

**Diplôme Universitaire**  
**Hygiène Hospitalière et Gestion de la Contagion 2020 / 2021**  
**Faculté de Médecine – Université d'Aix-Marseille**  
**11 janvier 2021**

# **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](mailto: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 – Origines et contaminations de l'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  
régulation 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)**

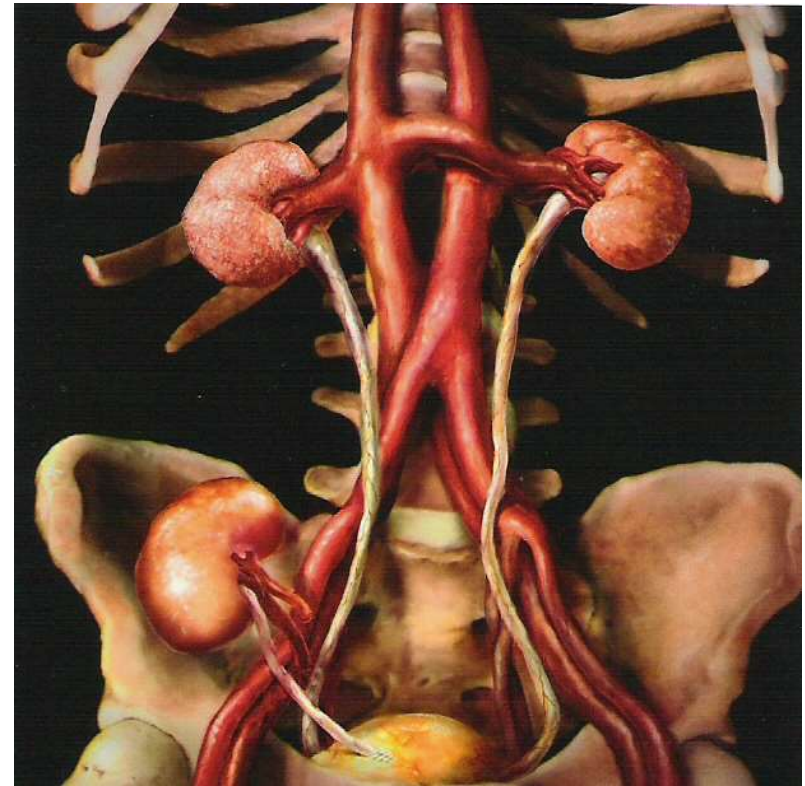
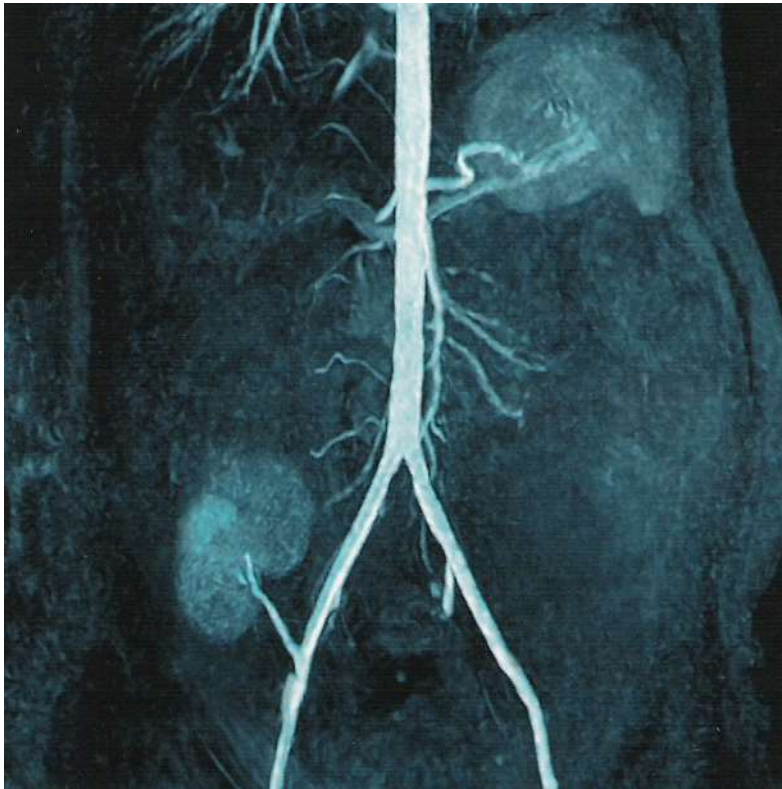
# Insuffisance rénale chronique (IRC)

## Détérioration terminale de 4 fonctions physiologiques

- 1 – Excrétion urinaire des métabolites azotés :  
urée, acide urique, créatinine ...
- 2 – Régulation de l'élimination de l'eau  
régulation 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



**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 / traitement par dialyse**

**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)



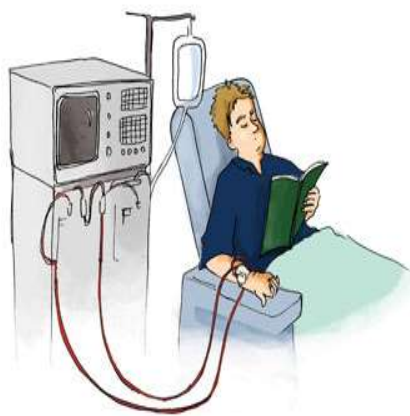
**Hémodialyse – 93.7 %**



**Dialyse péritonéale – 6.3 %**

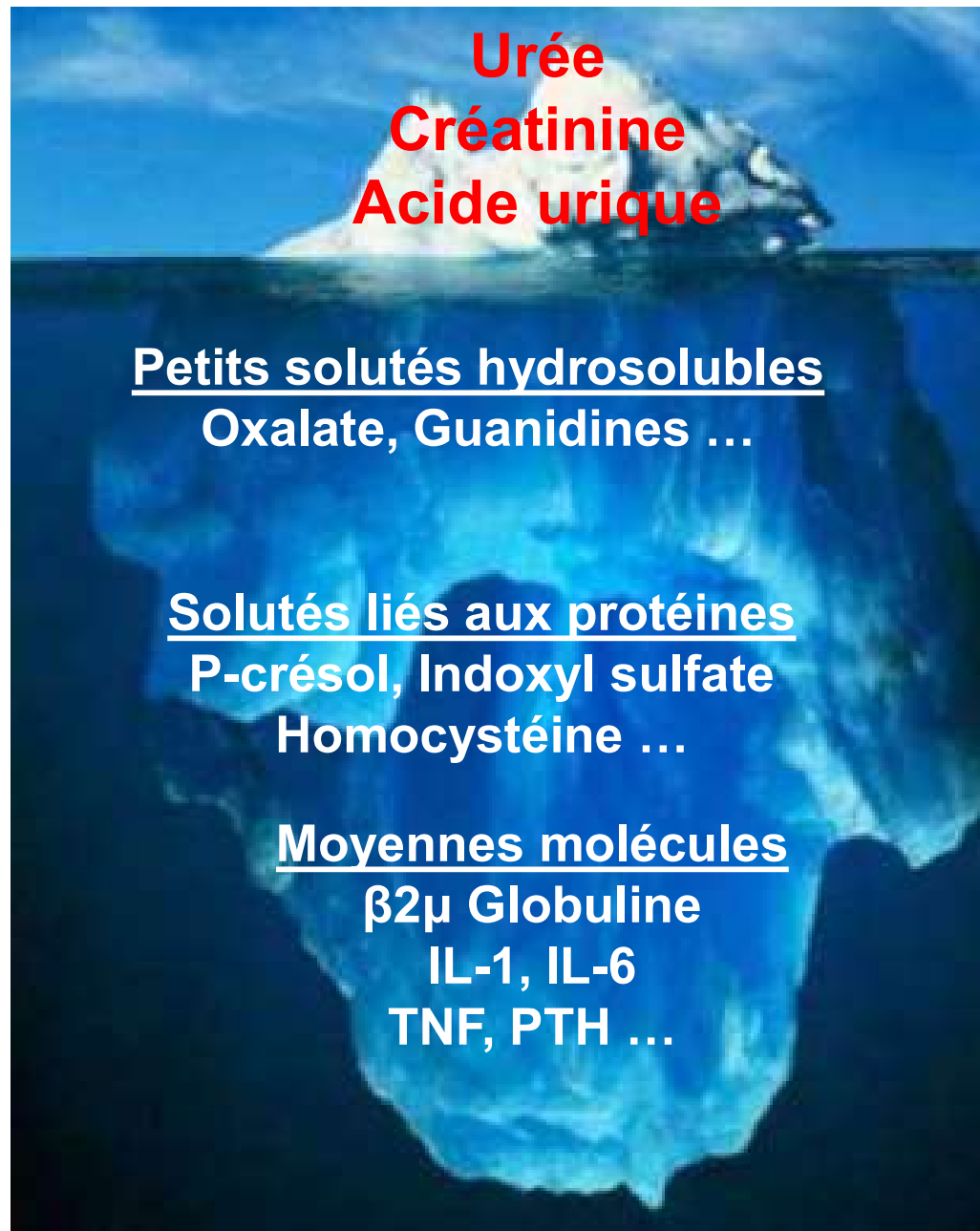
## Parcours « classique » d'un patient en IRCT

