



**Université de Picardie Jules Verne  
Faculté de Médecine d'Amiens**

**Année 2016**

**N° 2016-104**

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
Spécialité : Néphrologie**

**IMPACT DU CHANGEMENT DE TECHNIQUE D'ÉPURATION EXTRA-RÉNALE,  
DE L'HEMODIALYSE A L'HEMODIAFILTRATION, SUR L'ANÉMIE ET SA  
PRISE EN CHARGE CHEZ LES PATIENTS HEMODIALYSÉS CHRONIQUES :  
EXPERIENCE AMIÉNOISE**

**JUSTINE FAUCHER**

**Date de soutenance : 19 Septembre 2016**

**Jury**

**Le Président et Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN**

**Les Membres du jury : Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU**

**Monsieur le Professeur Antoine GALMICHE**

**Monsieur le Professeur Julien MAIZEL**

**Monsieur le Docteur Najeh EL ESPER**

## REMERCIEMENTS

### **Président du Jury :**

**À Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN,**

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier*

*(Néphrologie)*

*Doyen, Directeur de l'Unité de Formation et de Recherche de Médecine d'AMIENS*

*Chef du service de Néphrologie, médecine interne, dialyse, transplantation et réanimation médicale*

*Chef du Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie" (D.R.I.M.E)*

Qui me fait l'honneur d'avoir été le Directeur de mon mémoire et maintenant le Directeur et le Président de mon jury de thèse. Je vous remercie pour le tout le temps que vous m'avez accordé et pour votre soutien tout au long de mon internat.

**Membres du Jury :**

**À Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU,**

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier*

*(Hématologie, transfusion)*

*Chef du service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire*

*Chef du Pôle « Oncopôle »*

**À Monsieur le Professeur Professeur Antoine GALMICHE,**

*Professeur des Universités - Praticien Hospitalier*

*Centre de biologie humaine - Biologie spécialisée*

**À Monsieur le Professeur Professeur Julien MAIZEL,**

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier*

*(Réanimation, médecine d'urgence)*

Qui me font l'honneur de siéger à mon jury de thèse. Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Veuillez recevoir toute ma gratitude. Je remercie Monsieur le Professeur GALMICHE et l'équipe de biochimie de m'avoir permis d'accomplir ce travail.

**À Monsieur le Docteur Najeh EL ESPER,**

*Praticien Hospitalier*

*(Néphrologie)*

Qui me fait l'honneur de faire également parti de mon jury de thèse. Merci pour ton soutien, pour tes litres de cafés que tu m'as offert et qui m'ont permis de tenir, et surtout pour tes conseils toujours précieux (« Toujours rester zen »).

## Mes proches

À **Brice**, mon amour, les mots vont me manquer pour exprimer tout ce que je pense de toi et ce que je veux te dire... Tu m'as soutenu plus que quiconque tout au long de ce long parcours, tu m'as suivi dans le « Nord », tu as toujours eu confiance en moi. Un jour tu m'as dit « Justine tu seras néphrologue, tu es faite pour ça ». Et voilà amour c'est fait ! Grâce à toi... Je t'aime plus que tout. (P.S. : j'attends ma bague... !!!)

À **ma mère**, ma maman, malgré tous les moments difficiles de ces dernières années, tu as été toujours présente. Je suis impressionnée par ton courage et ta force. J'ai eu très peur, je ne te l'ai jamais dit... Mais on peut dire que c'est du passé maintenant ! Je t'aime.

À **mon père**, je suis fière et contente de voir ton bonheur. Même si on ne se voit pas beaucoup, je pense très fort à toi et je sais que la réciproque est vraie. Je t'aime.

À **ma grande sœur**, Aurore et à ses deux trésors. J'espère pouvoir profiter de vous un peu plus souvent maintenant et pouvoir remplir mon rôle de marraine pleinement ! Je vous aime.

À **ma belle famille**, Annie, Joseph, Sylvie, Alexia et Anthony, qui m'ont accueilli au sein de leur famille que je considère comme la mienne maintenant et qui à l'heure où j'écris ces mots va bientôt s'agrandir pour accueillir une petite puce qui sera peut-être là à la soutenance...

À **Maryam**, ma deuxième maman, on peut dire que cette année n'a pas été simple pour toutes les deux ! Mais je n'aurais pas tenu aussi bien si tu n'avais pas été là... Notre amitié a été très rapide mais ça ne pouvait pas en être autrement... Merci pour tout ma louloute ! Je ne peux pas finir sans te redire le conseil primordial pour toi : « Prends du MagnéB6 ! »

À **Sophie**, ma Soso, ma presque colocataire de P2, on peut dire qu'on en a fait toutes les deux. Je me souviens de (presque) tout ! Tu me manques souvent (et nos soirées sushi aussi) !

À **Lucie**, ma lulu, toi aussi tu étais là tout au long de ces années, tu m'as beaucoup soutenu. J'espère te revoir très vite, peut-être pour fêter ta pendaison de crémaillère !

À **Aurore**, tu m'impressionnes beaucoup. Mariée et maman, je suis très heureuse de voir ton bonheur. Tu le mérites !

À **Florine**, à chaque fois que je pense à toi je me souviens de nos soirées piscine, papottage, et de ta fameuse vidéo (« shimi ! »), et je rigole toute seule !

À **la team des fwères, Patou** (tu n'as pas intérêt à faire une patou ce soir !), **Gillou** (j'ai une pensée pour ton voisin qui a dû murer sa fenêtre je pense !), **Saïmon** (le nouveau cuistot ! abandonne ta K...), **Lionel** (je te souhaite pleins de bonnes choses pour votre séjour.), **Seb** le chinois (alias « guide michelin »), **Fati** (la sœur des fwères), merci à vous tous pour tous vos messages de soutien, notamment cet été...

## **L'équipe de néphrologie**

**À Mesdames et Messieurs les Docteurs Rafah MAKDASSI, Claire PRESNE, Maité JAUREGUY, Caroline LECAQUE, Pierre-François WESTEEL et Hakim MAZOUZ,**

Qui m'ont fait l'honneur de partager leurs connaissances et leurs expériences, et ainsi de façonner le futur docteur que je vais devenir.

**À Mesdames les Docteurs Coralie POULAIN, Xiaoli XU, Eléonore DESERT et Morgane WETZSTEIN,**

Mes supers chefs de cliniques, je vous remercie pour tout votre soutien, votre amitié, vos conseils et vos enseignements de qualité.

**À mes co-internes de néphrologie, Alexis** (mon co-interne promo 2012 ! « Comment ça tu vas devenir papa et tu nous le dit pas ! », cachotier ! Je te souhaite pleins de bonnes choses dans ta nouvelle vie !), **Gauthier** (alias « le chat noir de la transplant »), **Pauline** (notre nounou du mémoire), **Hélène** (la future experte en dialyse et notamment sans antico, merci pour ton aide de ces 3 derniers mois !), **Ophélie** (la réanimatrice), **Mathilde** (la maman des chatons enfin surtout du sien !), **Rémy** (« filtre Rémy !!! »). Merci à vous, c'est à votre tour maintenant ! Bon courage !

**À mes co-internes (et oui encore !), Anne** (également future réanimatrice de talent, merci pour ton soutien ma louloute), **Juliette** (ma juju, à quand notre pause-café-muffin-closer ?), **Myriam** (j'ai d'autres livres à te prêter si tu veux !).

**Aux secrétaires, Pam, Perrine, Stéphanie, Sabine, Nathalie,**

**À l'équipe de soins intensifs, Seb, Eline, Amandine, Lauriane, Céline, Ophélie, Betty, Justine, Carole, Lydie, Dédé, Sylvie, Aurore.** Merci à vous tous pour ce semestre (et d'avoir supporté toutes nos poses de KT ! Seb tu dois connaître par cœur les références maintenant !)

**À l'équipe de dialyse,** ça va être difficile de tous vous citer tellement vous êtes nombreux mais j'ai une grosse pensée pour vous, particulièrement pour m'avoir aidé dans l'élaboration de cette thèse. Merci à vous.

**À l'équipe de néphrologie et d'hôpital de jour**, avec une pensée toute particulière pour Sylvie. Tu vas terriblement nous manquer !

**À l'équipe de réanimation médicale, Pr Slama, Loay, François, Dimitri, Gaëlle, aux infirmier(e)s et aides soignant(e)s.** Merci beaucoup pour tout ce que vous m'avez appris. Ce fut un super semestre.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>9</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>10</b>
<b>LISTE DES ABBREVIATIONS .....</b>	<b>11</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b>II. MATÉRIELS ET MÉTHODE.....</b>	<b>14</b>
<i>Patients.....</i>	14
<i>Procédures et mesures .....</i>	14
<i>Stratégie thérapeutique de prise en charge de l'anémie.....</i>	15
<i>Critères principaux de jugement.....</i>	16
<i>Analyses statistiques.....</i>	16
<b>III. RESULTATS.....</b>	<b>17</b>
<i>Caractéristiques des patients .....</i>	17
<i>Evolution du taux d'hémoglobine, des doses d'ASE et de fer intraveineux.....</i>	18
<i>Evolution des marqueurs de l'homéostasie du fer .....</i>	21
<i>Evolution des marqueurs de l'inflammation .....</i>	24
<i>Evolution et prise en charge des carences en vitamine B12 et folates .....</i>	26
<i>Evolution des marqueurs de qualité de dialyse.....</i>	26
<b>IV. DISCUSSION .....</b>	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>33</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>38</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

### LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Caractéristiques démographiques des patients .....	18
<b>Tableau 2</b> : Evolution du taux d'hémoglobine, hématokrite et réticulocytes .....	19
<b>Tableau 3</b> : Evolution des marqueurs de l'homéostasie du fer .....	22
<b>Tableau 4</b> : Evolution des marqueurs de l'inflammation .....	25
<b>Tableau 5</b> : Evolution des taux sériques et suppléments en vitamine B12 et folates .....	26
<b>Tableau 6</b> : Evolution des paramètres de dialyse .....	27

### LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Design de l'étude.....	15
<b>Figure 2</b> : Flow chart.....	17
<b>Figure 3</b> : Variation des taux d'hémoglobine (a), hématokrite (b), réticulocytes (c), et globules rouges (d).....	20
<b>Figure 4</b> : Variation des doses d'ASE (a), de fer intraveineux (b) et de l'Index de Résistance aux ASE (c).....	21
<b>Figure 5</b> : Variation des taux de fer sérique (a), transferrine sérique (b), ferritinémie (c) et coefficient de saturation de la transferrine (d) .....	23
<b>Figure 6</b> : Variation du taux plasmatique d'hépcidine-25 .....	24
<b>Figure 7</b> : Variation des marqueurs de l'inflammation : CRP (a), Procalcitonine (b) et $\alpha$ -globulines (c) .....	25
<b>Figure 8</b> : Variation des marqueurs de qualité de dialyse : Kt/V (a), taux sérique de $\beta$ 2-microglobuline (b) .....	27

## **LISTE DES ABBREVIATIONS**

<b>ASE :</b>	Agent Stimulant l'Erythropoïèse
<b>CRP :</b>	C-reactive protéine
<b>CST :</b>	Coefficient de saturation de la transferrine
<b>EPO :</b>	Erythropoïétine
<b>HD :</b>	Hémodialyse
<b>HDF :</b>	Hémodiafiltration
<b>HTA :</b>	Hypertension artérielle
<b>IMC :</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>IQR :</b>	Interquartile range
<b>KDIGO :</b>	Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>OL-HDF :</b>	Hémodiafiltration On-Line
<b>PCT :</b>	Procalcitonine
<b>R.E.I.N :</b>	Registre Epidémiologique et Information en Néphrologie
<b>SD :</b>	Standard Deviation

## I. INTRODUCTION

La maladie rénale chronique est devenue un enjeu de santé publique en France, liée notamment au vieillissement de la population. En 2014, le Registre Epidémiologique et Information en Néphrologie (REIN) enregistre une augmentation du nombre de patients présentant une insuffisance rénale chronique stade V bénéficiant d'une épuration extra-rénale. En effet, entre 2010 et 2014, le nombre total de patients dialysés a augmenté de 15%. Ainsi en 2014, 10 799 patients ont commencé un traitement de suppléance, soit une incidence globale de 163 patients dialysés par million d'habitants. Au total, la prévalence nationale brute du nombre de patients dialysés était de 668 par million d'habitants, ce qui correspond à un effectif de 44 419 patients dialysés prévalents. Parmi eux, 93,5% des patients étaient traités par hémodialyse intermittente qui regroupe principalement deux techniques : l'hémodialyse conventionnelle (HD) et l'hémodiafiltration on-line (OL-HDF). L'HD est basée sur la technique de diffusion qui consiste au transfert des petites molécules par gradient de concentration à travers une membrane semi-perméable. L'OL-HDF est basée à la fois sur la technique de diffusion mais également sur la technique de convection qui permet le transfert des petites et des moyennes molécules par gradient de pression à travers une membrane. L'OL-HDF dont l'utilisation est en augmentation est utilisée chez 28% des patients <sup>1</sup>.

