

Diplôme Universitaire
Hygiène Hospitalière et Gestion de la Contagion 2019 / 2020
Faculté de Médecine – Université d'Aix-Marseille
13 JANVIER 2020

L'eau de dialyse

Intérêts d'une eau de grande pureté
Comment la produire ?
Comment surveiller sa qualité ?

Module environnement

alain.g.ragon@gmail.com
Laboratoire des eaux – Pôle Uro - Néphrologie
Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille



Pourquoi utiliser une eau de grande pureté dans le traitement par hémodialyse ?

- 1 – Introduction – Traitement par dialyse de l'IR**
- 2 – Les principes de la dialyse**
- 3 – Aspects quantitatifs de l'eau pour HD**
- 4 – Qualité de l'eau d'alimentation ou « Eau brute »**
- 5 – Aspects qualitatifs de l'eau pour HD**
Les critères de qualité chimique et microbiologique
- 6 – Les procédés de traitement et de distribution de l'eau HD**
- 7 – Les procédés de désinfection**
- 8 – Les contrôles – La surveillance – La réglementation**
- 9 – Conclusions**



Rôle majeur

- **Éliminer les excès d'eau et d'électrolytes**
- **Éliminer les déchets du métabolisme dont les toxines urémiques**

**La circulation sanguine rénale représente 20 % du débit cardiaque
au repos soit environ 1 litre de sang / minute**

**Chaque jour les reins « filtrent » 1440 litres de sang pour obtenir
180 litres d'ultrafiltrat plasmatique
mais ne rejettent que 1 à 2 litres d'urine / jour**

Insuffisance rénale chronique (IRC)

Détérioration terminale de 4 fonctions physiologiques

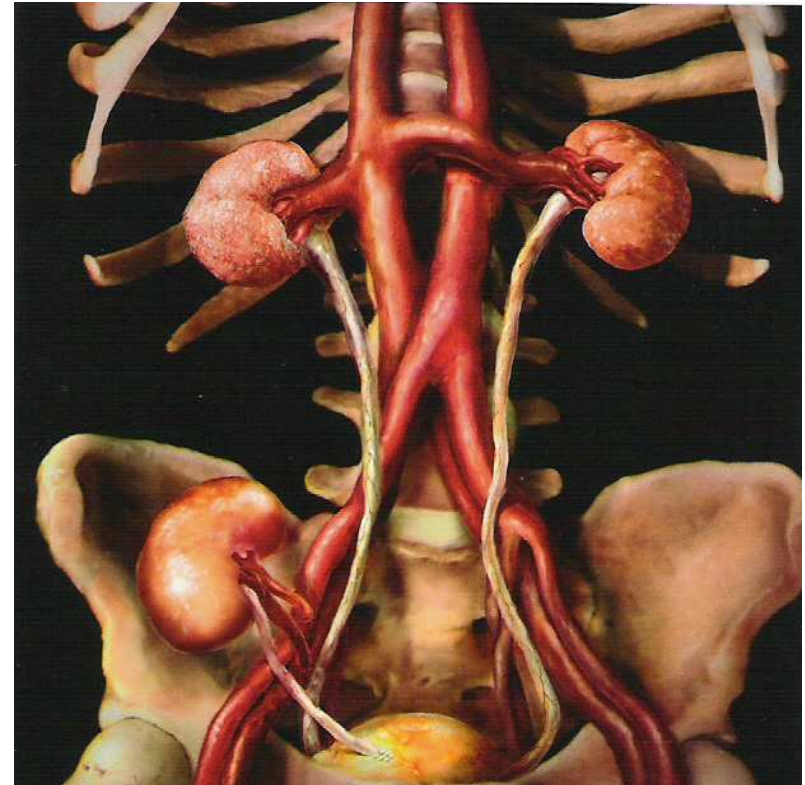
- 1 – Excrétion urinaire des métabolites azotés :
urée, acide urique, créatinine ...**
- 2 – Régulation de l'élimination de l'eau et de la balance des électrolytes (Na, K, Ca, Mg ...), contrôle de la pression osmotique ...**
- 3 – Fonction endocrinienne : sécrétion hormonale
(Erythropoïétine, renine, angiotensine, aldosterone)**
- 4 – Fonction métabolique : Métabolisme de la Vit D3,
catabolisme d'hormones peptidiques (PTH, Insuline,
Glucagon)**

Insuffisance rénale chronique (IRC)

Détérioration terminale de 4 fonctions physiologiques

- 1 – Excrétion urinaire des métabolites azotés :
urée, acide urique, créatinine ...
- 2 – Régulation de l'élimination de l'eau et de la balance des électrolytes (Na, K, Ca, Mg ...), contrôle de la pression osmotique ...
- 3 – Fonction endocrinienne : sécrétion hormonale
(Erythropoïétine, renine, angiotensine, aldosterone)
- 4 – Fonction métabolique : Métabolisme de la Vit D3,
catabolisme d'hormones peptidiques (PTH, Insuline,
Glucagon)

La greffe rénale



Lorsqu'elle est possible, la transplantation rénale constitue le traitement de choix de l'IRCT malgré un traitement rigoureux par immunosuppresseurs

- **Amélioration de la qualité de vie / traitement par dialyse**
- **Augmentation de l'espérance de vie /t raitement par dialyse**

Buts de la Dialyse

- Épurer le sang des patients des toxines urémiques
- Corriger les troubles :
 - * hydro-électrolytiques
 - * phospho-calciques
 - * acido-basiques
- Améliorer l'état nutritionnel du patient
- Faciliter la réadaptation sociale et professionnelle

Pour éliminer les toxines urémiques qui s'accumulent le recours à une épuration extra-rénale du sang est nécessaire

- lorsque la greffe est contre-indiquée
- dans l'attente d'une transplantation



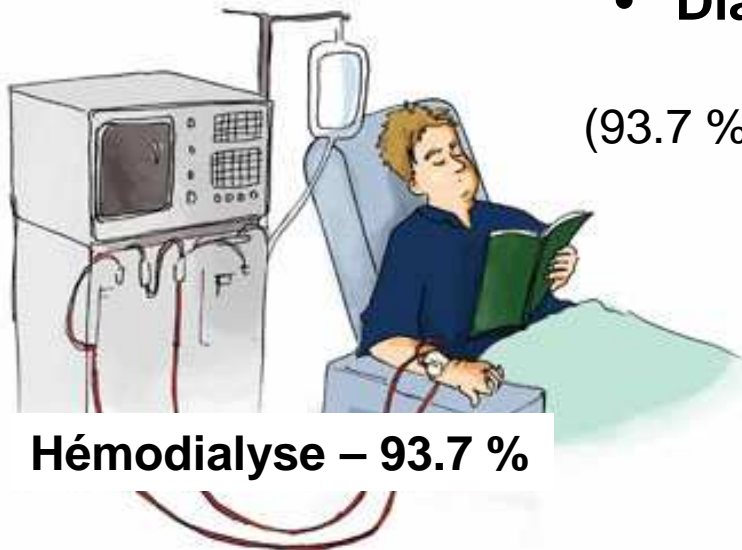
Monde : 3 millions patients traités

- Greffe rénale : 23 %
- Techniques de dialyse : 77 %

France: 87 273 patients traités (Registre REIN fin 2017)

- Greffe rénale : 39 288
- Dialyse : 47 985

(93.7 % HD – 6.3 % DP)



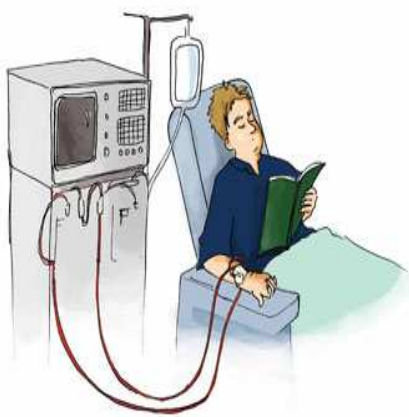
Hémodialyse – 93.7 %



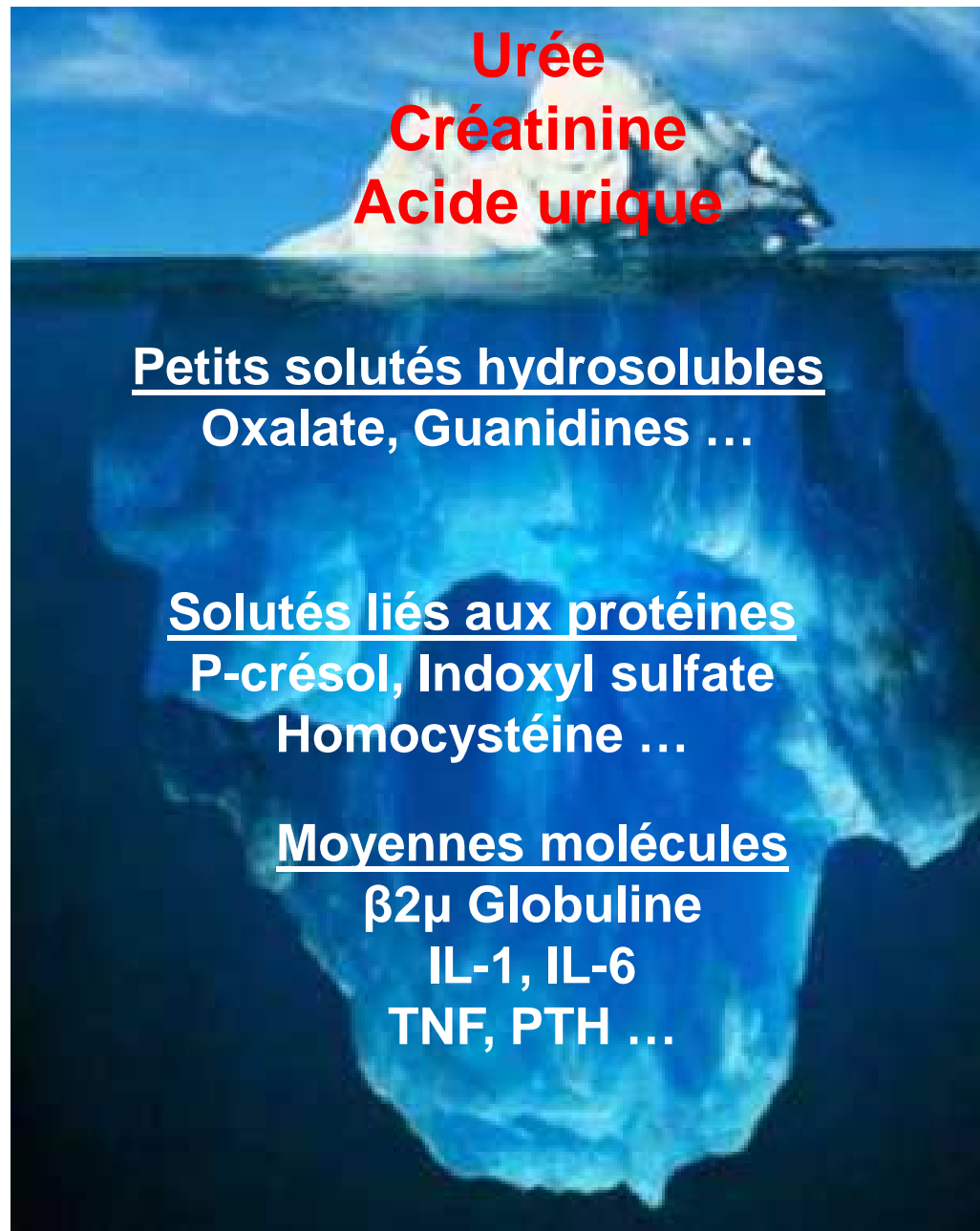
Dialyse péritonéale – 6.3 %

Parcours « classique » d'un patient en IRCT

- Période de traitement plus ou moins longue de dialyse sauf si greffe préemptive
- Transplantation
- Retour en dialyse
- Attente éventuelle d'une nouvelle greffe



Dialyse —————> **Liste d'attente** —————> **Don de rein**
Séance 4 à 6h
3 fois/semaine



**Urée
Créatinine
Acide urique**

Petits solutés hydrosolubles
Oxalate, Guanidines ...

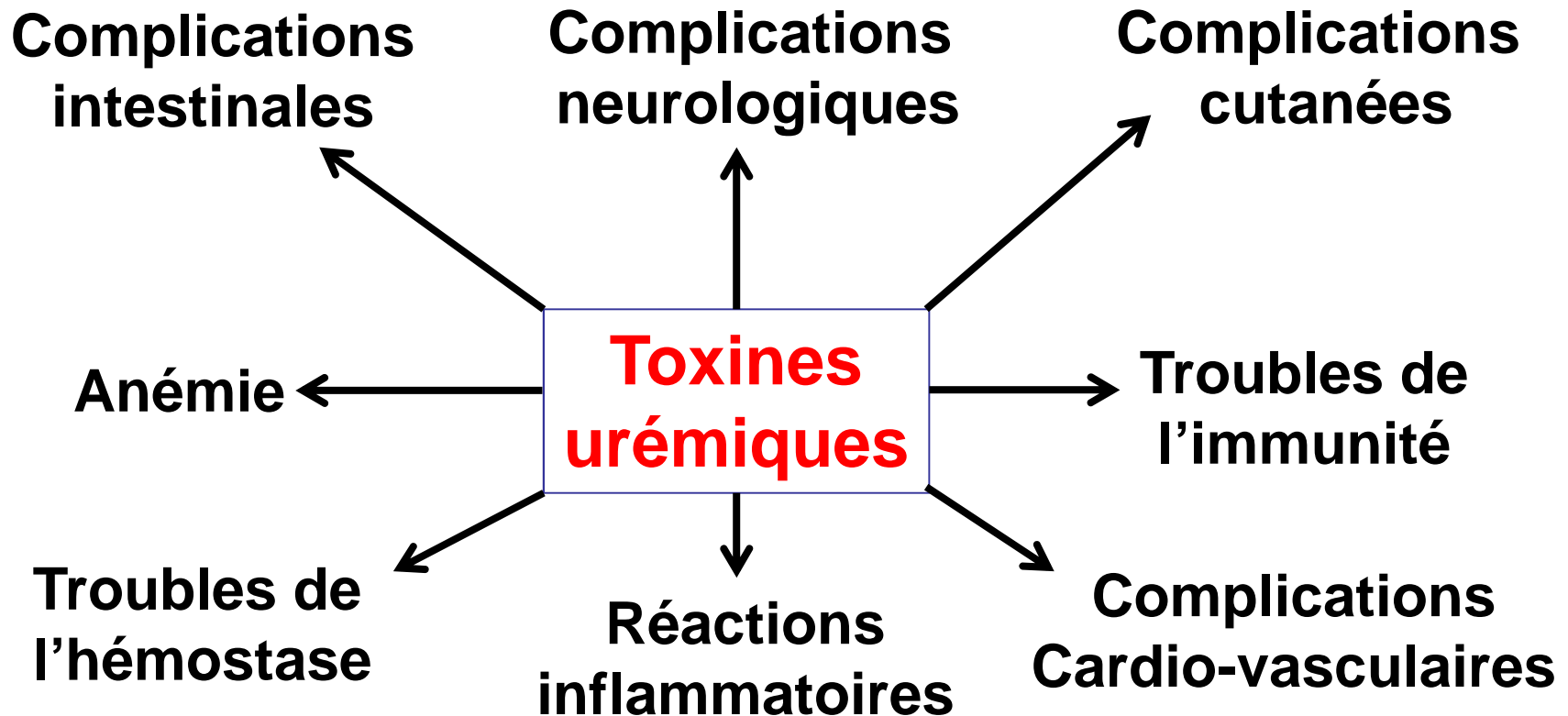
Solutés liés aux protéines
P-crésol, Indoxyl sulfate
Homocystéine ...

Moyennes molécules
 $\beta_2\mu$ Globuline
IL-1, IL-6
TNF, PTH ...

**Les toxines
Urémiques**

**Plus de 300 molécules
sont considérées comme
des toxines urémiques**

Impacts cliniques des toxines urémiques



**La mortalité cardio-vasculaire des IRC est
10 à 20 fois plus élevée que dans la population générale**

Pourquoi utiliser une eau de grande pureté dans le traitement par hémodialyse ?

1 – Introduction – Traitement par dialyse de l'IR

2 – Les principes de la dialyse

3 – Aspects quantitatifs de l'eau pour HD

4 – Qualité de l'eau d'alimentation ou « Eau brute »

5 – Aspects qualitatifs de l'eau pour HD

Les critères de qualité chimique et microbiologique

6 – Les procédés de traitement
et de distribution d'eau HD

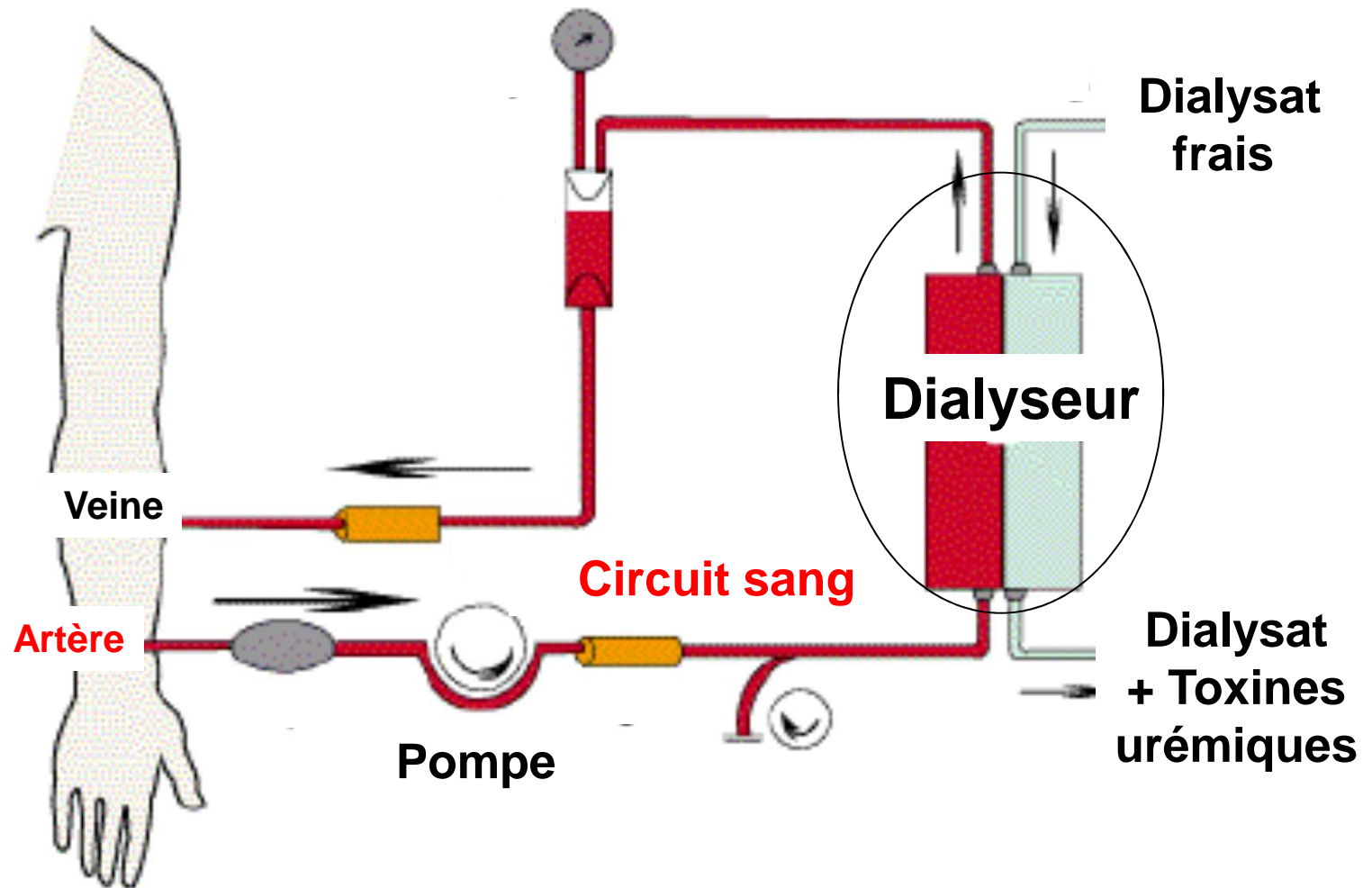
7 – Les procédés de désinfection

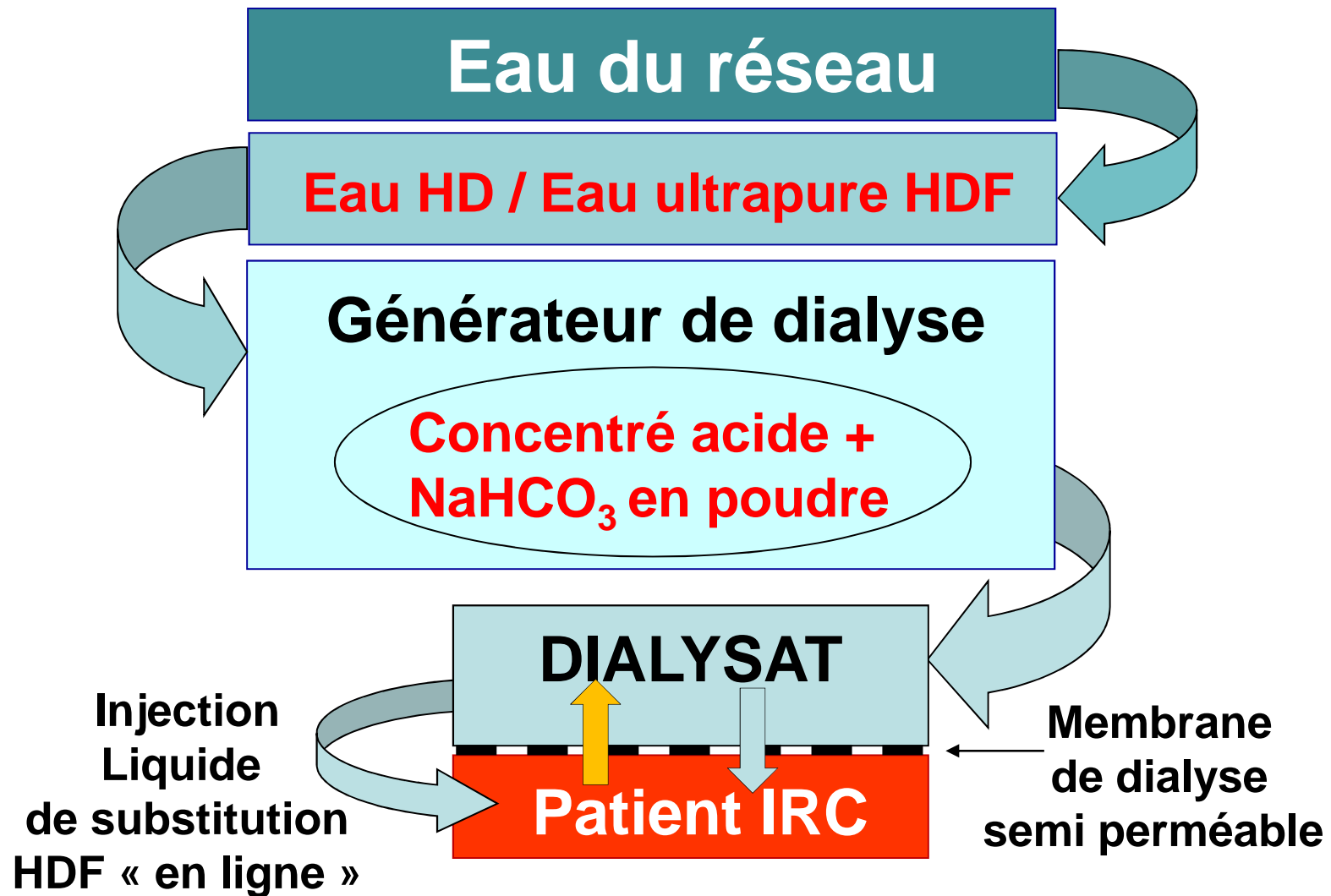
8 – Les contrôles – La surveillance – La réglementation

9 – Conclusions

Traitement de l'insuffisance rénale chronique par les techniques de dialyse

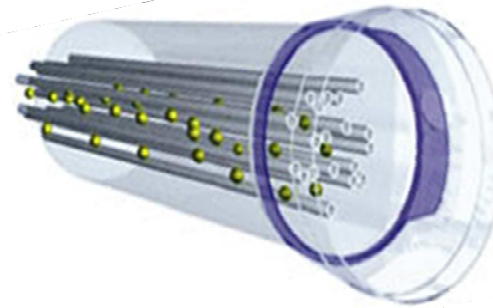
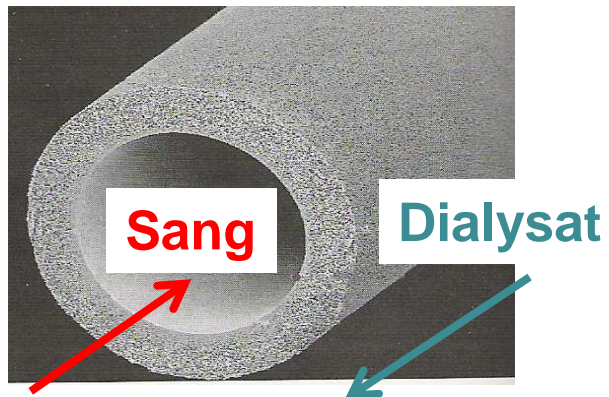
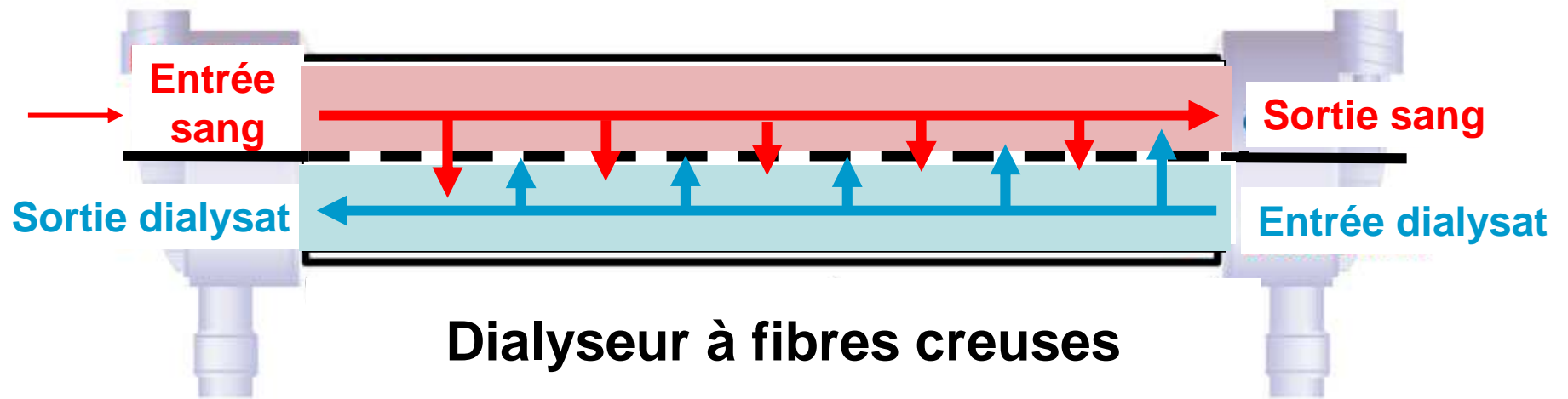
Objectif : Elimination des toxines urémiques





Nature du défi

Produire à partir d'eau du réseau de grands volumes de solutions injectées « en ligne » dans le sang



Principes de la dialyse

**Echanges entre le sang et le dialysat
à travers une membrane semi-perméable**

Par diffusion

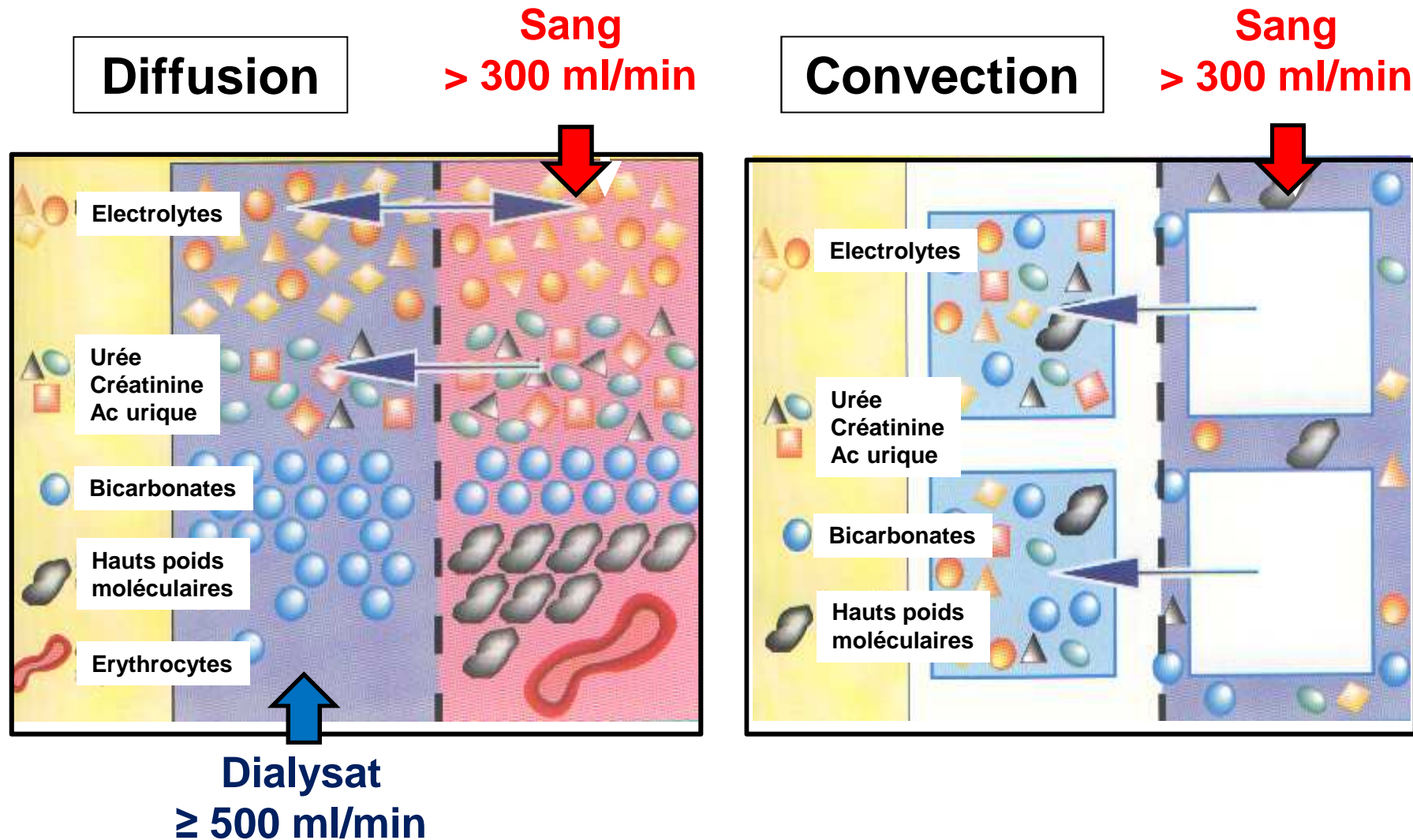
- **Concerne les solutés de faible PM (urée, potassium ...)**
- **Proportionnelle :**
 - **au temps de dialyse,**
 - **au débit sanguin,**
 - **à la surface de la membrane**

