées sur le tableau 2b) sont validées pour les patients traités ambulatoirement. L'insuffisance de données concernant les valeurs-cibles à viser dans le contexte hospitalier limite nos possibilités d'interprétation.

Les valeurs recommandées des formules d'adéquations de la dialyse sont atteintes dans la grande majorité des cas pour l'URR, le spKt/V et le eKt/V, avec respectivement 4.65%, 4.76% et 7.14% des valeurs en-dessous des cibles. Les KDOQI recommande de viser un spKt/V de 1.4 (au minimum 1.2), objectif accompli dans 85% des cas dans cette étude. Au contraire des autres formules, le nPCR n'atteint la cible de 1.2g/kg/j que dans moins de 15% des situations.

Malgré des valeurs de pression artérielle en moyenne dans la norme, on remarque que près de 40% des valeurs systoliques pré-dialyse sont supérieures à 140mmHg et près de 45% des valeurs systoliques post-dialyse sont supérieures à 130mmHg. Le dépassement des limites pour les tensions diastoliques est plus modeste avec respectivement 7.58% pour la valeur pré-dialyse et 16.78% pour celle post-dialyse. Une évaluation plus précise de la pression artérielle à l'hôpital, se basant sur une méthode plus performante que la mesure avant et après la session de dialyse, permettrait de confirmer ces résultats et d'évaluer l'efficacité des mesures diététiques et médicamenteuses.

Finalement, la proportion de glycémies pré-dialyse inférieure à 5.5mmol/l chez les patients diabétiques n'est que de 7.4%, ce qui semble être un facteur protecteur pour le développement d'hypoglycémie.

### *Pourcentage d'inadéquation des paramètres de dialyse chez les patients du Bugnon 17 – Tableau 6*

Revenons maintenant aux patients dialysés chroniquement au Bugnon 17. En comparant les situations hospitalières et ambulatoires, nous notons auparavant des différences significatives dans les pourcentages de prescription non atteinte, pour la prise de poids interdialytique supérieure à 4kg et dans le taux de pression diastolique pré-dialyse supérieur à 90mmHg. La différence dans le taux de prescription atteint entre les deux groupes s'explique en partie par les complications apparues. En effet, comme nous le verrons dans le prochain paragraphe, les taux de coagulation du circuit sanguin extracorporel et d'hypoglycémies relatives sont plus fréquents dans le groupe hospitalier. L'état clinique des patients a pu également jouer un rôle dans l'arrêt prématuré des sessions. Une fréquence plus importante de prise de poids de >4kg peut s'expliquer par la nécessité, à l'hôpital, de perfuser du volume intraveineux dans le cadre de l'administration de médicaments,

d'interventions radiologique ou chirurgicales. La constatation dans ce travail d'une pression diastolique pré-dialyse plus importante chez les patients en dialyse aiguë n'a pas trouvé d'explication claire.

### *Complications observées – Tableau 7*

Une étude prospective récente portant sur 3'818 sessions d'hémodialyses chroniques a montré une incidence d'hypotensions intradialytiques de 6.7%, valeur considérée comme faible (39). La définition d'une hypotension dans cette étude est celle de l'EBPG (40) : une baisse de la pression systolique de  $\geq 20$ mmHg associée à l'apparition de symptômes et une intervention infirmière. Chez nos patients hospitalisés, cette définition est remplie dans 4.1% des sessions, taux que nous pouvons considérer comme très faible, compte tenu du contexte. Par ailleurs, dans cette étude, le taux d'hypotension  $\geq 20$ mmHg sans symptômes était de 77.7% et avec symptômes mais sans intervention infirmière de 21.4%. Dans notre étude, on trouve respectivement des taux de 34.9% et 10.2% pour les mêmes critères. La définition de la KDOQI pour une hypotension est identique à celle de l'EBPG, à l'exception de la nécessité d'une intervention infirmière dans cette dernière. Dans notre étude, les critères d'une hypotension intradialytique sont remplies dans 10.2% des sessions selon la définition de la KDOQI. Le pourcentage faible d'hypotensions intra-dialytiques lors des sessions de dialyse hospitalières suggère une grande précaution des néphrologues qui ont prescrit des UF horaires limitées lors de ces sessions.