- 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**

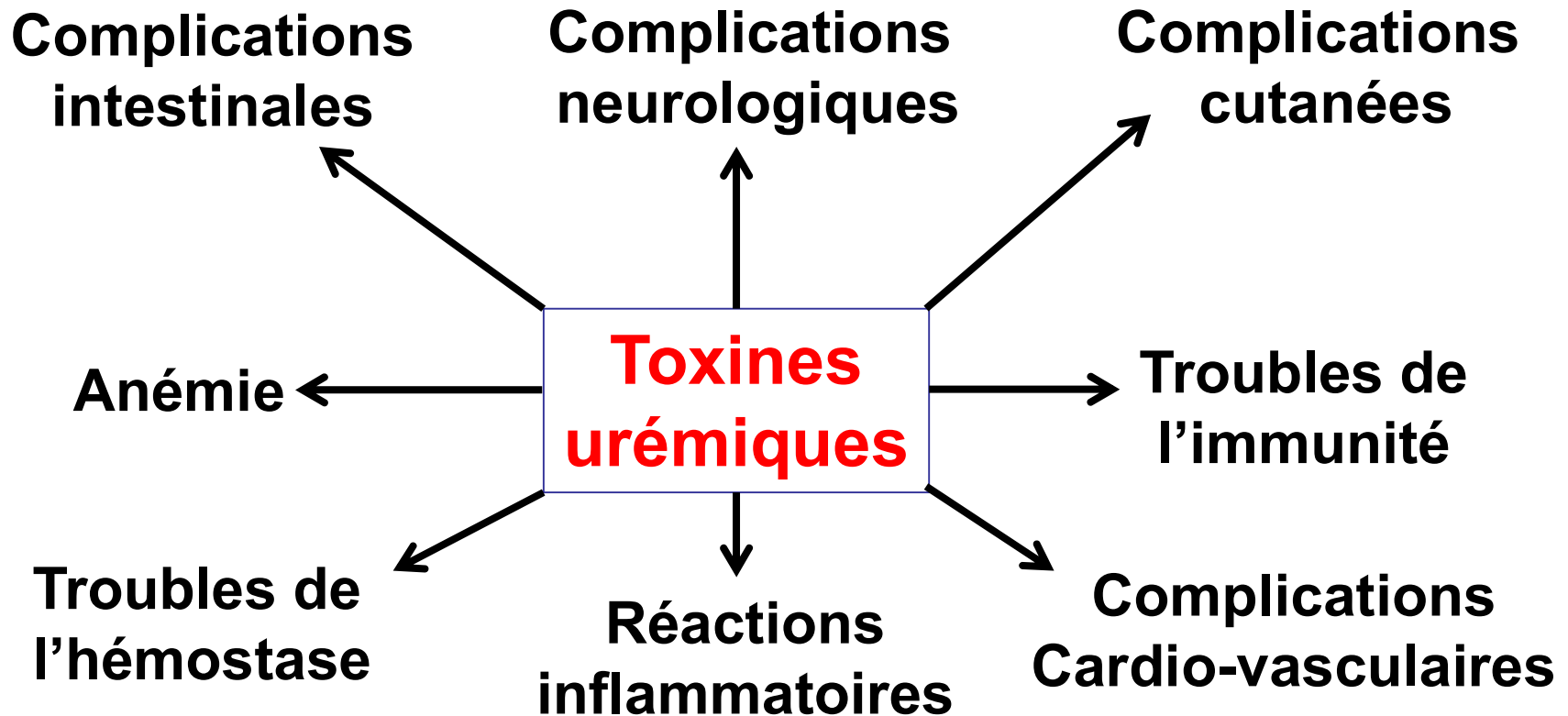




## **Les toxines Urémiques**

**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 – Origines et contaminations de l'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

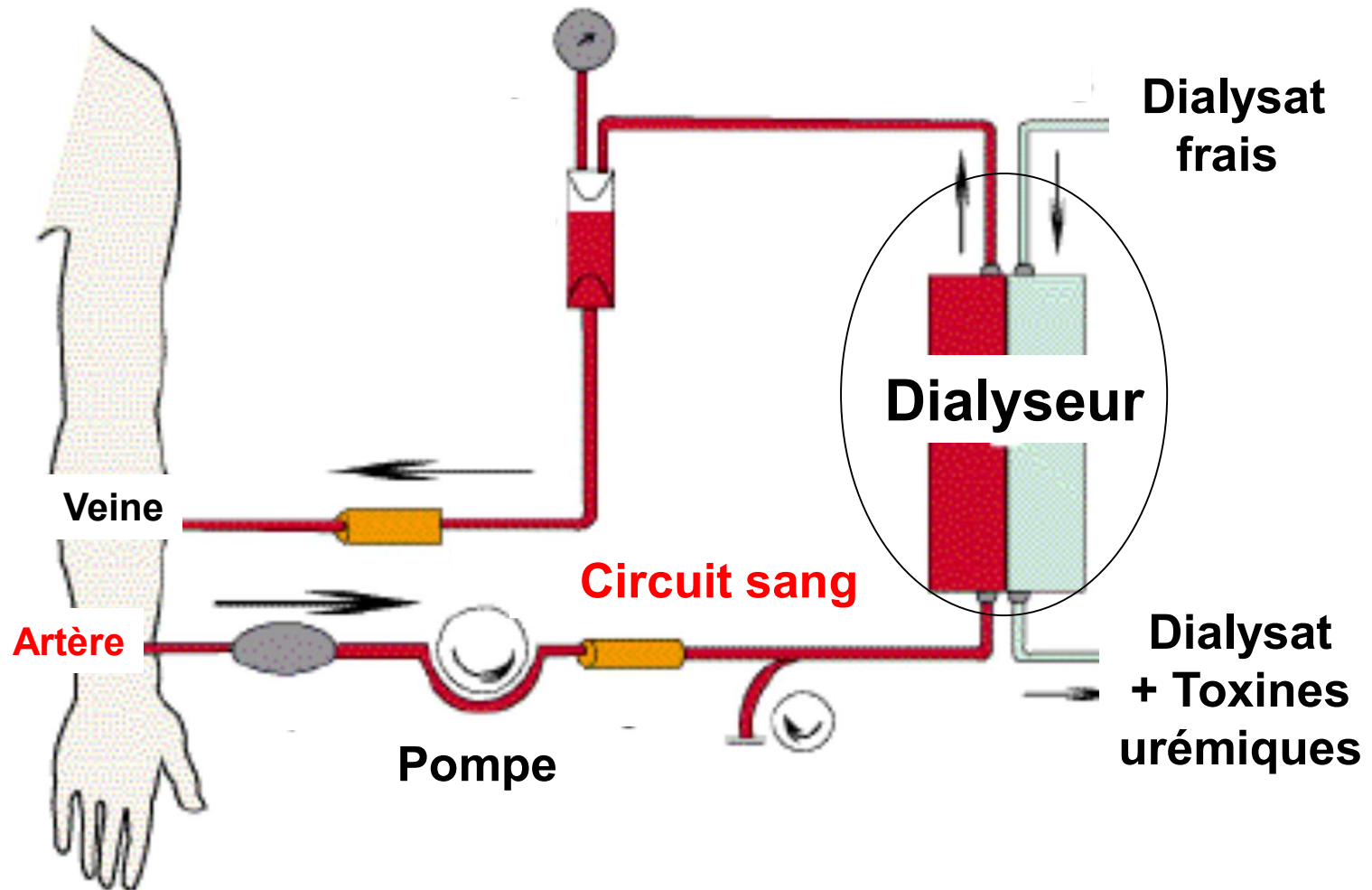
7 – Les procédés de désinfection

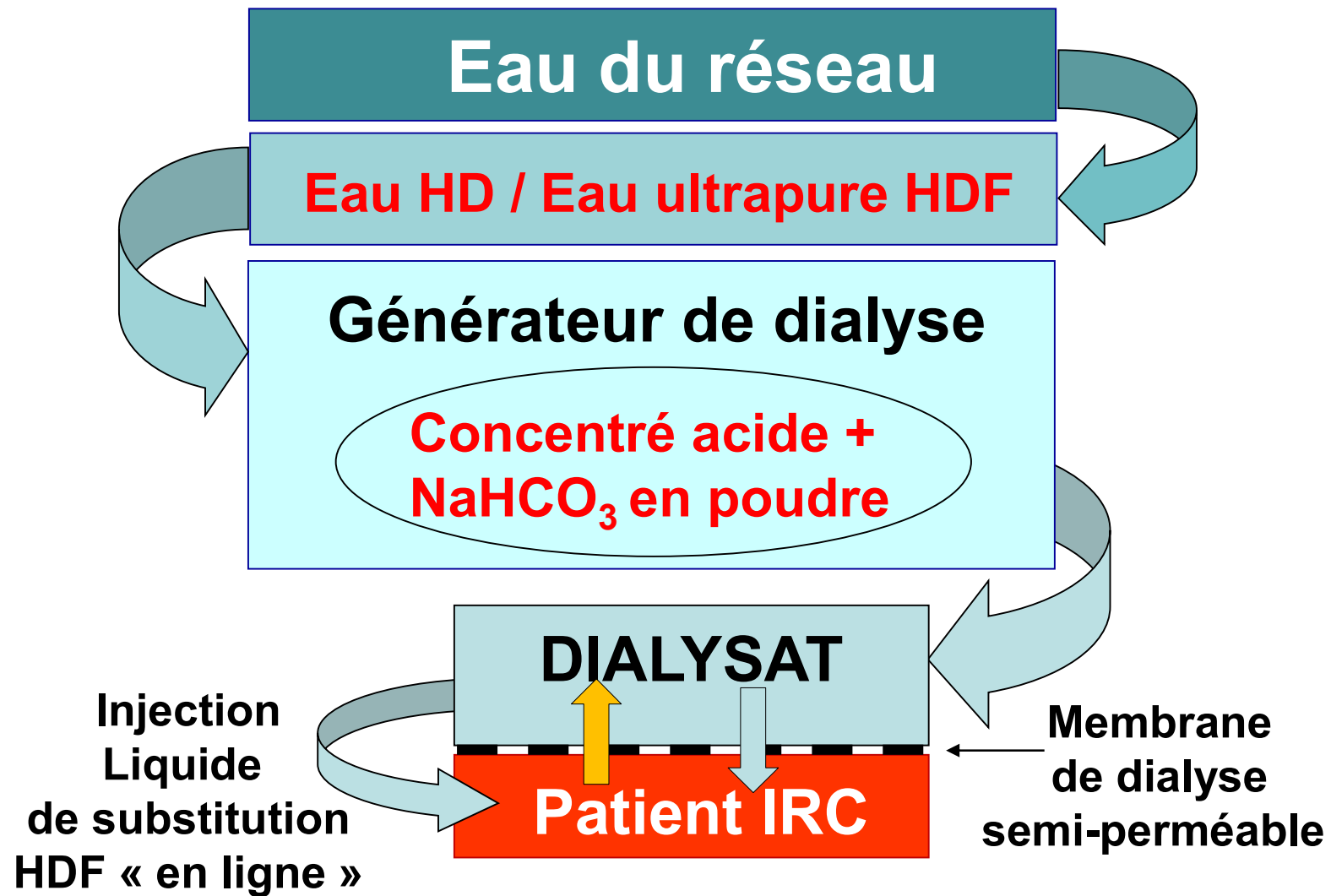
8 – Les contrôles – La surveillance – La réglementation