Par convection ou ultrafiltration

- **Concerne l'eau et les molécules de PM « élevé »**
- **Proportionnelle à la différence de pression entre les compartiments**
- **Fonction de la perméabilité de la membrane**

Epuration du sang au travers d'une membrane synthétique

Hémodialyse: les mécanismes en jeu



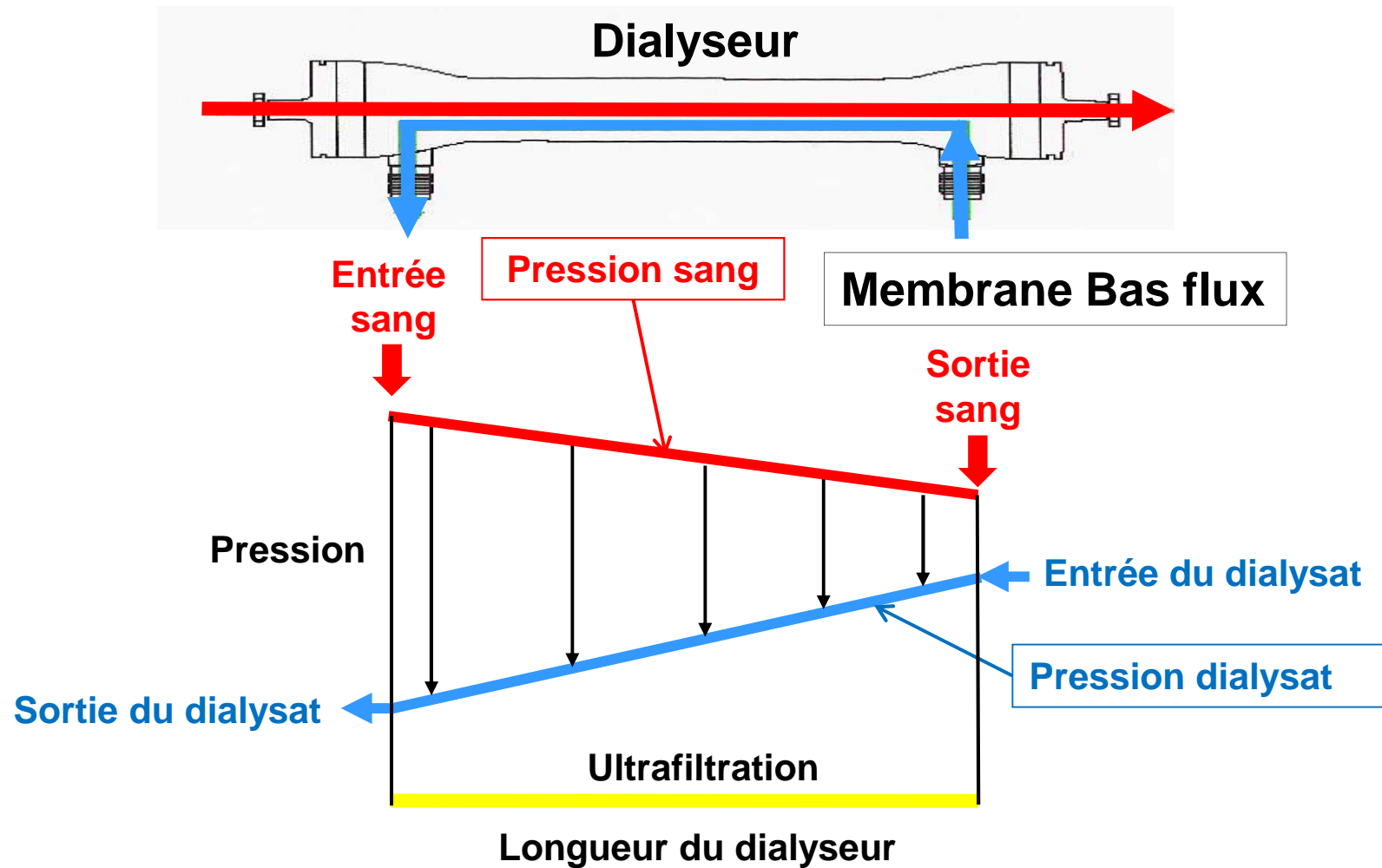


Schéma Hémodialyse HD
Membrane basse perméabilité

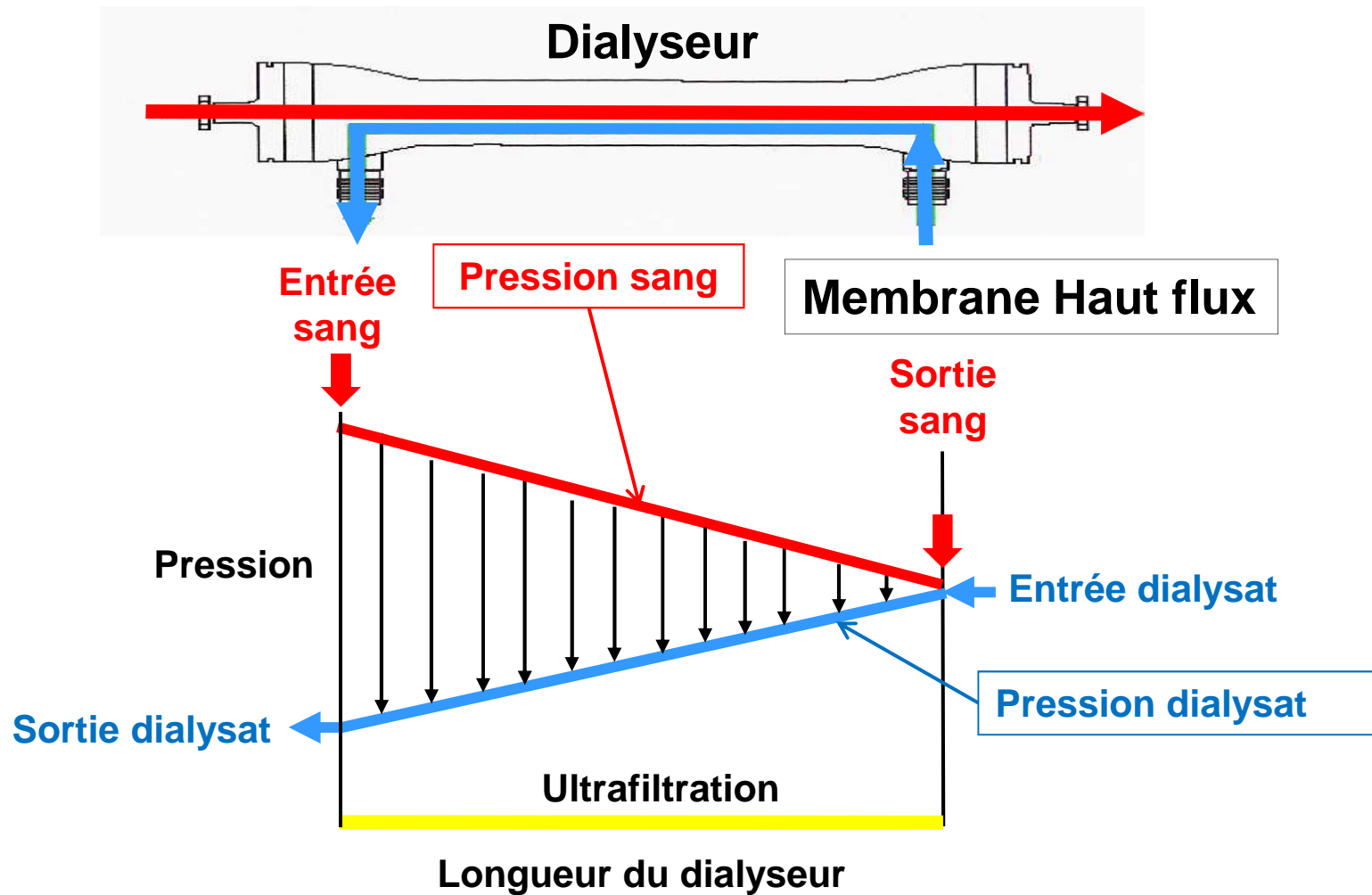
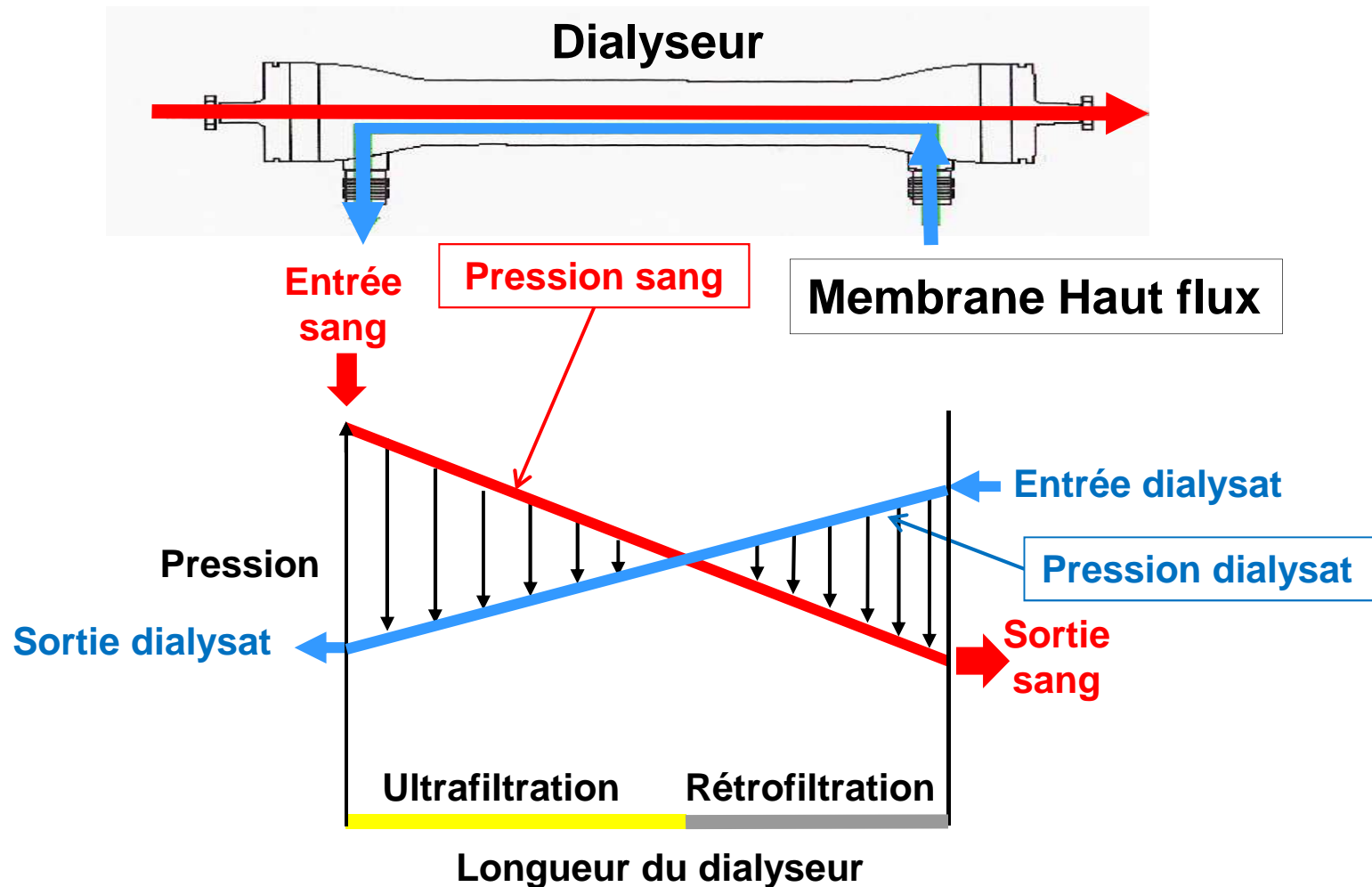


Schéma Hémodialyse HD
Membrane haute perméabilité



Rétrofiltration jusqu'à 50 ml/min (3L/h)

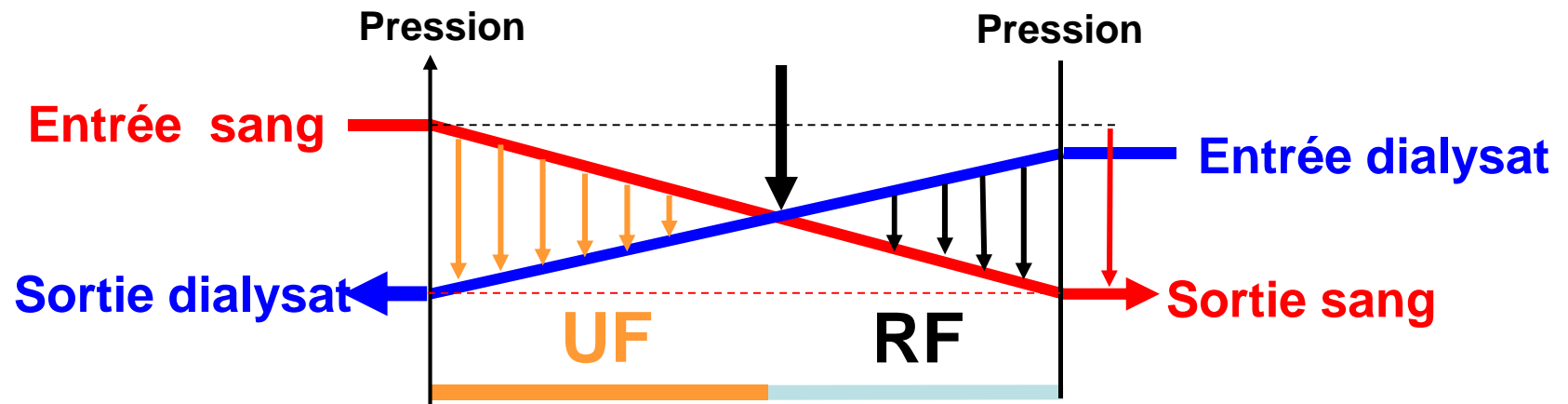
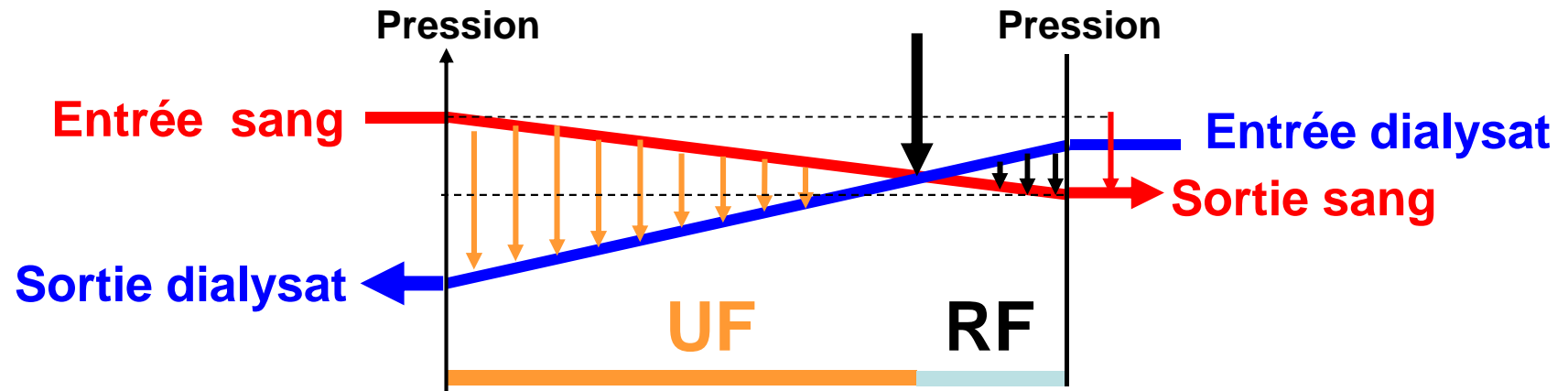
Yamashita AC et col – Am J Kidney Dis 2001; 38 (1):217-219

Le maîtreur d'ultrafiltration favorise la rétrofiltration pour compenser le volume d'ultrafiltrat éliminé.

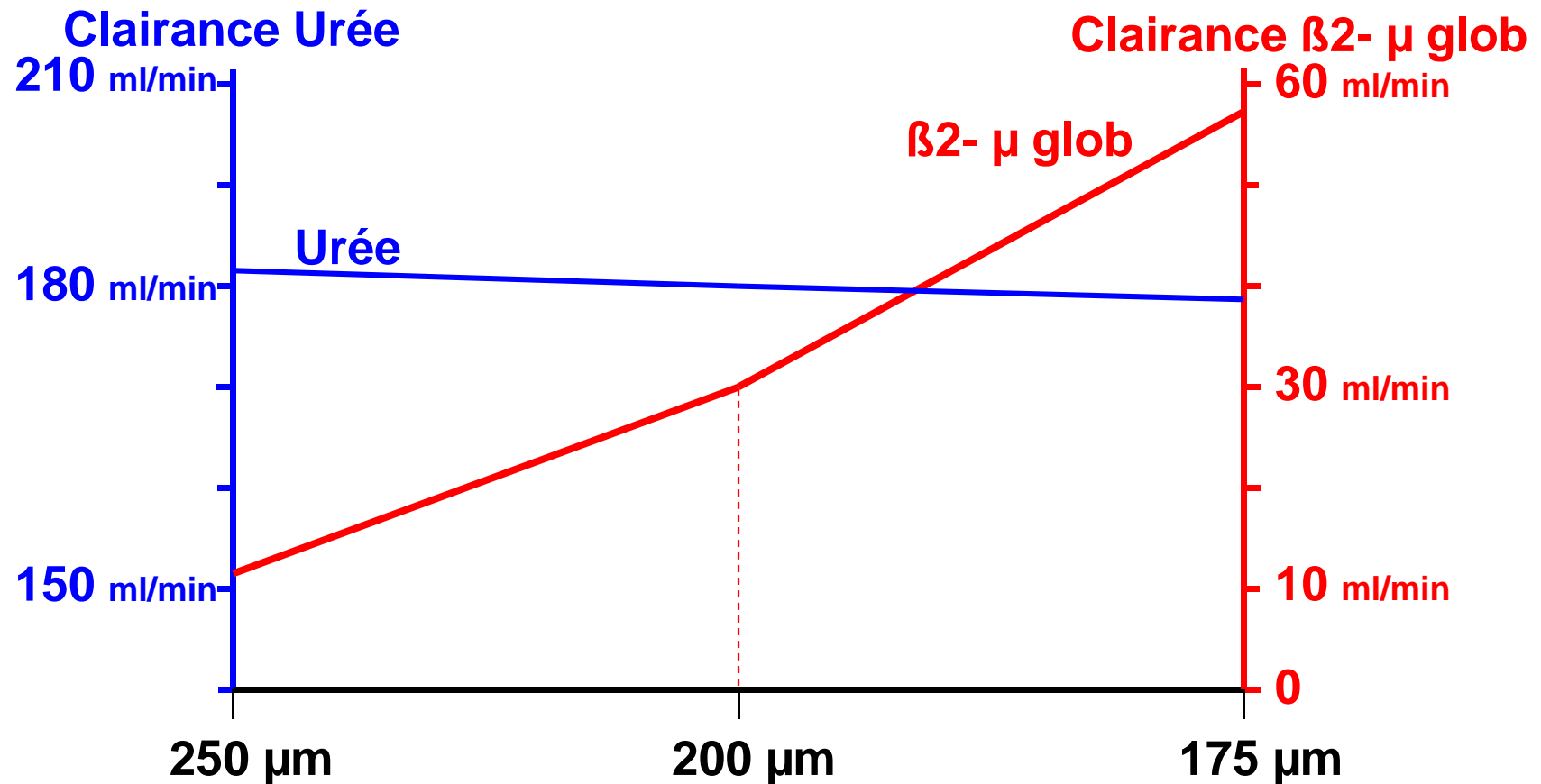
« Maîtreur d'UF » ou « Compensateur d'UF » ?

Objectif : augmenter les performances du dialyseur

Exemple 1
Réduction du diamètre des fibres capillaires



Augmentation des performances du dialyseur par réduction du diamètre interne des fibres

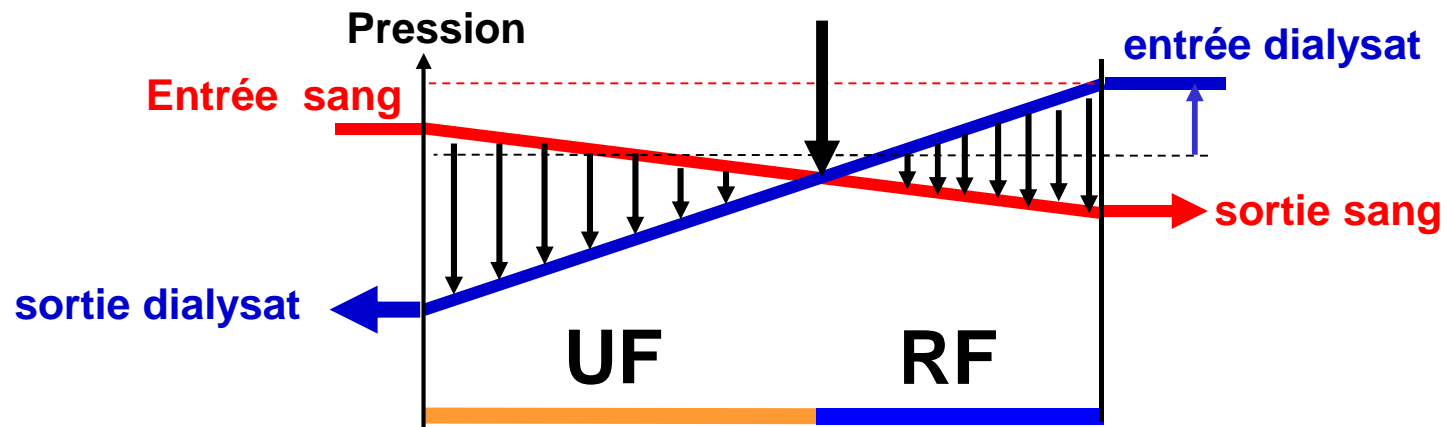
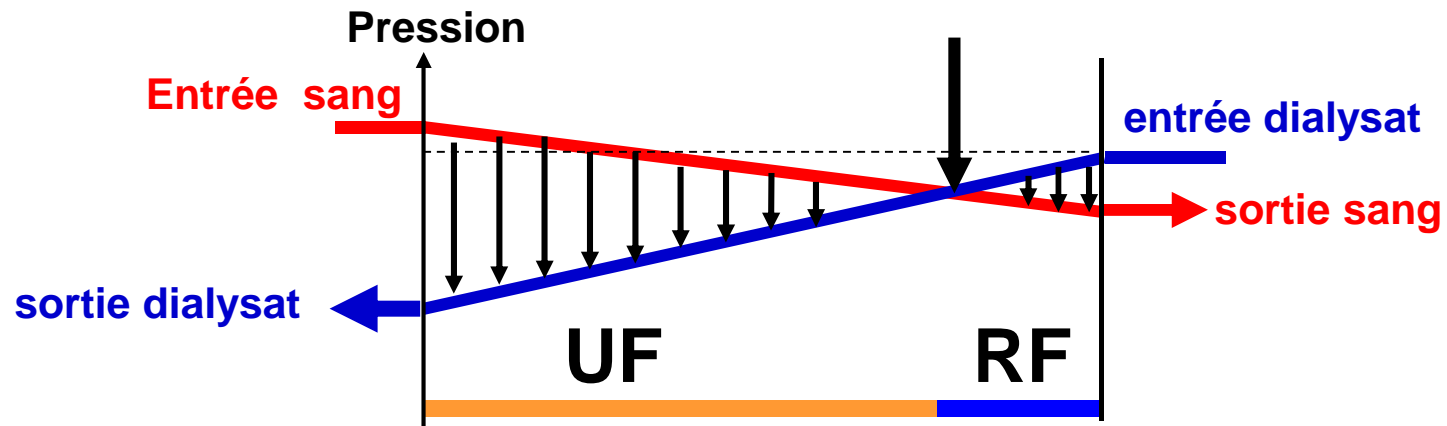


Diamètre fibre Polysulfone High-Flux

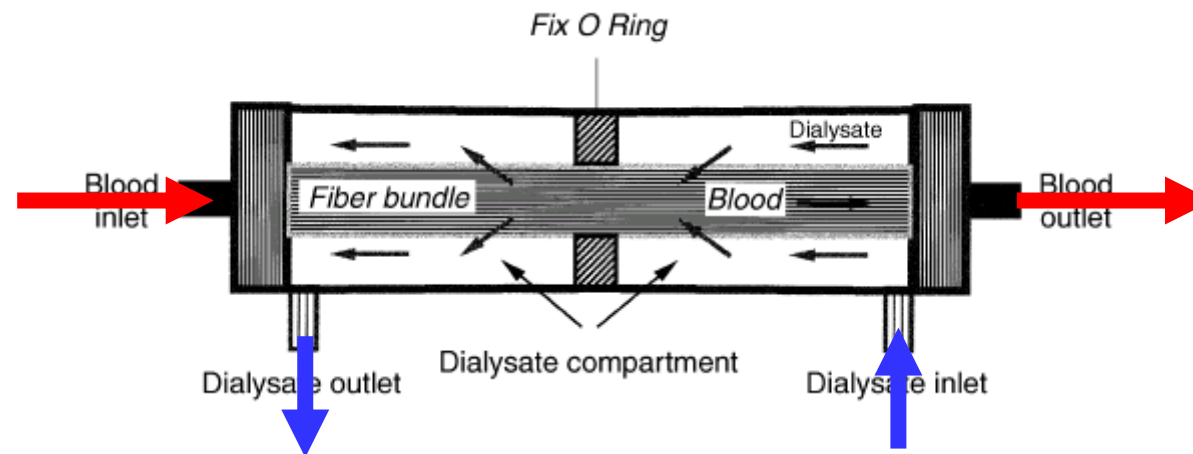
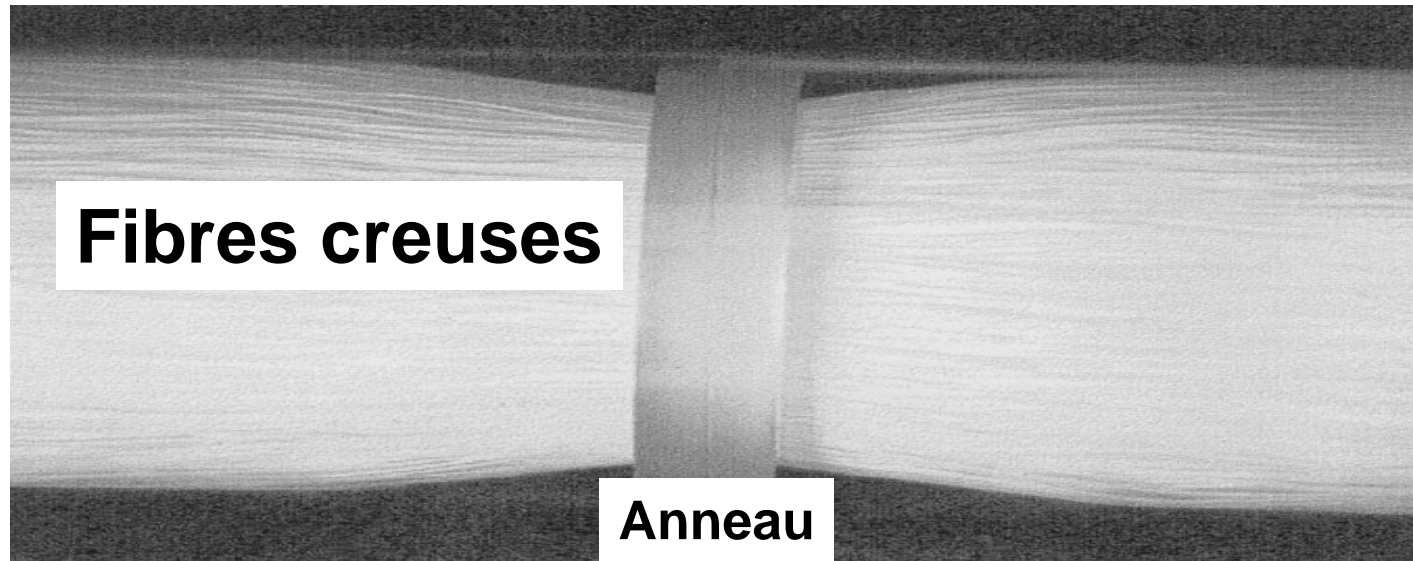
Dellanna F et al NDT 1996; 11S2:83-6