L'anémie est une des principales complications de la maladie rénale chronique. Plusieurs études ont montré une association entre l'anémie et le risque de maladies cardio-vasculaires et de mortalité toutes causes confondues chez les patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés <sup>2</sup>. Chez ces patients, l'anémie est multifactorielle, liée notamment à la baisse de production rénale de l'érythropoïétine (EPO) <sup>3</sup> mais également liée au stress oxydatif, à l'inflammation, à une résistance à l'action de l'EPO et à un déséquilibre dans l'homéostasie du fer <sup>4</sup>.

Découvert en 2001, l'hepcidine a récemment été identifiée comme un des principaux régulateurs du métabolisme ferrique <sup>5,6</sup>. Il s'agit d'un petit peptide de 2,7 kDa, produit par le foie et excrété dans les urines. Sa forme bioactive, l'hepcidine-25, en induisant la dégradation de la ferroportine, empêche l'absorption du fer par les entérocytes duodénaux ainsi que sa libération par le système réticulo-endothélial. Il en découle une diminution de la disponibilité plasmatique du fer ne pouvant pas être utilisé pour l'érythropoïèse, mais également une accumulation ferrique dans le système réticulo-endothélial, responsable d'une augmentation du stress oxydatif <sup>7</sup>. En cas d'insuffisance rénale, le taux d'hepcidine augmente ce qui en fait un de ses principaux régulateurs positifs avec l'inflammation et le fer <sup>8,9,10,11</sup>. L'insuffisance rénale chronique, par le biais de l'hepcidine, entraîne ainsi un état de résistance au fer mais

également un état de résistance aux agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) comme le suggère l'étude REDERT<sup>12</sup>.

Afin d'améliorer la survie des patients dialysés chroniques et de diminuer les complications liées à l'insuffisance rénale chronique, les techniques d'épurations extra-rénales ont évolué depuis ces vingt dernières années avec l'émergence de matériaux de plus grande biocompatibilité, un dialysat de meilleure qualité et des membranes à haut-flux. Cependant, l'utilisation des membranes à haut-flux et l'augmentation de la dose de dialyse n'ont pas permis de démontrer une diminution de la mortalité chez les patients bénéficiant de la technique d'hémodialyse conventionnelle<sup>13</sup>. En 2013, l'étude ESHOL, essai multicentrique, randomisé, incluant 906 patients hémodialysés chroniques, comparait les techniques d'hémodialyse conventionnelle à l'hémodiafiltration on-line post-dilution. Les résultats de l'étude ESHOL ont conclu à une diminution du risque de mortalité toute cause confondue de 30% (HR=0,70 ; [0,53-0,92] Ic 95%,  $p = 0,01$ ) chez les patients randomisés dans le groupe OL-HDF, comparé à ceux traités par HD, et une diminution de la mortalité cardio-vasculaire de 33% (HR=0,67, [0,44-1,02] Ic 95%,  $p = 0,06$ )<sup>14</sup>. D'autres études ont montré une diminution des taux plasmatiques de molécules pro-inflammatoires et une réduction du stress oxydatif chez les patients dialysés par méthode d'OL-HDF comparée à l'HD conventionnelle<sup>15,16</sup>.

L'OL-HDF, en augmentant la clairance des toxines urémiques de petits poids moléculaires, dont l'hepcidine, et des moyennes molécules, ainsi qu'en diminuant l'inflammation et le stress oxydatif, devrait donc théoriquement améliorer l'anémie des patients dialysés. Cependant, peu d'études ont été réalisées comparant l'OL-HDF à l'HD sur le contrôle de l'anémie chez les patients dialysés chroniques, et encore moins d'études sur l'évolution du taux d'hepcidine plasmatique entre les deux techniques. Par ailleurs, les données disponibles sont discordantes<sup>17-20</sup>.

**L'objectif principal de notre étude était donc d'évaluer l'impact du changement de technique d'épuration extra-rénale, de l'hémodialyse à l'hémodiafiltration on-line, sur l'anémie et sa prise en charge chez les patients hémodialysés chroniques au sein de notre centre.**

## II. MATERIELS ET METHODE

### *Patients*

Ont été inclus tous les patients adultes, hémodialysés chroniques depuis plus de 3 mois, au sein de l'Unité d'hémodialyse du service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens (centre lourd), qui ont bénéficié d'un changement de technique d'épuration extra-rénale de l'hémodialyse conventionnelle à l'hémodiafiltration on-line post-dilution au mois d'avril 2015. Les patients ont été suivis de manière prospective pendant 12 mois.

### *Procédures et mesures*

Les séances de dialyse ont été réalisées pour tous les patients via les machines d'épuration extra-rénale de type 5008 et 5008 CORDIAX (Fresinus Medical Care<sup>®</sup>, Allemagne), que ce soit pour la technique d'HD puis pour la technique d'OL-HDF post-dilution.

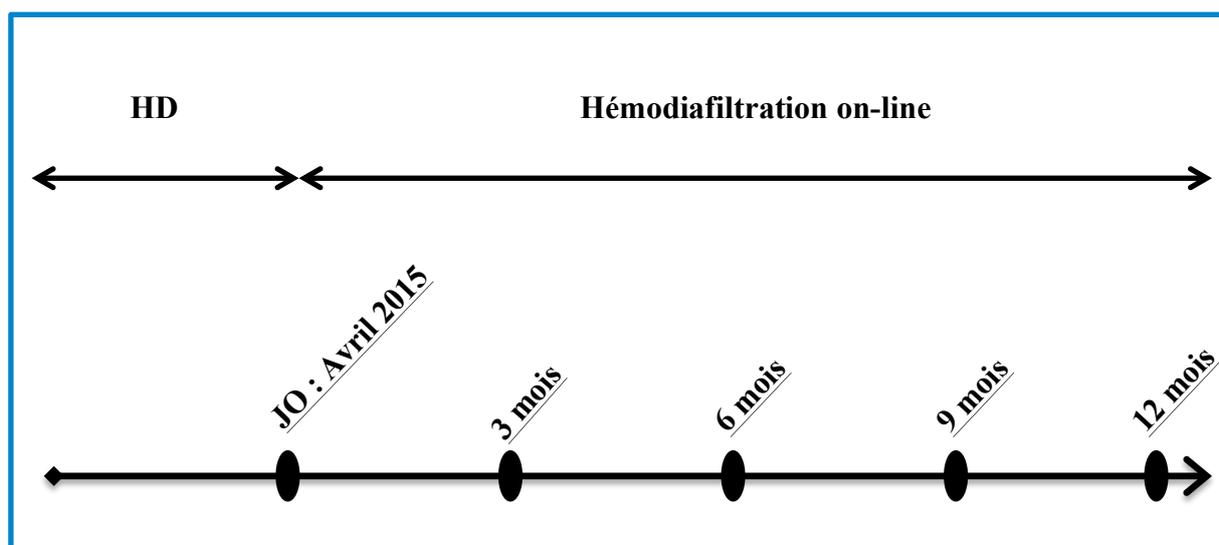
Les caractéristiques initiales des patients recueillis comprennent l'âge, le sexe, la taille, le poids avec calcul de l'indice de masse corporelle (IMC), la néphropathie initiale, le temps depuis la mise en dialyse, le type d'abord vasculaire (fistule artério-veineuse ou cathéter de longue durée), les antécédents de diabète, d'hypertension artérielle (HTA), de cancer et de maladies hépatiques.

Les prélèvements biologiques ont été réalisés au branchement, en milieu de semaine, à distance des éventuelles suppléments en fer, en vitamine B12 ou en folates. Les prélèvements ont été réalisés lors de la technique d'HD puis tous les 3 mois après le changement de technique par l'OL-HDF post-dilution (**figure 1**). Les dosages plasmatiques de fer, ferritine, transferrine, coefficient de saturation de la transferrine (CST), la capacité totale de fixation du fer, le récepteur soluble de la transferrine, les dosages de vitamine B12 et des folates ont été analysés. Ont été également mesurés l'hémoglobine, les plaquettes, les leucocytes avec réalisation d'une formule, le dosage de la  $\beta$ 2-microglobuline, le sodium, le potassium, le chlore, les protides, le calcium, le phosphore, l'acide urique, la créatinine, l'urée, la C-reactive protéine (CRP), la procalcitonine (PCT), l'albumine et la pré-albumine. Un bilan hépatique comprenant les transaminases, les gamma-GT et phosphatases alcalines a été réalisé, ainsi qu'un bilan lipidique complet (cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, triglycérides) et une électrophorèse des protéines sériques. Enfin, les dosages plasmatiques quantitatifs de l'hépcidine-25 ont été prélevés au branchement des patients et réalisés à l'aide de kit ELISA (DRG Diagnostics<sup>®</sup>).

Les données de toutes les séances d'HD des 3 derniers mois ainsi que les données des séances de dialyse par technique d'OL-HDF post-dilution pendant les 3 mois avant la réalisation de chaque prélèvements sanguins ont été recueillis et comprenaient le temps de dialyse, le poids, le débit sanguin, le débit dialysat, le Kt/V, le volume de sang traité, le volume de substitution concernant les séances en OL-HDF.

Les traitements par ASE (type et dose), fer intraveineux, vitamine B12 et folinate de calcium intraveineux ont été recueillis tout au long de l'étude. Au sein de notre centre, trois ASE sont utilisés : le Darbépoétine alpha (ARANESP<sup>®</sup>), le Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta (MIRCERA<sup>®</sup>) et l'Epoétine bêta (NEORECORMON<sup>®</sup>). Afin d'obtenir une homogénéité des données, les doses de Darbépoétine alpha et de Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta ont été convertis en Epoétine bêta en utilisant les facteurs de conversion décrit dans la littérature (1 µg/semaine de darbépoétine alpha = 200 UI/semaine d'époétine bêta ; 1 µg/mois de Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta = 225 UI/semaine d'époétine bêta) <sup>21,22</sup>. Pour évaluer l'effet-dose du traitement par ASE, nous avons estimé l'index de résistance aux ASE (IRE), marqueur décrit dans les études précédentes et calculé par la dose d'ASE hebdomadaire (UI/semaine) ajusté au poids corporel (kg), divisé par le taux d'hémoglobine (g/dL) <sup>23-25</sup>.