9 – Conclusions

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

## **Objectif : Elimination des toxines urémiques**



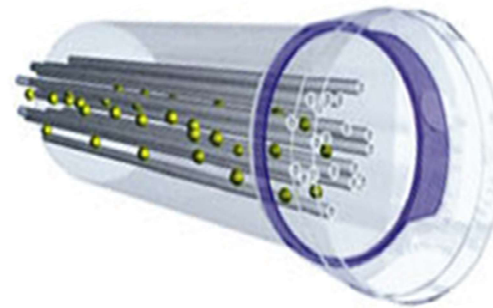
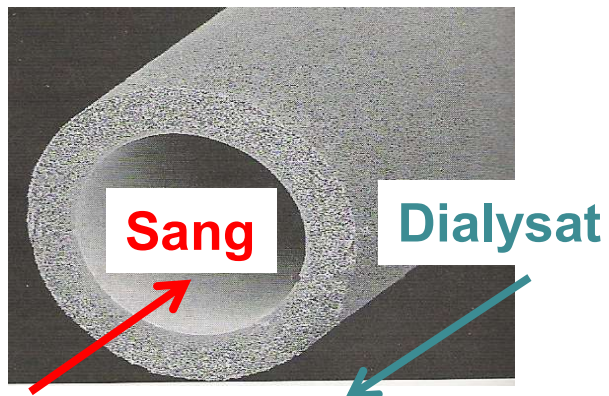
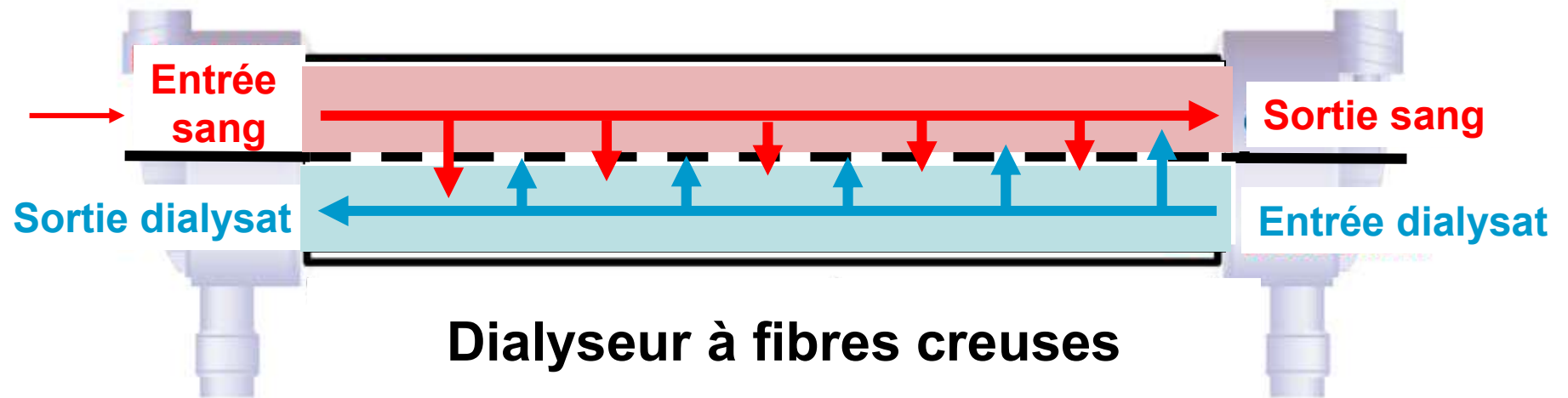


### **Nature du défi**

**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**

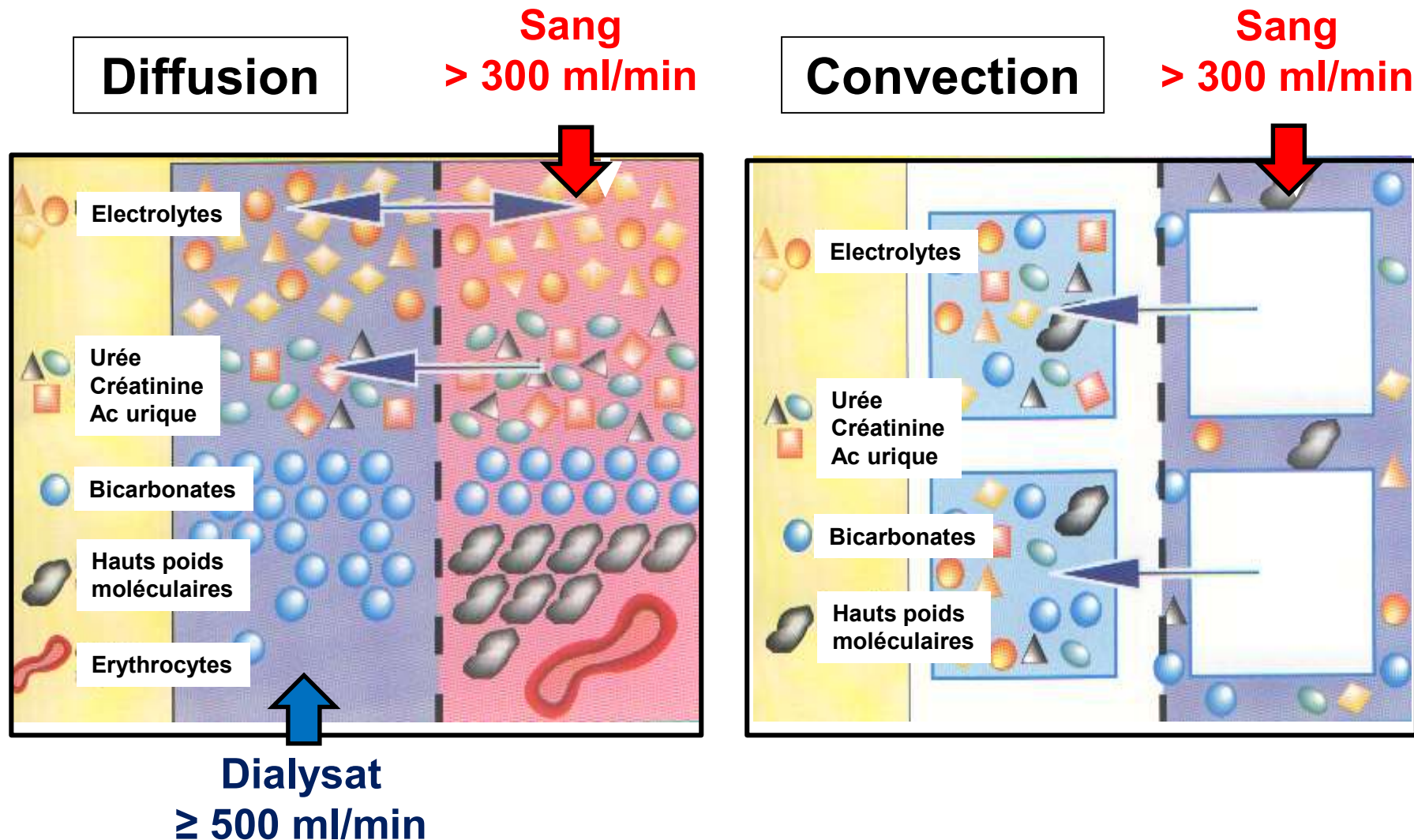
- **Concerne les solutés de faible PM (urée, potassium ...)**
- **Proportionnelle :**
  - **au temps de dialyse,**
  - **au débit sanguin,**
  - **à la surface de la membrane**