Objectif : augmenter les performances du dialyseur

Exemple 2 Modification du compartiment dialysat

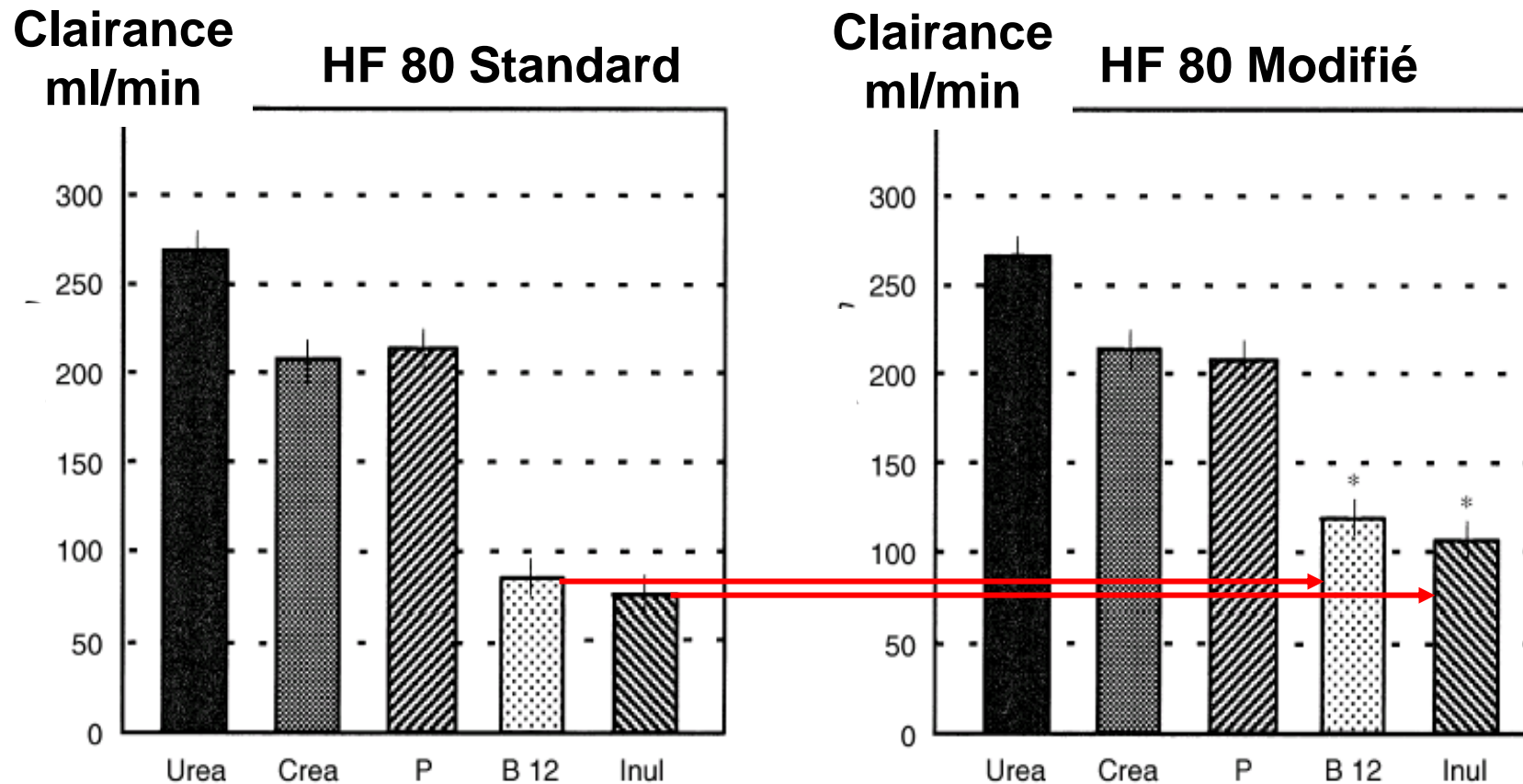


**Augmentation de la résistance de circulation du dialysat
pour favoriser une épuration par ultrafiltration**



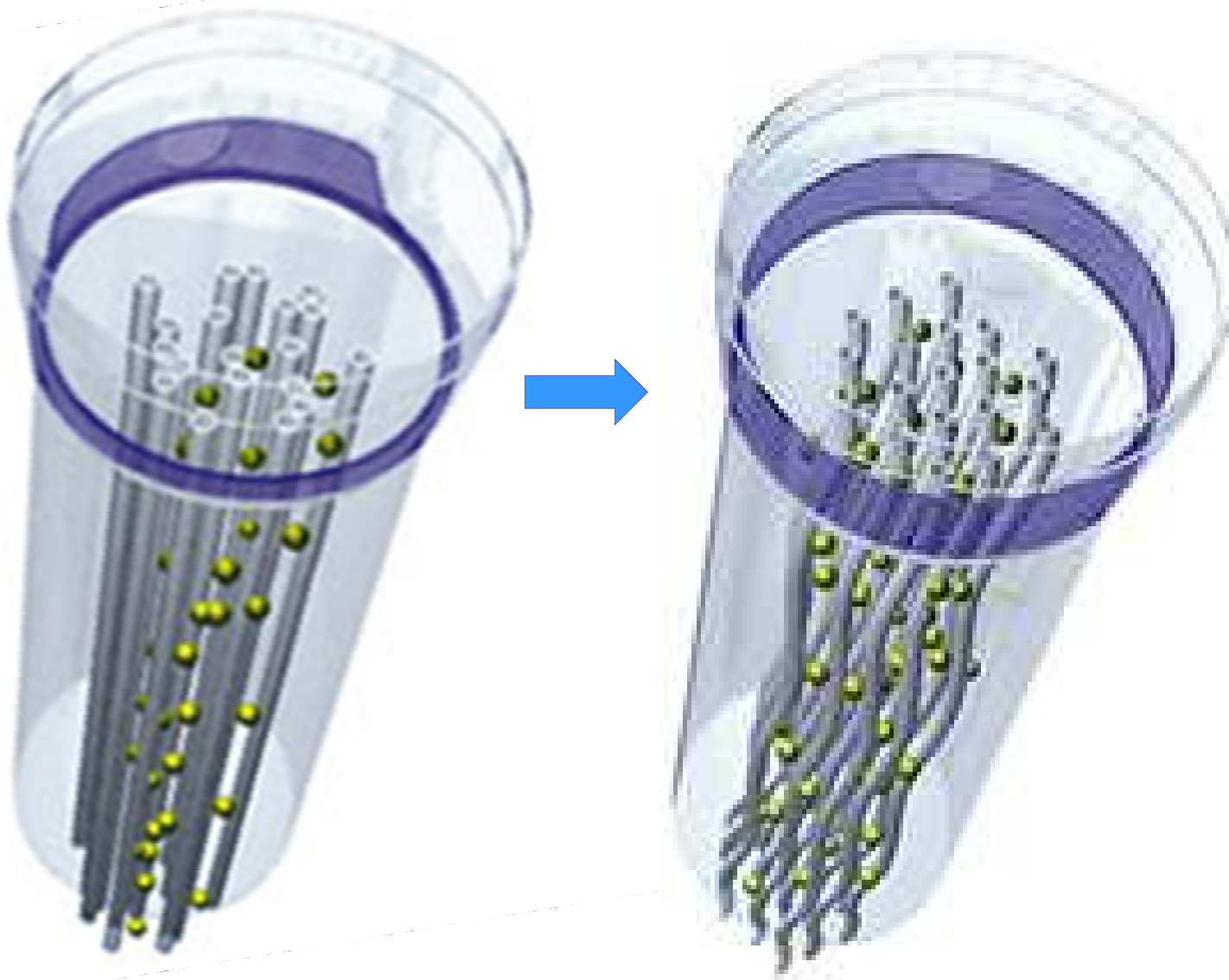
C. Ronco et al, Kidney Inter, 54 – 1998 ; 979-985

Augmentation de la clairance des molécules de PM élevé



C. Ronco et al, Kidney Inter, 54 – 1998 ; 979-985

**L'augmentation de la résistance de circulation du dialysat
Favorise une épuration par ultrafiltration**



Pourquoi utiliser une eau de grande pureté dans le traitement par hémodialyse ?

1 – Introduction – Traitement par dialyse de l'IR

2 – Les principes de la dialyse

3 – Aspects quantitatifs de l'eau pour HD

4 – Qualité de l'eau d'alimentation ou « Eau brute »

5 – Aspects qualitatifs de l'eau pour HD

Les critères de qualité chimique et microbiologique

6 – Les procédés de traitement
et de distribution d'eau HD

7 – Les procédés de désinfection

8 – Les contrôles – La surveillance – La réglementation

9 – Conclusions

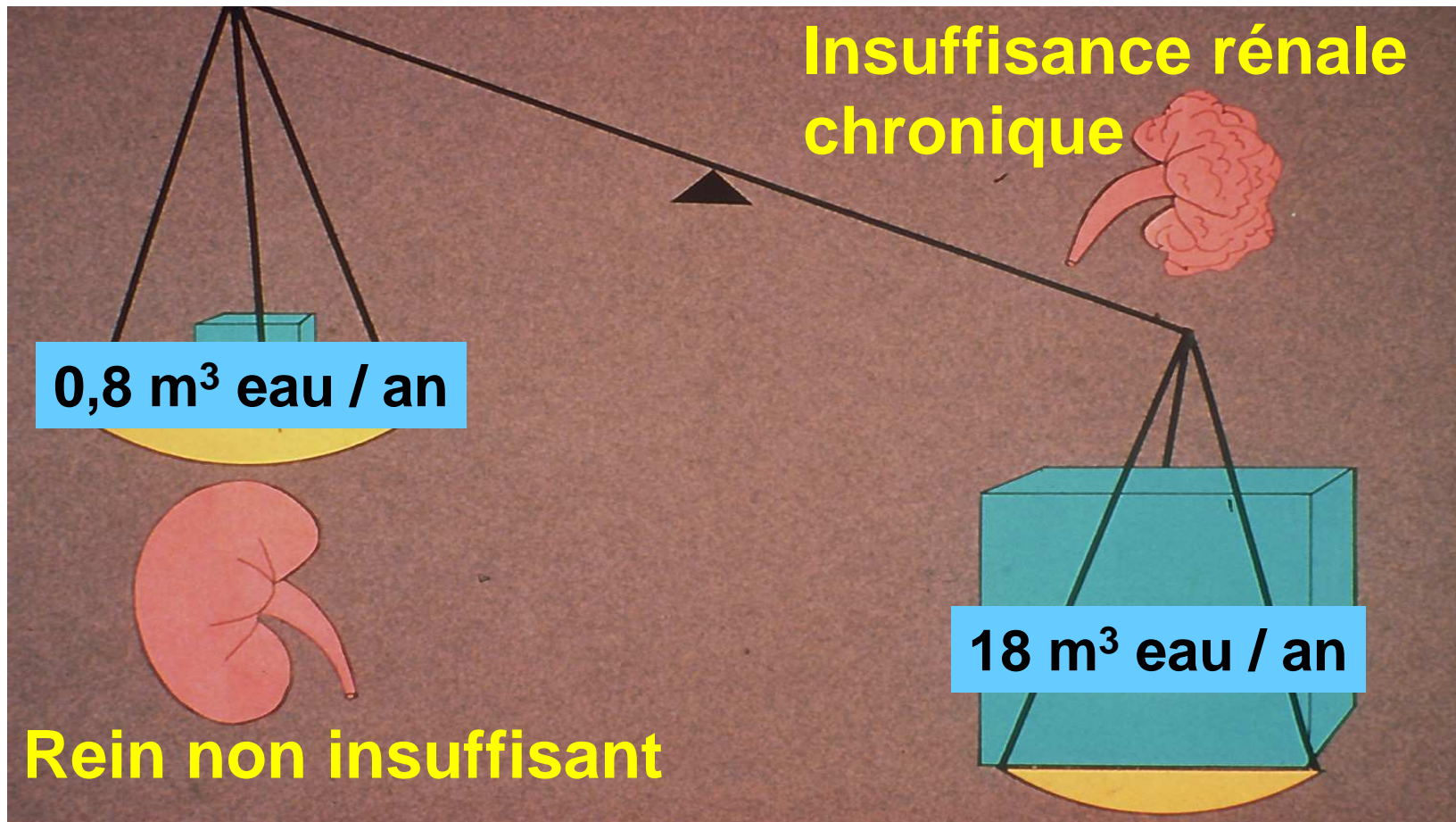
3 – Aspects quantitatifs de l'eau pour HD

500 ml/min
↓
30 Litres/heure
↓
120 Litres/séances de 4 heures
↓
360 Litres/semaine (3 séances)
↓
18720 Litres / an

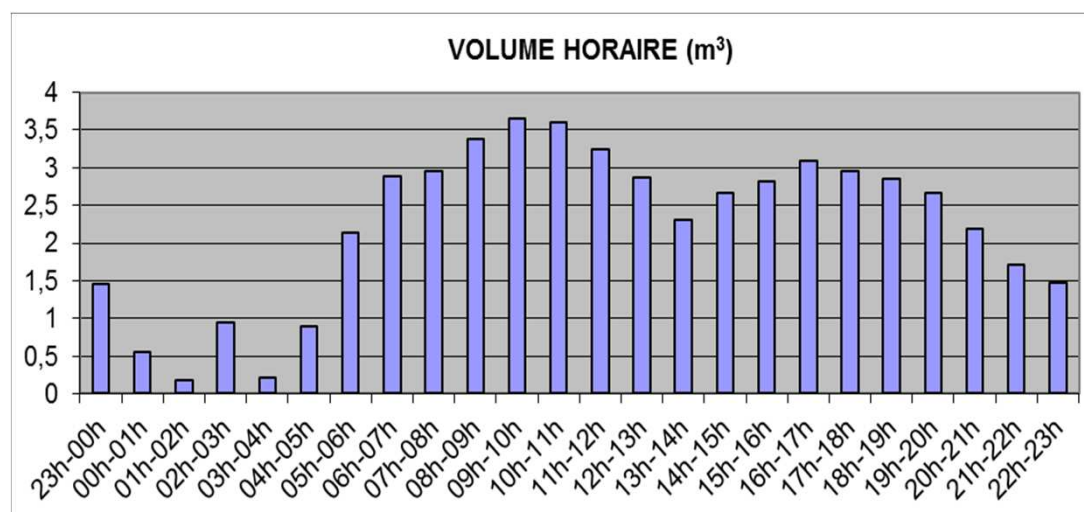


3 – Aspects quantitatifs de l'eau pour HD

Déséquilibre des volumes d'eau utilisés
chez un patient IRC /patient non IRC



Centre de Néphrologie et de Transplantation rénale Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille



**64 postes HDF en ligne
12 postes IRA**

54 m³ d'eau / jour

≈ 300 L / séance

Pourquoi utiliser une eau de grande pureté dans le traitement par hémodialyse ?

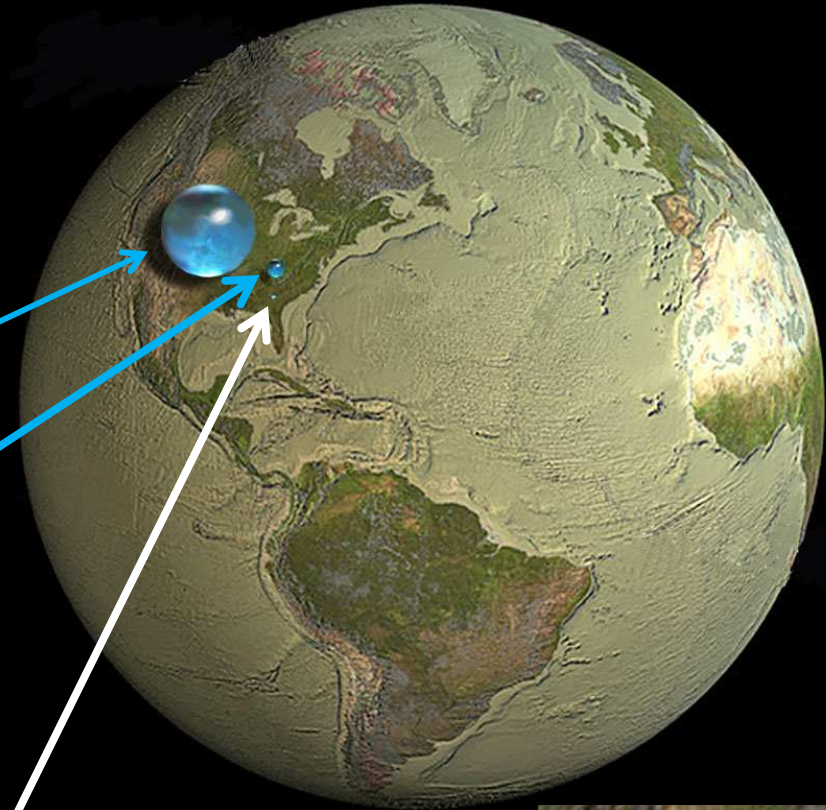
- 1 – Introduction – Traitement par dialyse de l'IR
- 2 – Les principes de la dialyse
- 3 – Aspects quantitatifs de l'eau pour HD
- 4 – Qualité de l'eau d'alimentation ou « Eau brute »**
- 5 – Aspects qualitatifs de l'eau pour HD
Les critères de qualité chimique et microbiologique
- 6 – Les procédés de traitement
et de distribution d'eau HD
- 7 – Les procédés de désinfection
- 8 – Les contrôles – La surveillance – La réglementation
- 9 – Conclusions

**L'eau recouvre
70% de la surface de la terre
mais ne constitue que
0,023 % de sa masse**

**Sphère de 1385 Km
de diamètre**

**L'eau douce ne représente
qu'une très faible partie
de l'eau sur terre**

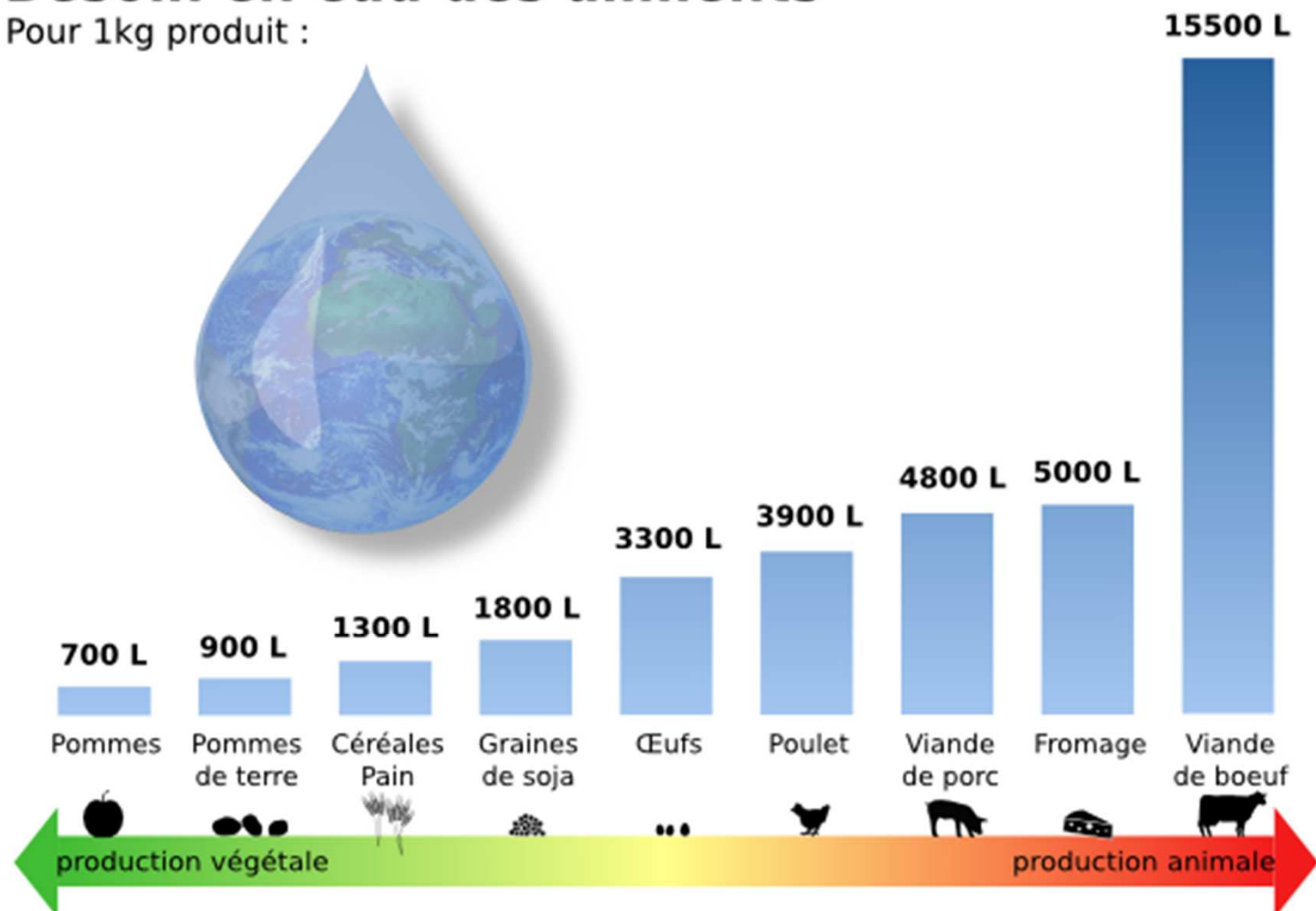
**Une fraction encore plus faible
de l'eau douce est accessible
Sphère de 60 km de diamètre**



« Empreinte eau » des aliments

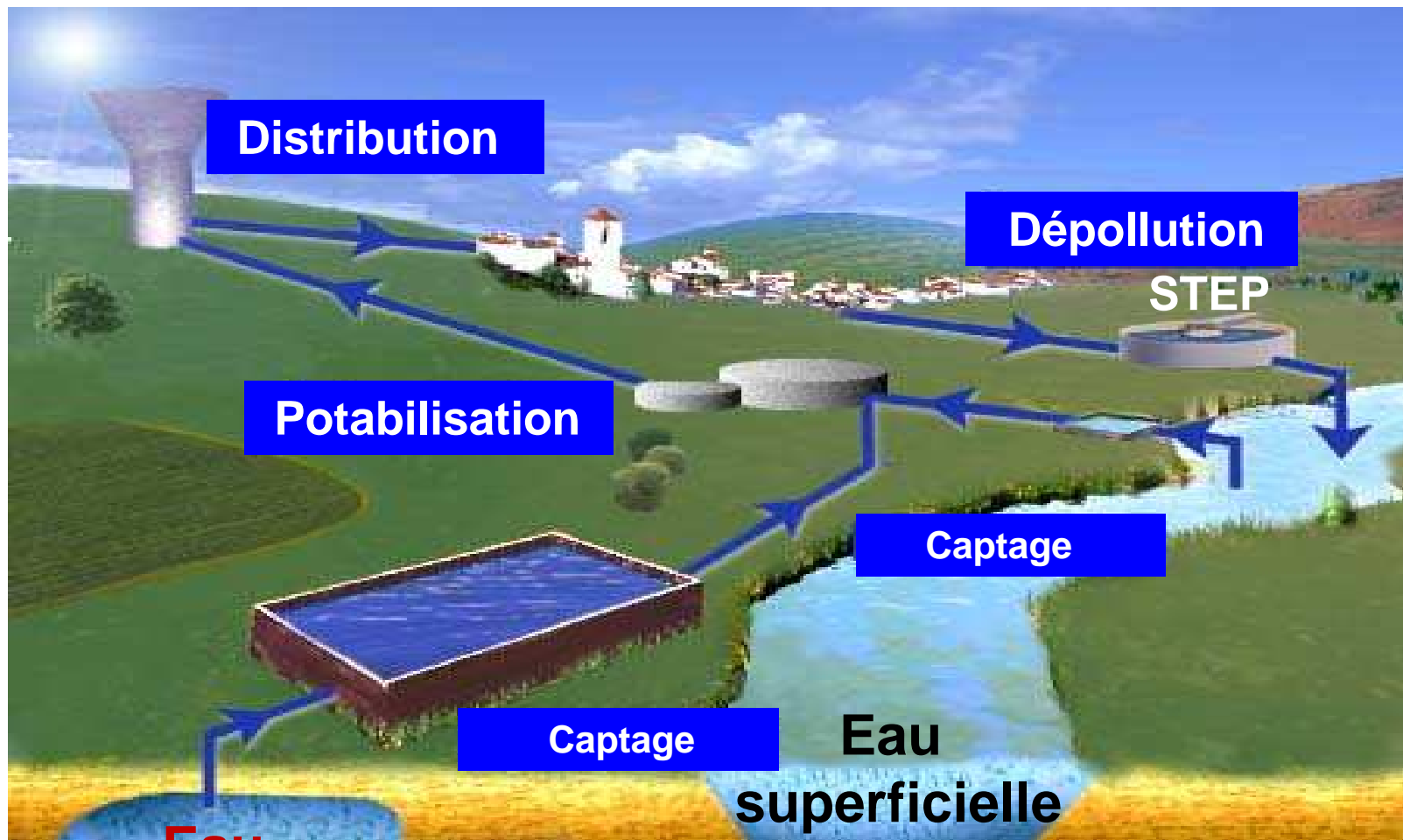
Besoin en eau des aliments

Pour 1kg produit :



Source : Water Foot Print <http://www.waterfootprint.org/?page=files/productgallery>

Visuel www.L214.com



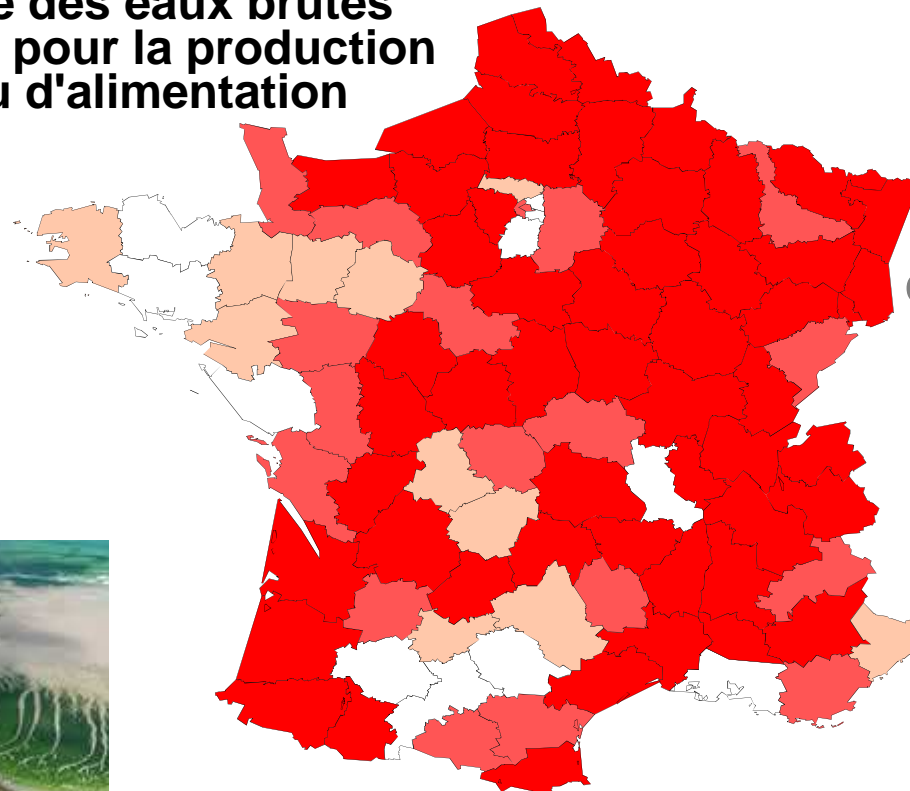
**Eau
souterraine**

Origine et recyclage des ressources en eau

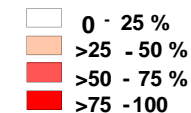
La diversité d'origine des eaux en France

Eaux de surface et eaux souterraines

Origine des eaux brutes
utilisées pour la production
d'eau d'alimentation



Pourcentage
d'eau souterraine



Nitrates

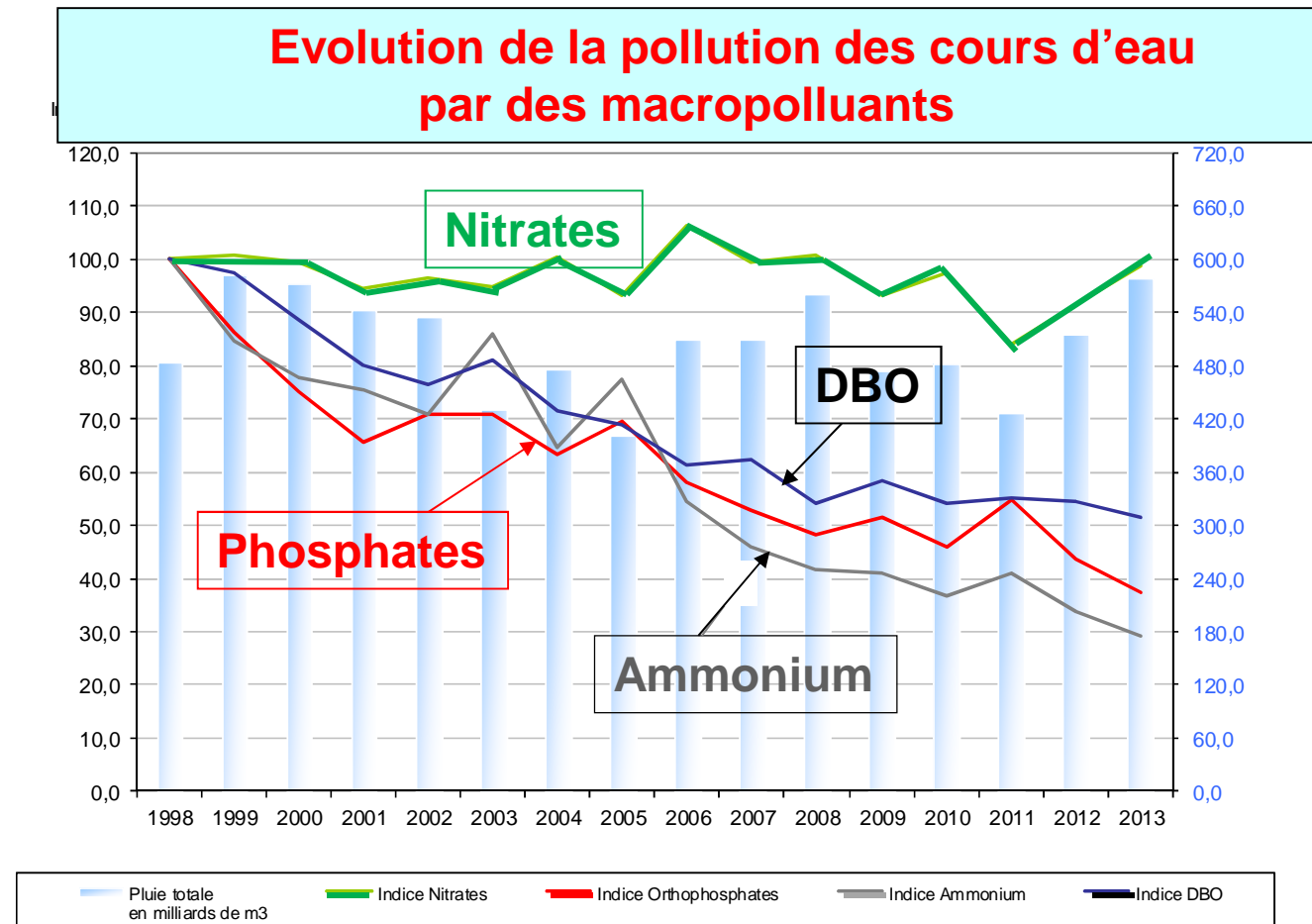


Pesticides



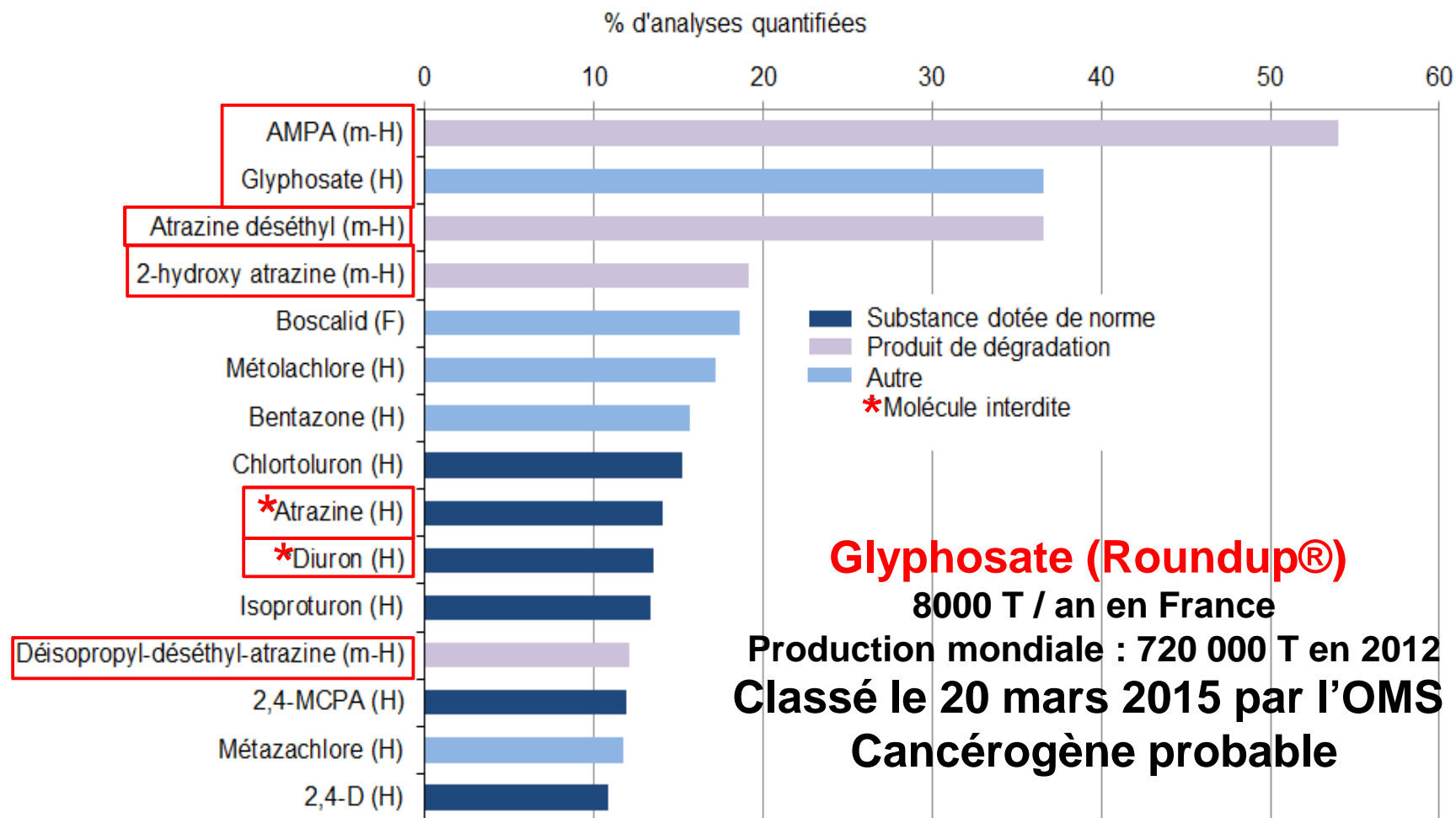
Une eau d'origine souterraine à moins de risques
d'être polluée qu'une eau de surface