Dans notre cohorte hospitalière, on note un faible taux d'hypoglycémie vraie avec une prévalence de 1.5%. Dans les autres types de complications, les problèmes d'accès vasculaires arrivent en tête de liste avec une incidence de 9.5%. La coagulation du circuit sanguin extracorporel ou la nécessité d'examen en urgence sont peu prévalentes avec une apparition dans respectivement 2.7% et 0.6% des sessions.

Dans la comparaison des deux groupes, les résultats diffèrent pour le taux d'hypoglycémie relative et de coagulation du circuit. Les hypoglycémies relatives, que nous avons définies précédemment, apparaissent dans notre étude plus fréquemment à l'hôpital qu'en ambulatoire. Ce type d'hypoglycémie étant non définies par une valeur sanguine, il est difficile de vérifier la véracité de leur apparition. En effet, les symptômes apparus ainsi que leur disparition après intervention infirmière (administration d'une boisson sucrée, diminution de l'ultrafiltration) peuvent être liés à d'autres facteurs (notamment augmentation de la pression artérielle) qu'un trouble du métabolisme du glucose. Ces événements n'étant pas précisément caractérisés dans notre étude, d'autres travaux pour valider cette différence sont nécessaires. En ce qui concerne la coagulation du circuit, moins fréquente dans le groupe ambulatoire, les étiologies sont difficiles à extraire. Malgré un taux identique d'absence d'anticoagulation entre les deux groupes lors des sessions de dialyse, une condition provoquant une hospitalisation, par exemple une maladie inflammatoire, infectieuse ou tumorale, pourrait favoriser la coagulation.

Les divers éléments de réponses proposés dans cette sous-partie sont des hypothèses et des travaux supplémentaires évaluant spécifiquement ces sujets sont nécessaires.

### *Bilan général*

Si nous considérons les moyennes obtenues pour les sessions de dialyses hospitalières, le bilan est globalement positif, une majorité des cibles d'adéquation ayant été atteinte. Il y a cependant des exceptions notables, en particulier les marqueurs nutritionnels

(albuminémie, nPCR), qui se situent dans des valeurs nettement inférieures aux standards requis. L'importance de ces 2 paramètres réside notamment dans leur association avec la mortalité, mise en évidence dans de nombreuses études. En effet, déjà en 1993, Owen et al. démontraient sur la base de 13'473 patients dialysés une augmentation croissante de la mortalité pour une valeur d'albuminémie en-dessous de 40g/l. Par ailleurs, les auteurs démontraient que l'albuminémie est un prédicteur de la mortalité 21x plus puissant que l'URR chez les patients hémodialysés (41). D'autres études ont confirmé l'association entre une albuminémie basse et la mortalité (23). Il faut cependant rappeler que l'albuminémie peut être faussement abaissée lors de d'un phénomène inflammatoire (29). Un certain nombre de patients ayant été admis pour des maladies infectieuses, le taux d'albuminémie a pu être faussement abaissé. En ce qui concerne le nPCR, plusieurs études ont observé une augmentation de la mortalité en présence de valeurs basses de nPCR (31), dont notamment une étude rétrospective de 53'933 patients qui a démontré que la meilleure survie se situait chez les patients avec un nPCR dans un intervalle de 1.0 à 1.4 g/kg/j (42). Ces 2 paramètres seuls, bien qu'associés à la mortalité, ne suffisent pas pour poser un diagnostic de dénutrition protéino-calorique chez le patient dialysé, puisqu'un panel de critères est nécessaire pour confirmer ce diagnostic (43). Au CHUV, une équipe et un programme multidisciplinaire destinés à prévenir et traiter la dénutrition précocement chez les patients hémodialysés chroniquement s'occupent de limiter cette problématique (29). Des études évaluant précisément l'état nutritionnel des patients hémodialysés, notamment lors d'un séjour hospitalier, et l'efficacité de la prévention et du traitement dans ce contexte sont nécessaires pour mieux prendre en charge cet important facteur de risque pour la mortalité.