### **Par convection ou ultrafiltration**

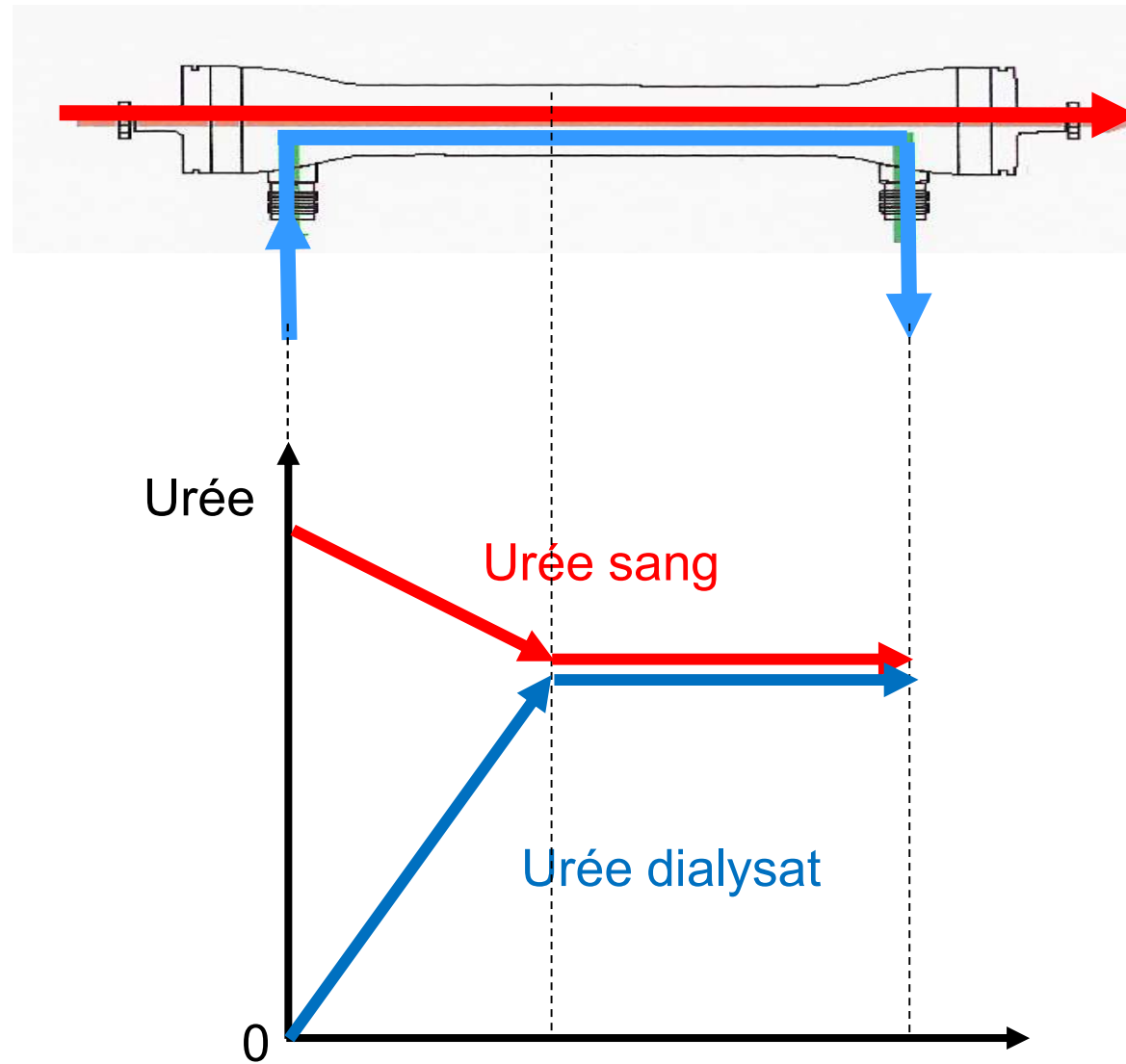
- **Concerne l'eau et les molécules de PM « élevé »**
- **Proportionnelle à la différence de pression entre les compartiments**
- **Fonction de la perméabilité de la membrane**

# Epuration du sang au travers d'une membrane synthétique

## Hémodialyse: les mécanismes en jeu



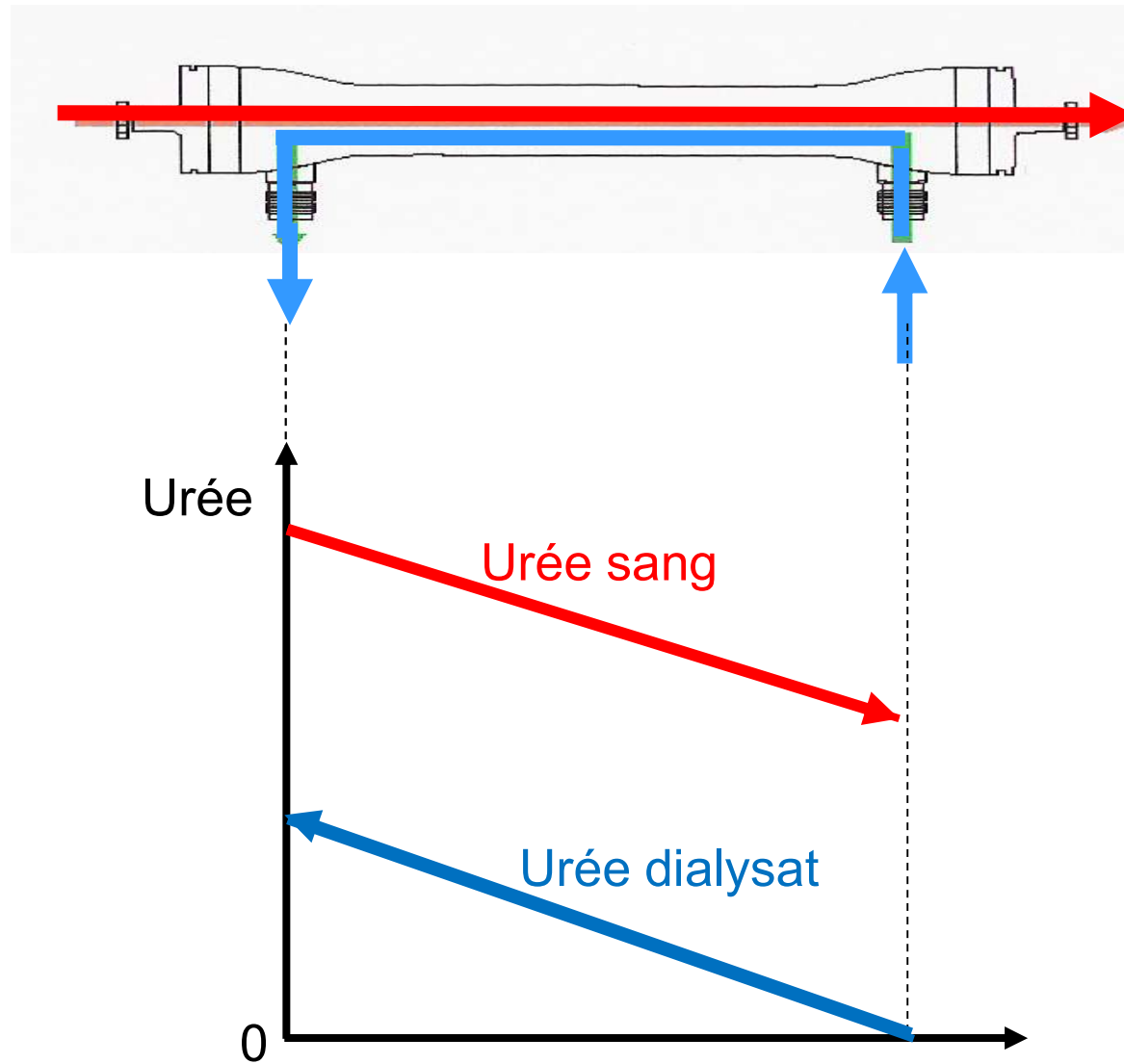
## Dialyseur



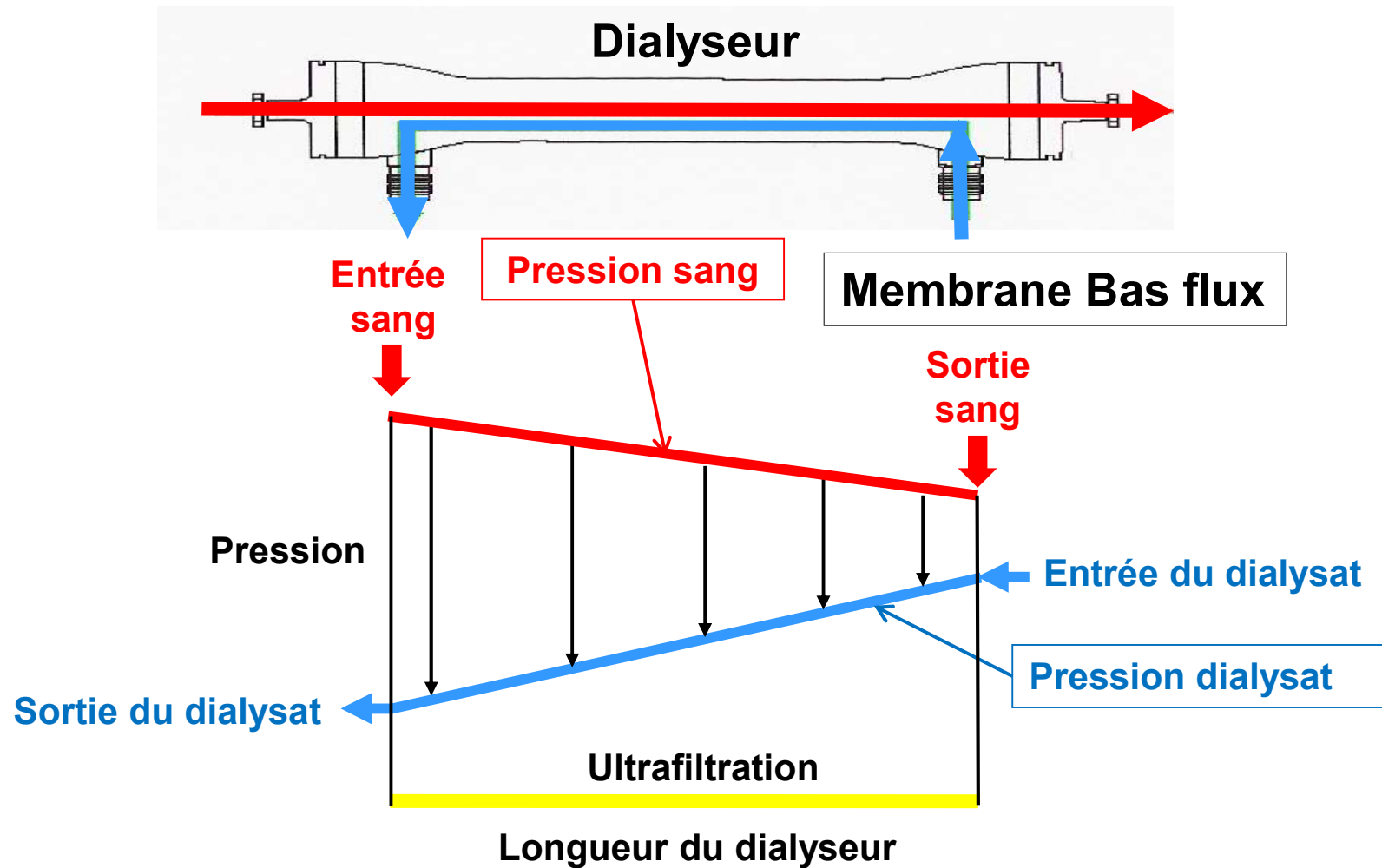
Circulation sang et dialysat dans le même sens