Nitrates et développement des algues vertes



- **DBO : Demande Biologique en Oxygène**
Quantité d'oxygène nécessaire à la décomposition des matières organiques
- **Ammonium : Excès azote toxique – Indicateur de pollution chimique**
- **Phosphates : engrais et traitement des eaux usées**

Les 15 pesticides les plus détectés dans les cours d'eau en 2012



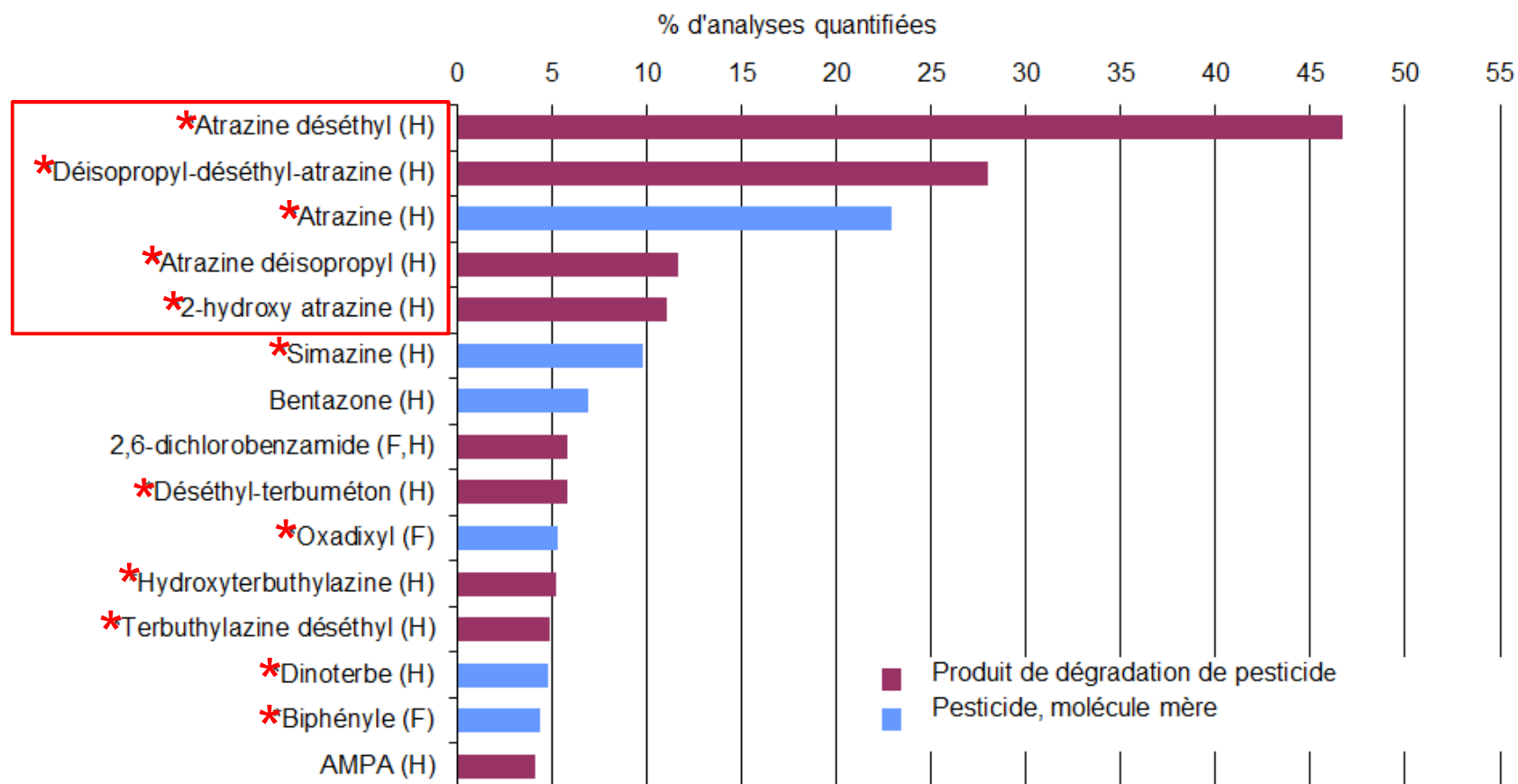
Notes : H : herbicide ; F : fongicide ; m : produit de dégradation.

Sources : agences de l'eau, 2014. Traitements : SOeS, 2014

* **Atrazine** : Herbicide interdit en 2003 - 3 métabolites

* **Diuron** : Herbicide interdit en 2008

Les 15 pesticides les plus quantifiés dans les eaux souterraines en 2012



* Pesticide ou produit de dégradation de pesticide interdit

Notes : H : herbicide ou produit de dégradation d'herbicide ; F : fongicide ou produit de dégradation de fongicide.

Sources : agences de l'eau – BRGM, banque de données ADES, 2013 – réseaux RCS-RCO. Traitements : SOeS, 2014

*** Pesticides interdits : 12 sur 15 dont 4 métabolites de l'Atrazine**

Atrazine : Perturbateur endocrinien – mime les oestrogènes

Liens entre Atrazine et cancers (Seins, Prostate) – interdit en 2003

Toujours utilisé aux USA - 38 000 T / an

La ressource en eau douce est :

- ✓ faiblement disponible
- ✓ de plus en plus polluée

Eau potable : qualité insuffisante



Obligation de traiter l'eau potable



Eau pour hémodialyse

Eau ayant les qualités d'une eau injectable

Pourquoi utiliser une eau de grande pureté dans le traitement par hémodialyse ?

- 1 – Introduction – Traitement par dialyse de l'IR
- 2 – Les principes de la dialyse
- 3 – Aspects quantitatifs de l'eau pour HD
- 4 – Qualité de l'eau d'alimentation ou « Eau brute »
- 5 – Aspects qualitatifs de l'eau pour HD**
 - Les critères de qualité chimique et microbiologique*
- 6 – Les procédés de traitement et de distribution d'eau HD
- 7 – Les procédés de désinfection
- 8 – Les contrôles – La surveillance – La réglementation
- 9 – Conclusions

Années 1960 / 70

Débuts de l'hémodialyse chronique
Filtration + Adoucisseurs + Charbon actif

Années 1980

Amélioration de la qualité chimique
Déminéralisation résines anio-cationiques
Osmose inverse

Années 1990

Amélioration de la qualité microbiologique
Dialysat bicarbonate – Glucose
Membranes hautement perméables
Maîtriseurs d'ultrafiltration

Années 2000

Eau « ultrapure » pour l'HDF « en ligne »

Ultrafiltres sur les générateurs

Désinfection chimique ———> Désinfection thermique

Désinfection curative ———> Désinfection préventive

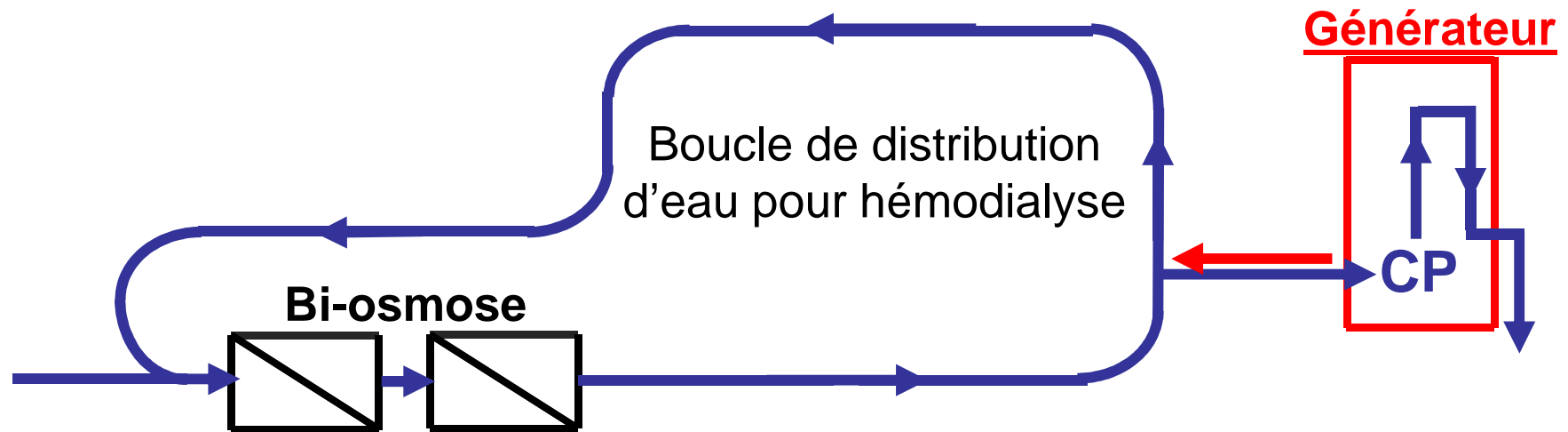
Désinfection intégrale

Osmoseur + Boucle + Raccords + Générateurs

Objectif : garantir en permanence une « eau ultrapure »

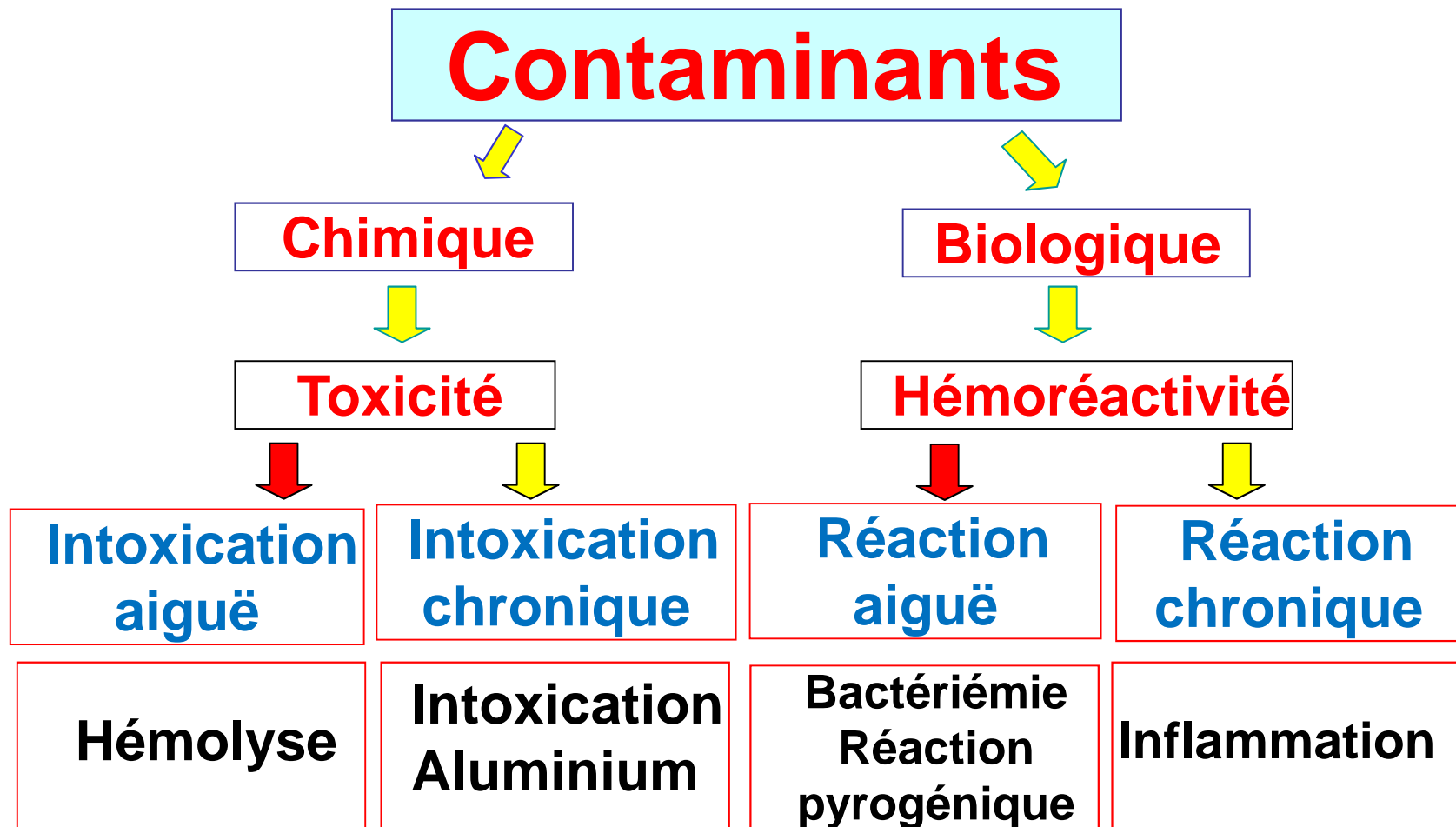
Désinfection intégrale

**Boucle + Raccord boucle – générateur
+ Circuit Primaire (CP) générateur**



5 – Aspects qualitatifs de l'eau pour HD

Risques de contamination de l'eau pour HD et ses conséquences



5.1 – Critères de qualité chimique de l'eau pour HD

Relation entre contaminants de l'eau HD et effets toxiques potentiels (1)

Contaminant	Effets toxiques	Concentration toxique
Aluminium	Encéphalopathie, ostéopathie, anémie	60 µg/L
Calcium Magnésium	Syndrome de l'« eau dure »: Nausée, vomissement, céphalée, Myalgie, flush, troubles tensionnels	88 mg/L (Calcium)
Sodium	Hypertension, tachycardie, œdème pulmonaire	300 mg/L
Potassium	Troubles neuromusculaires et cardiaques	
Fluor	Ostéoporose, ostéomalacie	1 mg/L
Nitrates	Hémolyse, méthémoglobinémie, cyanose, nausée, hypotension	21 mg/L
Chloramines	Hémolyse, anémie, méthémoglobinémie	0,25 mg/L

5.1 – Critères de qualité chimique de l'eau pour HD

Relation entre contaminants de l'eau HD et effets toxiques potentiels (2)

Contaminant	Effets toxiques	Concentration toxique
Cuivre	Nausée, céphalée, frisson, fièvre Hépathopathie, hémolyse, anémie	0,5 mg/L
Sulfates	Nausée, vomissement, acidose métabolique	200 mg/L
Zinc	Nausée, vomissement, fièvre, anémie	0,2 mg/L
Mercure	Neurotoxicité	
Pesticides, herbicides, fongicides, Bisphénol A Phtalates ...	Perturbateurs endocriniens	
Résidus de médicaments	?	

Exemple de toxicité chimique provenant de l'eau HD

Taux d'Aluminium trop élevé dans l'eau HD

*Cela n'arrive qu'aux autres
(Aluminium intoxication only happens
in the other Nephrologist's dialysis centre)*

Simoes et coll. NDT 1994; 9:67-68

- 1993 – Portugal – Région de l'Alentejo
Région ensoleillée > 4000 h/an
- Décembre 1992 à Février 1993
 ↘↘ eau réservoirs niveau record
 ↗ concentration particules en suspension
- Utilisation de grandes quantités de sulfate aluminium comme agent flocculant
- Pas d'information des centres HD



Exemple de toxicité chimique provenant de l'eau HD

Intoxication par l'Aluminium

- → Colmatage des cartouches de filtration
 - → Changement fréquent des filtres
 - → Réduction flux / osmose inverse
 - → Utilisation d'une eau HD insuffisamment traitée
-
- Fin février 1993, **aluminémie $108,5 \pm 49 \mu\text{g/l}$** (Taux maxi: $10 \mu\text{g/L}$)
 - Premiers symptômes neurologiques mars 1993, **Alu $505 \pm 255 \mu\text{g/l}$**
 - Transfert en unité de réanimation à Lisbonne
-
- **Traitement (desferrioxamine)**
mais décès de 18 patients de sévère encéphalopathie
 - **Récupération pour les autres patients de l'intoxication aluminium**

Critères de qualité chimique Eau PPI / Eau HD

Concentrations maximales en électrolytes			
	Eau PPI stérile Ph Eur 2017	Eau HD Ph Eur 2017	Eau HD ISO 23500 : 2015
Sodium		50 mg/L	70 mg/L
Potassium		2 mg/L	8 mg/L
Calcium	2 mg/L	2 mg/L	2 mg/L
Magnésium	2 mg/L	2 mg/L	4 mg/L
Chlorures	0,5 mg/L	50 mg/L	
pH	4,4 < pH < 7,4	4,4 < pH < 7,4	
Sub oxydables	Test	Test	
COT	0,5 mg/L		
Conductivité	25 µS/cm		
RE	0,004 %		
CP	Test		

COT : Carbone Organique Total

RS : Résidu à l'évaporation

CP : Contamination particulaire

Critères de qualité chimique Eau PPI / Eau HD

Concentrations maximales en contaminants chimiques			
	Eau PPI stérile Ph Eur 2017	Eau HD Ph Eur 2017	Eau HD ISO 23500 : 2015
Aluminium	0,01 mg/L (dialyse)	0,01 mg/L	0,01 mg/L
Chlore total		0,1 mg/L	0,1 mg/L
Fluor		0,2 mg/L	0,2 mg/L
Ammonium	0,2 mg/L	0,2 mg/L	
Nitrates	0,2 mg/L	2 mg/L	9 mg/L
Sulfates	50 mg/L	50 mg/L	100 mg/L
Zinc		0,1 mg/L	0,1 mg/L
Cuivre			0,1 mg/L
Plomb			0,005 mg/L
Métaux lourds 15 éléments As, Ag, Pb, Hg, Sb, Cu, Cd, Bi, Au, Pt, Pd, Ru, Sn, Mo, V		0,1 mg/L	

Critères de qualité chimique Eau PPI / Eau HD

Concentrations maximales en éléments dont la toxicité est suspectée			
	Eau PPI stérile Ph Eur 2017	Eau HD Ph Eur 2017	Eau HD ISO 23500 : 2015
Antimoine			0,006 mg/L
Arsenic			0,005 mg/L
Baryum			0,1 mg/L
Béryllium			0,0004 mg/L
Cadmium			0,001 mg/L
Chrome			0,014 mg/L
Mercure		0,001 mg/L	0,0002 mg/L
Sélénium			0,09 mg/L
Argent			0,005 mg/L
Thallium			0,002 mg/L

**Les critères de qualité chimique
de l'eau pour hémodialyse
sont plus nombreux que ceux d'une eau pour
préparation injectable (Eau PPI)
en raison des volumes injectés et du caractère
chronique du traitement**

Critères de qualité chimique Eau PPI / Eau HD

Eau PPI – Pharmacopée Eur 2017: 13 paramètres

Eau HD – Pharmacopée Eur 2017 : 16 paramètres

Eau HD – Norme NF EN ISO 23500 2015 : 22 paramètres

Critères de qualité microbiologique Eau PPI / Eau HD

Contaminations microbiologiques maximales			
	Eau PPI Ph Eur 2017	Eau HD Ph Eur 2017	Eau HD ISO 23500 : 2015
Bactéries	0,1 UFC / mL	10² UFC / mL	100 UFC / mL
Endotoxines	0,25 UI / mL	0,25 UI/ mL	0,25 UI / mL

Bactéries et endotoxines sont-ils des marqueurs suffisants pour évaluer une contamination microbiologique ?



Contaminants détectés dans l'eau HD et le dialysat

- micro-organismes cultivables
- endotoxines

Contaminants non détectés

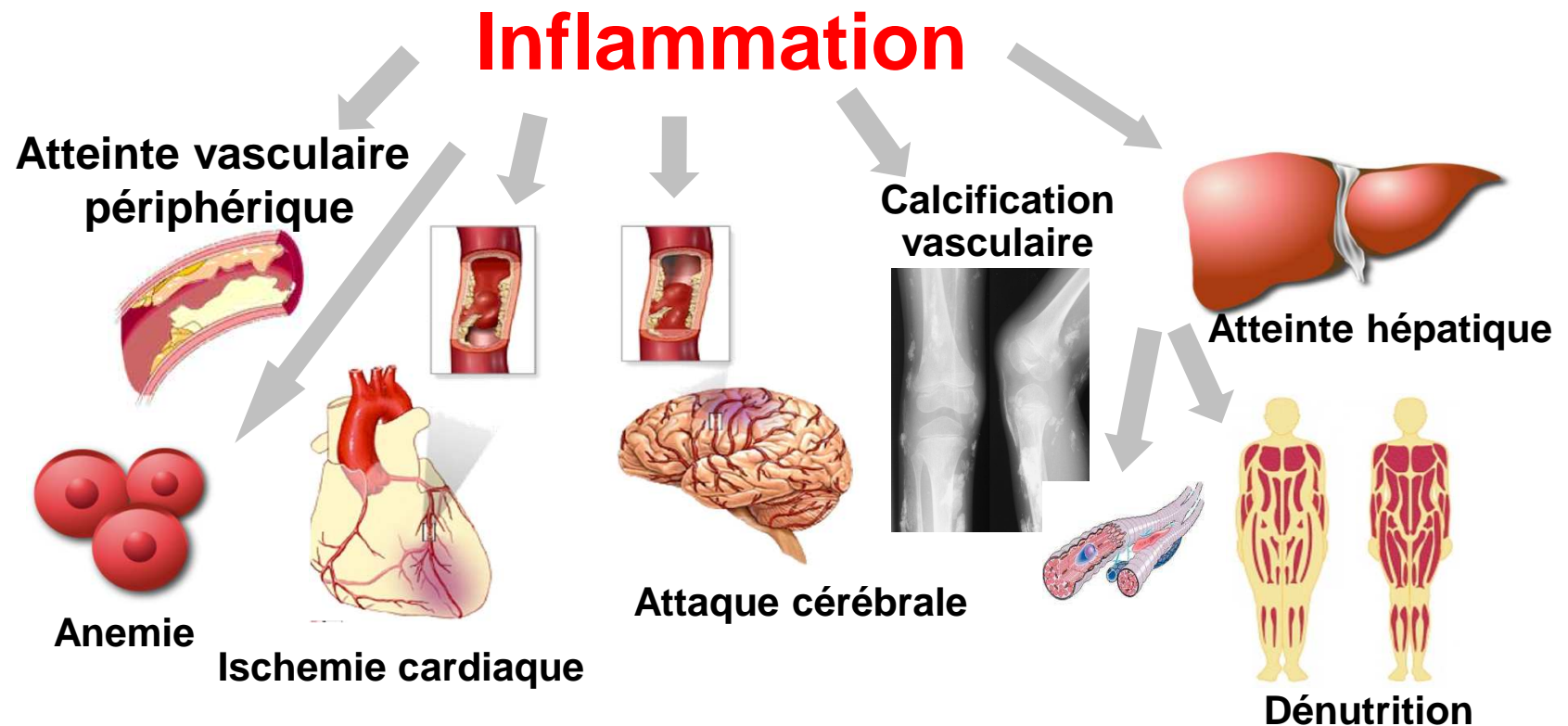
- micro-organismes viables mais non détectés
- biofilm
- fragments d'endotoxines
- exotoxines
- peptidoglycanes
- ADN
- etc ... peuvent traverser la membrane de dialyse et induire une inflammation

Les contaminants biologiques non détectés ont-ils un impact clinique ?

Métabolites microbiens

Fragments cellulaires, fragments d'endotoxines, peptidoglycanes, ADN ...
Tous ces débris microbiens peuvent traverser la membrane de dialyse
et entraîner des réactions inflammatoires

Impact d'une inflammation chronique chez les patients hémodialysés



Syndrome de Caruaru

**Intoxication due à de l'eau HD contaminée
par une toxine d'origine infectieuse**



**Caruaru
350 000 habitants
Etat de Pernambouc
Brésil
Février 1996**

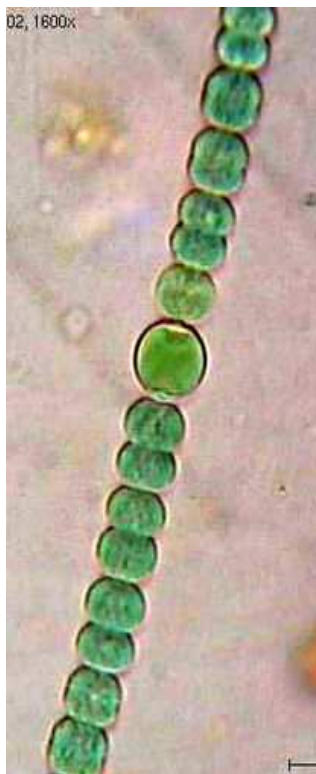


- **Centre hémodialyse A**

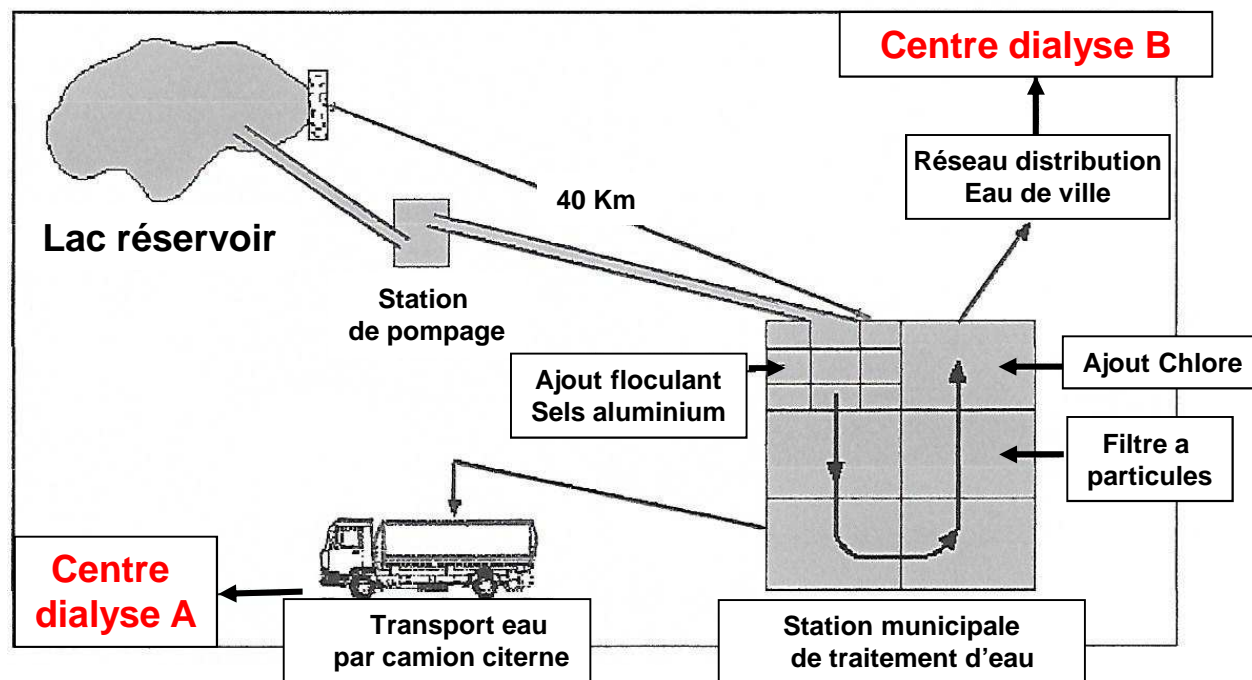
- 116/131 patients (89%) nausées, vomissements, troubles visuels
- 100 patients atteints d'insuffisance hépatique sévère
- 52 décès par atteinte hépatique aigüe de février à décembre 1996