**Figure 1 : Design de l'étude**



*HD : hémodialyse conventionnelle*

#### *Stratégie thérapeutique de prise en charge de l'anémie*

La prise en charge de l'anémie de tous les patients était guidée par les recommandations internationales des *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) et les recommandations européennes de 2013 <sup>26,27</sup>. La cible du taux d'hémoglobine était entre

10 et 11,5 g/dL. Afin d'obtenir les cibles souhaitées, un traitement par fer intraveineux devait être instauré ou maintenu en première intention si le CST était  $< 25\%$  et la ferritinémie  $< 300$  ng/mL. Le traitement par fer intraveineux devait être suspendu si le CST devenait  $\geq 30\%$  et la ferritinémie  $\geq 500$  ng/mL. Un traitement par ASE devait être introduit ou augmenté en seconde intention pour permettre d'obtenir les objectifs cibles de l'hémoglobine. Une carence en vitamine B12 et en folate devait être corrigée par supplémentation intraveineuse en fin de séance de dialyse.

#### *Critères principaux de jugement*

Afin d'évaluer l'impact du changement de technique d'épuration extra-rénale de l'HD à l'OL-HDF sur l'anémie et sa prise en charge, nous avons choisis comme critères principaux de jugement l'évolution des doses d'ASE et de fer intraveineux reçus par les patients lorsqu'ils bénéficiaient de la technique d'HD puis de l'OL-HDF.

Les critères secondaires de jugement de notre étude comprenaient l'évolution entre les deux techniques de dialyse, des marqueurs de l'homéostasie du fer comprenant le fer sérique, l'hepcidine, la ferritine et le coefficient de saturation de la transferrine, l'évolution de l'IRE, les variations des marqueurs de l'inflammation (CRP, PCT,  $\alpha 2$ -globulines), des marqueurs de qualité de dialyse (Kt/V,  $\beta 2$ -microglobuline), et l'évolution des taux sériques et des doses intraveineuses de vitamine B12 et folates.

#### *Analyses statistiques*

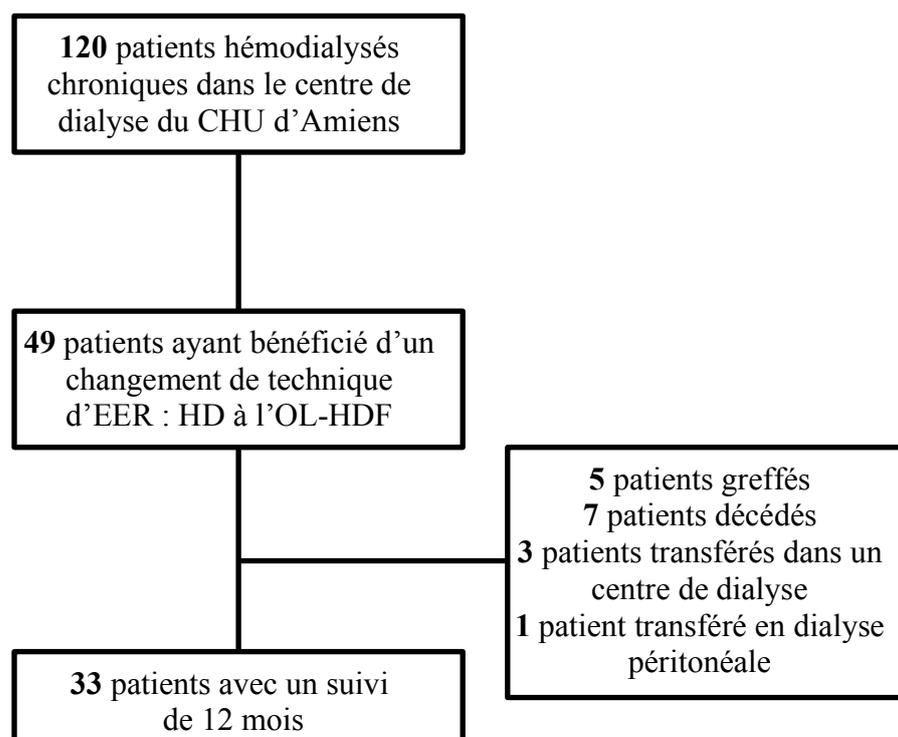
Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, version 21.0, SPSS Inc, Chicago, III, USA). Après avoir testé la normalité de nos variables quantitatives par le test de Shapiro-Wilk, les variables suivant la normalité ont été comparées en utilisant le test paramétrique de Student *t* pour échantillons appariés. Les variables ne suivant pas la loi normale ont été comparées en utilisant le test non paramétrique de Wilcoxon. Une valeur *p* inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative pour l'ensemble des tests. Les variables quantitatives suivant la loi normale ont été exprimées en moyenne associées à leur écart-type (*SD* : *standard deviation*), tandis que les variables ne suivant pas la loi normale ont été exprimées en médiane associées à leur écart interquartile (*IQR* : *Interquartile range*).

### III. RESULTATS

#### *Caractéristiques des patients*

Quarante-neuf patients ont bénéficié d'un changement de technique d'épuration extrarénale de l'HD à l'OL-HDF au sein du CHU d'Amiens. Trente-trois patients ont eu un suivi complet jusqu'à un an après le changement de technique (**Figure 2**).

**Figure 2 : Flow chart**



*HD : hémodialyse conventionnelle, OL-HDF : hémofiltration on-line*

Il s'agissait majoritairement d'homme (57,6%), âgés en moyenne de 65 ans ( $\pm$  14) et dialysés en médiane depuis 33 mois. Vingt-cinq patients (75,8%) étaient dialysés à l'aide d'une fistule artério-veineuse. Les néphropathies initiales principales étaient la néphropathie diabétique (33%), la néphroangiosclérose (24,2%) et les néphrites interstitielles chroniques (18,2%). Deux patients (6,1%) présentaient un cancer actif et quatre (12,1%) souffraient d'une maladie hépatique (**tableau 1**).

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients**

<b>Caractéristiques Démographiques</b>	
Nombre de patients, n	33
Sexe, n (%)	
Homme	19 (57.6)
Femme	14 (42.4)
Âge, a - moy $\pm$ SD	65 $\pm$ 14
Durée depuis la mise en dialyse, mois – med (IQR)	33 (43)
Diabète, n (%)	16 (48.5)
Hypertension artérielle, n (%)	26 (78.8)
Hépatopathies, n (%)	4 (12.1)
Cancer actif, n (%)	2 (6.1)
IMC, kg/m <sup>2</sup> – moy $\pm$ SD	28.6 $\pm$ 7.7
Néphropathie initiale, n (%)	
Diabétique	11 (33.3)
Néphroangiosclérose	8 (24.2)
Interstitielle chronique	6 (18.2)
Indéterminée	2 (6.1)
Néphropathie à IgA	2 (6.1)
Polykystose Hépato-rénale	1 (3.0)
Glomérulopathie	1 (3.0)
Autres	2 (6.1)
Abord vasculaire, n (%)	
Cathéter central	8 (24.2)
Fistule artério-veineuse	25 (75.8)
Temps de dialyse, min/semaine – med (IQR)	720 (0)

*moy : moyenne, a : années, SD : Standard Deviation, IQR : interquartile range, IMC : Indice Masse Corporelle*

#### *Evolution du taux d'hémoglobine, des doses d'ASE et de fer intraveineux*

Les taux moyens d'hémoglobine étaient chronologiquement de 10,8, 10,8, 10,7, 11,2 et 10,6 g/dL (**tableau 2**) et respectaient les cibles des recommandations. Il n'existait pas de différence significative sur le taux d'hémoglobine entre la technique d'hémodialyse et la technique d'hémodiafiltration (**figure 3a**). Cependant, le taux d'hématocrite était en moyenne plus élevé à 6 mois de l'OL-HDF comparativement à l'HD (36,7  $\pm$  5,0 vs. 32,9  $\pm$  3,5 ;  $p = 0,042$  ; **tableau 2** ; **figure 3b**).

Les doses d'ASE-équivalent epoetin béta étaient en médiane de 11 250 UI/semaine lors des séances d'HD, puis ont augmenté de manière significative lors des 3 premiers mois d'OL-HDF à 16 705 UI/semaine pour diminuer par la suite et revenir à 11 250 UI/semaine à 1 an du changement de technique (**tableau 2, figure 4a**). Il n'existait pas de différence significative sur les doses de fer intraveineux reçus par les patients (**tableau 2, figure 4c**).

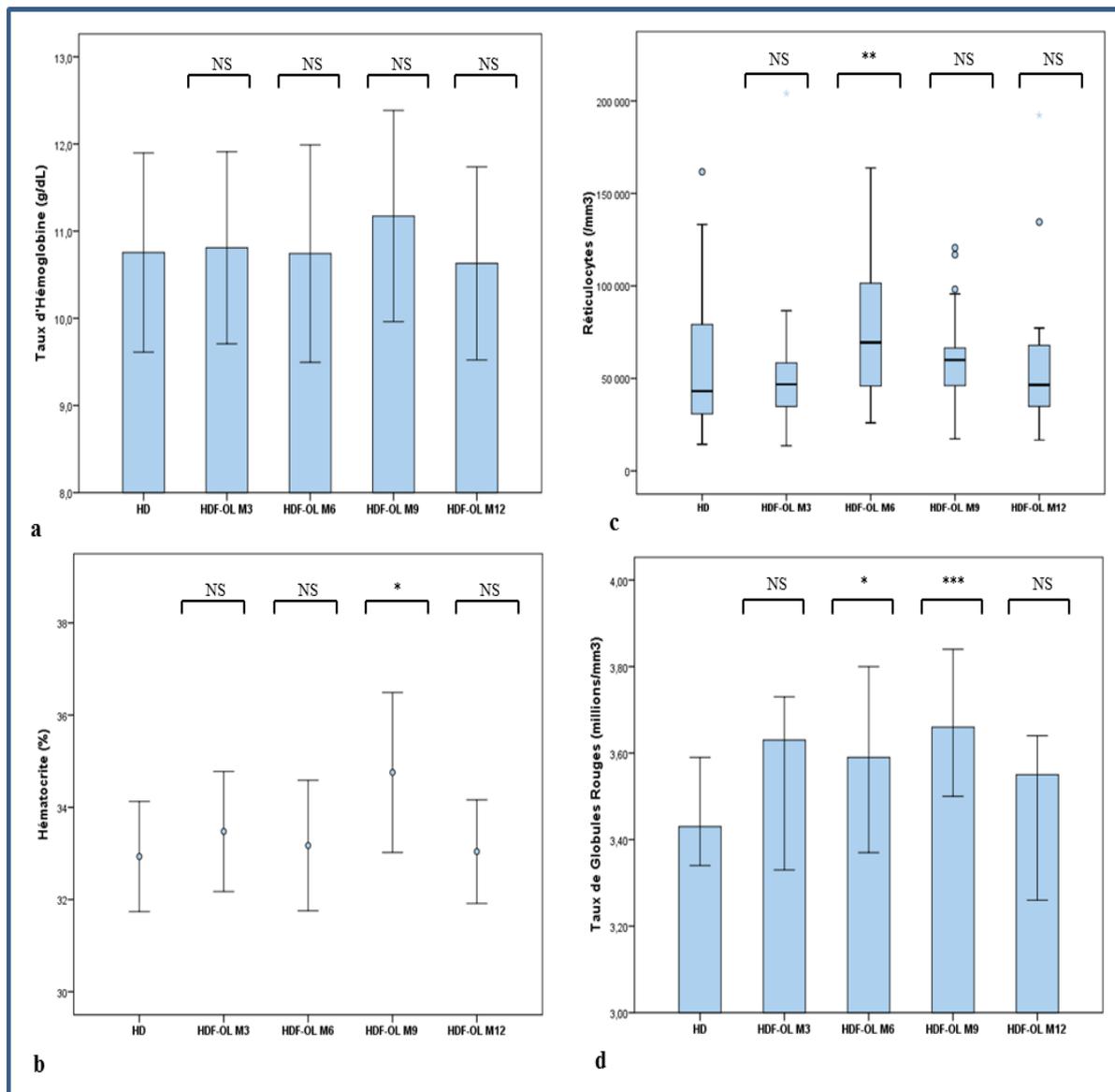
En réponse à l'augmentation des doses d'ASE à 3 mois, les taux de réticulocytes, de globules rouges ont augmenté de manière significative à 6 et 9 mois (**tableau 2, figure 3c et 3d**).