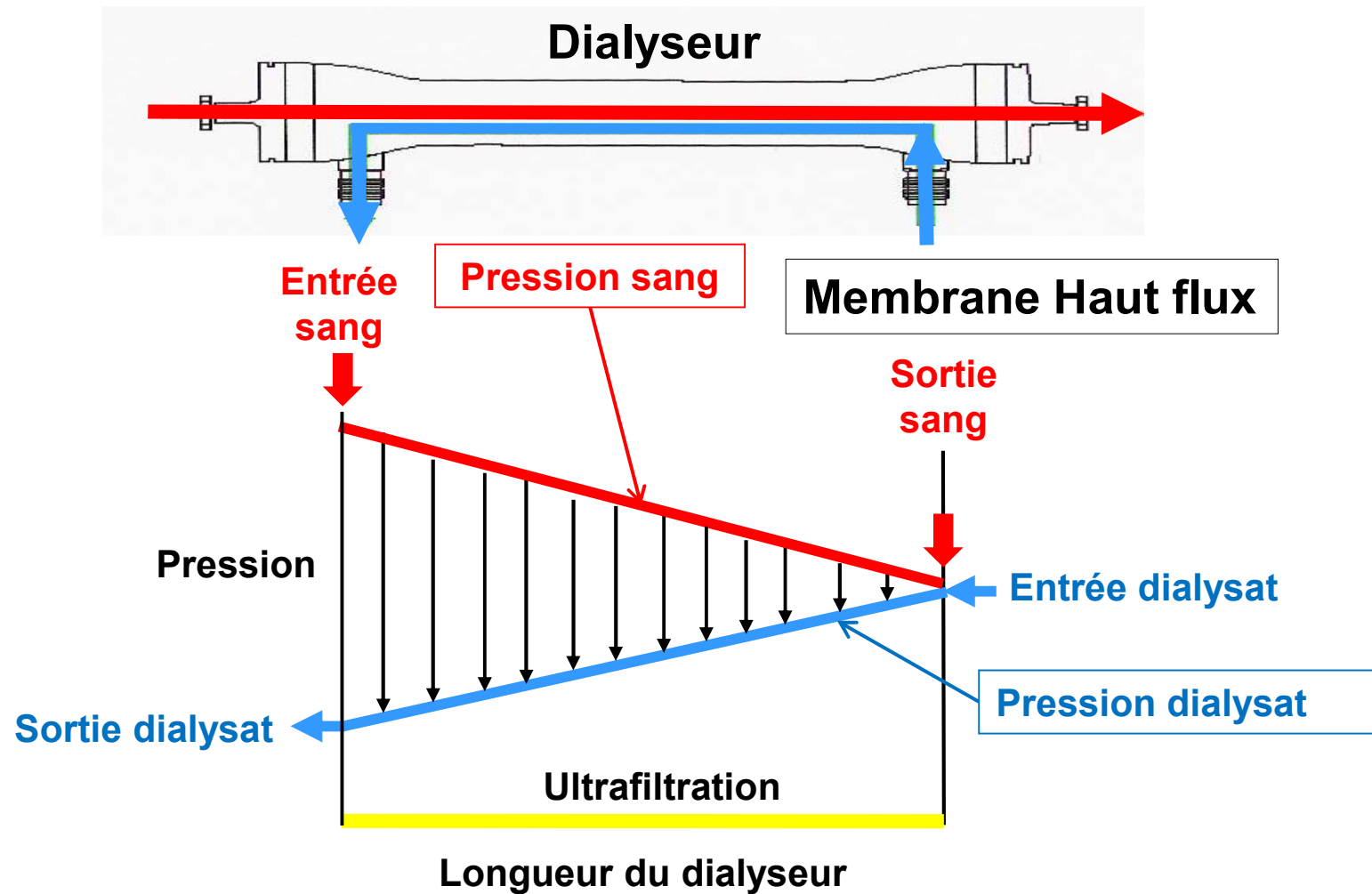
## Dialyseur



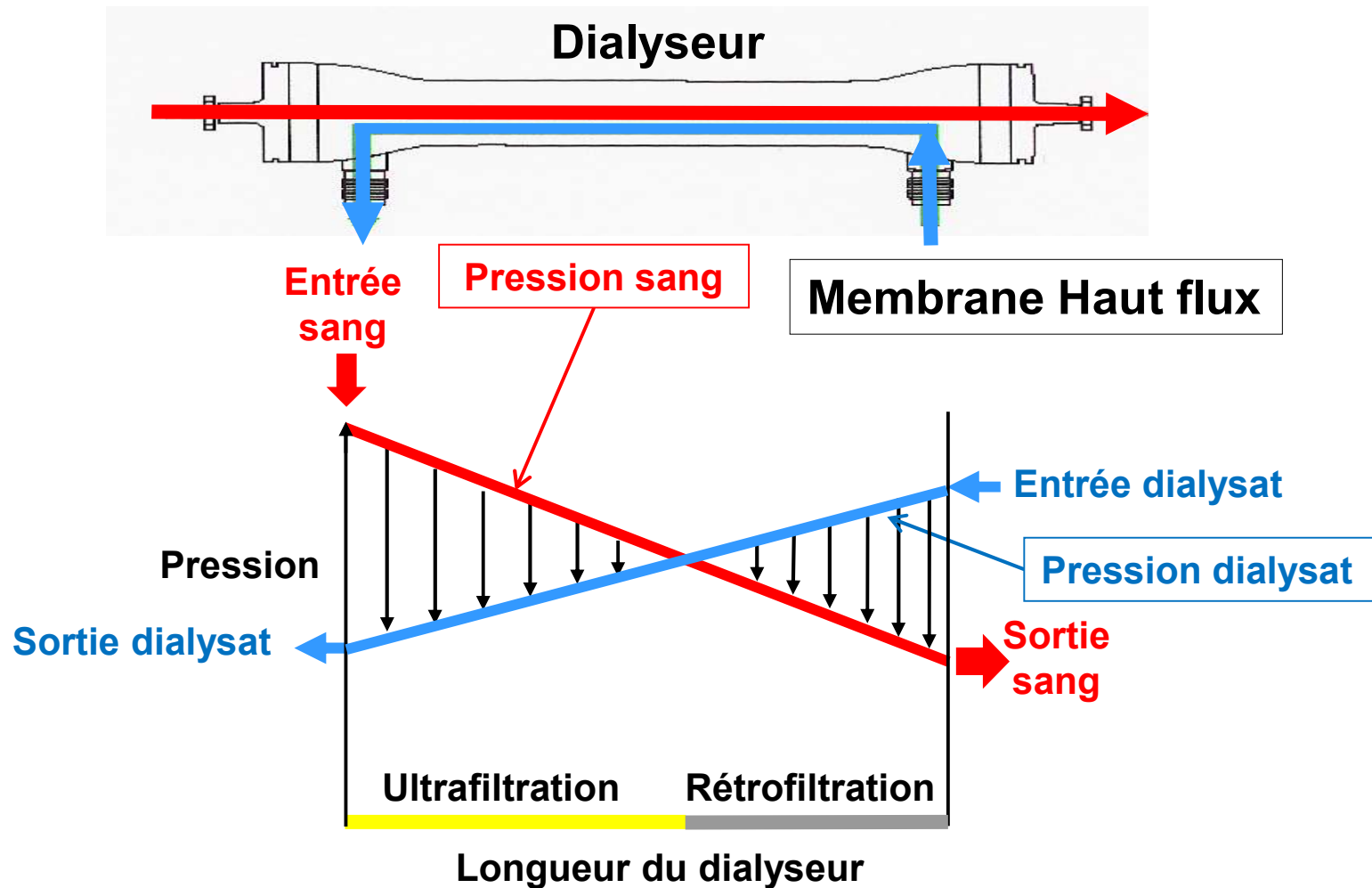
Circulation sang et dialysat en sens inverse ou contre courant