- **Centre hémodialyse B**

- 47 patients
- 0 décès



Contamination par Algues bleu – vert ou Cyanobactéries



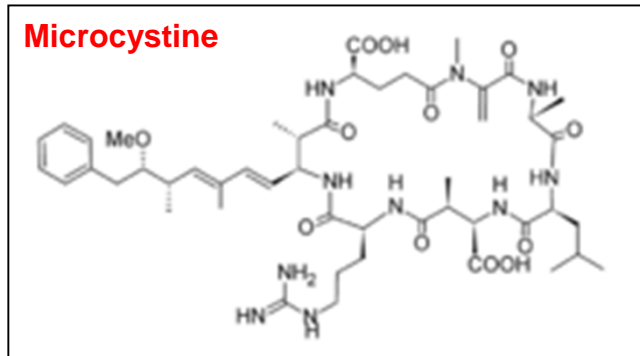
Cyanobactéries

Jochimsen et coll. N Engl J Med 1998; 338: 873-8

Cyanobactérie

Production de 2 toxines : microcystine et cylindrospermopsine

Microcystine : toxine retrouvée dans l'eau HD et sérum patients



2001 - Brésil

Cyanobactéries et microcystine
recherchées dans eau potable

Centre Dialyse A

Traitement eau

- Filtre à sable
- Filtre charbon actif
- Résine anio-cationique
- Microfiltre

Cyanobactérie



Microcystine



Eau hémodialyse



Sérum

Toxicité hépatique aigüe

Taux microcystine eau HD : 20 µg/L
OMS Taux maxi eau potable : 1 µg/L

Hypothèse

Libération microcystine
par lyse cyanobactéries
par excès de Chlore

**Le syndrome du Canal Carpien est une pathologie
iatrogène inflammatoire**

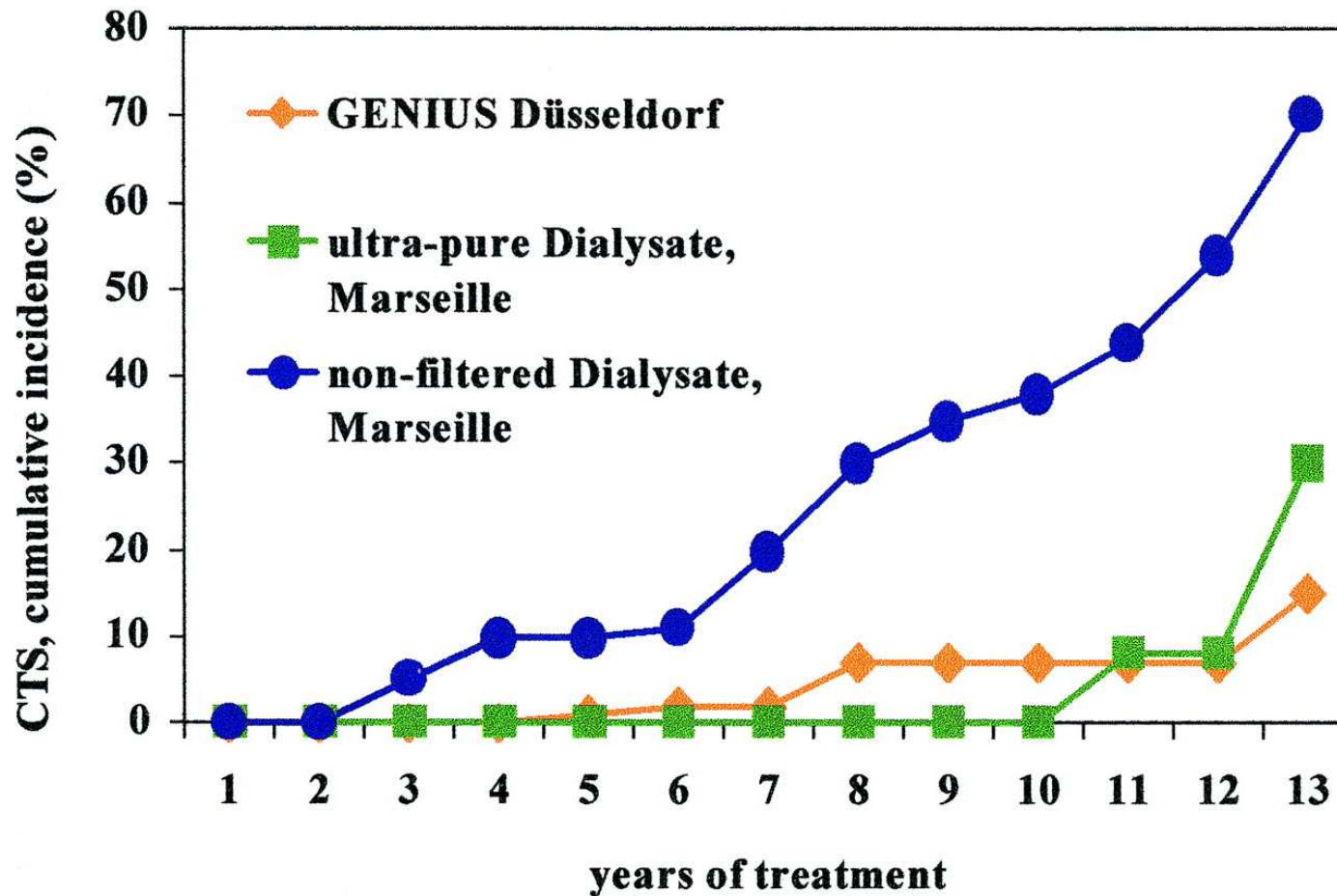
**Les endotoxines bactériennes provoquent la sécrétion
de médiateurs de l'inflammation : Interleukines, TNF α ...**

Amylose par accumulation de β 2 microglobuline



Photos Pr Bernard CANAUD

Dialysat ultrapur et syndrome du canal carpien



Lonnemann, G. et al. J Am Soc Nephrol 2002 ;13:72-S77

Bénéfices cliniques d'une eau et de liquides de dialyse ultrapurs

Effects of ultrapure dialysate on markers of inflammation, oxidative stress, nutrition and anemia parameters : a meta analysis

P.Susantitaphong, C.Riella, B.L. Jaber – Nephrol Dial Transplant (2013) 1-9

- **Réduction de l'inflammation**

Diminution des marqueurs plasmatiques: IL 6, TNF α , CRP, β 2 μ glob

- **Anémie** : diminution des besoins en EPO

- **Nutrition** : augmente le taux d'albumine

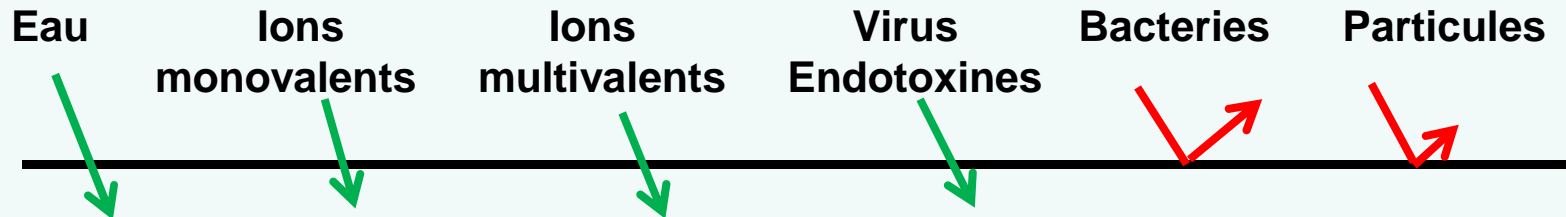
- **Diminution des marqueurs du stress oxydatif** : pentosidine, myeloperoxydase

Solutions pour éliminer les contaminants biologiques

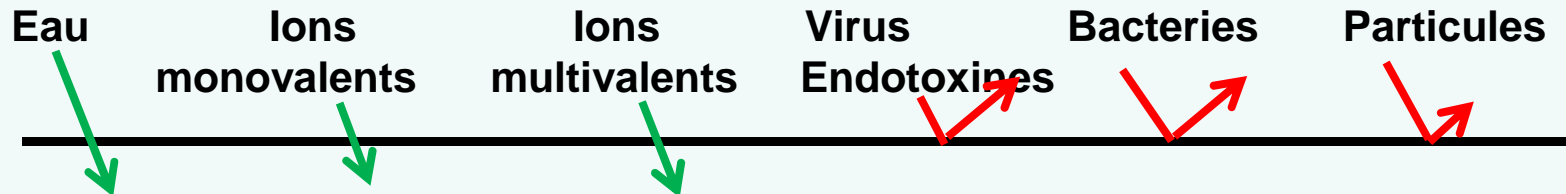
- Augmenter les capacités d'élimination : ultrafiltration(s)
- Prévenir la formation : techniques de désinfection préventive

Elimination des contaminants chimiques et biologiques

Microfiltration : 0,1 micron



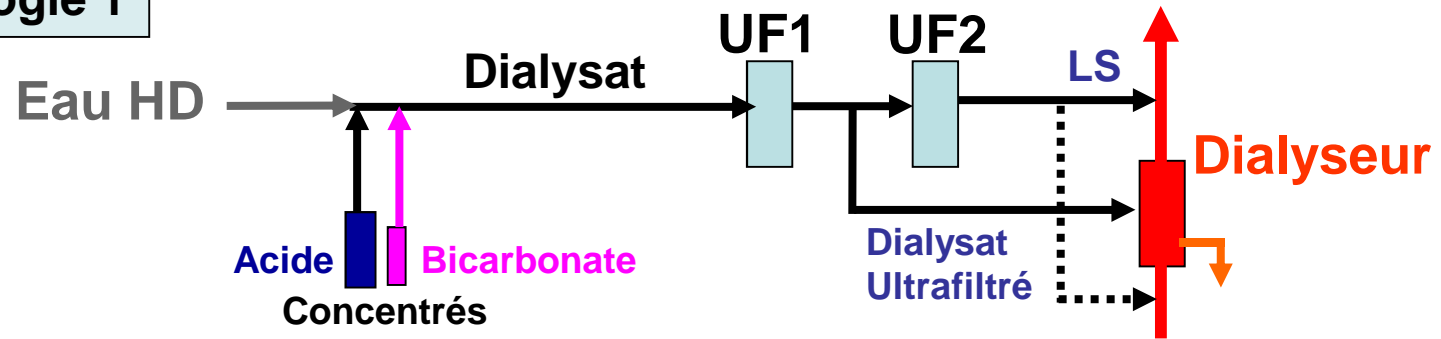
Ultrafiltration : 0,01 micron



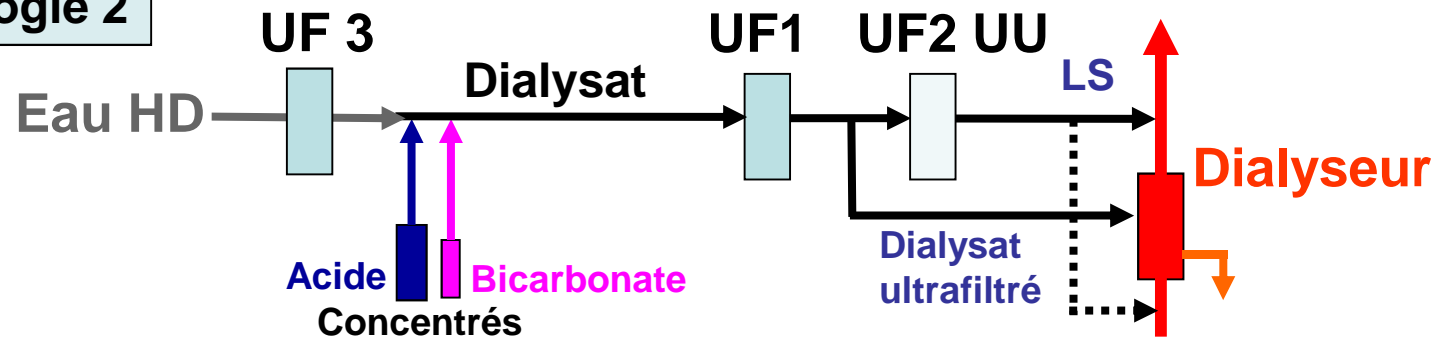
Nanofiltration : 0,001 micron



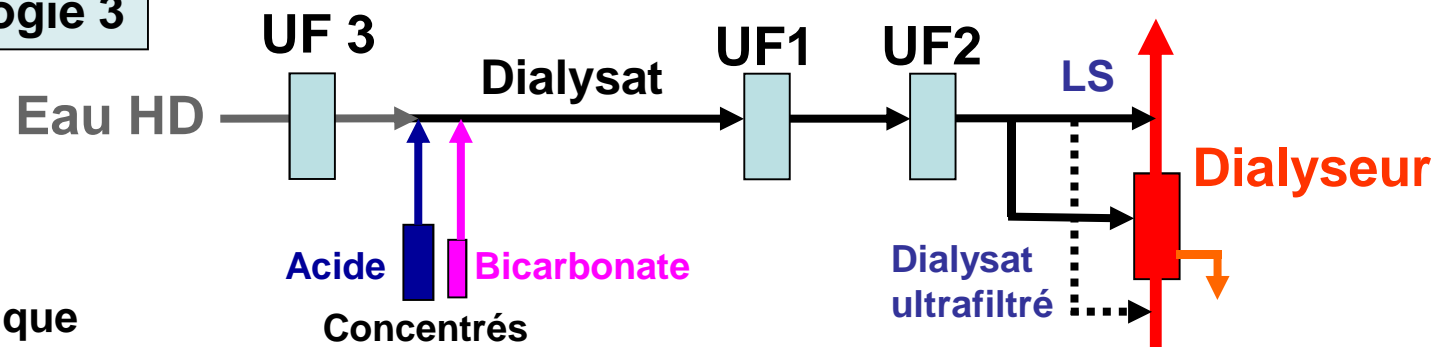
Technologie 1



Technologie 2



Technologie 3



UF: ultrafiltre

UU: usage unique

LS : Liquide de substitution

Valeurs limites recommandées d'un dialysat « standard »

	BACTERIES	ENDOTOXINES
ISO 23500	< 100 UFC/mL	< 0.5 UI/mL
FRANCE - 2007	< 100 UFC/mL	< 0.25 UI/mL
JAPON - 2009	< 100 UFC/mL	< 0.05 UI/mL

Valeurs limites recommandées d'un dialysat « ultrapur »

	BACTERIES	ENDOTOXINES
ISO 23500	< 100 UFC/L	< 0.03 UI/mL
FRANCE - 2007	< 100 UFC/L	< 0.25 UI/mL
JAPON - 2009	< 100 UFC/L	< 0.001 UI/mL

Valeurs limites recommandées d'un liquide de substitution

	BACTERIES	ENDOTOXINES
ISO 23500	10 ⁻⁶ UFC/ mL	< 0.03 UI/mL
FRANCE - 2007	0 UFC/500 mL	< 0.05 UI/mL
JAPON - 2009	10 ⁻⁶ UFC/ mL	< 0.001 UI/mL

Dialysis fluid endotoxin level and mortality in maintenance hemodialysis

T.Hasegawa, S.Nakai, I.Masakane et al. Am J Kidney Dis. 2015;65(6):899-904

Etude de cohorte sur 130 781 patients – 98.9 % des centres de dialyse du Japon

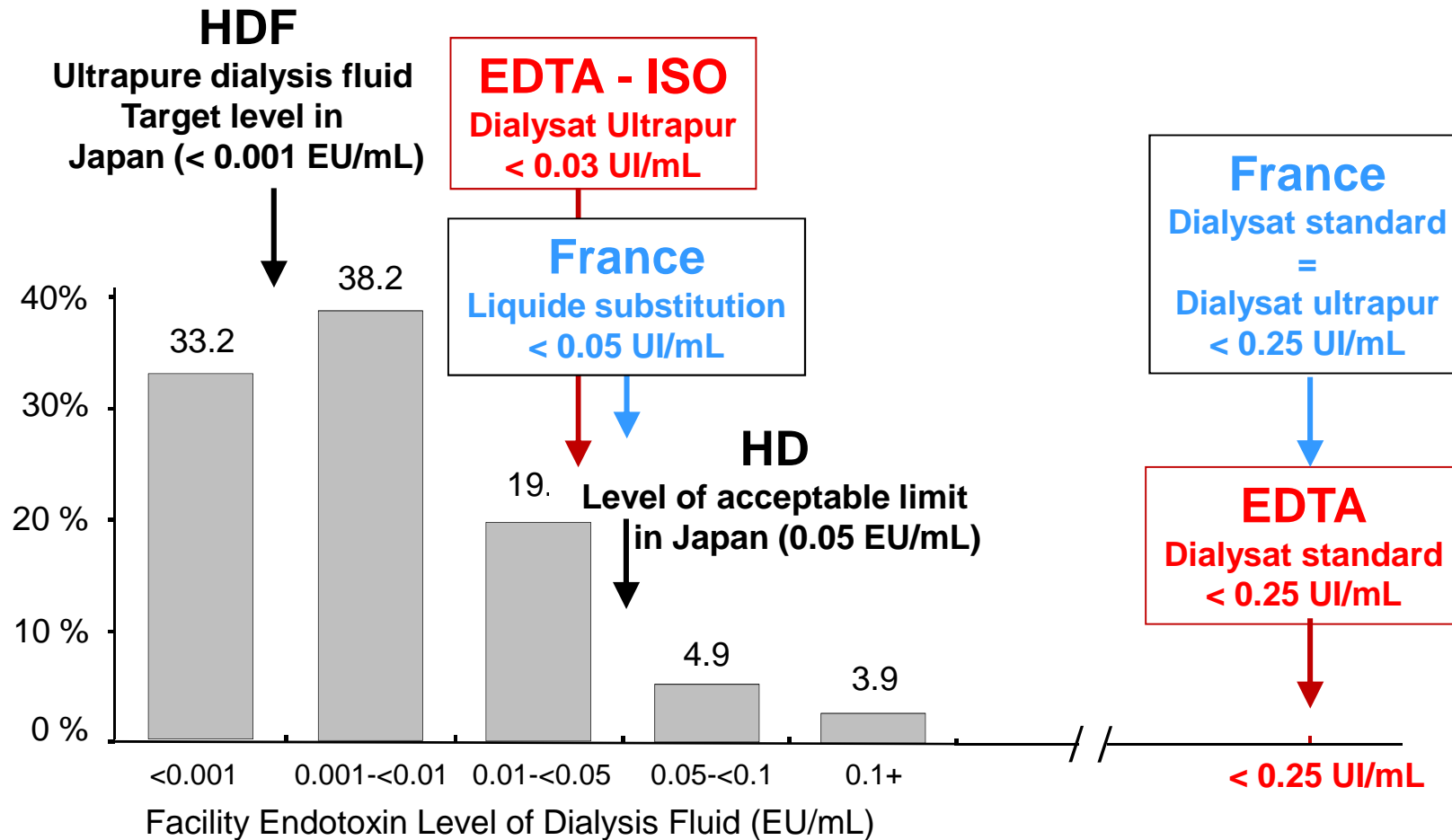
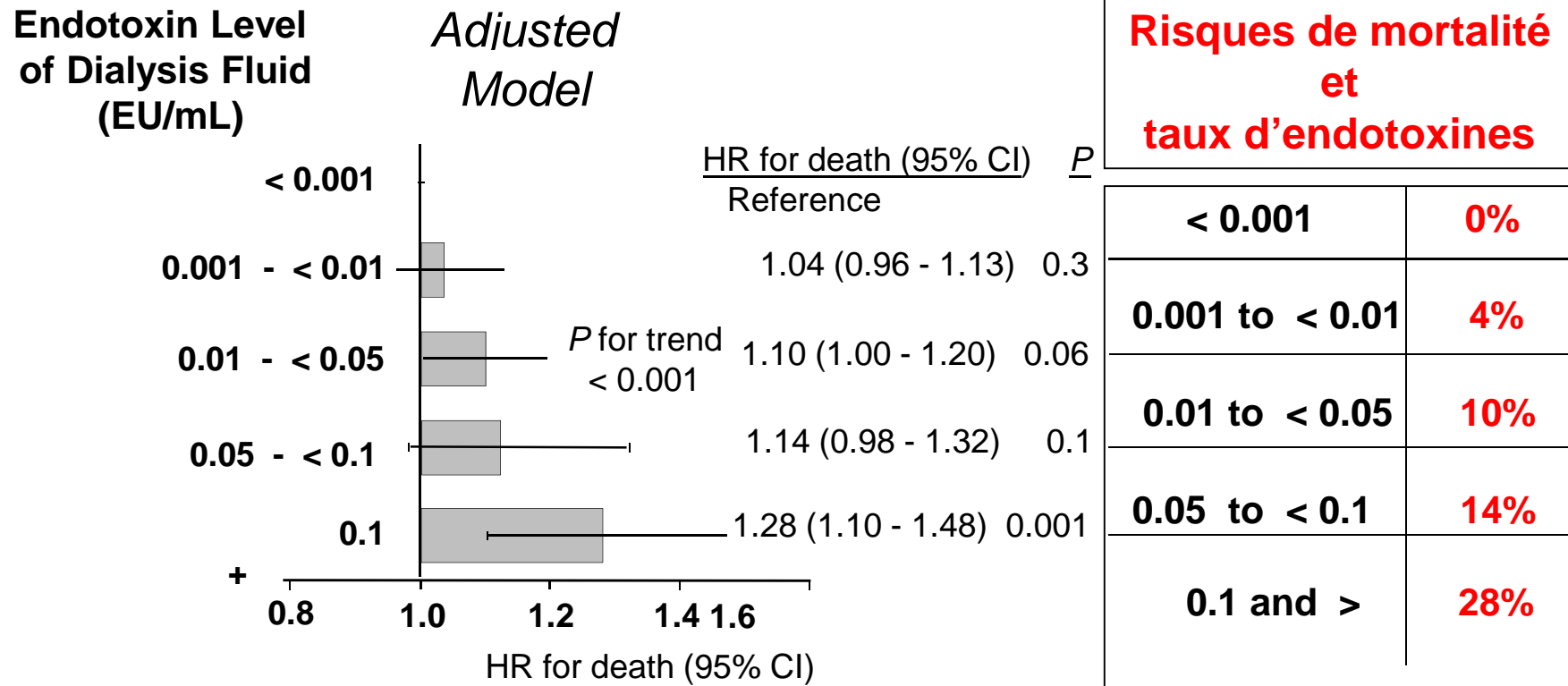


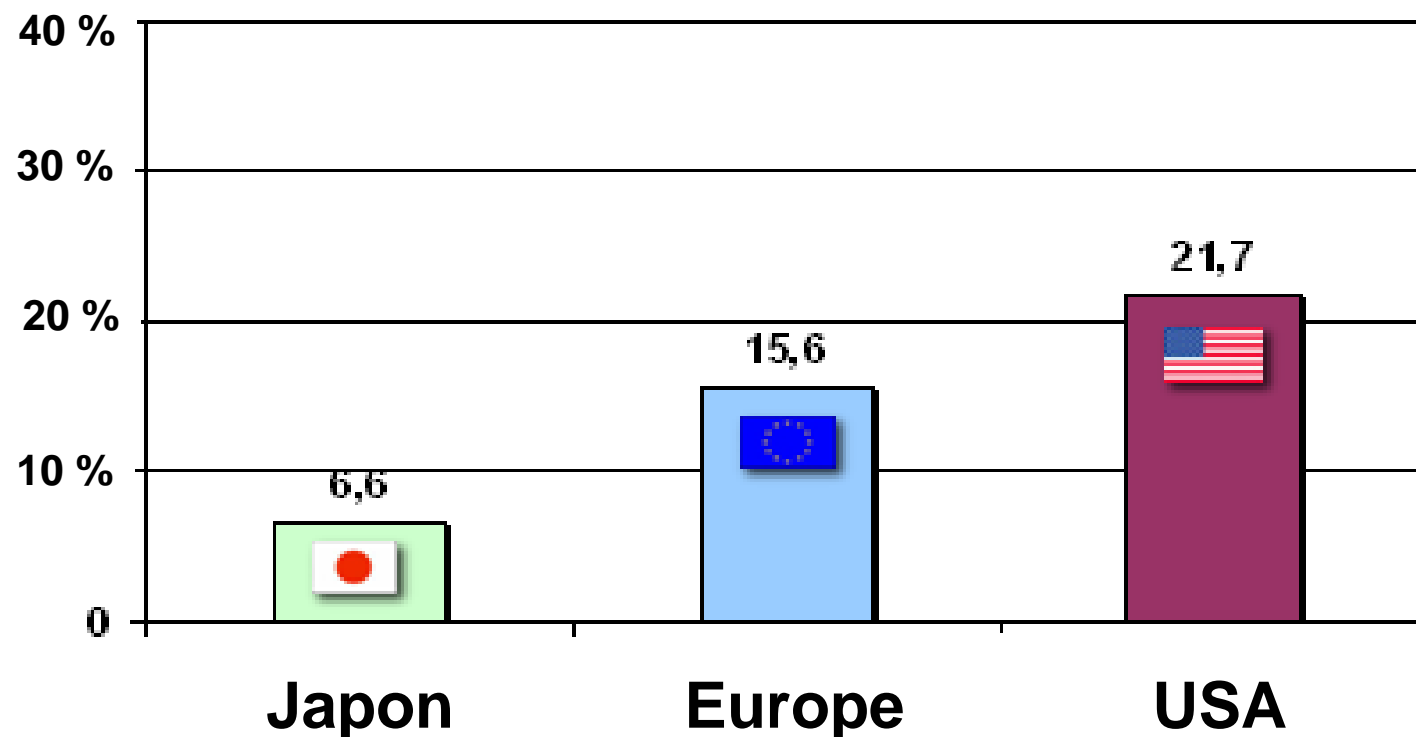
Figure 2. Distribution of facility dialysis fluid endotoxin levels.
Data relate to in-center hemodialysis patients in Japan.

Relation entre risque de mortalité et taux d'endotoxines



« En raison du caractère chronique du traitement par HD les valeurs seuils indicatives d'une qualité minimale ne doivent pas être considérées comme suffisantes »

Taux de mortalité annuel %



Taux d'Endotoxines dans le dialysat
< 0,05 UI/ml dans 93,6 % des centres de dialyse au Japon

Risque de mortalité
Augmentation de 20%
si le taux d'endotoxines dans le dialysat > 0,1 UI/ml

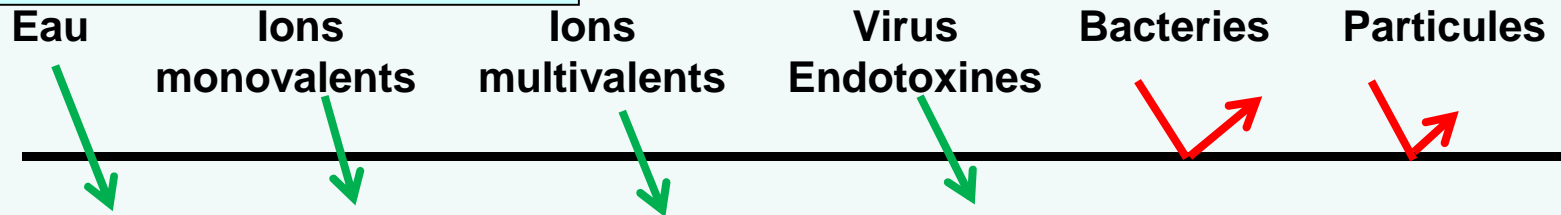
Masakane Ikuto ASN 2008

Pourquoi utiliser une eau de grande pureté dans le traitement par hémodialyse ?

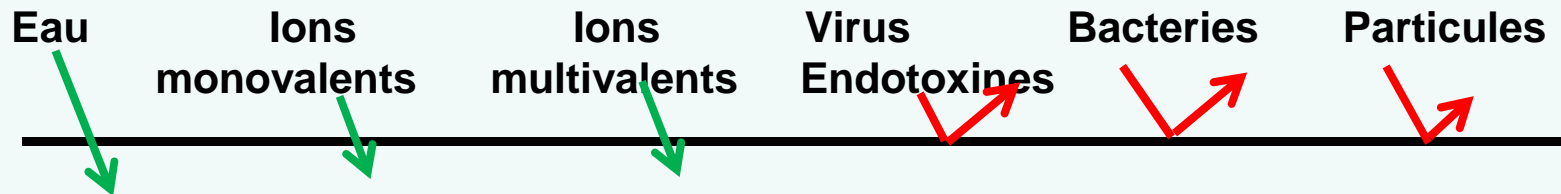
- 1 – Introduction – Traitement par dialyse de l'IR
- 2 – Les principes de la dialyse
- 3 – Aspects quantitatifs de l'eau pour HD
- 4 – Qualité de l'eau d'alimentation ou « Eau brute »
- 5 – Aspects qualitatifs de l'eau pour HD
Les critères de qualité chimique et microbiologique
- 6 – Les procédés de traitement et de distribution d'eau HD**
- 7 – Les procédés de désinfection
- 8 – Les contrôles – La surveillance – La réglementation
- 9 – Conclusions

Elimination des contaminants chimiques et biologiques

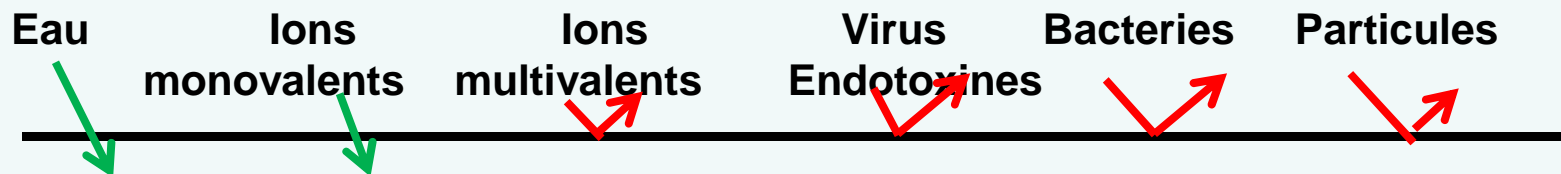
Microfiltration : 0,1 micron



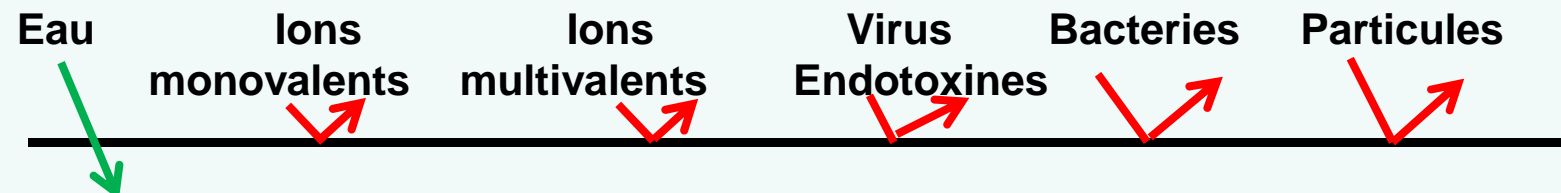
Ultrafiltration : 0,01 micron



Nanofiltration : 0,001 micron



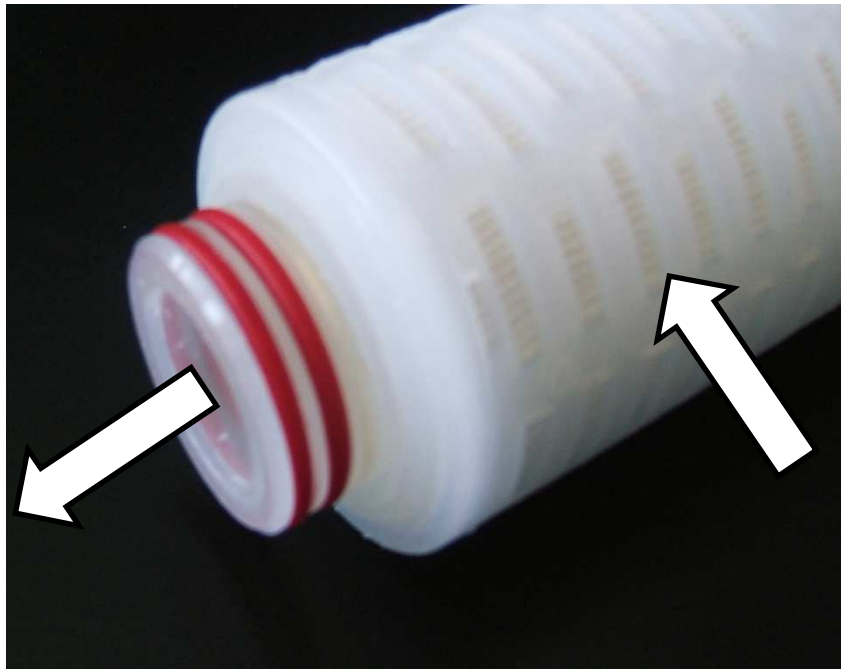
Osmose inverse : 0,0001 micron



6 – Les procédés de traitement d'eau

6.1: Filtration - Elimination des particules

- Filtre à sable : seuil de 40 à 50 μm
- Cartouches filtrantes en "cascade" – 10 et 5 μm