**Tableau 2 : Evolution du taux d'hémoglobine, hématocrite et réticulocytes**

	HD	Hémodiafiltration on-line			
		M3	M6	M9	M12
<b>Hémoglobine, g/dL – moy ± SD</b>	<b>10.8 ± 1.1</b>	<b>10.8 ± 1.1</b>	<b>10.7 ± 1.2</b>	<b>11.2 ± 1.2</b>	<b>10.6 ± 1.1</b>
<b>Hématocrite, % – moy ± SD</b>	<b>32.9 ± 3.5</b>	<b>33.3 ± 3.7</b>	<b>33.2 ± 4.1</b>	<b>36.7 ± 5.0</b>	<b>32.9 ± 3.2</b>
<b>GR, millions/mm<sup>3</sup> – med (IQR)</b>	<b>3.43 (0.37)</b>	<b>3.63 (0.5)</b>	<b>3.59 (0.72)</b>	<b>3.66 (0.58)</b>	<b>3.55 (0.65)</b>
<b>Réticulocytes, /mm<sup>3</sup> – med (IQR)</b>	<b>43160 (48600)</b>	<b>46800 (26310)</b>	<b>69400 (56680)</b>	<b>60000 (23550)</b>	<b>46440 (34960)</b>
<b>Dose ASE, UI/semaine – med (IQR)</b>	<b>11250 (18003)</b>	<b>16705 (17305)</b>	<b>12850 (19610)</b>	<b>12850 (19610)</b>	<b>11250 (16555)</b>
<b>IRE, UI/kg/semaine/Hb g/dL – med (IQR)</b>	<b>13.7 (22.9)</b>	<b>15.6 (24.2)</b>	<b>15.3 (28.4)</b>	<b>16.1 (22.2)</b>	<b>13.5 (22.8)</b>
<b>Fer intraveineux, mg/mois – med (IQR)</b>	<b>100 (200)</b>	<b>100 (200)</b>	<b>200 (200)</b>	<b>100 (100)</b>	<b>100 (200)</b>

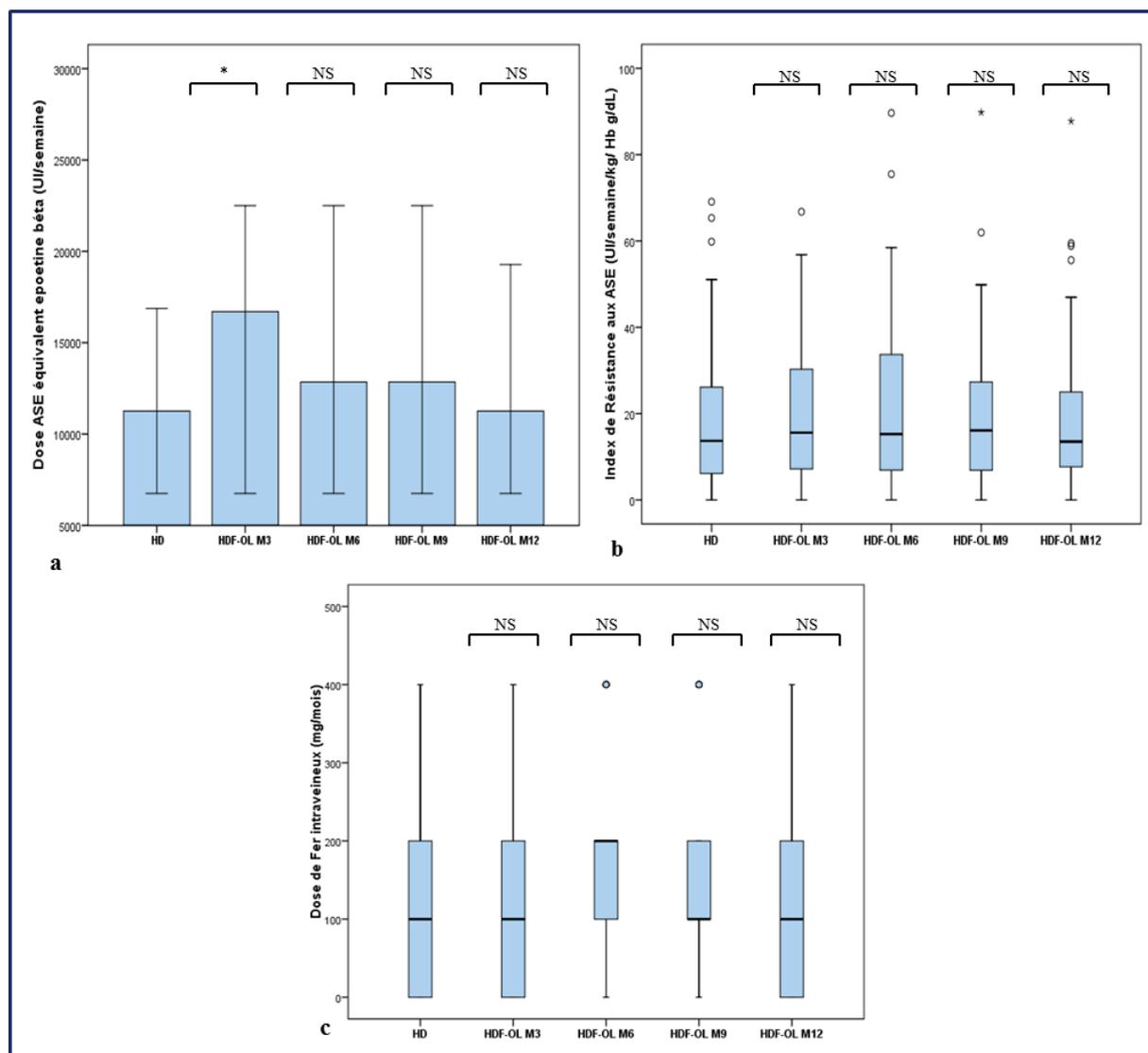
*HD : hémodialyse, moy : moyenne, SD : standard deviation, med : médiane, IQR : Interquartile range, ASE : agent stimulant l'érythropoïèse, Hb : hémoglobine, IRE : index de résistance aux ASE, GR : globules rouges*

**Figure 3 : Variation des taux d'hémoglobine (a), hématoците (b), réticulocytes (c), et globules rouges (d)**



HD : hémodialyse, HDF-OL : hémofiltration on-line. Une corrélation significative est signalée par : \* :  $p < 0.05$  ; \*\* :  $p < 0.01$  ; \*\*\* :  $p < 0.001$ . NS = non significative.

**Figure 4 : Variation des doses d'ASE (a), de fer intraveineux (b) et de l'Index de Résistance aux ASE (c)**



ASE : agent stimulant l'érythropoïèse, HD : hémodialyse, HDF-OL : hémofiltration on-line. Une corrélation significative est signalée par : \* :  $p < 0.05$  ; \*\* :  $p < 0.01$  ; \*\*\* :  $p < 0.001$ . NS = non significative.

#### *Evolution des marqueurs de l'homéostasie du fer*

Les taux médians de fer sérique étaient chronologiquement de 9,0 (HD), puis 11,3, 11,0, 11,3 et 10,0 mmol/l (OL-HDF, **tableau 3**). Le taux médian de ferritinémie et du CST étaient respectivement de 358  $\mu\text{g/l}$  et 21,9% lors de la technique d'hémodialyse (**tableau 3**). Il n'existait pas de corrélation significative entre les taux de fer sérique, de ferritinémie, et du CST lors de la technique d'HD et les taux lors de la technique d'OL-HDF (**figure 5a, c et d**).

En HD, le taux de transferrine sérique était de 1,79 g/l (**tableau 3**). En OL-HDF, le taux baissait progressivement avec une différence significative à 12 mois (1,68 (0,44),  $p = 0,005$  ; **figure 5b**).

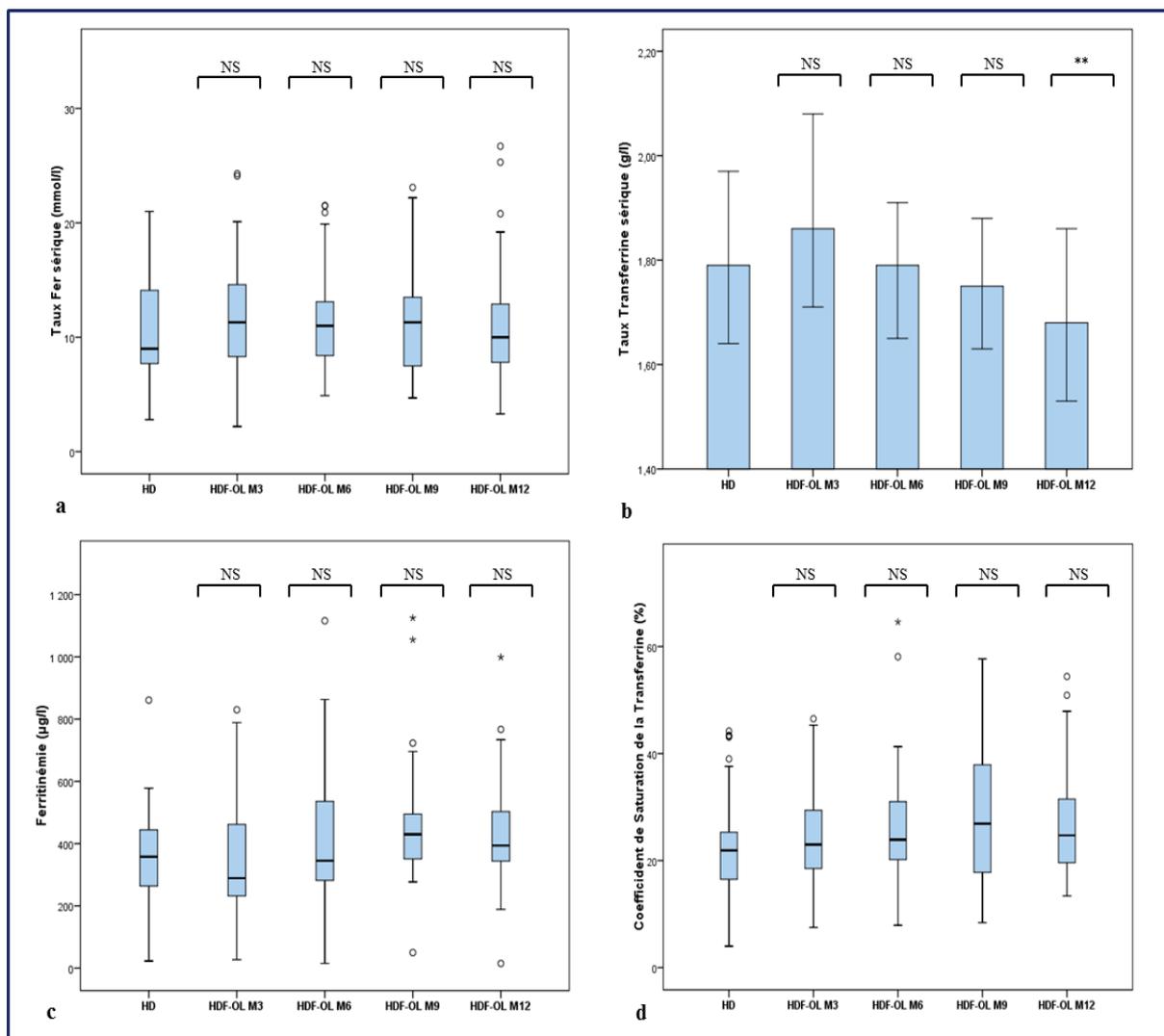
Concernant l'hepcidine-25 plasmatique, nous avons constaté une grande variabilité de son taux lors de l'étude. En HD, le taux moyen était de  $58,8 \pm 28,5$  ng/ml. Lors du changement de technique, le taux a augmenté de manière significative à 6 mois ( $76,1 \pm 35,5$ ,  $p = 0,028$ ), puis diminuait de moitié à 9 mois ( $32,3 \pm 21,7$ ,  $p < 0,001$ ), pour revenir à 12 mois du changement au taux initial de l'HD ( $59,6 \pm 40,5$ ,  $p = 0,817$  ; **tableau 3, figure 6**).