**Schéma Hémodialyse HD**  
**Membrane basse perméabilité**



**Schéma Hémodialyse HD**  
**Membrane haute perméabilité**



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

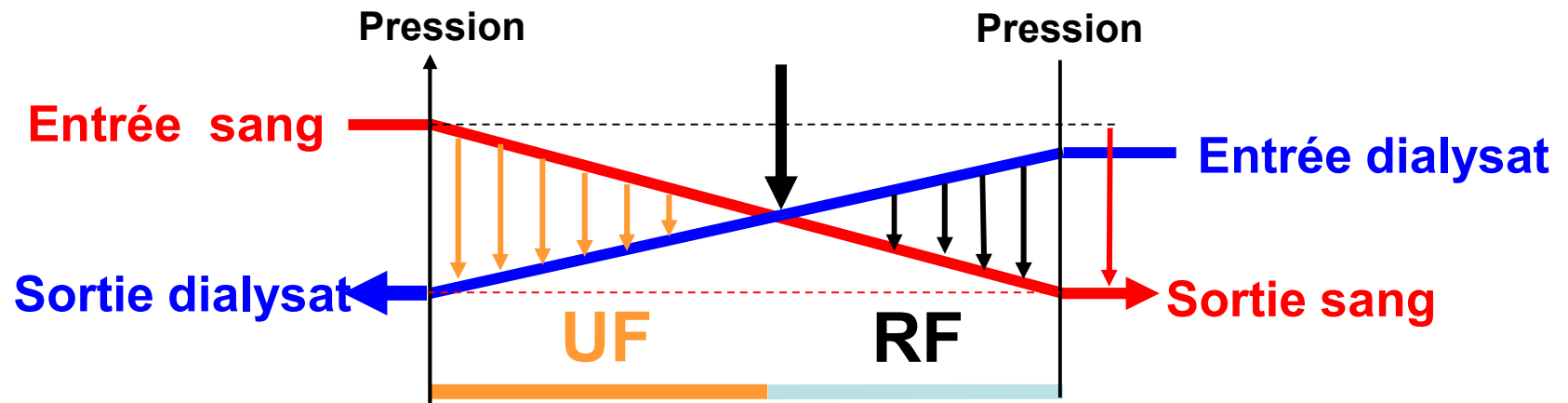
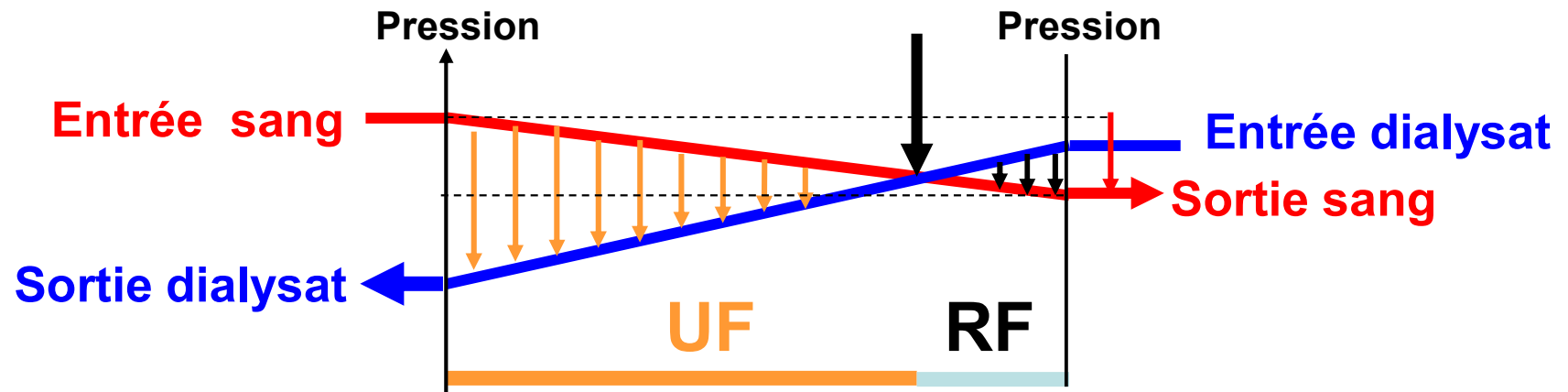
*Yamashita AC et col – Am J Kidney Dis 2001; 38 (1):217-219*

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

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

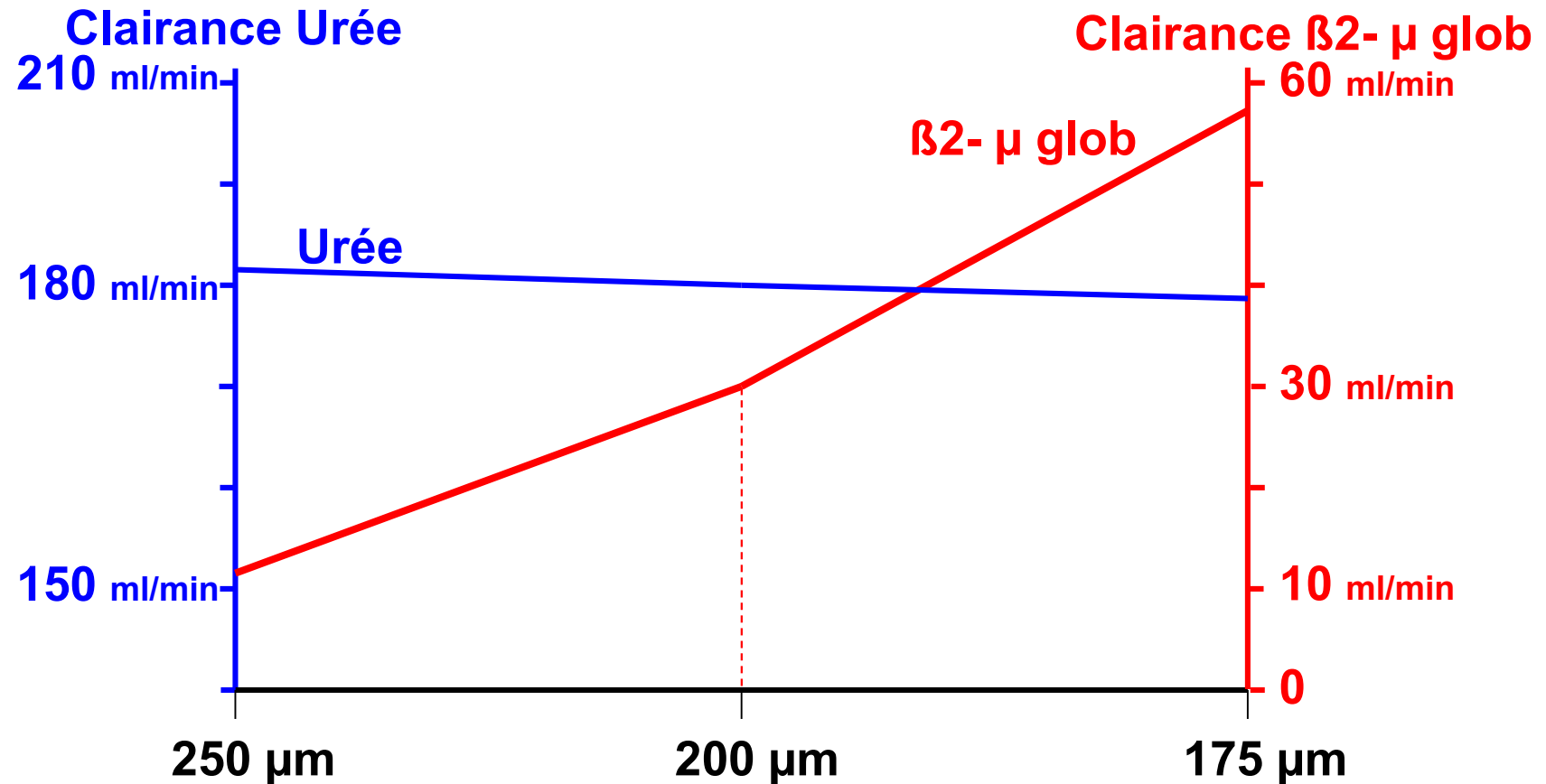
**Objectif : augmenter les performances du dialyseur**

**Exemple 1**  
**Réduction du diamètre des fibres capillaires**





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

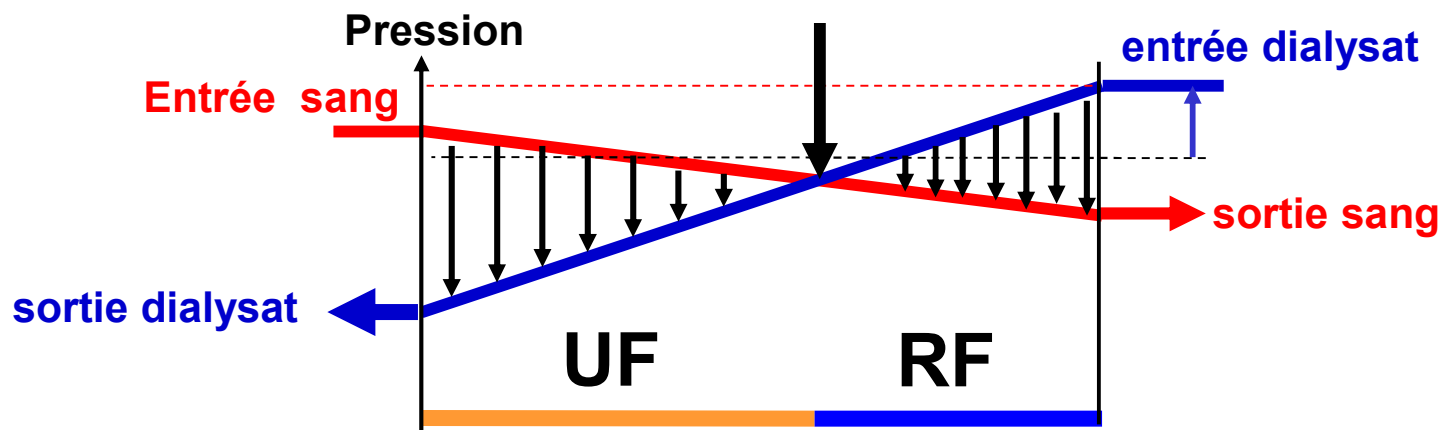
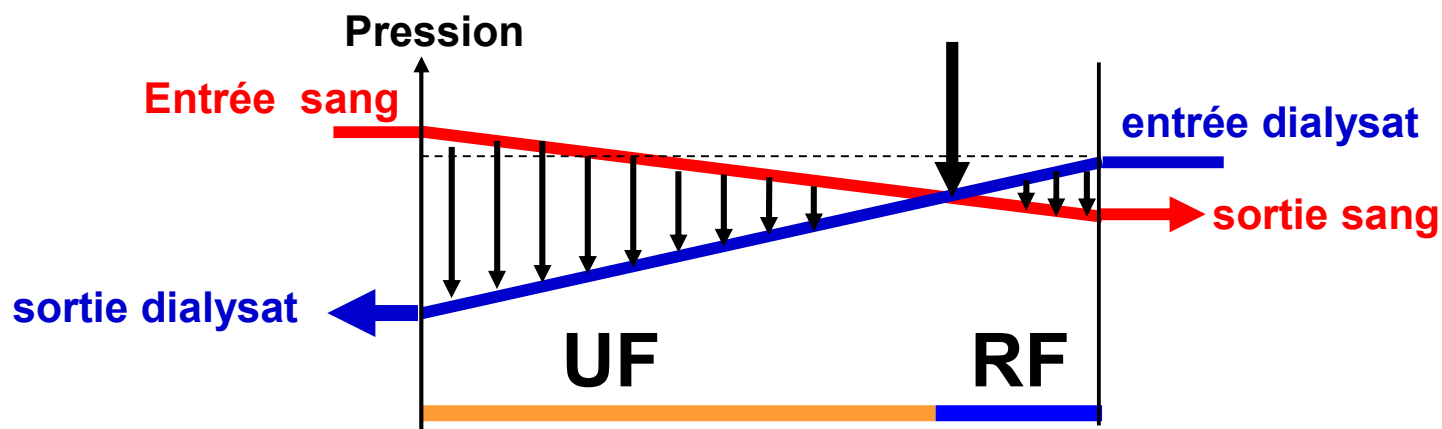