**Filtre plissé
avec joints thoriques**

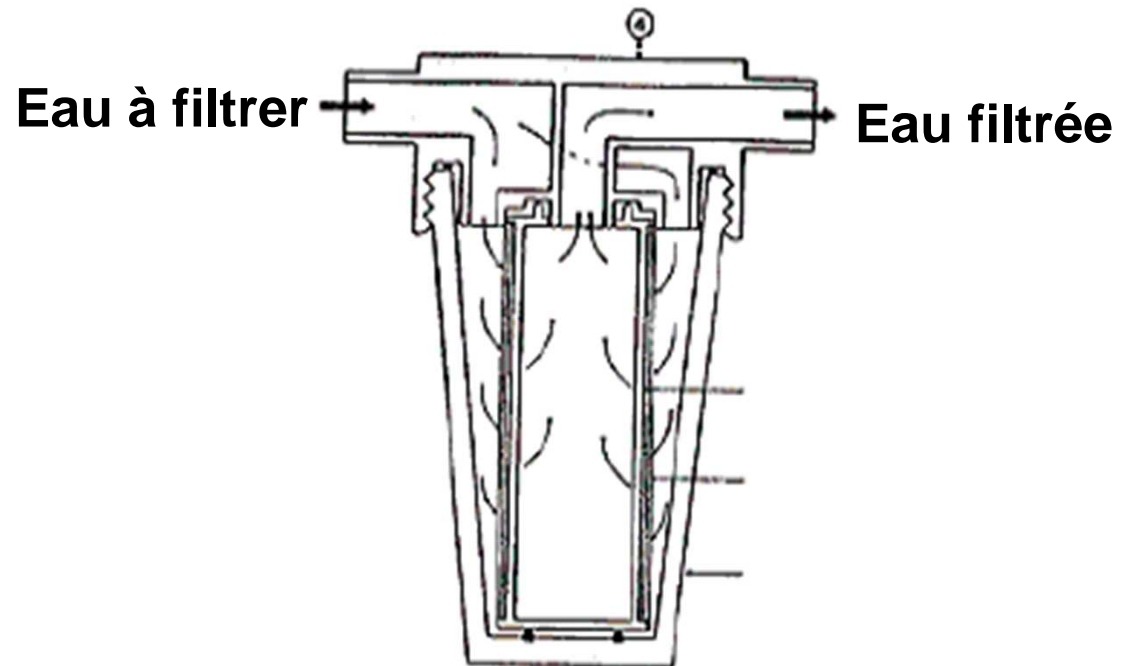


**Coupe d'une membrane filtrante
en profondeur**

Cartouche de filtre plissé contenue dans un carter



Carter de filtre

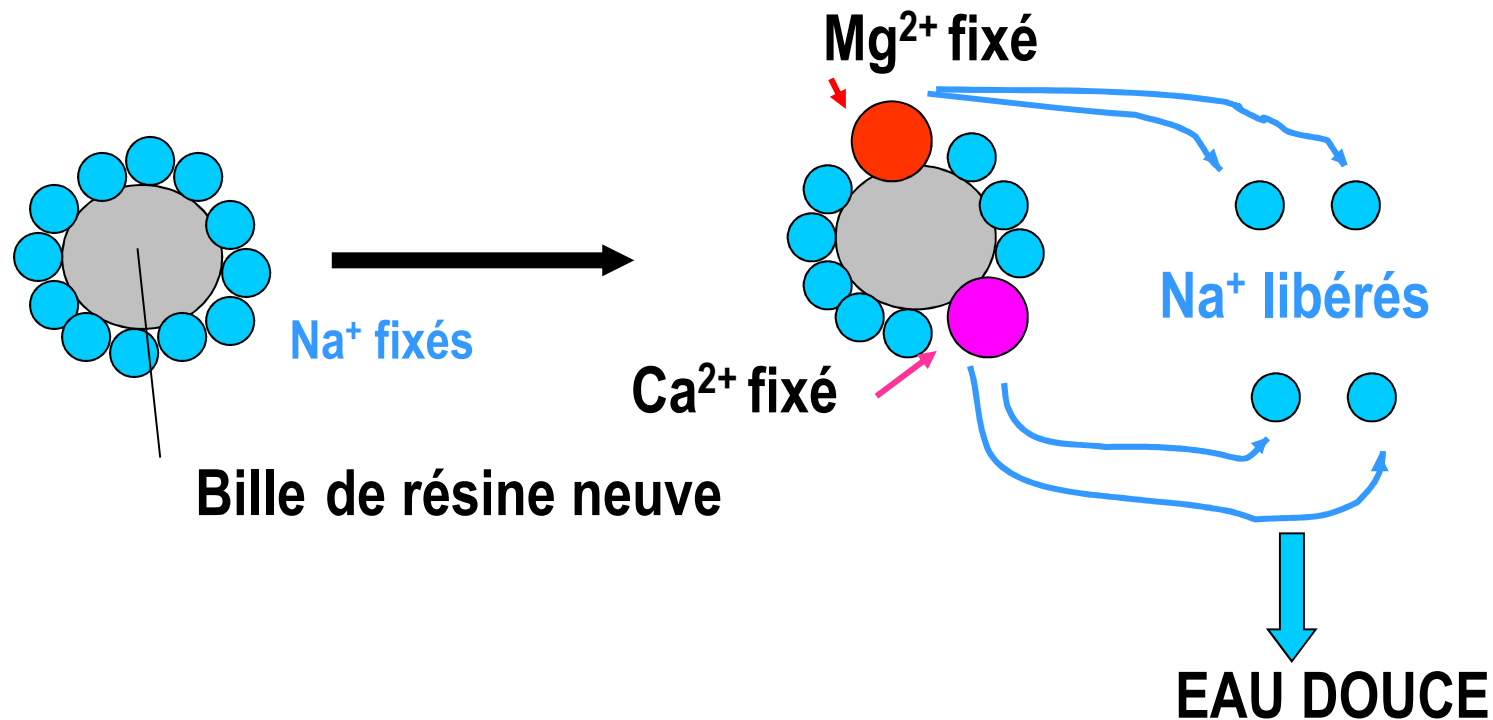


**Manomètre en amont du filtre pour mesurer la perte de charge
et évaluer son degré de colmatage**

6 – Les procédés de traitement d'eau

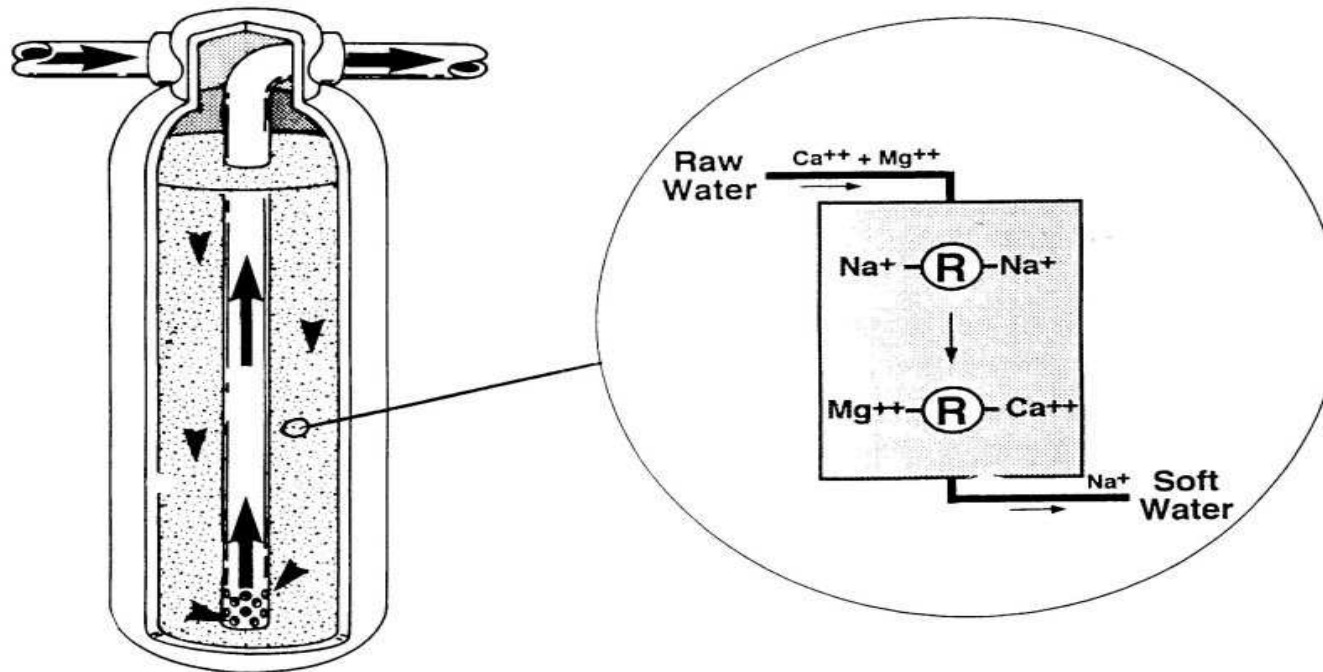
6.2 : Adoucissement

- Élimination du calcaire (eau adoucie)
- Résines échangeuses d'ions
 - ✓ Échange de Ca^{++} et Mg^{++} contre 2 Na^+
 - ✓ Régénération des résines par NaCl



6 – Les procédés de traitement d'eau

Adoucissement par résines échangeuses d'ions

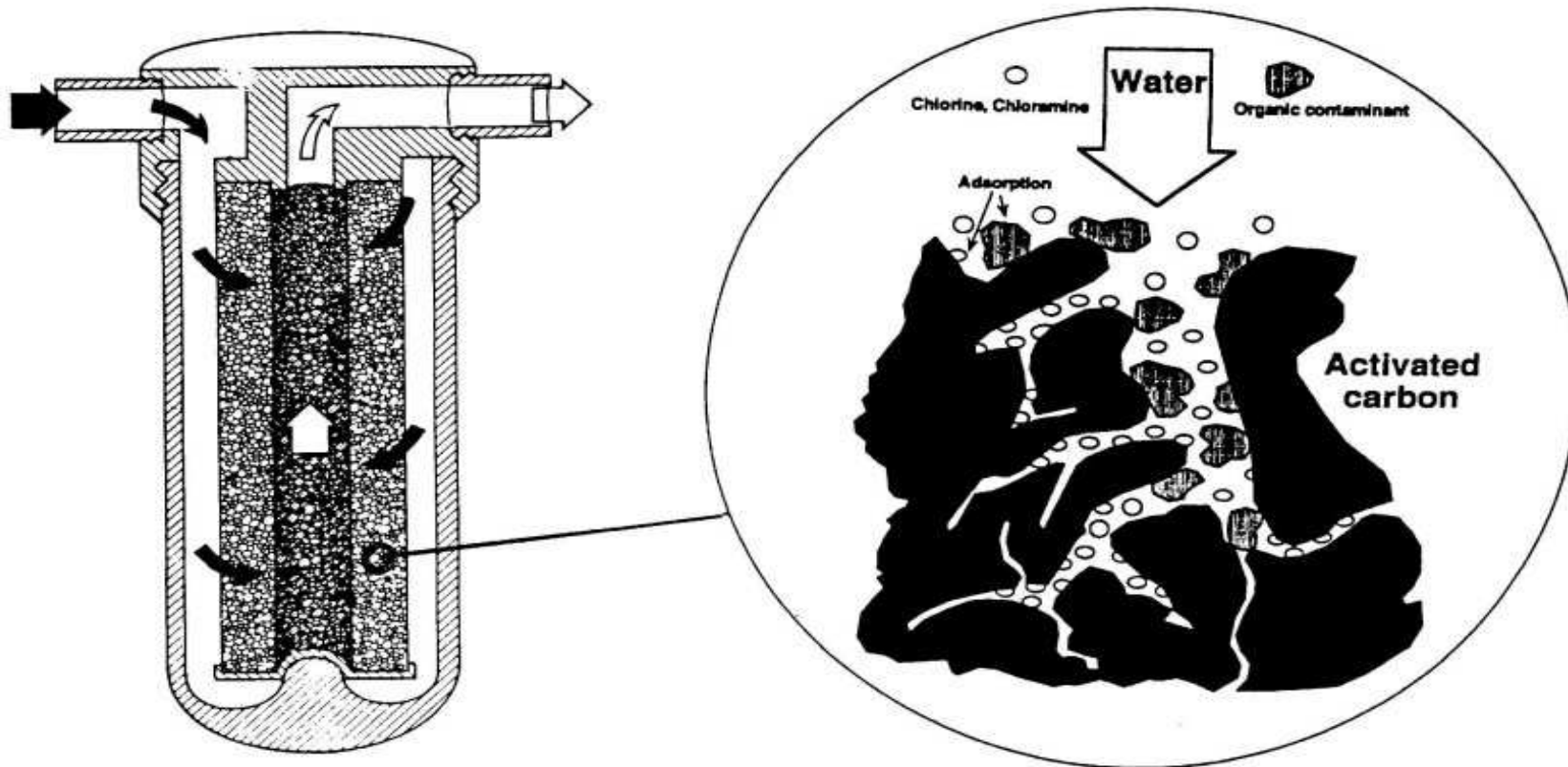


Echange des ions Calcium et Magnésium contre des ions sodium



6 – Les procédés de traitement d'eau

6.3 Filtres à charbon actif



Capacité d'adsorption : 1 cm³ offre 1000 m² de surface de contact

Pouvoir catalytique : $\text{Cl}_2 + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow 2 \text{HCl} + \frac{1}{2} \text{O}_2$

6 – Les procédés de traitement d'eau

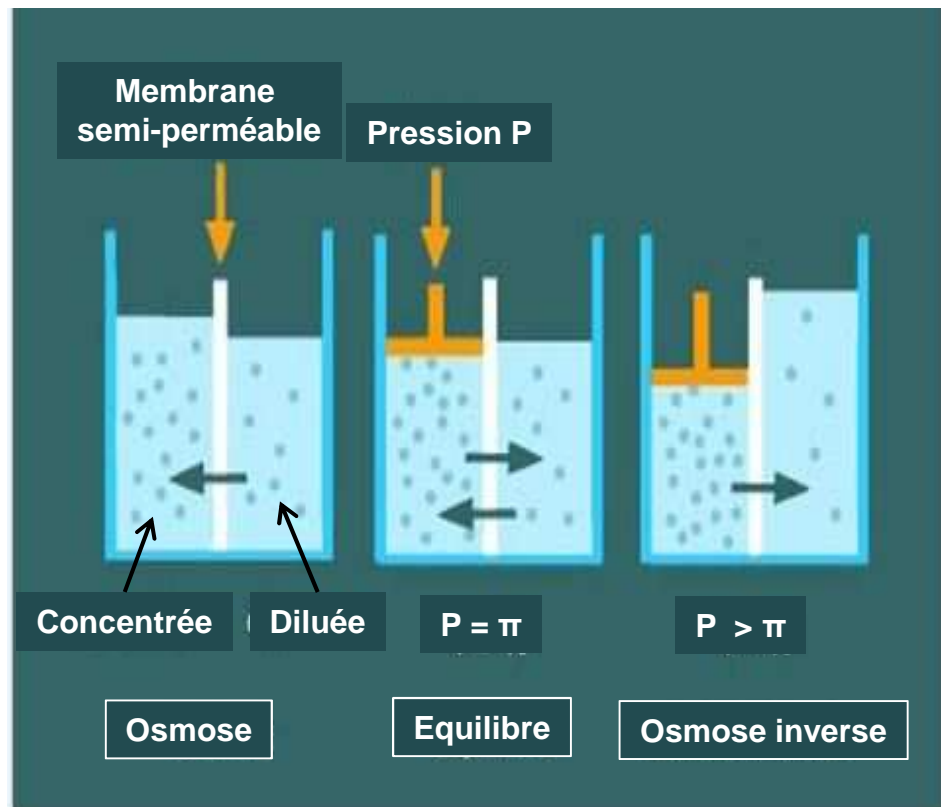
6.4 : Osmose inverse

1. Qu'est ce que l'osmose ?

c'est le transfert de solvant à travers une membrane sous l'effet d'un gradient de concentration = flux d'eau dirigé de la solution diluée vers la solution concentrée.

Si on applique une pression sur la solution concentrée, la quantité d'eau transférée par osmose va diminuer.

Avec une pression suffisamment forte, le flux d'eau peut être inversé.
Lorsque la pression $P > \pi$ la pression osmotique π , de l'eau pure est obtenue par osmose inverse.



6 – Les procédés de traitement d'eau

Efficacité de la purification par osmose inverse

Avantages

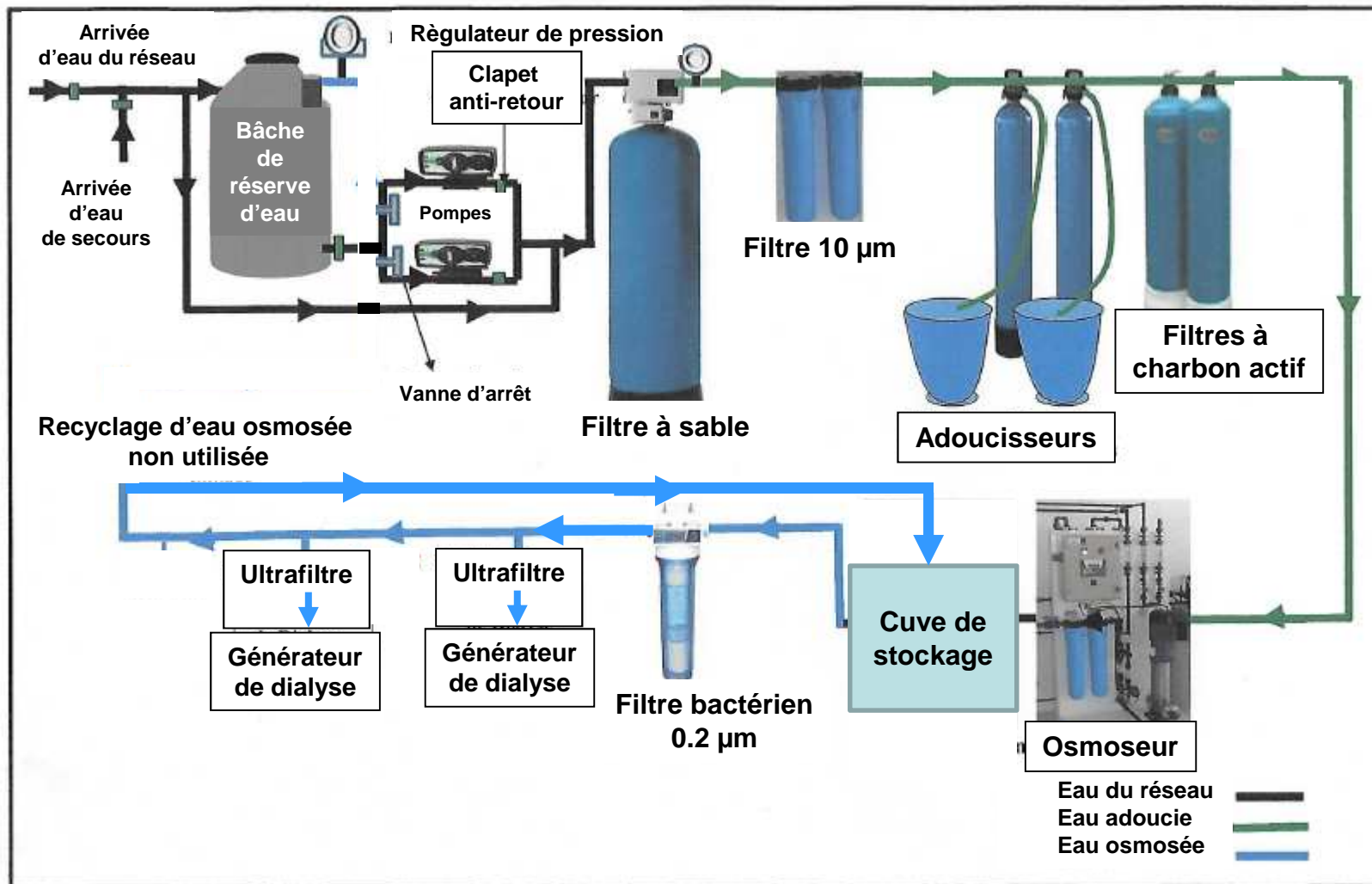
Elimine la quasi totalité des ions :

- **95% ions monovalents (Sodium Na^+)**
- **97% ions divalents (Calcium Ca^{2+})**
- **99% ions trivalents (Aluminium Al^{3+})**
- **Elimine les micro-organismes**
- **Elimine les endotoxines**

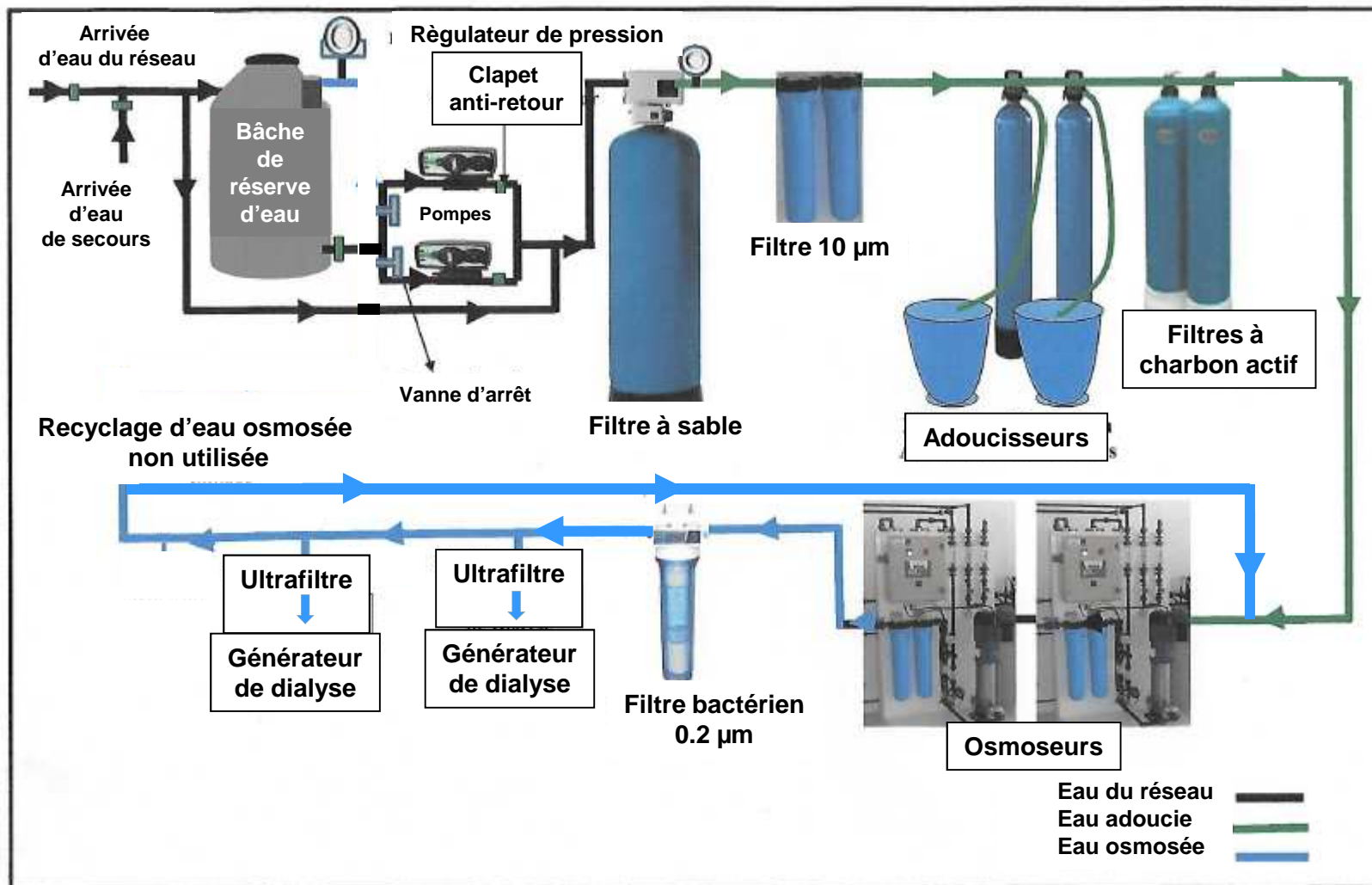
Inconvénients

- **Nécessite un système de prétraitement**
- **Technique consommatrice d'eau**
- **Usure des membranes d'osmose**

Exemple d'un schéma standard de traitement d'eau

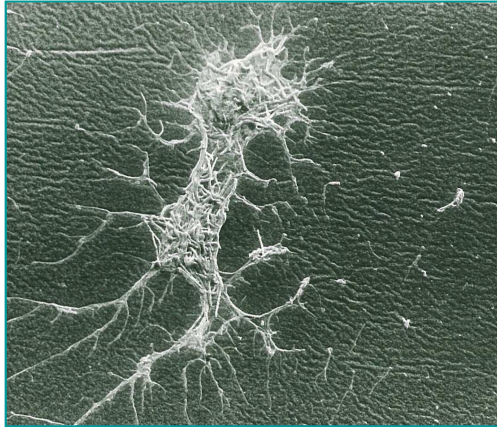


Exemple d'un schéma standard de traitement d'eau

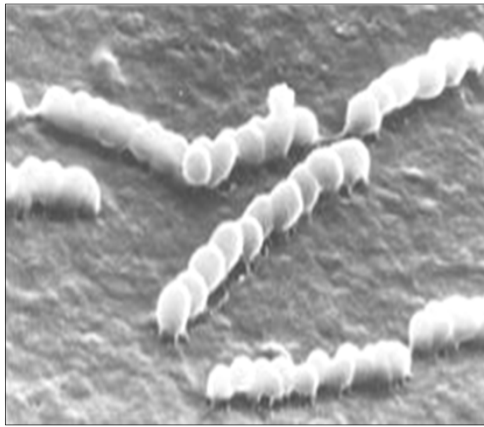


Développement d'un biofilm : 5 étapes

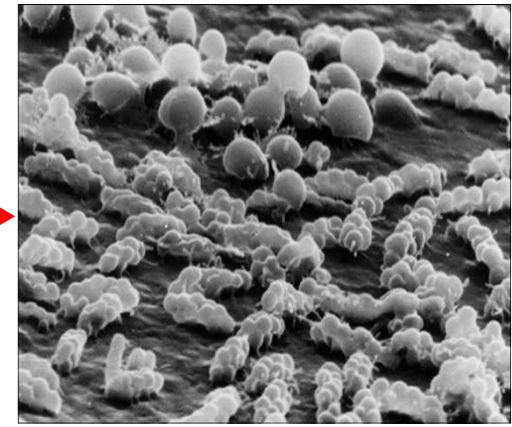
1 - Fixation



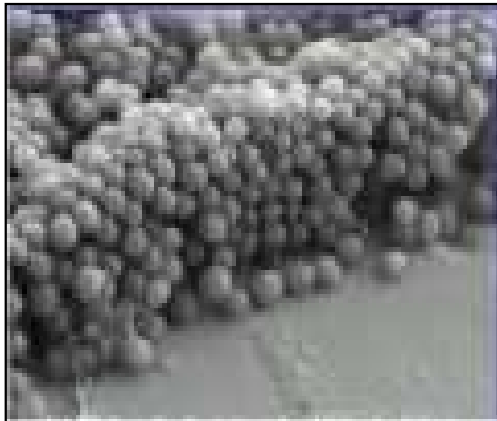
2 - Multiplication



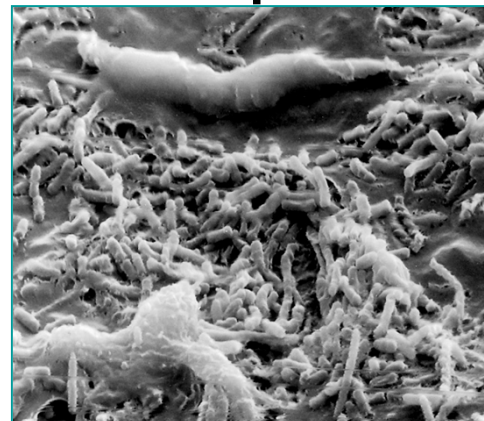
3 – Sécrétion d'un glycocalyx



4 – Structuration



5 – Fragmentation et dispersion

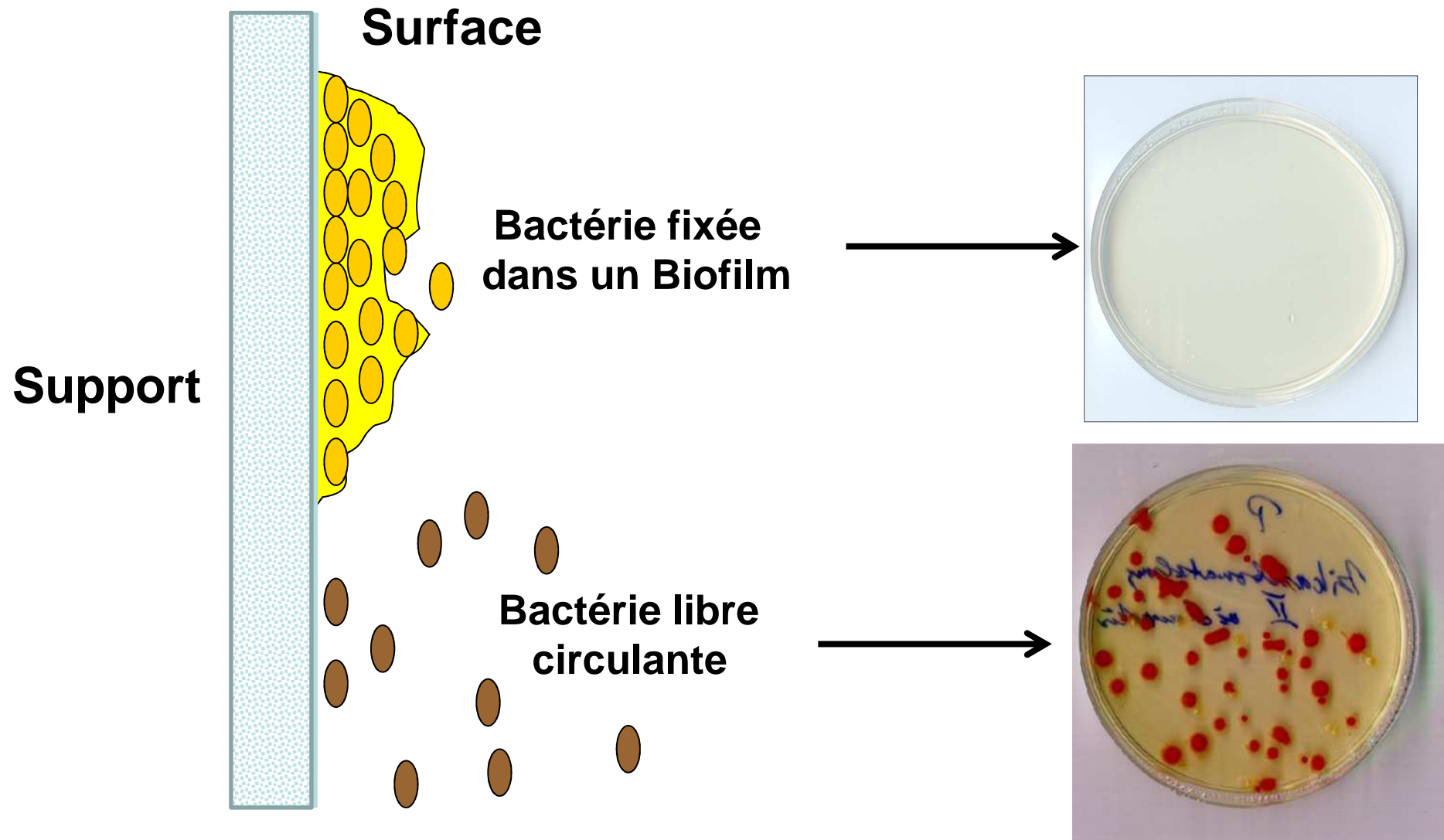


**Le glycocalyx constitue
une forte protection.**

**Il est essentiel de
prévenir sa formation**

**L'élimination d'un biofilm
est quasiment impossible**

Biofilm



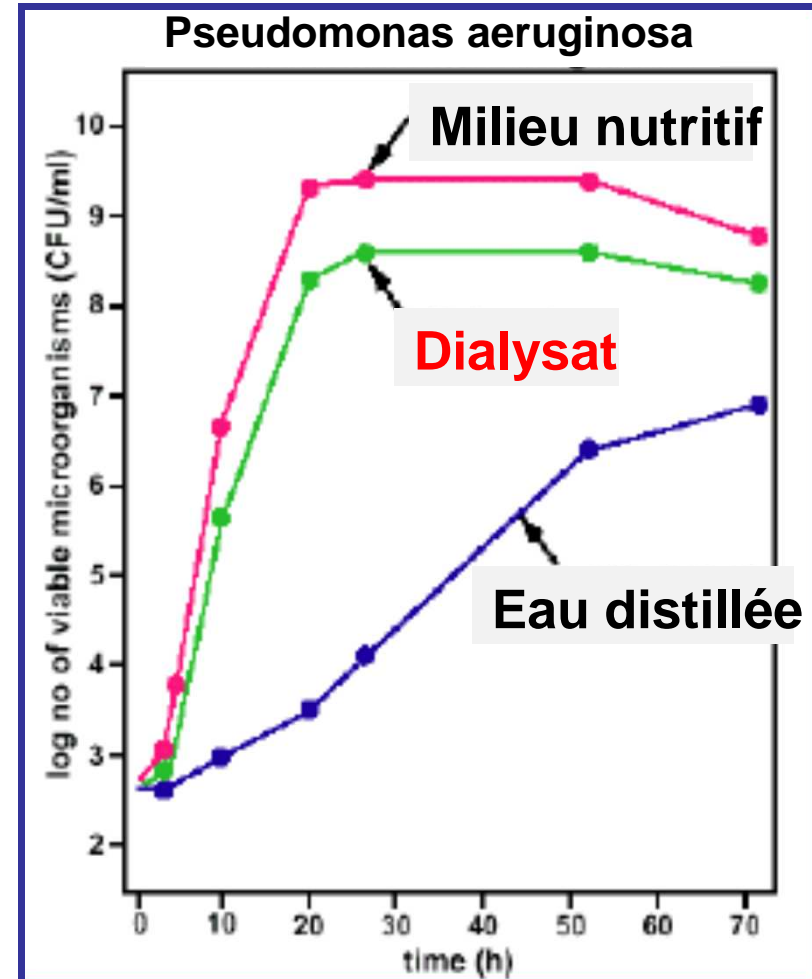
Moins de 1 % de l'ensemble des bactéries présentes sont circulantes