En évaluant ensuite le pourcentage de sessions présentant des résultats inadéquats, on remarque que malgré des moyennes générales satisfaisantes, un nombre significatif de sessions présentent des résultats inadéquats au sens des critères définis plus tôt comme « adéquat ». Bien que les formules d'adéquation de l'épuration de l'urée (URR, spKt/V, ...) respectent dans la grande majorité des cas les standards requis, d'autres aspects comme par exemple le temps de dialyse, l'ultrafiltration horaire moyenne par kilogramme, le contrôle de l'anémie et de la tension artérielle présentent dans une certaine proportion des inadéquations qui devraient être améliorées dans le cadre d'une prise en charge globale. Quels pourraient être les moyens de remédier à ces déficits ? Par exemple, une vérification des critères posant l'indication à une dialyse inférieure à 4h. De fait, près d'un tiers des patients recevaient une prescription en temps de 3h30. De même, prêter une attention particulière à la prise de poids interdialytique en limitant les apports liquidiens et en sel, permettraient probablement de diminuer le pourcentage de patients nécessitant une ultrafiltration trop rapide et présentant ainsi une ultrafiltration horaire par kg inadéquate. Par ailleurs, nous notions des inadéquations pour la pression artérielle. Une mesure appropriée de la pression artérielle, par exemple avec une méthode de type MAPA appliquée à l'hôpital, permettrait de suivre précisément les valeurs tensionnelles et de vérifier l'efficacité des mesures thérapeutiques.

Finalement, l'un des objectifs principaux de ce travail était d'évaluer l'adéquation de la dialyse hospitalière par rapport à celle ambulatoire. En comparant les moyennes d'adéquations des patients du Bugnon 17 dans les deux situations, on ne remarque pas de différence statistiquement significative dans une majorité des catégories évaluées. Il existe des différences pour le nPCR qui est supérieur de 0.13 g/kg/j ( $p=0.01$ ) et la pression

diastolique pré-dialyse qui est inférieure d'environ 3.5mmHg ( $p=0.03$ ) en milieu ambulatoire. Certaines valeurs de laboratoires diffèrent entre les deux groupes. Pour les statistiques d'inadéquation, on note des différences dans le pourcentage de prescriptions non-atteintes, de prise de poids entre les sessions et dans les valeurs de pression diastolique. Finalement, les complications diffèrent par le taux d'hypoglycémie relative et le taux de coagulation du système. Les hypothèses expliquant ces différences ont été développées plus haut. Au total, sous réserve d'une interprétation difficile des cibles, il semble exister une marge d'amélioration notable pour les objectifs à atteindre des patients dialysés hospitalisés.

### *Limitations du travail et perspectives de recherche*

Nous pourrions citer trois principales limitations à ce travail. La première concerne le petit nombre de participants et la seconde la courte durée d'observation de ceux-ci. En effet, il est difficile de tirer des conclusions définitives extrapolables à une population de patients hémodialysés hospitalisés sur la base de cet échantillon. Cependant, ce travail pilote donne un aperçu, sur une courte période, de l'adéquation globale de la dialyse dans un échantillon non sélectionné de patients chroniques venant à être hospitalisé. Par ailleurs, les caractéristiques cliniques de ces patients semblent similaires à une population de patients dialysés chroniques en Suisse romande (44). A partir de ce design, il serait intéressant, dans le cadre d'une grande étude prospective, d'évaluer l'adéquation de l'hémodialyse intra-hospitalière dans un échantillon de plusieurs centaines de patients, sur une plus longue période d'observation. En évaluant le lien entre certains paramètres cliniques et biologiques et la mortalité, il serait possible de créer de nouveaux paramètres d'adéquation de la dialyse, spécifiques aux patients hémodialysés chroniques hospitalisés. A l'heure actuelle, il n'existe en effet pas de *guidelines* destinées à ce sous-groupe de patients, malgré la forte incidence d'hospitalisation chez les patients dialysés chroniques. Cette constatation peut mettre en question l'utilisation dans ce travail de critères d'adéquation de la dialyse issus de données de patient hémodialysés en ambulatoire. Etant donnée l'absence d'autres sources, ce choix obligatoire s'est fait par défaut.