**Diamètre fibre Polysulfone High-Flux**

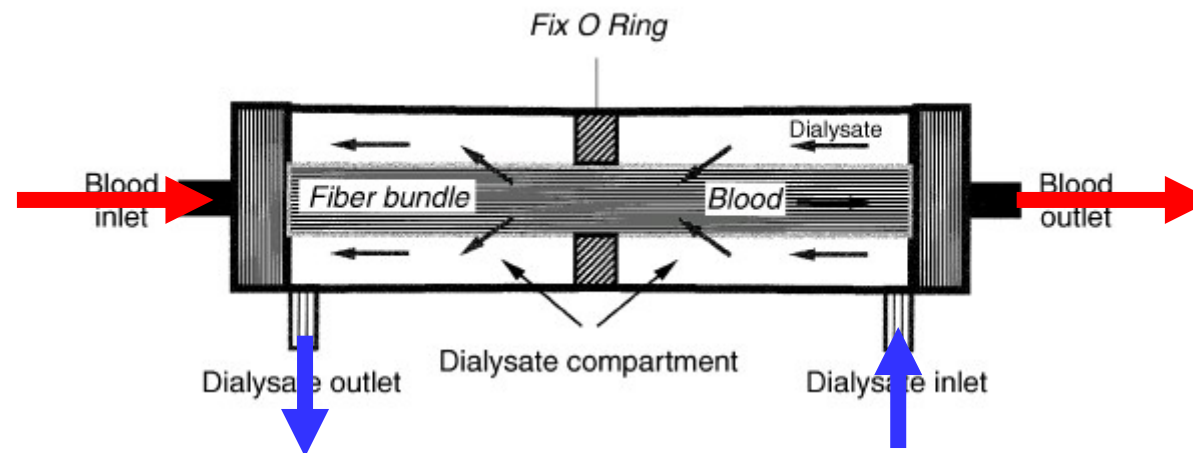
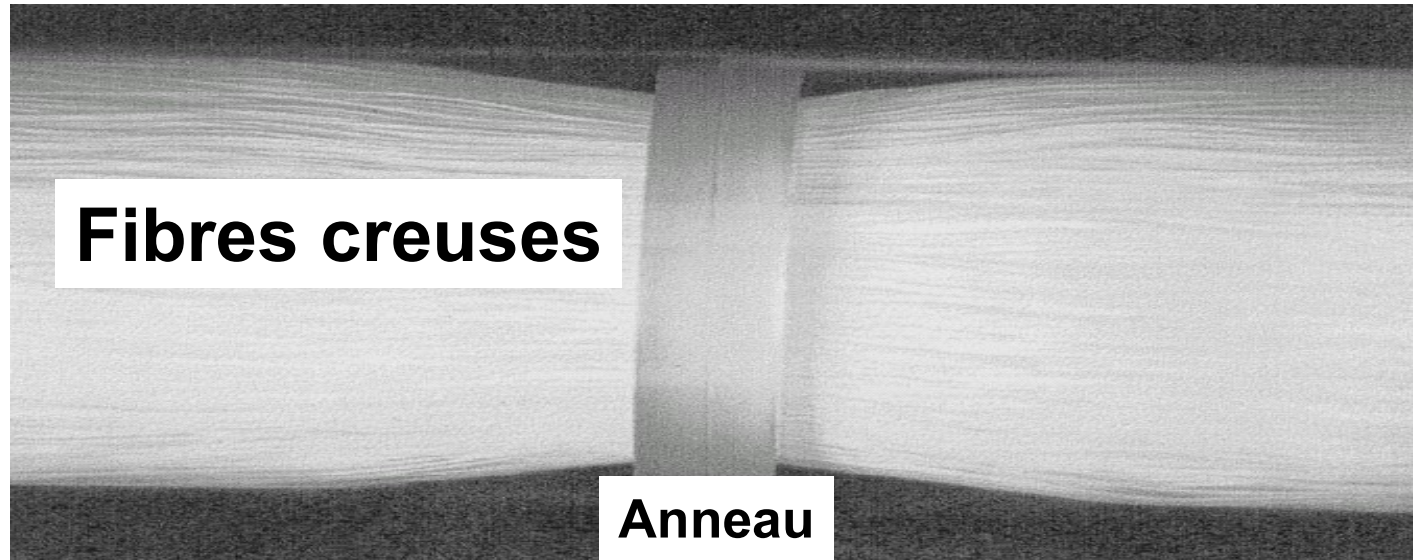
*Dellanna F et al NDT 1996; 11S2:83-6*