Cinétique de développement bactérien dans l'eau, le dialysat et un milieu nutritif

Bactérie Gram négatif

- **Pseudomonas aéruginosa**
- Vitesse de multiplication : 35 min

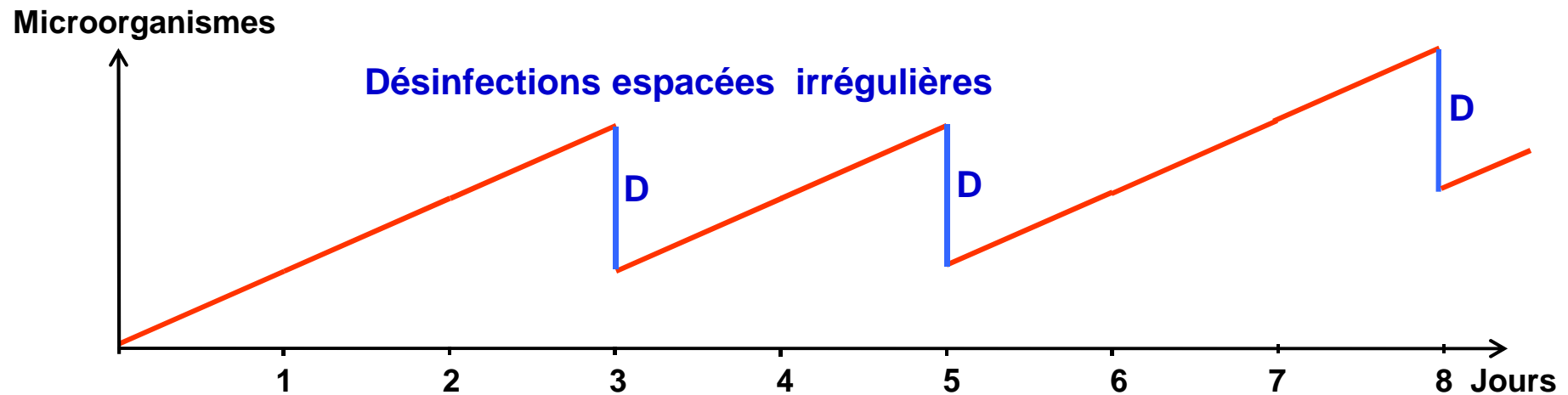
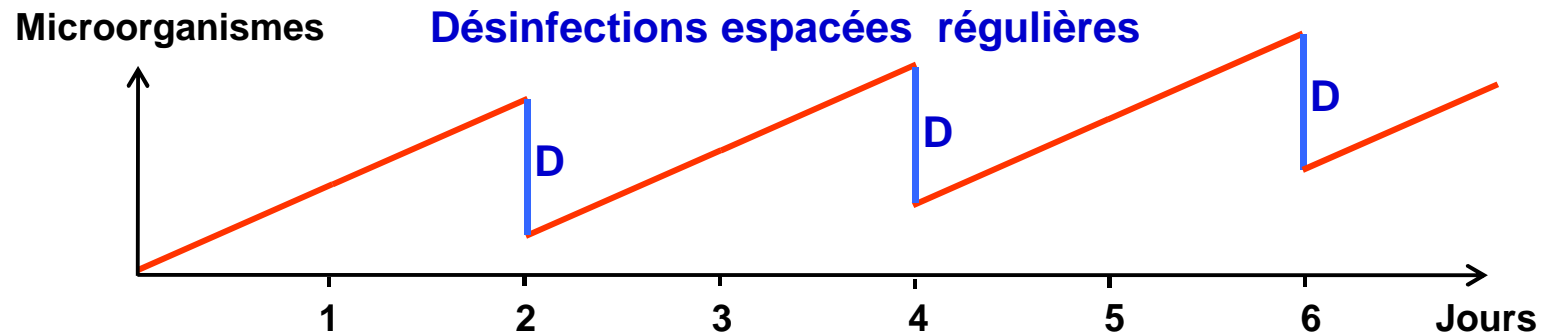
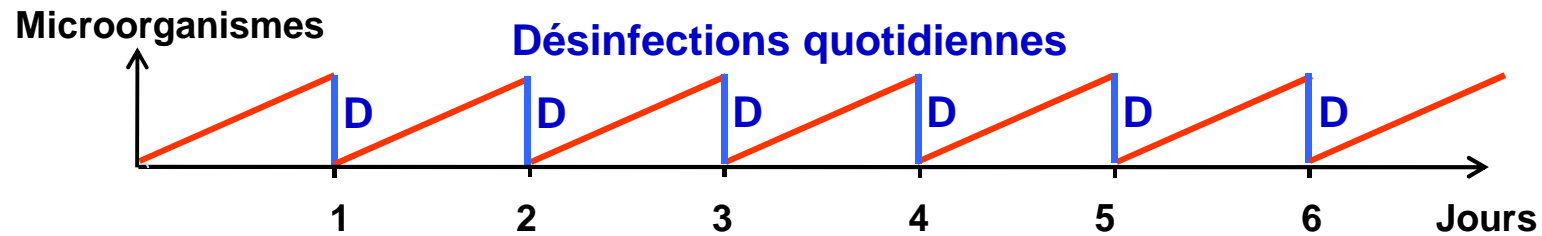
0h 00	1 bactérie
0h 35	2 bactéries
1h 10	4 bactéries
1h 45	8 bactéries
5h 15	512 bactéries
7h 00	4096 bactéries
10h 30	262144 bactéries
14h 00	10^7 bactéries
15h 45	10^8 bactéries
17h 30	10^9 bactéries



Progression géométrique $N_t = N_0 \times 2^n$

Favero et al, 1975

3 - Fréquence des désinfections pour prévenir l'installation d'un biofilm



D : Désinfections

Contrôle microbiologique de la qualité de l'eau HD

Reverse Osmosis	Mono-osmosis	Mono-osmosis	Bi-osmosis
Disinfection	Chemical	Chemical	Thermal
Frequency	Occasional <i>Average every quarter</i>	Regular <i>Monthly</i>	Regular <i>Daily</i>
Dialysis posts	23	23	31
Observation time <i>Months</i>	24	24	36
Samplings	48	48	72
Average bacteria	398.1 ± 627	33.7 ± 29.9	2.4 ± 2.3
Median bacteria	101 CFU/ml	19.1 CFU/ml	0.5 CFU/ml

« L'eau pour HD doit être considérée par les néphrologues comme un médicament qui a un impact positif sur la micro-inflammation des dialysés »

Pourquoi utiliser une eau de grande pureté dans le traitement par hémodialyse ?

- 1 – Introduction – Traitement par dialyse de l'IR
- 2 – Les principes de la dialyse
- 3 – Aspects quantitatifs de l'eau pour HD
- 4 – Qualité de l'eau d'alimentation ou « Eau brute »
- 5 – Aspects qualitatifs de l'eau pour HD
 - Les critères de qualité chimique et microbiologique*
- 6 – Les procédés de traitement et de distribution d'eau HD
- 7 – Les procédés de désinfection**
- 8 – Les contrôles – La surveillance – La réglementation
- 9 – Conclusions

7 – Les procédures de désinfection

Les moyens de désinfection

Désinfection chimique

- Avantages

- * Efficacité des désinfectants (acide peracétique, ozone ...)

- Inconvénients

- * Utilisation de produits chimiques (toxicité, risques de traces)
- * Consommation en eau (rinçage)
- * Validation humaine obligatoire

Désinfection thermique

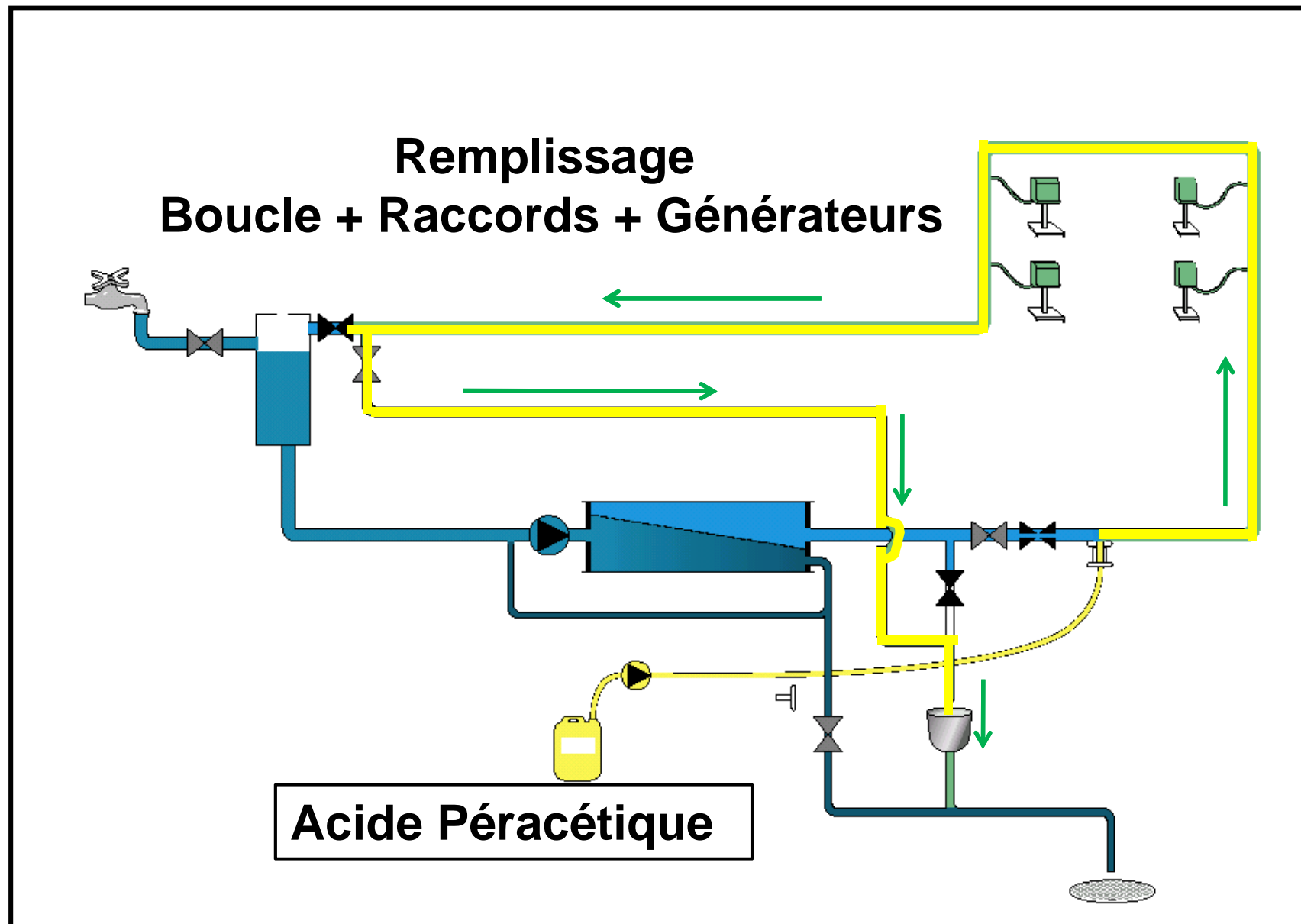
- Avantages

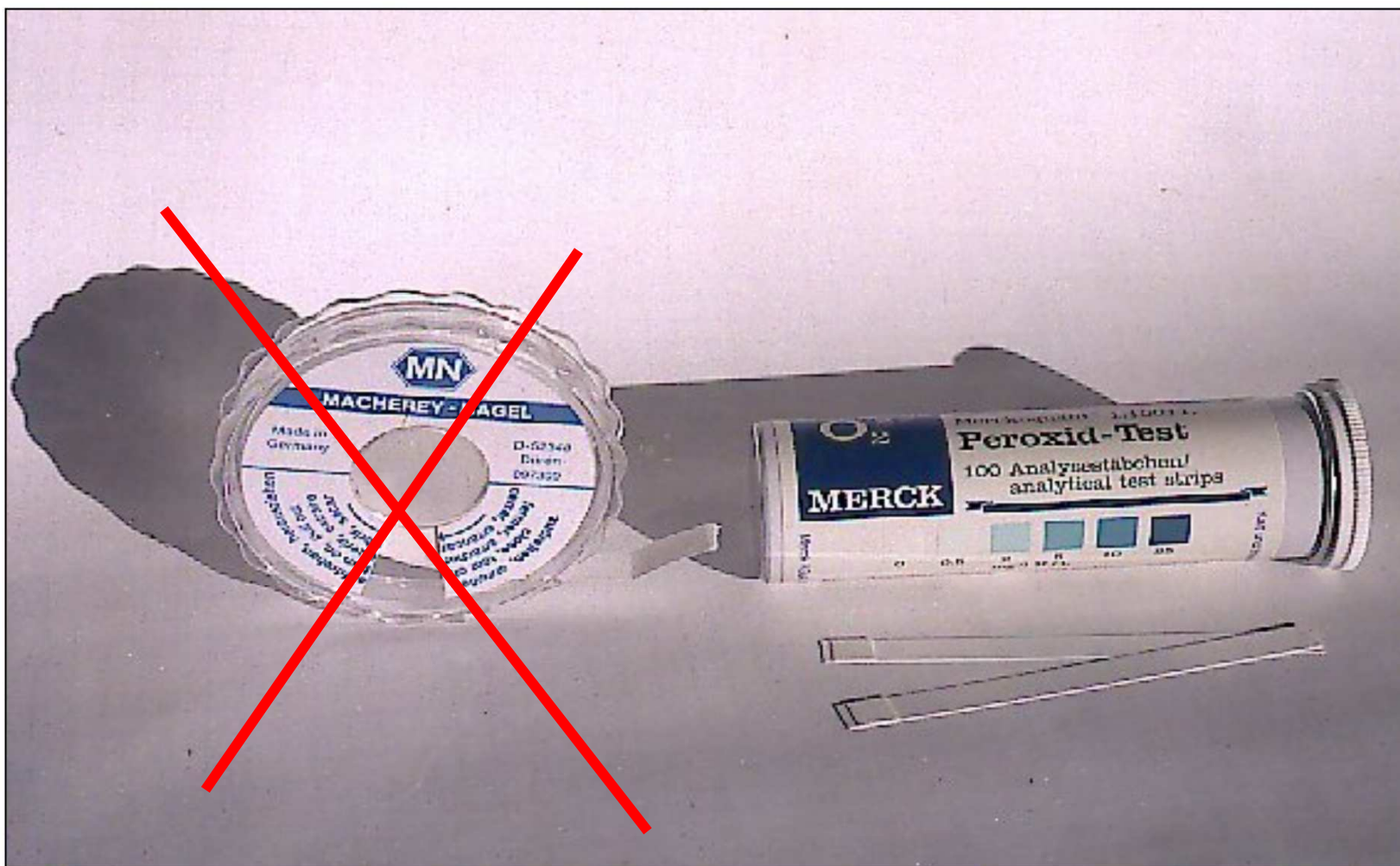
- * Désinfection possible « en ligne » des générateurs
- * Automatisation possible de la totalité de la procédure

- Inconvénients

- * Investissement onéreux
- * Consommation d'énergie

Désinfection chimique par l'acide péracétique





**Attention à la sensibilité des tests de détection
des traces de désinfectant résiduel**

Facteurs ayant une influence sur l'efficacité d'une désinfection thermique

- 1 – Nature du micro-organisme
- 2 – Etat du micro-organisme (libre ou fixé)
- 3 – Fréquence des désinfections
- 4 – Température de désinfection
- 5 – Durée de la désinfection

ISO 23500 - 2014

Concept de A_0 = une dose d'énergie
Couple température et durée d'exposition
dans l'intervalle de température 65 – 100 °C

1 unité A_0 = quantité de chaleur transmise
pendant une exposition de 1 seconde à 80 °C

$$A_0 = \sum 10^{T-80/Z} \cdot \Delta t$$

$$T = t \text{ °C}$$

$$Z = 10 \text{ °C}$$

$$\Delta t = \text{Temps en seconde}$$

Micro-organismes facilement inactivés à 85 °C		
Pseudomonas sp	En suspension	Fixé
1 log réduction (90 %)	1 min	5 min
3 log réduction (99,9 %)	3 min	15 min
5 log réduction (99,999 %)	5 min	25 min

Micro-organismes moyennement inactivés à 85 °C		
Flavobacterium sp	En suspension	Fixé
1 log réduction (90 %)	2,15 min	10,75 min
3 log réduction (99,9 %)	6,45 min	32,25 min
5 log réduction (99,999 %)	10,75 min	53,75 min

Micro-organismes difficilement inactivés à 85 °C		
Exophiala sp	En suspension	Fixé
1 log réduction (90 %)	6 min	30 min
3 log réduction (99,9 %)	18 min	90 min
5 log réduction (99,999 %)	30 min	150 min

Dose $A_0 = 12000$	
T °C	Time (min)
80	200
81	158,8
82	126
83	100,2
84	79,6
85	63,2
86	50,2
87	39,8
88	31,6
89	25,2
90	20
91	15,88
92	12,60
93	10,02
94	7,96
95	6,32

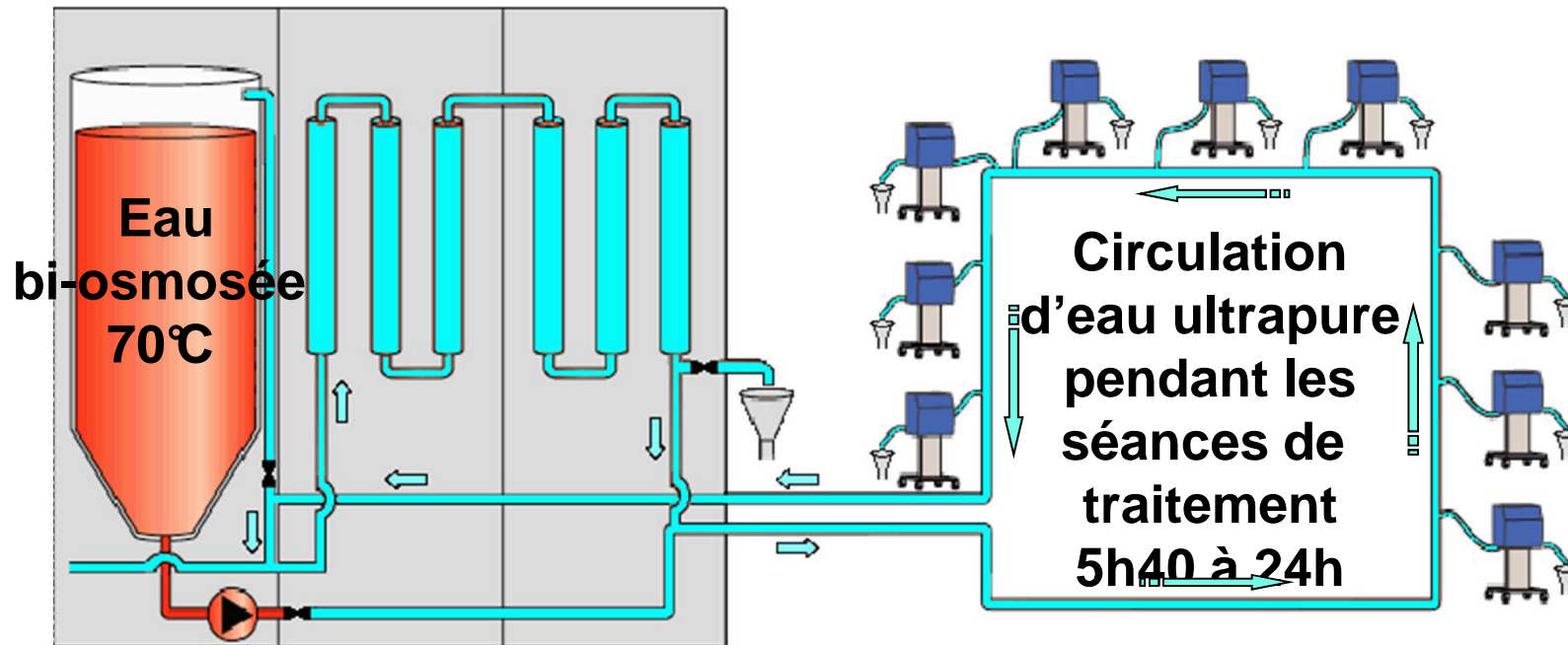
Désinfection

**A_0 Dose d'énergie suffisante
pour obtenir
une désinfection efficace
(réduction de 5 logs)**

**Couple
température - durée de désinfection
dans l'intervalle de température
65 – 100 °C
pour obtenir un $A_0 = 12000$**

Programme de désinfection thermique journalier

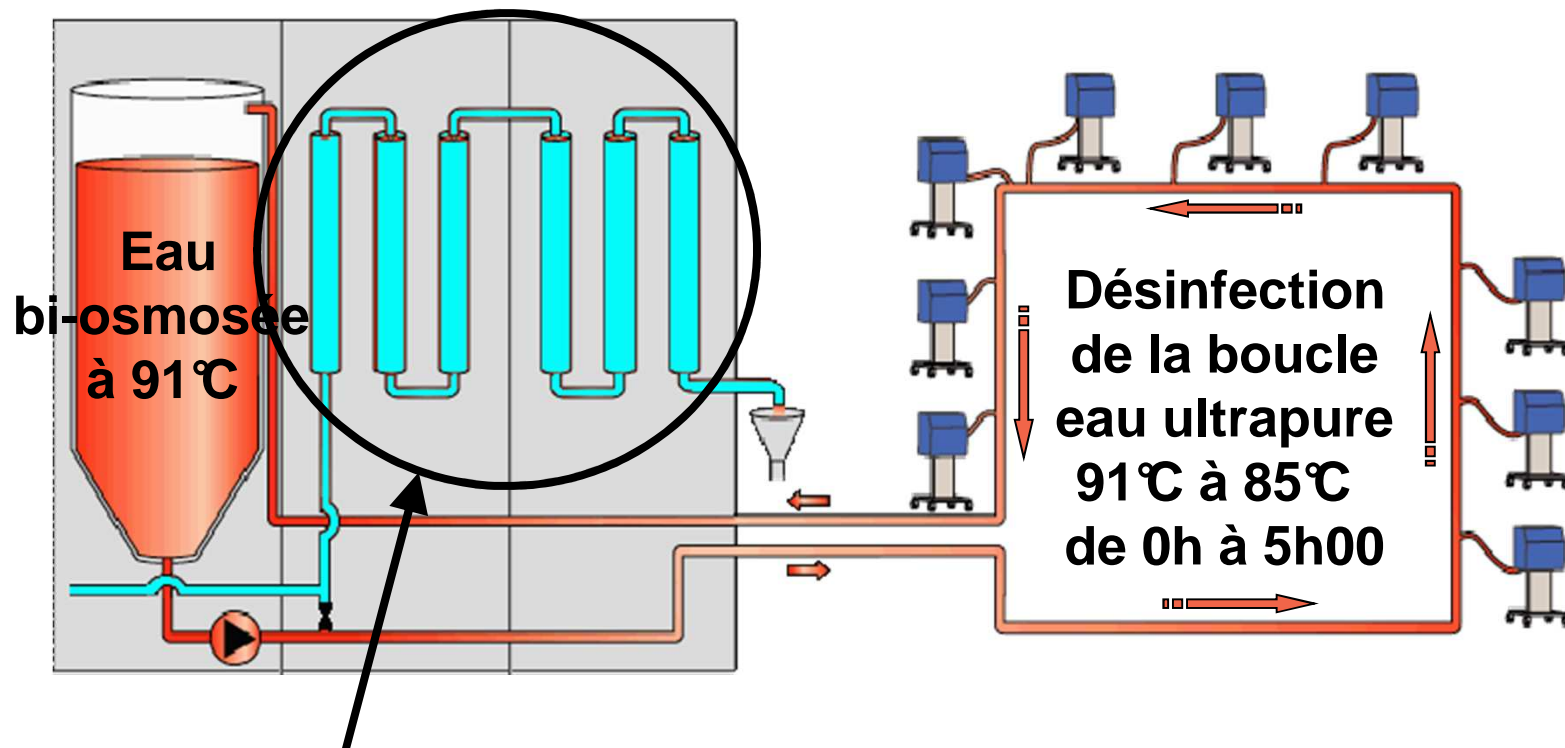
Phase 1 - Distribution opérationnelle pendant 18h 20



Maintien de l'eau de la cuve à 70°C puis chauffage pendant 2 heures à 91°C pour la désinfection