**Tableau 3 : Evolution des marqueurs de l'homéostasie du fer**

	HD	Hémodiafiltration on-line			
		M3	M6	M9	M12
<b>Fer sérique, mmol/l – med (IQR)</b>	<b>9.0 (7.0)</b>	<b>11.3 (6.4)</b>	<b>11.0 (6.9)</b>	<b>11.3 (8.4)</b>	<b>10.0 (5.3)</b>
<b>Transferrine, g/l – med (IQR)</b>	<b>1.79 (0.38)</b>	<b>1.86 (0.54)</b>	<b>1.79 (0.50)</b>	<b>1.75 (0.33)</b>	<b>1.68 (0.44)</b>
<b>CTF, <math>\mu</math>mol/l - med (IQR)</b>	<b>45.3 (10.0)</b>	<b>47.3 (14.9)</b>	<b>45.3 (12.7)</b>	<b>44.0 (8.3)</b>	<b>42.5 (10.9)</b>
<b>CST, % - med (IQR)</b>	<b>21.9 (13.2)</b>	<b>23.0 (11.6)</b>	<b>23.9 (13.1)</b>	<b>26.9 (20.6)</b>	<b>24.7 (13.3)</b>
<b>Ferritine, <math>\mu</math>g/l – med (IQR)</b>	<b>358 (199)</b>	<b>289 (233)</b>	<b>345 (282)</b>	<b>430 (192)</b>	<b>394 (180)</b>
<b>RST, mg/l – moy <math>\pm</math> SD</b>	<b>1.35 <math>\pm</math> 0.49</b>	<b>1.43 <math>\pm</math> 0.54</b>	<b>1.49 <math>\pm</math> 0.59</b>	<b>1.43 <math>\pm</math> 0.43</b>	<b>1.38 <math>\pm</math> 0.51</b>
<b>Hepcidine-25, ng/ml – moy <math>\pm</math> SD</b>	<b>58.8 <math>\pm</math> 28.5</b>	<b>68.1 <math>\pm</math> 37.2</b>	<b>76.1 <math>\pm</math> 35.5</b>	<b>32.3 <math>\pm</math> 21.7</b>	<b>59.6 <math>\pm</math> 40.5</b>

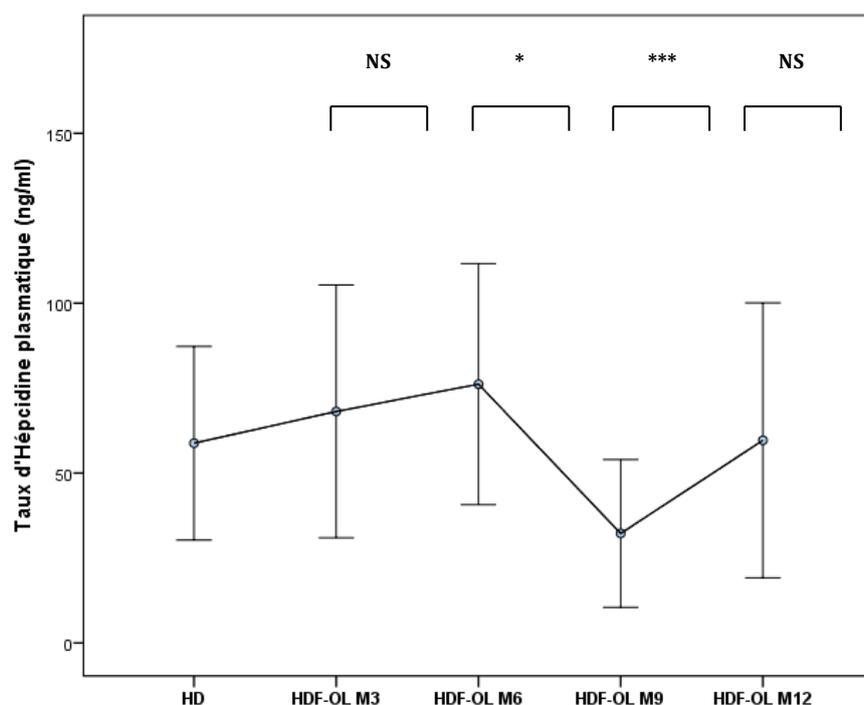
*CTF : capacité totale de fixation de la transferrine, CST : coefficient de saturation de la transferrine, RST : récepteur soluble de la transferrine, HD : hémodialyse, med : médiane, IQR : Interquartile range, moy : moyenne, SD : standard deviation*

**Figure 5 : Variation des taux de fer sérique (a), transferrine sérique (b), ferritinémie (c) et coefficient de saturation de la transferrine (d)**



HD : hémodialyse, HDF-OL : hémodiafiltration on-line. Une corrélation significative est signalée par : \* :  $p < 0.05$  ; \*\* :  $p < 0.01$  ; \*\*\* :  $p < 0.001$ . NS = non significative.

**Figure 6 : Variation du taux plasmatique d'hépcidine-25**



HD : hémodialyse, HDF-OL : hémofiltration on-line. Une corrélation significative est signalée par : \* :  $p < 0.05$  ; \*\* :  $p < 0.01$  ; \*\*\* :  $p < 0.001$ . NS = non significative.

#### *Evolution des marqueurs de l'inflammation*

Les taux médians de CRP et de PCT lors de la technique de l'HD étaient respectivement de 9,4 mg/l et 0,43  $\mu$ g/l (**tableau 4**). Les taux sont restés stables lors du passage à l'OL-HDF (**figure 7a, b**).

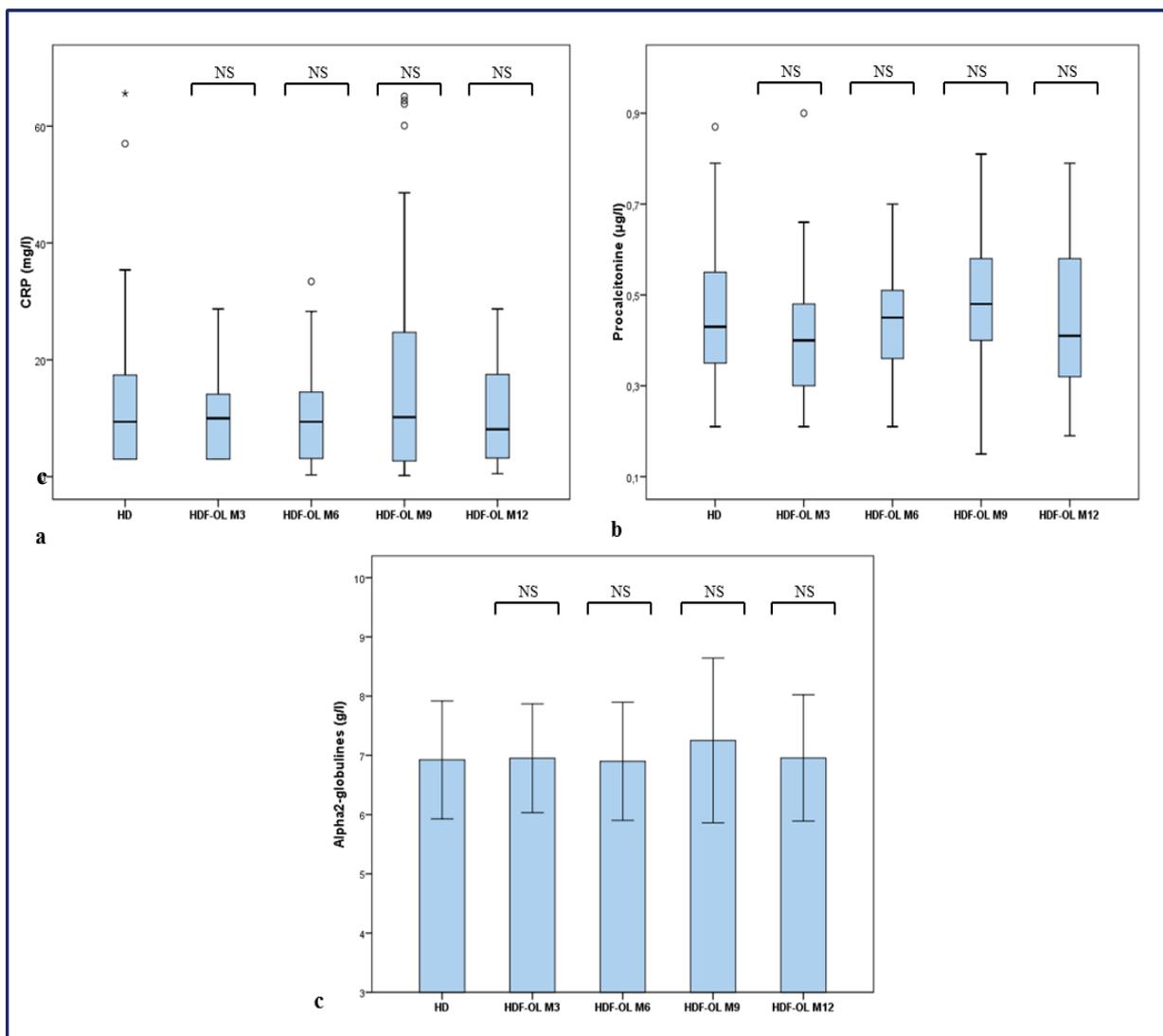
Les  $\alpha$ 2-globulines ( $\alpha$ 2-macroglobulines, haptoglobine, céruloplasmine, plasminogène, antithrombine III), marqueurs de l'inflammation constituée, étaient en moyenne à 6,93 ( $\pm$  0,98) g/l lors de l'HD, puis chronologiquement lors de l'OL-HDF de 6,95 ( $\pm$  0,90), 6,90 ( $\pm$  0,97), 7,24 ( $\pm$  1,35), 6,97 g/l ( $\pm$  1,05 ; **tableau 4**). Il n'existait pas de différence significative entre les deux techniques concernant les  $\alpha$ 2-globulines (**figure 7c**).