La troisième limitation est la grande variabilité des patients (manque de standardisation, stratification). De fait, les patients ne se présentant pas tous avec la même gravité clinique ou le même décours d'hospitalisation, nous avons observé des durées d'hospitalisations variables. Les patients hospitalisés pour une longue durée, potentiellement plus précaires sur le plan clinique, ont pu présenter des résultats moins adéquats que les patients hospitalisés plus brièvement. L'intégralité des dialyses du séjour hospitalier ayant été pris en compte, un biais à ce niveau a pu être introduit. En considérant l'ensemble des données, les différences s'équilibrent, mais certains patients pourraient peser davantage sur les diverses moyennes. Sur le même principe, les données de laboratoires n'ont pu être récoltées de façon homogène entre les patients. De fait, les prises de sang ont été adaptées selon la disponibilité des équipes infirmières et selon la durée du séjour hospitalier des patients. Ainsi, seule une partie des sessions hospitalières de dialyse ont pu être monitorées sur le plan biologique. Dans une étude de plus grande envergure, ces difficultés pourraient être adressées en classant les patients dans des sous-groupes identiques selon par exemple la durée de séjour hospitalier et le type de maladie rencontré (stratification). Une infirmière de recherche disponible pour le recrutement de patients, le suivi et la récolte de données (notamment biologiques) permettraient certainement une récolte standardisée et plus complète des données.

D'autre part, pour calculer certaines des formules d'adéquations, les poids avant et après dialyse ont été nécessaires. Lors du recrutement des participants à l'étude, il y a possiblement eu un biais de sélection en faveur de patients en meilleure santé, en faisant le choix de patient non alités et capables d'effectuer un transfert du lit à la balance.

Ces différents points évoqués ici limitent la portée de notre travail et la validité de nos résultats. Cependant, un aspect positif de notre *design* mérite d'être relevé et éventuellement retenu pour des études ultérieures : l'absence complète de connaissances par les médecins prescripteurs du service des participants à l'étude. De plus, les résultats de laboratoires et des formules d'adéquation de la dialyse ne leur ont pas été transmis. Ainsi, leur prescription de dialyse n'a pas pu être influencée par la connaissance des participants à l'étude et/ou de résultats de paramètres d'adéquations.

Une perspective que nous n'avons pas explorée et qui fait partie intégrante de l'adéquation de la dialyse dans son sens général est celle du patient. En effet, des aspects comme le bien-être psychique et physique ou la qualité de vie auraient pu être évalués et notamment l'influence d'hospitalisations répétées sur ceux-ci. Le traitement de dialyse étant déjà un traitement lourd à supporter tant moralement que physiquement, une hospitalisation subséquente pourrait encore ajouter du poids à ce fardeau. Après la fin de la récolte de données et lors du suivi post-étude, deux patients ont pris la décision d'arrêter le traitement rénal substitutif et sont décédées dans les jours suivants ce choix. Dans les 2 situations, cette décision a été prise dans les suites directes d'une hospitalisation ou à l'hôpital. De ce fait, il serait important d'évaluer l'effet des hospitalisations sur les patients d'un point de vue psychiatrique, ainsi que les moyens de limiter les effets collatéraux de celles-ci.

Abordons finalement le cas du « single-pool » Kt/V (spKt/V), un marqueur important d'adéquation retenu comme critère dans cette étude.

Même si de nombreuses études ont validé le lien entre le spKt/V et la mortalité (5) (6), l'utilisation « isolée » de cette formule comme marqueur d'adéquation est aujourd'hui sujette à controverse pour plusieurs raisons. En effet, le Kt/V urée se base sur la clairance de l'urée, une « toxine » urémique de bas poids moléculaire. Cette approche se fait au détriment de l'évaluation de la clairance d'autres classes de molécules, potentiellement toxique pour le patient, subissant une cinétique différente. De plus, cette formule calculée sur la base d'une seule session de dialyse ne donne pas d'information sur d'autres sessions, possiblement moins « adéquates ». Le spKt/V peut également surestimer la dose de dialyse délivrée chez les femmes et les patients dénutris et ne permet que de comparer des patients dialysés 3x/semaine (45) (14). Par ailleurs, le spKt/v ne renseigne pas sur d'autres paramètres importants d'une dialyse adéquate, tel le contrôle du phosphore ou du volume extracellulaire (46). Une autre limite importante dans l'utilisation de cette formule est le fait qu'une augmentation de la dose de dialyse, donc du spKt/V, au-delà des valeurs recommandées n'est pas corrélée à une augmentation de la survie (47). Ces différents éléments représentent quelques une des limites de cette formule.