Programme de désinfection thermique journalier

Phase 2 - Désinfection de la boucle pendant 5h30

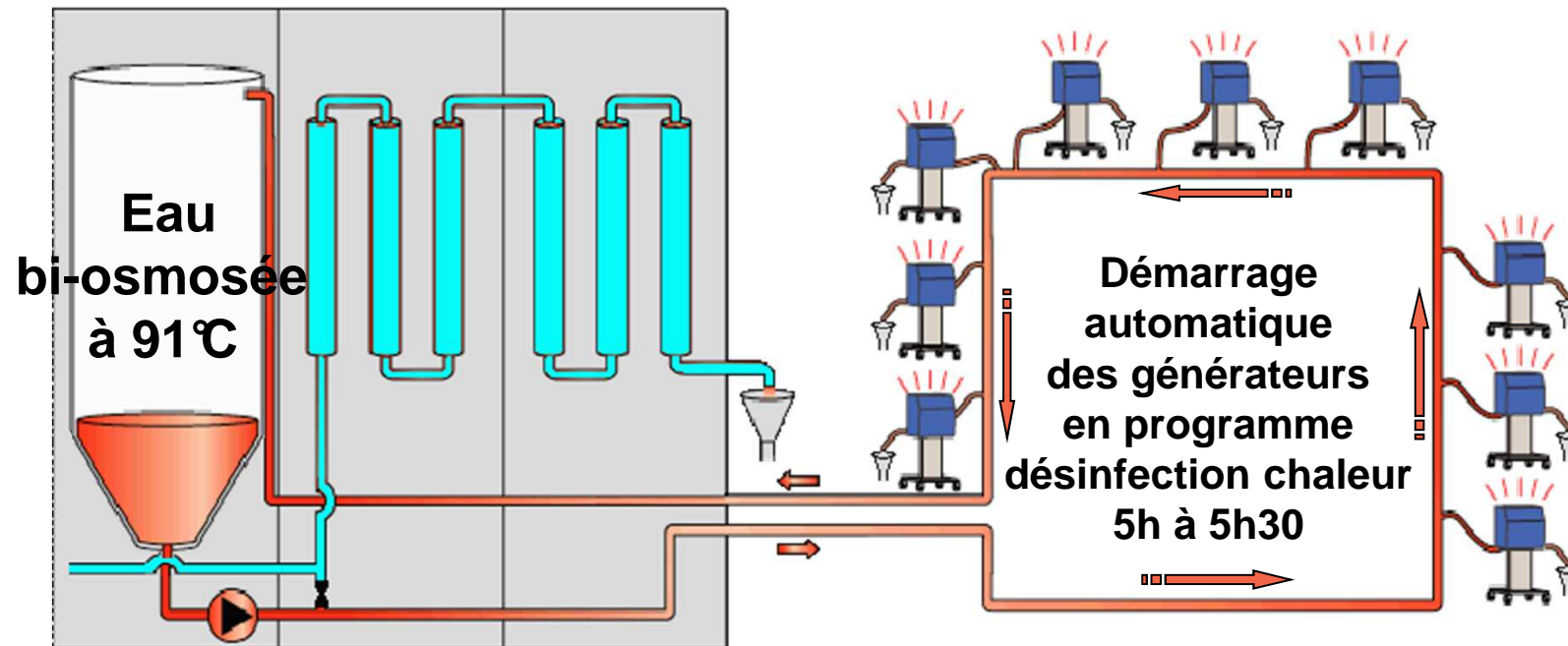


« Flush » des membranes de l'osmoseur
10 min toutes les 2 heures

Perte de 4 à 6°C selon
la longueur des boucles

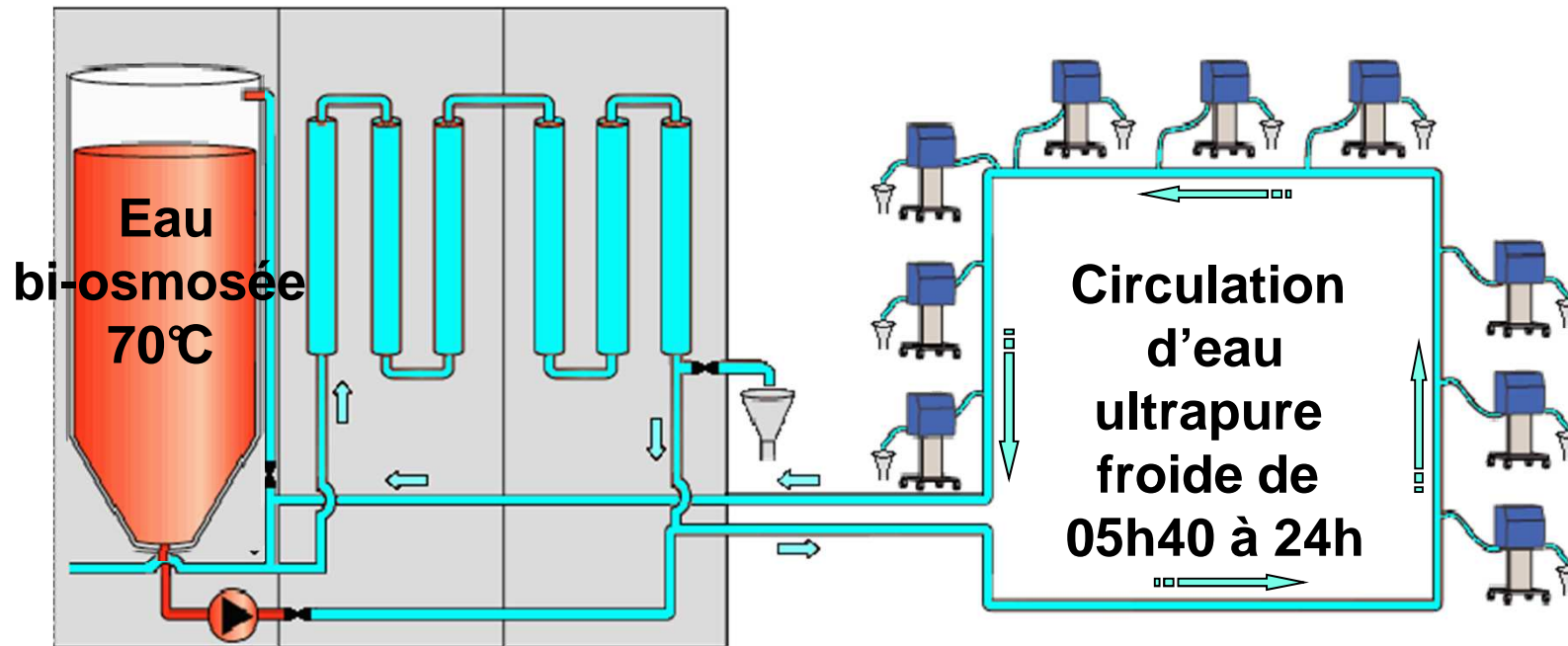
Programme de désinfection thermique journalier

Phase 3 - Désinfection intégrale pendant 30 min



Programme de désinfection thermique journalier

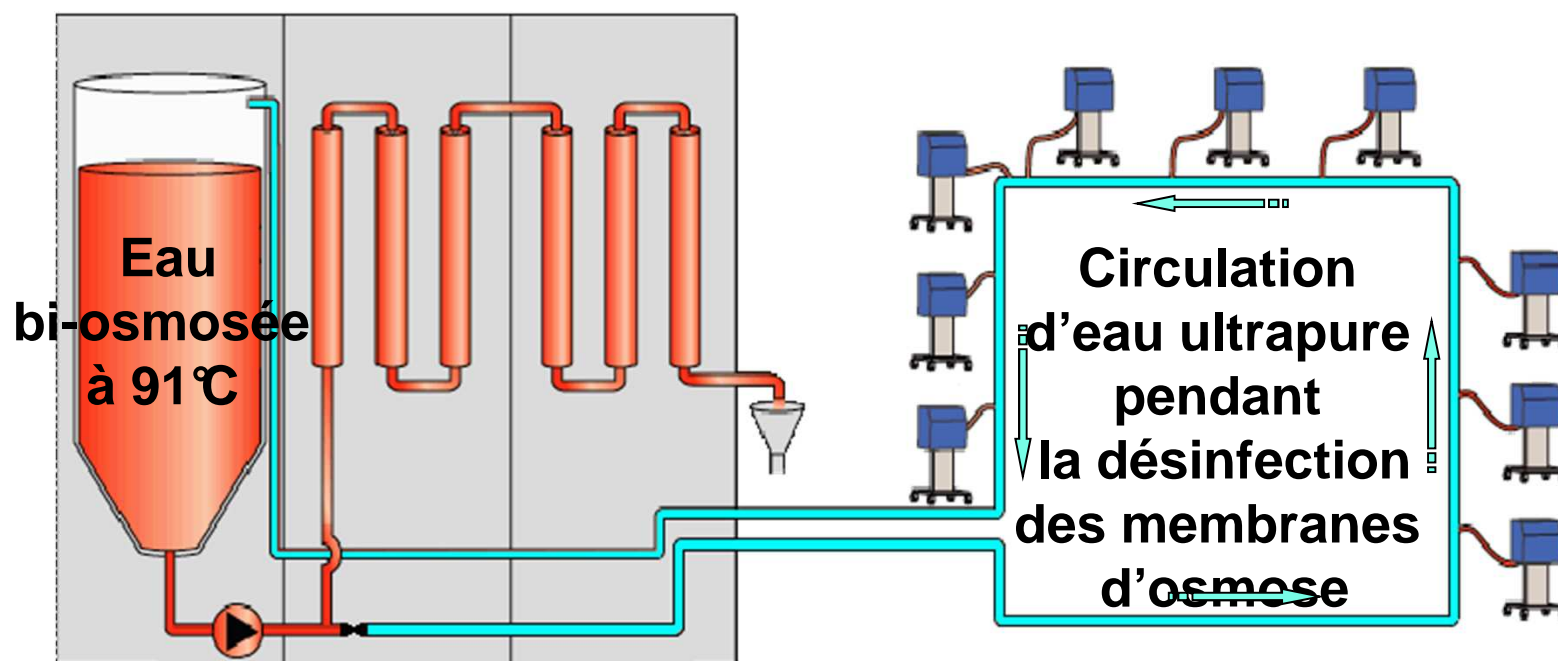
Phase 4 - Retour à la phase de distribution opérationnelle avec remplissage de la cuve



Maintien de l'eau de la cuve à 70°C puis chauffage à 91°C
de 22h à 24h pour la désinfection

Programme de désinfection thermique hebdomadaire

Phase 5 - Désinfection des membranes de l'osmoseur



100 litres d'eau bi-osmosée à 90°C pour la désinfection des membranes

Eau HD - Interprétation des résultats microbiologiques

Bacteriologie UFC / mL	Endotoxines UI / mL	Interprétation des résultats
< 0,1	< 0,005	Absence de contamination Système en parfait état
1 - 5	0,05	Contamination résiduelle
5 - 10	0,05 – 0,1	Début d'installation d'un biofilm Protocole de désinfection inadapté
10 - 50	0,1 – 0,25	Installation d'un biofilm Protocole de désinfection inefficace
> 50	> 0,25	Biofilm

D'après R. Nystrand

Pourquoi utiliser une eau de grande pureté dans le traitement par hémodialyse ?

- 1 – Introduction – Traitement par dialyse de l'IR
- 2 – Les principes de la dialyse
- 3 – Aspects quantitatifs de l'eau pour HD
- 4 – Qualité de l'eau d'alimentation ou « Eau brute »
- 5 – Aspects qualitatifs de l'eau pour HD
 - Les critères de qualité chimique et microbiologique*
- 6 – Les procédés de traitement et de distribution d'eau HD
- 7 – Les procédés de désinfection
- 8 – Les contrôles – La surveillance – La réglementation**
- 9 – Conclusions



Les précautions de prélèvement en HDF

**Coiffe
Masque
Surblouse
Gants**

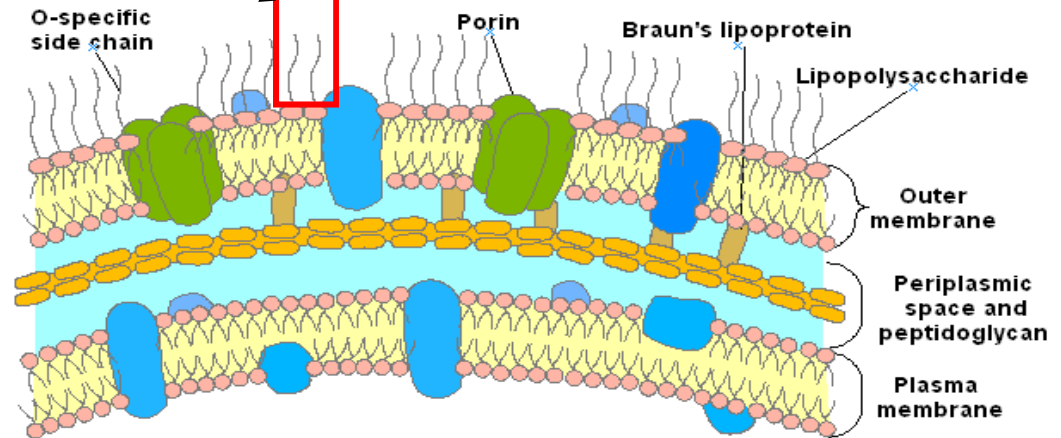
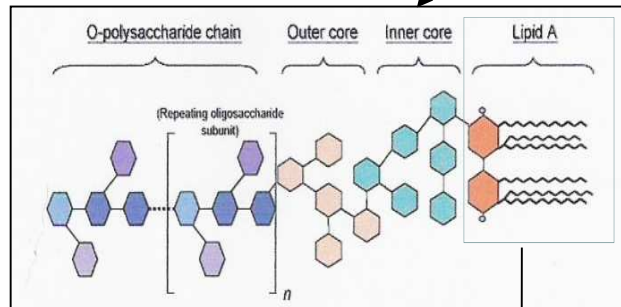
2 manipulateurs



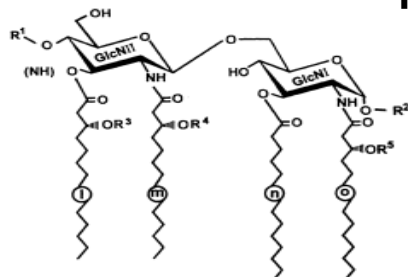
Les endotoxines bactériennes provoquent la sécrétion de médiateurs de l'inflammation : Interleukines, TNF α ...

LPS (Lipopolysaccharide)

Membrane bactérie Gram (-)



Lipide A



Lipide A

- ✓ Principal responsable de l'effet pyrogène
- ✓ Structure chimique variable suivant la souche bactérienne

**Dialysat « ultrapur »
Dialysat de haute qualité microbiologique**

Recherche bactériologique sur l'eau pour hémodialyse



Filtration du prélèvement d'eau



**Filtre à 0,45 µm
+ Milieu de culture**

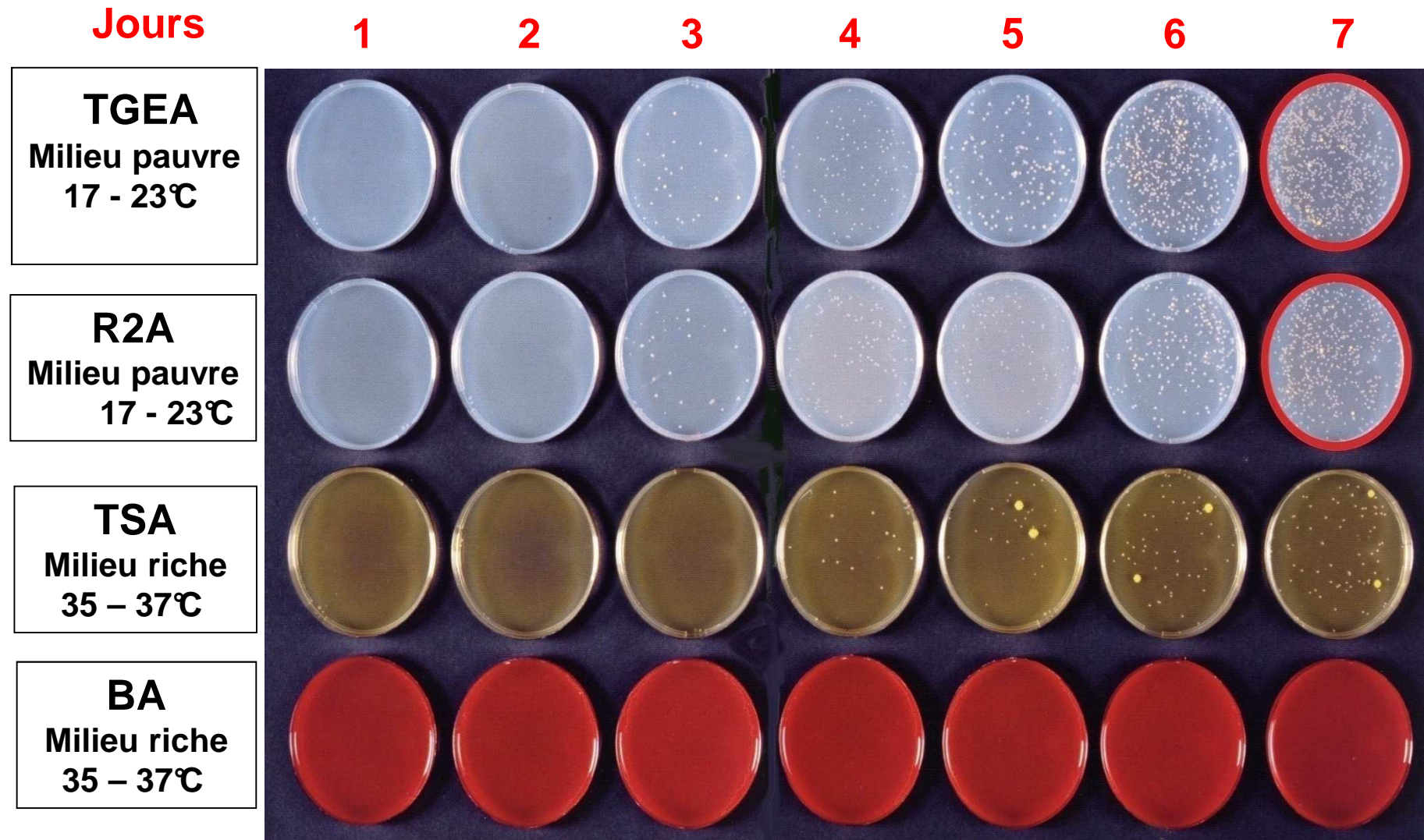
Recommandations : milieux, température, durée incubation

ISO 23500 - 2011	TGEA ou R2A	17 – 23 °C	7 days
Cir HDF Janv 2007	TGEA ou R2A	20 – 22 °C	7 jours

**Il n'existe pas de conditions idéales (milieu, T°C, durée)
pour détecter l'ensemble des microorganismes viables dans l'eau**

Recherche bactériologique

Influence du milieu de culture, T°C et durée d'incubation



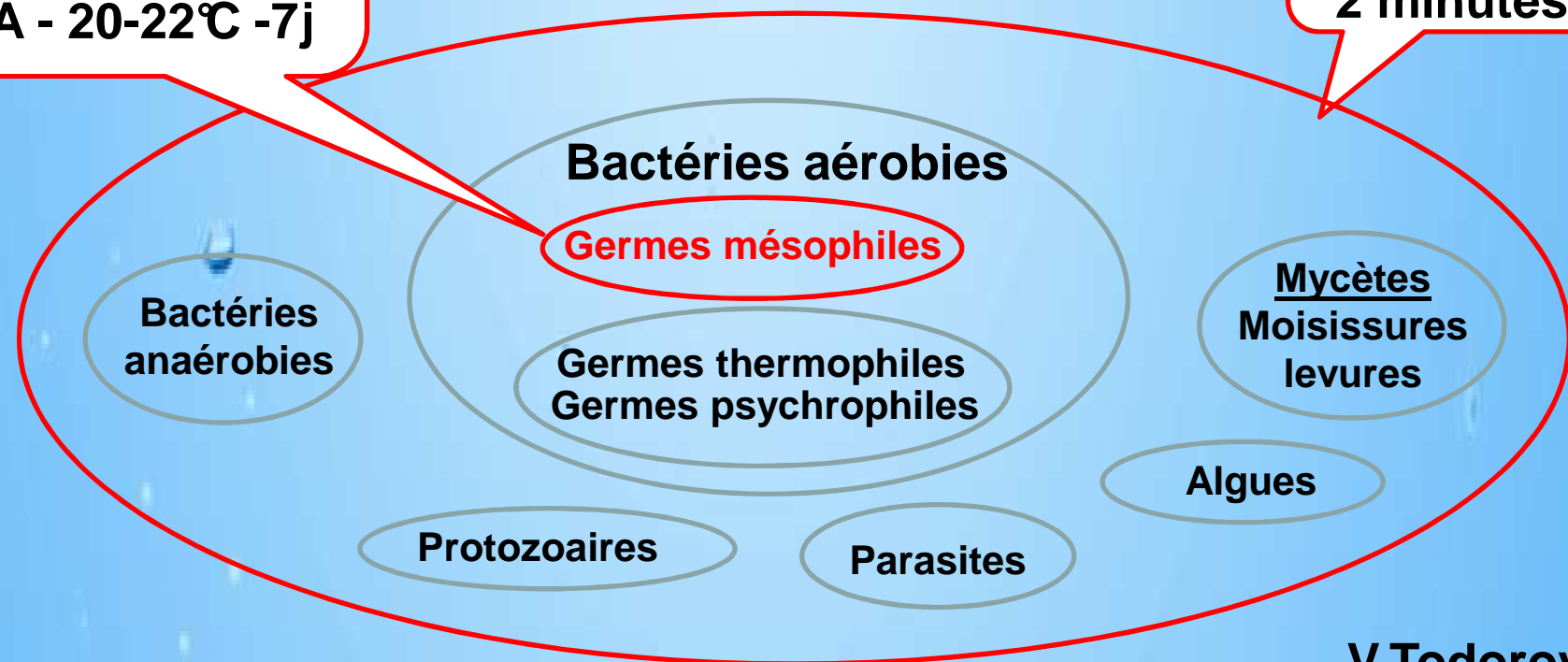
***En biologie, l'ATP constitue une réserve d'énergie pour les cellules
C'est un outil pour détecter les micro-organismes vivants***

Biomasse de l'eau circulante

**Culture Bactéries
aérobies
revivifiabiles
R2A - 20-22°C -7j**

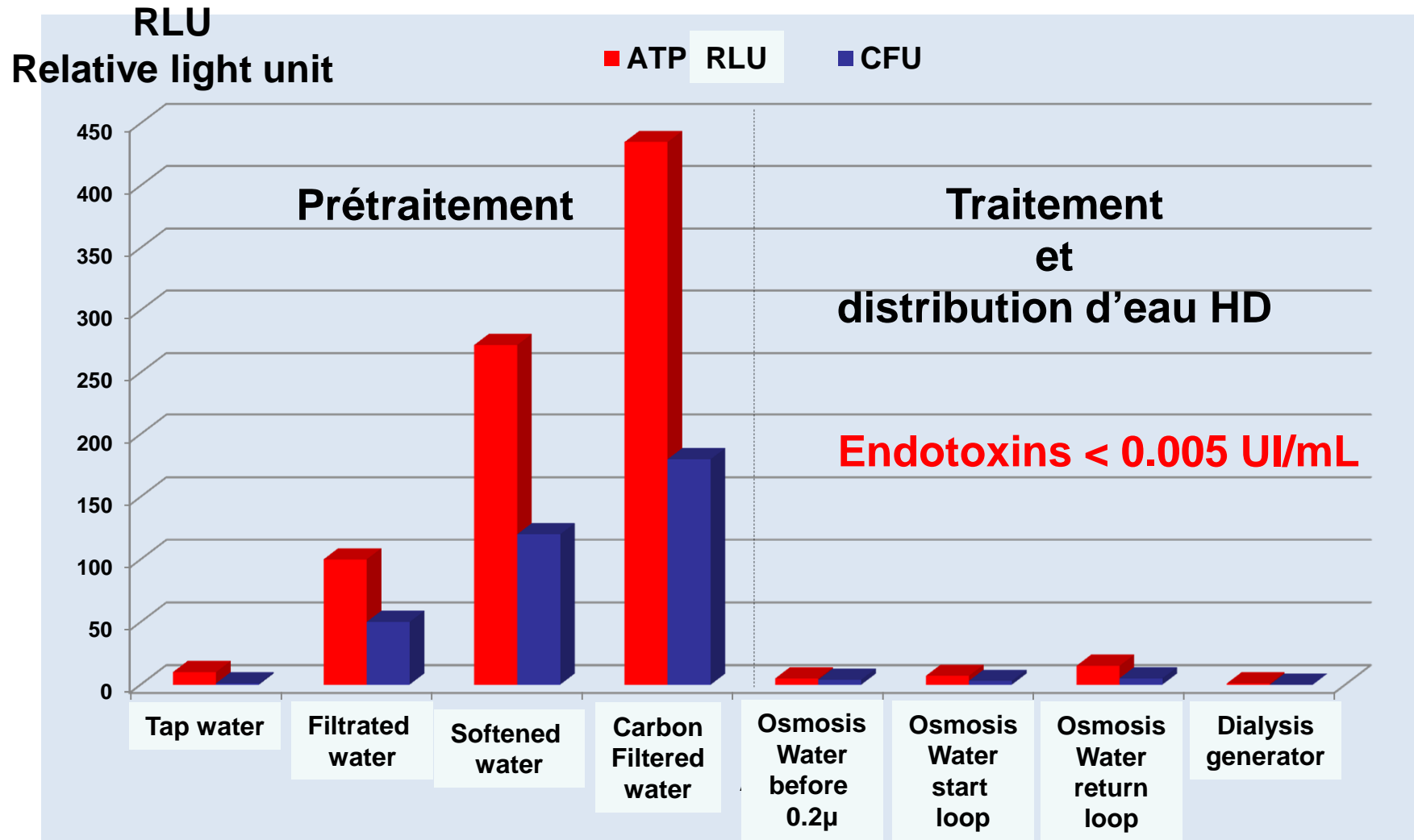
**Mesure par
ATP métrie
2 minutes**

1 bactérie \approx 1 fg ATP



V.Todorova

**Comparison ATP métrie / UFC (unité formant colonie)
dans une unité de traitement et de distribution d'eau HD**



Centre HD – AP Marseille – France

Agence spatiale européenne Programme BIOWYSE*



**Module automatisé de contrôle
par ATPmétrie de la qualité
de l'eau recyclée**



- ✓ Contraintes : 3 litres d'eau /jour / personne pour boire, cuisiner, se laver pour les astronautes de la station spatiale internationale
- ✓ Détection rapide, automatique et globale d'une contamination microbienne

ATP-métrie : une technologie en orbite !

* BIOWYSE : Biocontamination integrated control of wet systems for space exploring

Réglementation

Eau et liquides pour hémodialyse

Circulaire DGS/DH/AFSSAPS n°2000-337 – 20 juin 2000

« Guide pour la production d'eau pour hémodialyse »

Circulaire DHOS/E4/AFSSAPS/DGS n°2007/52 – 30 janvier 2007

« Pratique de l'hémofiltration et de l'hémodiafiltration en ligne »

Norme AFNOR NF S93-315 - novembre 2008

Fluides pour hémodialyse

Exigences et recommandations aux utilisateurs

NF EN ISO 23500 – 2015 (Traduite en français en 2016)

**Directives concernant la préparation et le management de la qualité
des fluides d'hémodialyse et de thérapies annexes**

Pharmacopée Européenne 10^{ème} édition 2020

« Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse »

Circulaire du 20 juin 2000 – Fréquences minimales de contrôle

Paramètres	Nombre de séances de traitement par an			
	< 200	200 à 1000	1000 à 10 000	> 10 000
Conductivité Calcium Nitrates Sub oxydables Aluminium Bactériologie Endotoxines	1/an	2 /an	4 /an	12 /an
Ph Europ 2008			1/an	4/an
Autres Paramètres selon - la ressource - les saisons	A déterminer après analyse de risques			

Références de qualité microbiologique des fluides pour hémodialyse

	HD « Standard »	HD amorçage et restitution « en ligne »	HDF « en ligne »
Eau osmosée	< 10 ² UFC/ml < 0,25 UI/ml	< 100 UFC/ml < 0,25 UI/ml	< 100 UFC/L < 0,25 UI/ml
Dialysat « standard »	< 100 UFC/ml < 0,25 UI/ml		
Dialysat ultrapur	< 100 UFC/L < 0,25 UI/ml	< 100 UFC/L < 0,25 UI/ml	< 100 UFC/L < 0,25 UI/mL
Liquide amorçage et restitution		0 UFC/500 ml < 0,25 UI/ml	
Liquide de substitution			0 UFC/500 ml < 0,05 UI/ml

* Pharmacopée Européenne 10^{ème} édition 2020

* Norme AFNOR NF S93-315 novembre 2008

* Circulaire HDF – 30 Janvier 2007

Fréquence des contrôles des fluides pour hémodialyse

	HD « Standard »	HD amorçage et restitution « en ligne »	HDF « en ligne »
Eau osmosée	Nombre séances Bact + Endo + Chimie	Nombre séances Bact + Endo + Chimie	Eau bi-osmosée Nombre séances Bact + Endo + Chimie
Dialysat « standard »	1 / an Bact + Endo + Chimie		
Dialysat ultrapur	1 / an Bact + Endo + Chimie	1 / an Bact + Endo + Chimie	4 / an Bact + Endo
Liquide amorçage et restitution		1 / an Bact + Endo	
Liquide de substitution			4 / an Bact + Endo

* **Circulaire Eau HD du 20 juin 2000**

* **Circulaire HDF – 30 Janvier 2007**

* **Norme AFNOR NF S93-315 novembre 2008**

9 – Conclusions (1/3)

A la différence d'un médicament fabriqué et contrôlé avant son emploi, les liquides de dialyse :
- eau pour hémodialyse
- dialysat
- liquide de substitution
sont utilisés dès leur production

Nécessité de mettre en place un système d'Assurance qualité pour garantir en permanence la qualité de l'eau et des liquides de dialyse

Choix d'un nombre limité de marqueurs
pour la surveillance de la chaîne de production d'eau HD

Conductivité, Calcium, Chlore total libre,
substances oxydables, bactériologie, endotoxines ...

Le suivi de ces marqueurs doit être :

- systématique
- programmé
- enregistré

9 – Conclusions (2/3)

Au delà de l'enregistrement des résultats des contrôles analytiques, c'est leur évolution dans le temps qu'il est important de surveiller

NF EN ISO 23500 - 2015

« Les programmes de désinfection sont conçus pour prévenir une prolifération des bactéries et non pour chercher à les éliminer une fois installées dans un biofilm »

« La surveillance des marqueurs microbiologiques (bactéries, endotoxines) sert à démontrer que le programme de désinfection est efficace, et non à indiquer lorsqu'il convient de procéder à une opération de désinfection »

9 – Conclusions (3/3)

**Le générateur de dialyse :
« une véritable petite unité de production de solutions injectables »**

**Quel que soit la technique de dialyse,
un volume plus ou moins important d'eau et de dialysat
est injecté dans la circulation sanguine**

**Le risque de contamination microbiologique doit être prévenu
par des désinfections les plus fréquentes possible**

**L'objectif est d'utiliser une eau et un dialysat « ultrapur »
(stérile et apyrogène)
pour toutes les techniques de dialyse**

Ce qu'il faut retenir (1/3)

Aspects quantitatifs

Les volumes de dialysat et donc d'eau utilisés pour une séance de traitement sont très importants : 120 à 150 litres / séance de 4 à 5 heures

Aspects qualitatifs

Les critères de qualité de l'eau pour hémodialyse :

- **Chimie : supérieurs à ceux d'une eau PPI (eau pour préparation injectable)**
- **Microbiologique : ceux d'une eau PPI «stérile et apyrogène »**

Qualité de l'eau d'alimentation ou « eau brute »

La conception d'un traitement d'eau pour hémodialyse est fonction :

- **de la qualité de l'eau disponible sur le site**
- **de l'origine de l'eau (superficielle ou souterraine)**
- **des risques de contamination (chimique et microbiologique)**

Ce qu'il faut retenir (2/3)

Les procédés de traitement d'eau

Pour obtenir de l'eau pour hémodialyse plusieurs procédés doivent être associés dans un ordre déterminé :

- Filtration: éliminer les particules
- Adoucisseur : éliminer le Calcium et le Magnésium
- Charbon actif : éliminer les produits chlorés
- Double osmose : éliminer la majorité des ions et produire une eau stérile et apyrogène
- Ultrafiltration : garantir la stérilité et l'apyrogénicité

La distribution de l'eau pour hémodialyse

- Rapidité d'installation d'un biofilm
- Difficultés sinon impossibilité d'éliminer un biofilm
- Nécessité d'une stratégie préventive de désinfection
- Importance de la fréquence des désinfections

Ce qu'il faut retenir (3/3)

Les procédés de désinfection

- désinfection chimique
- désinfection thermique
- désinfection thermo-chimique (acide citrique pour les générateurs)

Le rythme des désinfections

Les contrôles – La surveillance

Contrôles de la qualité de l'eau pour hémodialyse

- Pharmacopée Européenne 2017
16 paramètres chimique + Bactéries + Endotoxines
- Fréquence selon circulaire 20 juin 2000

Contrôle de la qualité du dialysat et autres liquides

- Norme AFNOR NF S93-315 nov 2008
Bactéries + Endotoxines
Fréquence minimale : 1 fois / an