**Tableau 4 : Evolution des marqueurs de l'inflammation**

	HD	Hémodiafiltration on-line			
		M3	M6	M9	M12
CRP, mg/l – med (IQR)	9.4 (14.6)	10.0 (11.2)	9.4 (12.0)	10.2 (24.7)	8.1 (17.0)
PCT, µg/l – med (IQR)	0.43 (0.21)	0.40 (0.19)	0.45 (0.17)	0.48 (0.21)	0.41 (0.27)
α2-globulines, g/l – moy ± SD	6.93 ± 0.98	6.95 ± 0.90	6.90 ± 0.97	7.24 ± 1.35	6.97 ± 1.05

HD : hémodialyse, CRP : C-reactive Protein, PCT : Procalcitonine, med : médiane, IQR : Interquartile range, moy : moyenne, SD : standard deviation

**Figure 7 : Variation des marqueurs de l'inflammation : CRP (a), Procalcitonine (b) et α2-globulines (c)**



HD : hémodialyse, HDF-OL : hémodiafiltration on-line. Une corrélation significative est signalée par : \* :  $p < 0.05$  ; \*\* :  $p < 0.01$  ; \*\*\* :  $p < 0.001$ . NS = non significative.

### *Evolution et prise en charge des carences en vitamine B12 et folates*

Les taux sériques de vitamine B12 et de folates étaient en médiane supérieurs aux normes inférieures diagnostiquant une carence (carence en vitamine B12 si < 211 pg/ml, carence en folates si < 5,4 ng/ml) que ce soit lors de la technique d'HD ou lors de l'OL-HDF (**tableau 5**). Il n'existait pas de différence significative entre les doses intraveineuses de vitamine B12 et de folinate de calcium reçus lors des deux périodes (**tableau 5**).

**Tableau 5 : Evolution des taux sériques et des supplémentations en vitamine B12 et folates**

	HD	Hémodiafiltration on-line				p value
		M3	M6	M9	M12	
Taux sérique vitamine B12, pg/ml – med (IQR)	1224 (1031)	785 (1014)	1122 (1014)	1122 (1161)	873 (1094)	NS
Taux sérique folates, ng/ml – med (IQR)	17.5 (14)	16.8 (15)	17.9 (11)	23.8 (8)	20.6 (9)	NS
Vitamine B12 IV, µg/mois – med (IQR)	2000 (4000)	1000 (3000)	1000 (4000)	1000 (4000)	1000 (4000)	NS
Folinate de calcium IV, mg/mois – med (IQR)	100 (175)	100 (100)	100 (100)	100 (100)	100 (100)	NS

*HD : hémodialyse, med : médiane, IQR : Interquartile range, NS : non significative, IV : intraveineux*

### *Evolution des marqueurs de qualité de dialyse*

La « dose de dialyse » estimée par le rapport Kt/V était en moyenne à 1,37 ( $\pm$  0,39) lors des séances d'HD. Ce taux augmentait de manière significative lors du passage à l'OL-HDF avec des moyennes entre 1,53 et 1,58 ( $p < 0,001$ , **tableau 6, figure 8a**).

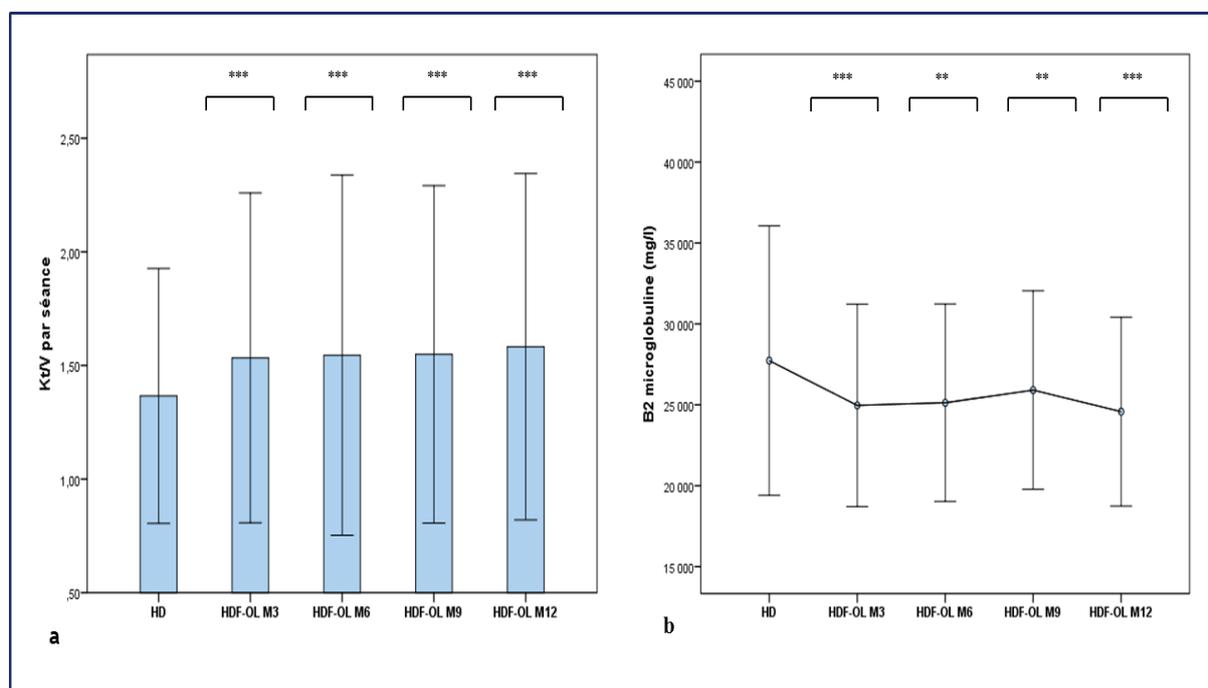
L'épuration des moyennes molécules, représentée par le taux plasmatique de la  $\beta_2$ -microglobuline, était significativement plus importante lors de la technique d'OL-HDF avec un taux moyen de 27 730 mg/l lors de l'HD, qui diminuait jusqu'à 24 576 mg/l à 12 mois de l'OL-HDF (**tableau 6, figure 8b**).

**Tableau 6 : Evolution des paramètres de dialyse**

	HD	Hémodiafiltration on-line			
		M3	M6	M9	M12
Kt/V – moy ± SD	1.37 ± 0.39	1.53 ± 0.42	1.55 ± 0.39	1.55 ± 0.37	1.58 ± 0.38
Clairance estimée de l'urée – moy ± SD	209 ± 20	234 ± 29	236 ± 27	237 ± 23	238 ± 25
Volume de sang traité, L – moy ± SD	80.8 ± 14.0	81.9 ± 12.3	83.1 ± 10.9	83.9 ± 12.2	83.9 ± 12.6
VS, l – moy ± SD	–	23.0 ± 3.5	22.6 ± 2.5	23.4 ± 2.8	24.1 ± 3.2
β2-microglobuline, mg/l – moy ± SD	27730 ± 8330	24966 ± 6252	25129 ± 6100	25910 ± 6136	24576 ± 5836

HD : hémodialyse, VS : volume de substitution, Moy : moyenne, SD : standard deviation, L : litre, K : clairance de l'urée du dialyseur, t : temps de dialyse, V : volume de diffusion de l'urée

**Figure 8 : Variation des marqueurs de qualité de dialyse : Kt/V (a), taux sérique de β2-microglobuline (b)**



HD : hémodialyse, HDF-OL : hémodiafiltration on-line. Une corrélation significative est signalée par : \* :  $p < 0.05$  ; \*\* :  $p < 0.01$  ; \*\*\* :  $p < 0.001$ . NS = non significative.

#### IV. DISCUSSION

Dans cette étude prospective, monocentrique, nous avons étudié l'impact du changement de technique d'épuration extra-rénale, de l'hémodialyse à l'hémodiafiltration on-line post-dilution, sur l'anémie et sa prise en charge, chez les patients dialysés chroniques. Le changement de technique d'épuration extra-rénale n'a pas eu d'impact sur l'évolution du taux d'hémoglobine ou sur les paramètres du bilan martial, notamment le taux de ferritine plasmatique et le coefficient de saturation de la sidérophiline. Le taux plasmatique d'hepcidine-25 a augmenté significativement à 6 mois mais était comparable dans les deux groupes après 1 an, ceci alors-même que la qualité de dialyse et l'épuration des petites molécules étaient significativement améliorées après le passage à l'OL-HDF. Finalement les doses d'ASE-équivalent epoetin bêta ont augmenté significativement lors des 3 premiers mois d'OL-HDF, pour diminuer par la suite proche des doses initiales à 1 an sans que les doses de fer intraveineuses n'aient été modifiées.

Les taux d'hémoglobine sont restés stables malgré le changement de technique d'épuration tout en étant dans les objectifs cibles des recommandations internationales KDIGO et des recommandations européennes, c'est-à-dire entre 10 et 11,5 g/dL<sup>26,27</sup>. Lors du changement de technique, les doses d'ASE étaient plus importantes à 3 mois du début de l'OL-HDF post-dilution par rapport à l'HD (16 705 contre 11 250 UI epoetin beta/semaine,  $p = 0,021$ ), ce qui suggère un moins bon contrôle de l'anémie chez nos patients. Ces résultats sont similaires à l'étude prospective, randomisée en cross-over de Stefánsson publié en 2012, qui retrouvait des doses d'ASE significativement plus importante chez les patients traités par OL-HDF, comparativement aux patients traités par HD (163 IU/kg/semaine pour OL-HDF, 136 IU/kg/semaine pour l'HD,  $p < 0,05$ )<sup>28</sup>. Une des principales explications de cette augmentation est liée à la majoration de la micro-coagulation du circuit et du filtre de dialyse en hémodiafiltration on-line post-dilution, liée notamment à l'hémoconcentration dans le filtre avant la réinjection du liquide de substitution, et liée également à une augmentation de l'activité pro-coagulante lors de la technique de l'OL-HDF<sup>29</sup>. Par ailleurs, nous avons également constaté une augmentation significative de l'hématocrite à 9 mois du début de l'OL-HDF ( $36,7 \pm 5,0$  contre  $32,9 \pm 3,5$  %,  $p = 0,042$ ), en faveur de l'hypothèse d'une augmentation de la micro-coagulation. Cependant, d'autres études ont retrouvé des résultats contradictoires avec les nôtres. L'étude prospective, monocentrique de Lin, essai prospectif, ayant un effectif de 92 patients, a ainsi démontré une réduction des doses d'ASE ( $13913 \pm 8154$  vs  $8862 \pm 9021$  UI/mois,  $p < 0,001$ ), malgré une hématocrite significativement plus importante dans le groupe de l'OL-HDF post-dilution<sup>30</sup>. D'autres paramètres en dehors de

l'hémoconcentration, semblent donc rentrer en jeu et pourraient être responsable des ces discordances de résultats dans la littérature. En réponse à l'augmentation des doses d'ASE à 3 mois, les taux de réticulocytes et de globules rouges ont augmenté de manière significative à 6 mois du début de l'OL-HDF.

Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux techniques concernant l'index de résistances aux ASE (13,7 en HD vs. 15,6 à 3 mois, 15,3 à 6 mois, 16,1 à 9 mois et 13,5 UI/weekly/kg/Hb à 12 mois de l'OL-HDF,  $p > 0,05$ ). Ces résultats sont concordants avec la grande étude CONTRAST, essai randomisé, contrôlé, ayant un effectif de 714 patients, comparant l'hémodiafiltration on-line post-dilution à l'hémodialyse conventionnelle, qui ne retrouvait pas de différence entre les deux techniques en terme de résistance aux ASE (différence moyenne de l'IRE HDF vs HD = 0,029 [- 0,024, 0,081],  $p = 0,29$ )<sup>31</sup>. A contrario, l'étude italienne REDERT, réalisée en cross-over, avec un effectif plus réduit de 36 patients, retrouvait une diminution significative de l'IRE en faveur de l'OL-HDF à 3 et 6 mois ( $9,1 \pm 6,4$  vs.  $6,7 \pm 5,3$  UI/weekly/kg/Hb,  $p < 0,05$ )<sup>12</sup>. Cette discordance est retrouvée dans la littérature avec quasiment autant d'études positives<sup>17,18,30,32,33</sup>, que d'études négatives<sup>14,19,20,34-36</sup> en termes de différence significative de l'IRE en faveur de l'OL-HDF. Cette inhomogénéité des résultats est probablement liée à la difficulté de réaliser des études comparatives en dialyse, sachant que les paramètres de dialyse (membrane, machine de dialyse, débit sanguin, débit dialysat, dialysat, volume de substitution...) sont centre et prescripteur-dépendant, et les caractéristiques des patients (abord vasculaire, IMC, âge, comorbidités...) sont très variables selon les études et les régions. Par exemple, la plupart des études qui ont montré un bénéfice de l'OL-HDF sur la résistance aux ASE, avaient utilisé un dialysat standard dans le groupe HD conventionnelle alors que le dialysat utilisé pour l'OL-HDF était obligatoirement ultra-pure (bactéries  $< 100$  Colony Forming Units, endotoxines  $< 0,03$  UI/ml). A contrario, les études négatives, comme la nôtre, utilisait du dialysat ultra-pure pour les deux techniques. Or, une méta-analyse de 2013 regroupant 23 études, a démontré que l'utilisation du dialysat ultra-pure diminuait l'inflammation, le stress oxydatif et les doses d'ASE (-273 UI, IC 95% [0,02-0,19],  $p = 0,011$ )<sup>37</sup>.

Concernant la supplémentation ferrique, nous n'avons pas retrouvé de différence significative dans l'utilisation de doses de fer intraveineuses reçues par les patients entre l'HD et l'OL-HDF. Par ailleurs, le taux de ferritinémie et de CST sont restés stables entre les deux techniques et étaient également dans les objectifs cibles des recommandations (ferritinémie  $< 500$  µg/l et CST  $< 30\%$ ). Ces résultats sont semblables à l'étude multicentrique italienne REDERT qui ne retrouvait pas de différence significative sur les taux sériques de ferritine, de CST et sur l'utilisation de fer intraveineux entre les deux techniques de dialyse<sup>12</sup>. Cependant,

l'étude plus ancienne de Lin, publiée en 2002 retrouvait des résultats contradictoires avec une diminution significative du taux de ferritinémie pendant la période de l'OL-HDF ( $322 \pm 268$  vs.  $544 \pm 642$ ,  $p < 0,001$ ), ainsi qu'une diminution du CST ( $28,6 \pm 14,3\%$  vs.  $34,0 \pm 17,6\%$ ,  $p = 0,02$ ), suggérant une augmentation de l'utilisation du fer lors de l'hémodiafiltration post-dilution<sup>30</sup>. L'étude CONTRAST concluait à des résultats similaires avec une tendance à la diminution du taux de ferritinémie (différence moyenne HDF vs. HD  $-49$  ng/ml,  $[-103 ; 4]$ ,  $p = 0,06$ ), une diminution significative du CST (différence moyenne HDF vs. HD  $-2,5\%$ ,  $[-4,7 ; -0,3]$ ,  $p = 0,02$ ) et une tendance à une supplémentation ferrique plus importante pendant la période de l'OL-HDF (différence moyenne HDF vs. HD  $7,1$  mg/semaine,  $[-0,4 ; 14,5]$ ,  $p = 0,06$ )<sup>31</sup>. Une des explications possibles est la diminution majeure de la vitamine C, responsable d'une carence, lors de la technique d'OL-HDF<sup>38</sup>. Or, la vitamine C joue un rôle dans la disponibilité du fer chez les patients hémodialysés chroniques<sup>39</sup>. Une supplémentation systématique en vitamine C est réalisée dans notre centre pour tous les patients bénéficiant du traitement par OL-HDF, ce qui pourrait être une des explications à l'absence de différence retrouvée en terme de traitement par fer intraveineux, de taux de ferritinémie et de CST.

Les taux d'hepcidine-25 plasmatique étaient instables au cours de notre étude. Nous avons constaté une légère augmentation du taux à 6 mois de l'OL-HDF ( $58,8$  HD vs.  $76,1$  ng/ml OL-HDF,  $p = 0,028$ ), puis une diminution significative de 50% à 9 mois ( $32,3$  ng/ml,  $p < 0,001$ ). L'hepcidine, peptide de 2,7 kDa, produit par le foie<sup>40</sup>, est un des principaux régulateurs du métabolisme ferrique<sup>5,6</sup>. En induisant la dégradation de la ferroportine, il empêche l'absorption du fer par les entérocytes duodénaux, et sa libération par le système réticulo-endothélial, aboutissant à une diminution de la disponibilité plasmatique du fer. A notre connaissance, seulement 3 études ont été réalisées comparant les taux d'hepcidine entre les techniques d'HD conventionnelle et d'OL-HDF. L'étude REDERT a montré une meilleure épuration de cette petite molécule par la méthode de l'OL-HDF comparativement à la méthode HD conventionnelle (ratio hepcidine début de dialyse-hepcidine fin de dialyse/hepcidine début de dialyse =  $25 \pm 17\%$  en OL-HDF vs.  $9 \pm 10\%$  en HD,  $p < 0,05$ ), avec une diminution qui perdurait dans le temps puisque le taux plasmatique d'hepcidine en début de dialyse était significativement plus bas lors de la technique d'OL-HDF ( $58,3$  vs.  $43,0$  ng/ml,  $p = 0,03$ )<sup>12</sup>. Ces résultats sont concordants avec l'étude de Stefánsson qui retrouvait une diminution de 38% du taux d'hepcidine-25 à 60 jours de l'OL-HDF ( $p < 0,001$ )<sup>28</sup>. Cependant, il s'agissait du taux post-dialyse et les auteurs n'ont pas indiqué le taux d'hepcidine avant dialyse. Enfin, l'étude polonaise de Malyszko comparait 17 patients bénéficiant d'OL-HDF, 102 patients sous HD conventionnelle et 44 patients traités par dialyse péritonéale. Cette étude était encore en faveur d'une diminution significative du taux

d'hepcidine après mais également avant dialyse entre l'HD et l'OL-HDF (225,37 vs. 128,98,  $p < 0,01$ )<sup>41</sup>. Cependant, il ne s'agissait pas d'une étude randomisée, contrôlée et l'effectif du groupe HDF était petit. Dans notre étude, nous avons constaté la diminution de ce taux seulement à 9 mois et cette réduction ne persistait pas à 12 mois. Une de nos hypothèses est que nous avons 4 patients (12,1%) présentant une maladie hépatique et 2 patients (6,1%) présentant un cancer actif. Or, il s'agit de deux pathologies interférant dans la production d'hepcidine<sup>40,42,43</sup>.

Concernant les marqueurs de l'inflammation, nous n'avons pas constaté de différence sur la CRP, la PCT et les  $\alpha$ 2-globulines entre la technique d'HD conventionnelle et d'OL-HDF. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, notamment dialysés, il existe un lien direct entre l'inflammation chronique et la résistance aux ASE. Les cytokines pro-inflammatoires telles que le *tumour necrosis factor-alfa* (TNF- $\alpha$ ) et l'interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), ont un rôle inhibiteur sur l'érythropoïèse<sup>44,45</sup>. Théoriquement, l'OL-HDF, en potentialisant l'épuration des moyennes molécules, telles que les cytokines pro-inflammatoires, devrait participer à une diminution de l'inflammation chronique des patients hémodialysés. *A contrario*, les membranes de haute perméabilité et surtout la réinjection d'importants volumes de substitution (> 20 litres), pourraient augmenter l'exposition aux endotoxines et favoriser la production de cytokines pro-inflammatoires. Plusieurs études ont été réalisées comparant la technique d'HD à l'OL-HDF concernant les marqueurs de l'inflammation chronique chez les patients dialysés. Les résultats sont encore une fois contradictoires avec des études retrouvant une diminution de l'inflammation lors de l'utilisation de l'OL-HDF<sup>16,17,32,34,46-48</sup>, et d'autres études ne retrouvant pas de différence entre les deux techniques<sup>12,15,35,49,50</sup>. La plupart de ces publications sont de petites études monocentriques, observationnelles, non randomisées. Parmi les deux seules études randomisées, l'étude REDERT retrouvait des résultats semblables à la nôtre, avec une CRP stable entre les deux techniques (6,30 mg/l en HD vs. 5,16 mg/l en OL-HDF,  $p = 0,218$ )<sup>12</sup>. Cependant, la deuxième étude randomisée, publiée la même année que l'étude précédente, retrouvait des résultats inverses, avec une diminution significative de la CRP de 20% entre les deux techniques, en faveur de l'OL-HDF<sup>48</sup>.

Concernant la qualité et l'efficacité de la dialyse, nous avons constaté sans surprise une nette amélioration du rapport Kt/V lorsque les patients étaient traités par OL-HDF (1,37 vs. 1,53-1,58,  $p < 0,001$ ). L'épuration de la  $\beta$ 2-microglobuline était également significativement meilleure. En combinant à la fois la technique de diffusion, utilisée exclusivement en hémodialyse conventionnelle qui consiste au transfert passif des petites molécules suivant un gradient de concentration, et la technique de convection, qui consiste au transfert des petites et des moyennes molécules à travers la membrane suivant un gradient de pression,

l'hémodiafiltration permet donc théoriquement une meilleure épuration des toxines urémiques. Ces résultats sont confirmés par plusieurs études notamment l'étude ESHOL qui montre une augmentation significative de la dose de dialyse Kt/V et une diminution de l'accumulation de la  $\beta$ 2-microglobuline dans le groupe OL-HDF ( $p < 0,001$ )<sup>14</sup>. L'étude de Lin confirme une augmentation du Kt/V ( $1,28 \pm 0,99$  vs.  $1,63 \pm 0,26$ ,  $p < 0,01$ )<sup>30</sup> et l'étude REDERT montre une diminution significative de la  $\beta$ 2-microglobuline en faveur de l'OL-HDF ( $38,1$  vs.  $28,9$  mg/l,  $p < 0,001$ )<sup>12</sup>.

Notre étude a plusieurs limites. Il s'agit tout d'abord d'une étude monocentrique avec un effectif réduit. De plus, nous avons décidé de ne pas exclure les patients avec des comorbidités telles que les maladies hépatiques ou les cancers qui peuvent interférer avec différents marqueurs intervenant dans l'anémie de nos patients. *A contrario*, le changement de technique est généralement réalisé pour tous les patients au sein d'un centre de dialyse, sans exception. Cela nous a permis de constater l'effet réel du changement de technique chez nos patients. Par ailleurs, notre centre de dialyse est un « centre lourd », avec par définition des patients plus âgés ayant des comorbidités plus importantes, nécessitant la présence permanente d'un médecin. Il serait intéressant de réaliser une étude similaire dans un centre de dialyse de type « auto-dialyse » avec des patients plus jeunes, pour vérifier nos résultats.