Sur la base de ces limitations, de nombreuses modifications du « single-pool » Kt/V destinées à parer les défauts de cette formule sont apparues (eKt/V, StdKt/V), mais également d'autres mesures (le produit d'hémodialyse, le temps de dialyse hebdomadaire, etc...), représentant potentiellement plus fidèlement l'adéquation de la dialyse (48) (46) (14). Par ailleurs, le pronostic des patients dialysés chroniquement est influencé par la présence ou non d'une diurèse résiduelle (49). Celle-ci n'a pas été évalué dans le cadre de

notre étude. Des formules incluant ce paramètre pourrait améliorer le calcul de la dose de dialyse. De plus, la comparaison entre patients pourrait être affinée en classant ceux-ci selon leur degré de diurèse résiduelle.

Parmi cet ensemble de possibilités d'évaluer l'adéquation de la dialyse et malgré les inconvénients du  $spKt/v$ , cette formule reste une méthode recommandée. En effet, comme le note les dernières recommandations des KDOQI en 2015, la clairance de l'urée et des « petites molécules » n'est peut-être pas représentative de l'adéquation globale de la dialyse, mais est tout de même indispensable à la survie des patients, comme l'a illustré la prolongation de l'espérance de vie par l'hémodialyse à une époque où les filtres de dialyses n'étaient capables de filtrer que cette classe de molécule. Finalement, ces dernières recommandations concluent que le  $spKt/V$  reste la méthode la plus validée pour évaluer l'adéquation de la dialyse, notamment en raison de sa corrélation avec la survie des patients bien documentée.

A l'heure actuelle, le sujet reste donc débattu, un marqueur de l'adéquation de la dialyse facilement mesurable, économique et hautement corrélé à la morbi-mortalité n'existant pas. De ce fait, nous avons retenu dans ce travail une approche plus globale de l'adéquation de la dialyse, tenant compte d'autres éléments importants comme le contrôle de l'anémie, de l'état nutritionnel, du status volumique, sans se focaliser exclusivement sur les formules d'adéquation de l'épuration de l'urée.

## **Conclusion**

Ce travail a étudié l'adéquation de la dialyse dans un échantillon pilote de patients hémodialysés chroniques hospitalisés. Contrairement à notre hypothèse de départ, les résultats des principaux paramètres évalués sont globalement adéquats. Nous soulignerons d'emblée les limitations qu'impose l'extrapolation à des patients hospitalisés de nombreux paramètres d'adéquation qui ont été définis, à l'origine, pour une population ambulatoire de patients stables.

Une réserve toute particulière est mise sur l'interprétation des résultats de laboratoire (phosphorémie, urée pré-dialyse, albuminémie pré-dialyse) et sur les mesures de paramètres cliniques (prise de poids interdialytique), puisque des facteurs défavorables, temporaires ou non, peuvent interférer avec leur interprétation. Pour exemple, une phosphorémie normale peut posséder une valeur pronostique défavorable en devenant un indicateur de malnutrition. Plus important encore, les altérations (ou pseudo-amélioration) d'un grand nombre de ces paramètres biologiques au cours de l'hospitalisation ne saurait refléter la seule adéquation de l'hémodialyse, puisque ces paramètres sont modifiés avant tout par des événements médicaux incidents.

Nous constatons néanmoins que les résultats des formules d'adéquations évaluées, représentantes de la clairance des « petites molécules », atteignent voire dépassent dans une très large majorité des cas les valeurs recommandées. La durée moyenne des sessions hospitalières, globalement satisfaisante pour l'ensemble de la population, explique la plus grande partie de ce résultat. Néanmoins, d'autres aspects de l'adéquation de la dialyse pourraient être améliorés. En effet, un nombre significatif de patients ne remplissent pas les critères d'adéquation pour certains paramètres potentiellement modifiables par une adaptation de la prise en charge, comme le temps de dialyse ou l'UF horaire (indexée au poids corporel) maximale. D'autres paramètres montrent des écarts par rapport aux valeurs d'adéquation admises conventionnellement. Toutefois, ceux-ci sont probablement

difficilement modifiables car intrinsèques à la problématique médicale aiguë. Nous pourrions citer en exemple la pression artérielle ou encore les marqueurs nutritionnels (albuminémie, urée pré-dialyse, nPCR). Il semble ainsi que ces derniers paramètres doivent être considérés comme des marqueurs de la condition médicale et du pronostic du patient. Il serait inadéquat de leur donner la même signification que celle donnée à un patient stable en hémodialyse de maintenance. Par contre, il serait intéressant de vérifier l'association entre albuminémie et risque d'hospitalisation, en observant les taux plasmatiques d'albumine chez les patients avant leur hospitalisation en comparaison avec un groupe de patients non-hospitalisés. Améliorer les paramètres biologiques, marqueurs du statut nutritionnel, pourrait signifier une amélioration du pronostic. L'inertie biologique et la complexité des interactions (paramètres nutritionnels – inflammation – modification de la volémie, ...) donnent cependant à ces marqueurs traditionnellement « nutritionnels » des significations multiples, allant bien au-delà de la question nutritionnelle.

Dans un deuxième temps, nous comparons les résultats des patients dialysés au cours du séjour hospitalier aux résultats des mêmes patients mesurés lors des deux mois précédant l'hospitalisation. Pour la majorité des paramètres mesurés et calculés, nous n'avons pas observé de différence.

En conclusion, nous pouvons répondre ainsi à notre question de recherche : selon les recommandations actuelles pour les patients dialysés chroniques, l'adéquation de la dialyse à l'hôpital est en moyenne satisfaisante dans cet échantillon pilote de patients dialysés hospitalisés. Il existe néanmoins quelques différences entre les sessions effectuées en ambulatoire et à l'hôpital et une marge importante d'amélioration pour certains paramètres comme la gestion de l'UF pendant la session et le nPCR, par exemple. L'intérêt futur devrait se concentrer sur d'autres paramètres de l'adéquation de la dialyse que les formules habituelles basées sur la clairance de l'urée, dont les résultats sont, selon nos standards de dialyse actuels, rarement inadéquats. Ces résultats se basent sur notre seul centre et un faible collectif de patients. Des études supplémentaires sont nécessaires pour les confirmer et établir des standards de soin pour le patient dialysé hospitalisé.

## **Remerciements**

Je tiens à remercier en particulier les personnes suivantes :

- Le Prof. Teta, tuteur principal, à l'origine de ce projet de recherche, pour ces idées et son apport durant le travail
- Les Dr Kissling et Pruijm, co-tuteurs de ce travail, pour leurs suggestions, leurs remarques toujours pertinentes et leur disponibilité. Grâce à eux, j'ai pu progresser dans ma compréhension de l'hémodialyse et dans la façon de développer une étude, de la mener à son terme et d'en présenter les résultats.
- L'équipe infirmière de l'unité de dialyse aiguë du CHUV, pour son accueil, son aide dans la compréhension du fonctionnement du service et sa disponibilité pour effectuer des prélèvements dédiés à l'étude.

## **Références**

1. Schorn R, PechulaThut M, Bleisch J. Betreuung von Patienten mit einem Nierenersatzverfahren. Schweizerisches Medizin-Forum. 2014; 14(12): p. 246-251.
2. Schweizerischer Verband für Gemeinschaftsaufgaben der Krankenversicherung (SVK).