Pour conclure, le changement de technique d'épuration extra-rénale de l'hémodialyse conventionnelle à l'hémodiafiltration on-line post-dilution n'a pas modifié le taux d'hémoglobine, de ferritinémie et de coefficient de saturation de la transferrine au sein de notre étude. Cependant, nous avons mis en évidence une augmentation des doses d'ASE à 3 mois du changement de technique ce qui suggère un impact négatif sur la prise en charge de l'anémie de nos patients hémodialisés chroniques. Un complément d'analyse par des patients d'autres centres de dialyse, notamment d'« auto-dialyse » semble nécessaire pour confirmer ces résultats.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Rapport annuel REIN 2014. Agence de la Biomédecine. 2016.
2. Murphy ST, Parfrey PS. The impact of anemia correction on cardiovascular disease in end stage renal disease. *Semin Nephrol* 2000; 20: 350-355.
3. Erslev AJ. Erythropoietin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1339-1344.
4. Stenvinkel P, Barany P. Anemia, rHuEPO resistance, and cardiovascular disease in end-stage renal failure: links to inflammation and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 5): 32–37.
5. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003; 102(3) : 783-788.
6. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Heparin-central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol*. 2007; 78(1) : 1-10.
7. Babitt JL, Lin H. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1631-1634.
8. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by heparin. *Annu Rev Nutr*. 2006; 26: 323-342.
9. Peters HPE, Laarakkers CMM, Swinkels DW, et al. Serum heparin-25 levels in patients with chronic kidney disease are independent of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 848-853.
10. Macdougall IC, Malyszko J, Hider RC, Bansal SS. Current status of the measurement of blood heparin levels in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 1681-1689.
11. Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of heparin regulation : Implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55: 726-741.
12. Panichi V, Scatena A, Rosati A, Pizzarelli F, et al. High-volume online haemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agent (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30: 682-689.
13. Eknoyan G, Beck GJ, Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002; 347: 2010-2019.
14. Maduell F, Moreso F, Pons M, ESHOL Study Group. High-Efficiency Postdilution Online Hemodiafiltration Reduces All-cause Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24(3): 487-497.

15. Carracedo J, Merino A, Nogueras S et al. On-line hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14+CD16+ monocyte derived dendritic cells: a prospective, crossover study. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2315-2321.
16. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Metaxaki P, et al. Inflammation and oxidative stress in patients on hemodiafiltration. *Am J Nephrol.* 2008; 28: 949-957.
17. Vaslaki L, Major L, Berta K, Karatson A, Misz M, et al. On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif.* 2006; 24: 163–173.
18. Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anaemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high volume on-line prepared substitution fluid. *Blood Purif.* 2002; 20: 357-363.
19. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. Online haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis, a prospective randomised study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15(suppl1): 43-48.
20. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand G, Samtleben W. A comparison of on-line haemodiafiltration versus high-flux haemodialysis, a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 2344-2350.
21. Bock HA, Hirt-Minkowski P, Brunisholz M, et al. Darbepoetin alpha in lower-than-equimolar doses maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin alpha/beta. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 301-308.
22. Baranger T, Mannat C, Rosier E, et al. Détermination d'un taux de conversion lors du switch Mircera-Néorecormon dans un centre de dialyse: expérience monocentrique. *Nephrol therap.* 2013; 9: 287-288.
23. Lopez-Gomez JM, Perez-Florez I, Jofer R et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 2494-2501.
24. Kaysen GA, Muller HG, Ding K et al. Challenging the validity of the EPO index. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47: 157-166.
25. Lopez-Gomez JM, Portoles JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int Suppl.* 2008; 111: S75-81.
26. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter. Suppl.* 2012; 2: 279-335.
27. Locatelli F., Barany P., De Francisco A., ERA-EDTA Advisory Board. *Kidney*

- Disease: Improving Global Outcomes Guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(6): 1346-59.
28. Stefánsson BV, Abramson M, Nilsson U, Haraldsson B. Hemodiafiltration improves plasma 25-hepcidin levels: a prospective, randomized, blinded, cross-over study comparing hemodialysis and hemodiafiltration. *Nephron Extra*. 2012; 2(1): 55-65.
  29. Klingel R, Schaefer M, Schwarting A, Himmelsbach F, Altes U, Uhlenbusch-Körwer I, Hafner G. Comparative analysis of procoagulatory activity of haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration with a polysulfone membrane (APS) and with different modes of enoxaparin anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19(1): 164-170.
  30. Lin CL, Huang CC, Yu CC, Wu CH, Chang CT, Hsu HH, Hsu PY, Yang CW. Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif*. 2002; 20(4): 349-356.
  31. Neelke C. van der Weerd, Claire H. Den Hoedt, P. C. Grooteman, CONTRAST Investigators. Resistance to Erythropoiesis Stimulating Agents in Patients Treated with Online Hemodiafiltration and Ultrapure Low-Flux Hemodialysis: Results from a Randomized Controlled Trial (CONTRAST). *PLoS One*. 2014; 9(4): e94434.
  32. Schifffl H. Prospective randomized cross-over long-term comparison of online haemodiafiltration and ultrapure high-flux haemodialysis. *EurJMedRes*. 2007; 12: 26–33.
  33. Ok E, Asci G, Toz H, Kircelli F, et al. 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: 192–202.
  34. Vilar E, Fry AC, Wellsted D, Tattersall JE, Greenwood RN, et al. Longterm outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a comparative analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 1944–1953.
  35. Oates T, Pinney JH, Davenport A. Haemodiafiltration versus High-Flux Haemodialysis: Effects on Phosphate Control and Erythropoietin Response. *Am J Nephrol*. 2011; 33: 70–75.
  36. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, Sau G, Bolasco P, et al. Predictors of haemoglobin levels and resistance to erythropoiesis-stimulating agents in patients treated with low-flux haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration: results of a multicentre randomized and controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 3594–3600.
  37. Susantitaphong P, Riella C, Jaber BL. Effect of ultrapure dialysate on markers of

- inflammation, oxidative stress, nutrition and anemia parameters: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 438–446.
38. Morena M, Cristol JP, Bosc JY, Tetta C, Forret G, et al. Convective and diffusive losses of vitamin C during haemodiafiltration session: a contributive factor to oxidative stress in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 422–427.
  39. Deved V, Poyah P, James MT, Tonelli M, Manns BJ, et al. Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: a systematic review and metaanalysis. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54: 1089–1097.
  40. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*. 2001; 276: 7806-7810.
  41. Malyszko J, Kozminski P, Mysliwiec M. Type of renal replacement therapy and residual renal function may affect prohepcidin and hepcidin. *Renal Failure*. 2009; 31: 876-883.
  42. Kamai T, Tomosugi N, Abe H, Arai K, Yoshida K. Increased serum hepcidin-25 level and increased tumor expression of hepcidin mRNA are associated with metastasis of renal cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2009; 270: 2407-2409.
  43. Nicolae CD, Coman OA, Ene C, Nicolae I, Fulga I. Heparin in neoplastic disease. *J Med Life*. 2013; 6(3): 355-360.
  44. Bradbury BD, Critchlow CW, Weir MR, et al. Impact of elevated C-reactive protein levels on erythropoiesis-stimulating agent (ESA) dose and responsiveness in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 919-925.
  45. Del Vecchio L, Pozzoni P, Andrulli S et al. Inflammation and resistance to treatment with recombinant human erythropoietin. *J Ren Nutr*. 2005; 15: 137-141.
  46. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 2337–2343.
  47. Panichi V, Manca-Rizza G, Paoletti S et al. Effects on inflammatory and nutritional markers of haemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate (HFR) vs online haemodiafiltration: a cross-over randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 756–762.
  48. Den Hoedt C, Bots L, Grootman PC, CONTRAST Investigators. Online hemodiafiltration reduces systematic inflammation compared to low-flux hemodialysis. *Kidney International*. 2014; 86: 423-432.
  49. Vaslaki LR, Berta K, Major L et al. On-line hemodiafiltration does not induce

inflammatory response in end-stage renal disease patients: results from a multicenter cross-over study. *Artif Organs*. 2005; 29: 406–412.

50. Kuo HL, Chou CY, Liu YL et al. Reduction of pro-inflammatory cytokines through hemodiafiltration. *Ren Fail*. 2008; 30: 796–800.

## RÉSUMÉ

**Introduction.** L'anémie est une des principales complications de la maladie rénale chronique. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact du changement de technique d'épuration extra-rénale, de l'hémodialyse conventionnelle (HD) à l'hémodiafiltration on-line post-dilution (OL-HDF) chez les patients hémodialysés chroniques du Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens.

**Matériels et méthode.** Trente-trois patients adultes, hémodialysés chroniques bénéficiant d'un changement de technique de dialyse, de l'HD à l'OL-HDF en avril 2015, ont été inclus dans notre étude prospective avec un suivi de 12 mois.

**Résultats.** L'hémoglobine est restée stable entre les deux techniques (10,8 vs. 10,6-11,2 g/dL,  $p > 0,05$ ). Les doses d'agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) étaient plus importantes à 3 mois du début de l'OL-HDF (16 705 vs. 11 250 UI epoetin beta/semaine,  $p = 0,021$ ). Il n'existait pas de différence concernant l'index de résistance aux ASE (13,7 vs. 13,5-16,1 UI/semaine/kg/Hb,  $p > 0,05$ ), ni concernant la ferritinémie, le coefficient de saturation de la transferrine et la supplémentation ferrique. L'hepcidine-25 augmentait à 6 mois de l'OL-HDF (58,8 vs. 76,1 ng/ml,  $p = 0,028$ ), puis diminuait significativement à 9 mois (32,3 ng/ml,  $p < 0,001$ ). La dose de dialyse (Kt/V) était significativement meilleure (1,37 vs. 1,53-1,58,  $p < 0,001$ ) ainsi que l'épuration de la  $\beta_2$ -microglobuline lors de la période d'OL-HDF (27 730 mg/l vs. 24 576 mg/l,  $p < 0,001$ ).

**Conclusion.** Le changement de technique de dialyse n'a pas eu d'impact sur le taux d'hémoglobine mais a eu un impact négatif sur la prise en charge de l'anémie avec une augmentation des doses d'ASE.

**Mots-clés :** Anémie, hémodialyse, hémodiafiltration, hepcidine, érythropoïétine.

## ABSTRACT

**Background.** Anaemia is a major complication of chronic kidney disease. The aim of our study was to evaluate the impact of change of renal replacement therapy between conventional haemodialysis (HD) and on-line haemodiafiltration post-dilution (OL-HDF) to chronic haemodialysis patients of University Hospital of Amiens.

**Methods.** Thirty-three chronic haemodialysis patients had changes in dialysis therapy on April 2015 and were included in our prospective study with a follow up of 12 months.

**Results.** Haemoglobin remained stable between the two therapies (10.8 vs. 10.6 to 11.2 g/dL,  $p > 0.05$ ). Erythropoiesis-stimulating agents (ESA) doses were higher at 3 months from the beginning of OL-HDF (16,705 vs. 11,250 IU epoetin beta/week,  $p = 0.021$ ). There was no difference for the erythropoietin resistance index (ERI) (13.7 vs. 13.5 to 16.1 IU/week/kg/Hb,  $p > 0.05$ ) and for serum ferritin, transferrin saturation and iron supplementation. Hepcidin-25 increased at 6 months of OL-HDF (58.8 vs. 76.1 ng/ml,  $p = 0.028$ ) and significantly decreased at 9 months (32.3 ng/ml,  $p < 0.001$ ). Dialysis dose (Kt/V) was significantly higher (1.37 vs. 1.53 to 1.58,  $p < 0.001$ ) and  $\beta$ 2-microglobulin was lower when patients were treated by OL-HDF (27 730 mg/l vs. 24 576 mg/l,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The change in dialysis therapy has no impact on haemoglobin levels but had a negative impact on the treatment of anaemia with the use of higher doses of ESA.

**Key Words :** anaemia, haemodialysis, haemodiafiltration, hepcidin, erythropoietin.