- Dialysestatistik über die Förderung der Heim- und Self Care Dialysen: Statusbericht 2012.
3. Uk Renal Association Guidelines: Haemodialysis. 2009.
  4. Mann H, Abbas S, Stiller S. Kt/V a measure for quality control of haemodialysis therapy: how valid is it? *Prilozi*. 2008 Dec; 29(2): p. 51-60.
  5. Lowrie E, Laird N, Parker T, Sargent J. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *New England Journal of Medicine*. 1981 Nov; 305(20): p. 1176-81.
  6. Gotch F, Sargent J. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney International*. 1985 Sep; 28(3): p. 526-534.
  7. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1993 Nov; 4(5): p. 1205-1213.
  8. Sehgal A, Dor A, Tsai A. Morbidity and Cost Implications of Inadequate Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001 June; 37(6): p. 1223-1231.
  9. Kanagasundaram NS. Hemodialysis Adequacy and the Hospitalized End-Stage Renal Disease Patient—Raising Awareness. *Seminars in Dialysis*. 2012 Sep; 25(5): p. 516-519.
  10. Obialo C, Hernandez B, Carter D. Delivered Dialysis Dose Is Suboptimal in Hospitalized Patients. *American Journal of Nephrology*. 1998; 18(6): p. 525-530.
  11. Ikizler T, Greene J, Yenicesu M, Schulman G, Wingard R, Hakim R. Nitrogen balance in hospitalized chronic hemodialysis patients. *Kidney International Supplements*. 1996 Dec; 57: p. 53-56.
  12. Levy J, Morgan J, Brown E. *Oxford Handbook of dialysis*. Oxford University Press. 2009.
  13. Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, Basci A, Canaud B, Fouque D, et al. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007 May; 22(suppl 2): p. ii5-21.
  14. Qunibi W, Henrich W. Prescribing and assessing adequate hemodialysis. *Uptodate*. Last update 2017 jan.
  15. K/DOQI Workgroup. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015 Nov; 66(5): p. 884-930.
  16. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005 Apr; 45(4 suppl 3): p. 1-153.
  17. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2005 May; 28(5): p. 1245-1249.
  18. KDIGO CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements*. 2009 Aug; 113: p. 1-130.
  19. Vascular access 2006 Work group. *Clinical Practice Guidelines for Vascular Access*. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006 Jul; 48(suppl 1): p. 176-247.
  20. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013 Jul; 382(9888): p. 260-272.
  21. Zhang A, Cheng L, Zhu N, Sun L, Wang T. Comparison of quality of life and causes of hospitalization between hemodialysis and peritoneal dialysis patients in China. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2007 Aug; 5(49).
  22. Arora P, Kausz A, Obrador G, Ruthazer R, Khan S, Jenuleson C, et al. Hospital Utilization among Chronic Dialysis Patients. *Journal of the American Society of*

- Nephrology. 2000 Apr; 11(4): p. 740-746.
23. Mailloux L, Henrich W. Patient survival and maintenance dialysis. UpToDate. last update: feb 2016.
  24. Saran R, Bragg-Gresham J, Levin N, Twardowski Z, Wizemann V, Saito A, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: Associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney International*. 2006 Apr; 69(7): p. 1222-1228.
  25. Flythe J, Kimmel S, Brunelli S. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney International*. 2011 Jan; 79(2): p. 250-257.
  26. Kalantar-Zadeh K, Regidor D, Kovesdy C, Van Wyck D, Bunnapradist S, Horwich T, et al. Fluid Retention Is Associated With Cardiovascular Mortality in Patients Undergoing Long-Term Hemodialysis. *Circulation*. 2009 Feb; 119(5): p. 671-679.
  27. Jadoul M, Thumma J, Fuller D, Tentori F, Li Y, Morgenstern H, et al. Modifiable Practices Associated with Sudden Death among Hemodialysis Patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012 May; 7(5): p. 765-774.
  28. Singh A, Fishbane S. The optimal hemoglobin in dialysis patients- a critical review. *Seminars in Dialysis*. 2008 Jan-Feb; 21(1): p. 1-6.
  29. Bullani R, Cheseaux M, Deléaval P, Halabi G, Blancheteau A, Roulet M, et al. Dénutrition en dialyse: vers la fin d'une fatalité. *Revue Médicale Suisse*. 2006 mars; 2(55).
  30. Kubrusly M, Oliveira C, Santos D, Mota R, Pereira M. Comparative analysis of pre- and post-dialysis albumin levels as indicators of nutritional and morbidity and mortality risk in hemodialysis patients. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2012 Mar; 34(1): p. 27-35.
  31. Qunibi W, Henrich W. Protein intake in maintenance hemodialysis patients. Uptodate. Last update: November 2016.
  32. Ok E, Asci G, Chazot C, Ozkahya M, Mees E. Controversies and problems of volume control and hypertension in haemodialysis. *Lancet*. 2016 jul; 388(10041): p. 285-293.
  33. Daugirdas J, Blake P, Ing T. *Handbook of dialysis*. Wolters Kluwer. 2014.
  34. Agarwal R. The controversies of diagnosing and treating hypertension among hemodialysis patients. *Seminars in Dialysis*. 2012 Jul; 25(4): p. 370-376.
  35. Jackson M, Holland M, Nicholas J, Lodwick R, Forster D, Macdonald I. Hemodialysis-induced hypoglycemia in diabetic patients. *Clinical nephrology*. 2000 Jul; 54(1): p. 30-34.
  36. Tentori F, Blayney M, Albert J, Gillespie B, Kerr P, Bommer J. Mortality Risk for Dialysis Patients With Different Levels of Serum Calcium, Phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American Journal of Kidney Diseases*. 2008 Sep; 52(3): p. 519-530.
  37. Singh A. The Target Hemoglobin Level in Patients on Dialysis. *Dialysis & Transplantation*. 2007; 36: p. 284-286.
  38. Brimble K, Clase C. Hemoglobin Variability in Dialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007; 18: p. 2218-2220.
  39. Kuipers J, Oosterhuis J, Krijnen W, Dasselaar J, Gaillard C, Westerhuis R, et al. Prevalence of intradialytic hypotension, clinical symptoms and nursing interventions--a three-months, prospective study of 3818 haemodialysis sessions. *BMC Nephrology*. 2016 Feb; 17(21).
  40. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, Canaud B, Haage P, Fouque D, et al. EBPG guideline on

- haemodynamic instability. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007 May; 22(suppl 2): p. 22-44.
41. Owen WJ, Lew N, Liu Y, Lowrie E, Lazarus J. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. 1993 Sep; 329(14): p. 1001-1006.
  42. Shinaberger C, Kilpatrick R, Regidor D, McAllister C, Greenland S, Kopple J, et al. Longitudinal associations between dietary protein intake and survival in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006 Jul; 48(1): p. 37-49.
  43. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney International*. 2008 Feb; 73(4): p. 391-398.
  44. Saudan P, Halabi G, Perneger T, Wasserfallen JB, Kossovsky M, Feldman H, et al. Variability in quality of care among dialysis units in western Switzerland. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005 May; 20(9): p. 1854-1863.
  45. Vanholder R, Glorieux G, Eloot S. Once upon a time in dialysis: the last days of Kt/V? *Kidney International*. 2015 Sep; 88(3): p. 460-465.
  46. Daugirdas J T. Kt/V (and especially its modifications) remains a useful measure of hemodialysis dose. *Kidney International*. 2015 Sep; 88(5): p. 466-473.
  47. Eknoyan G, Beck G, Cheung A, Daugirdas J, Greene T, Kusek J, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. 2002 Dec; 347(25): p. 2010-2019.
  48. Tattersall J. Do we need another Kt/V? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013 Aug; 28(8): p. 1963-1966.
  49. Bleyer A, Golper A. Incorporating residual kidney function into the dosing of intermittent hemodialysis. *UpToDate*. Last update: Jan 2016.
  50. Oliver M, Woo K. Overview of chronic hemodialysis vascular access. *UpToDate*. last update: aug 2015.
  51. Kovesdy C, Regidor D, Mehrotra R, Jing J, McAllister C, Greenland S, et al. Serum and Dialysate Potassium Concentrations and Survival in Hemodialysis Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007 Sep; 2(5): p. 999-1007.
  52. Berkoben M, Quarles D. Treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *UpToDate*. Last update: may 2016.
  53. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003 Oct; 42(4): p. 1-201.
  54. Noordzij M, Korevaar J, Bos W, Boeschoten E, Dekker F, Bossuyt P, et al. Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk: peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006 sep; 21(9): p. 2513-2520.
  55. Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013 Jun; 28(6): p. 1346-1359.
  56. Berns J. Treatment of anemia in hemodialysis patients. *UpToDate*. last update: aug 2016.
  57. Klinger A, Foley R, Goldfarb D, Goldstein S, Johansen K, Singh A, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD.

- American Journal of Kidney Diseases. 2013 Nov; 62(5): p. 849-859.
58. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. 2005 Apr; 45(4): p. 1-153.
  59. Saudan P, Kossovsky M, Halabi G, Martin P, Perneger T. Quality of care and survival of haemodialysed patients in western Switzerland. Nephrology Dialysis Transplantation. 2008 Jun; 23(6): p. 1975-1981.
  60. Turner N, Goldsmith D, Winearls C, Lamiere N, Himmelfarb J, Remuzzi G. Oxford textbook of clinical nephrology. Oxford University Press. 4th edition. December 22, 2015.