## 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**

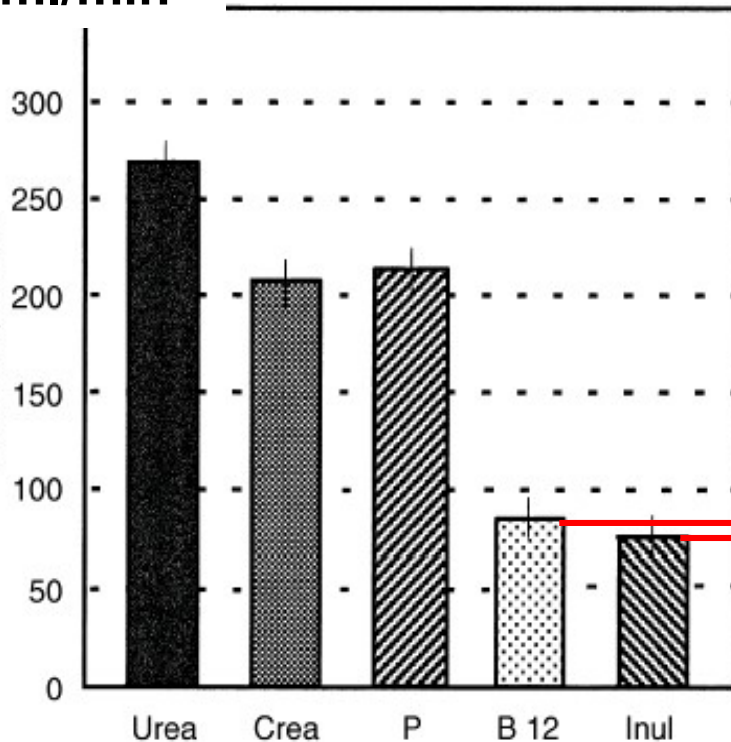


***C. Ronco et al, Kidney Inter, 54 – 1998 ; 979-985***

## Augmentation de la clairance des molécules de PM élevé

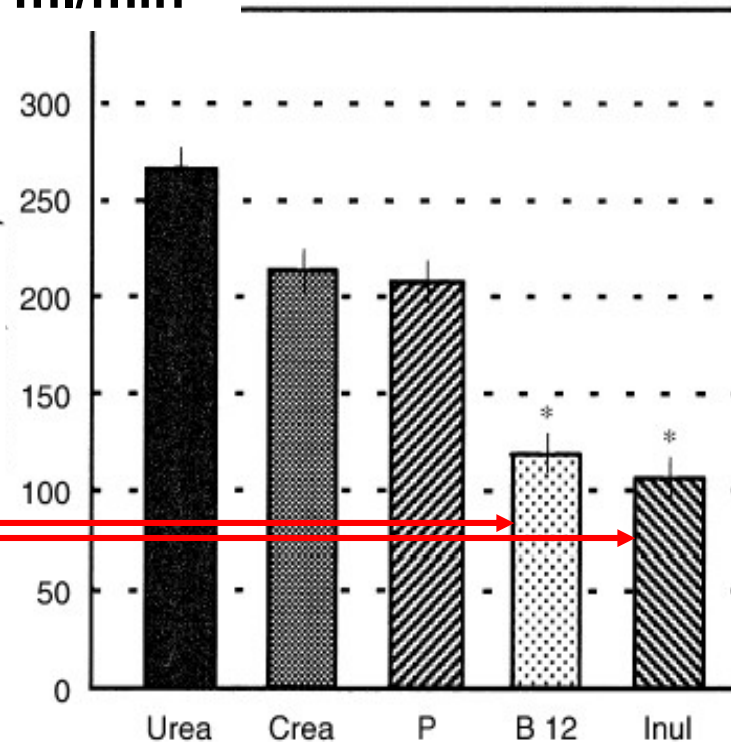
Clairance  
ml/min

HF 80 Standard



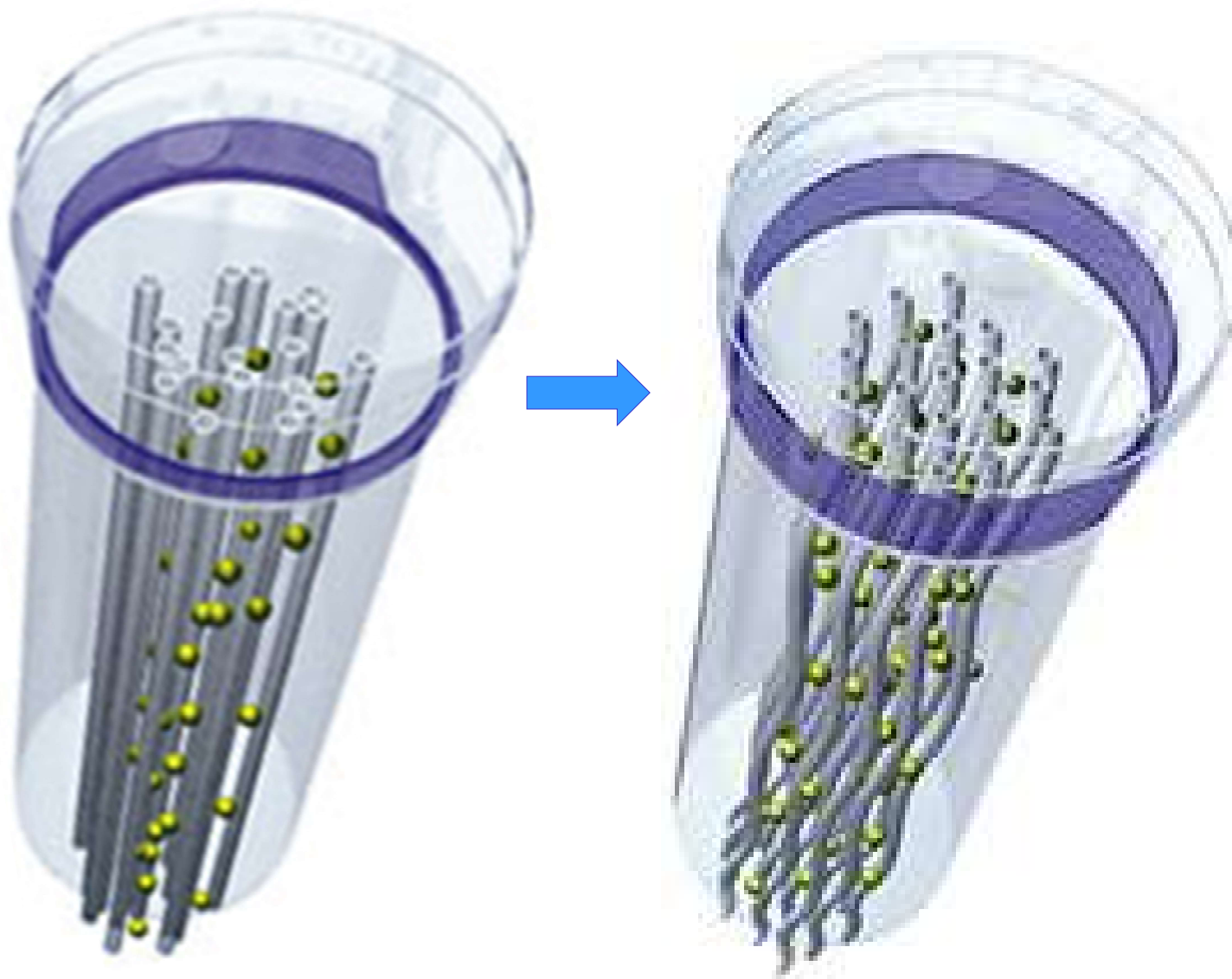
Clairance  
ml/min

HF 80 Modifié



*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 – Origines et contaminations de l'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

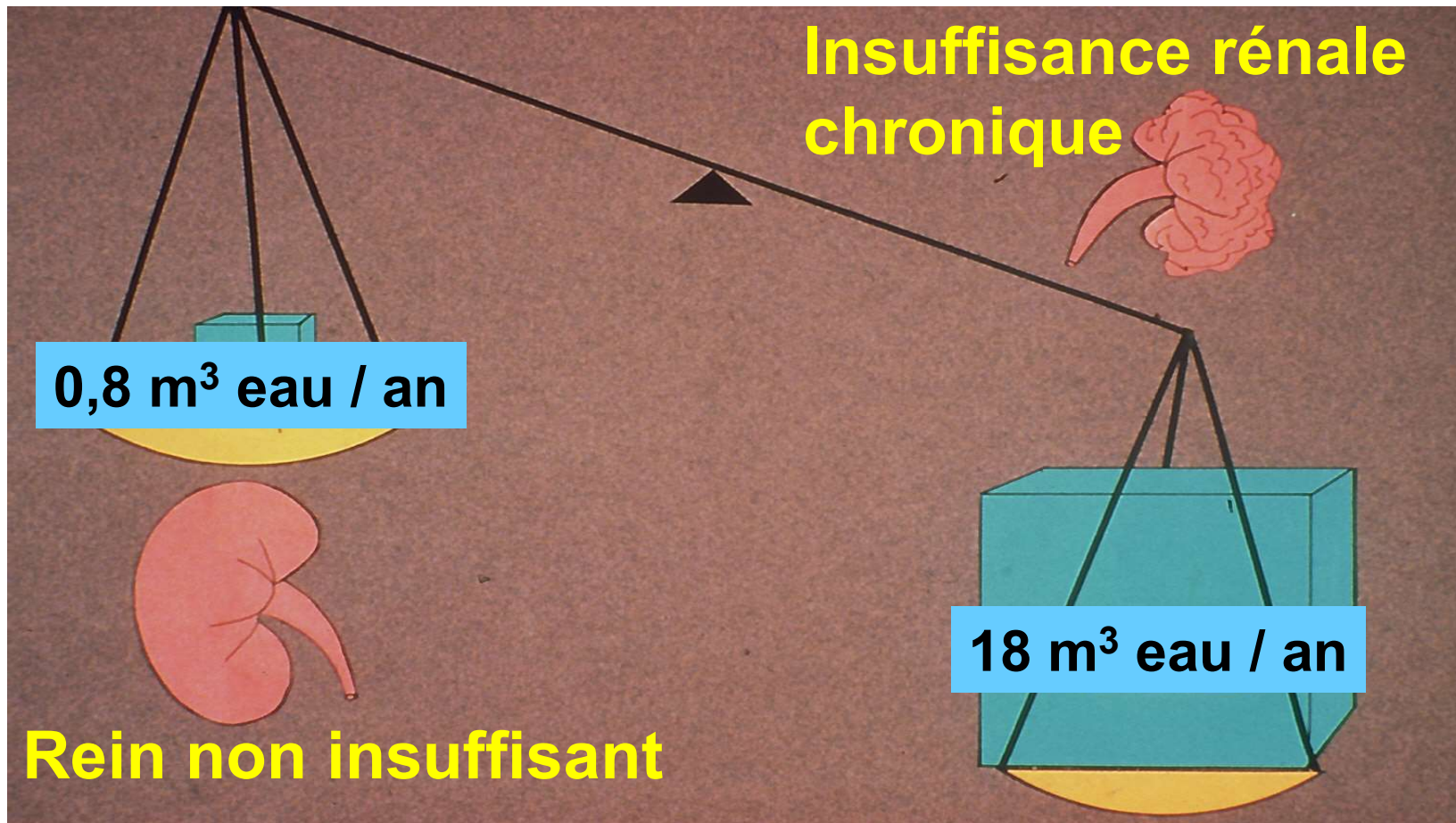
### **3 – Aspects quantitatifs de l'eau pour HD**

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



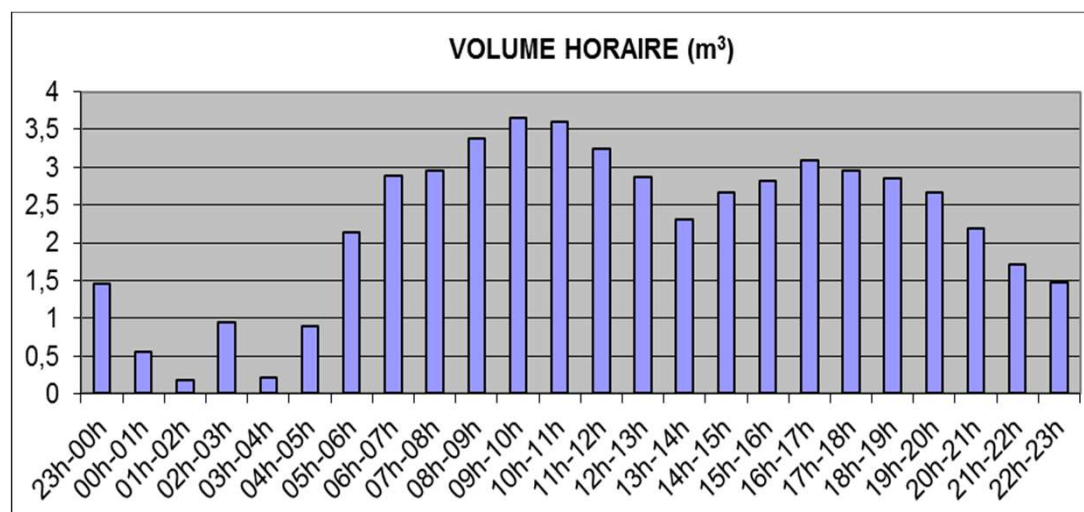
### 3 – Aspects quantitatifs de l'eau pour HD

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 m<sup>3</sup> d'eau / jour**

**≈ 300 L / séance**

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

---

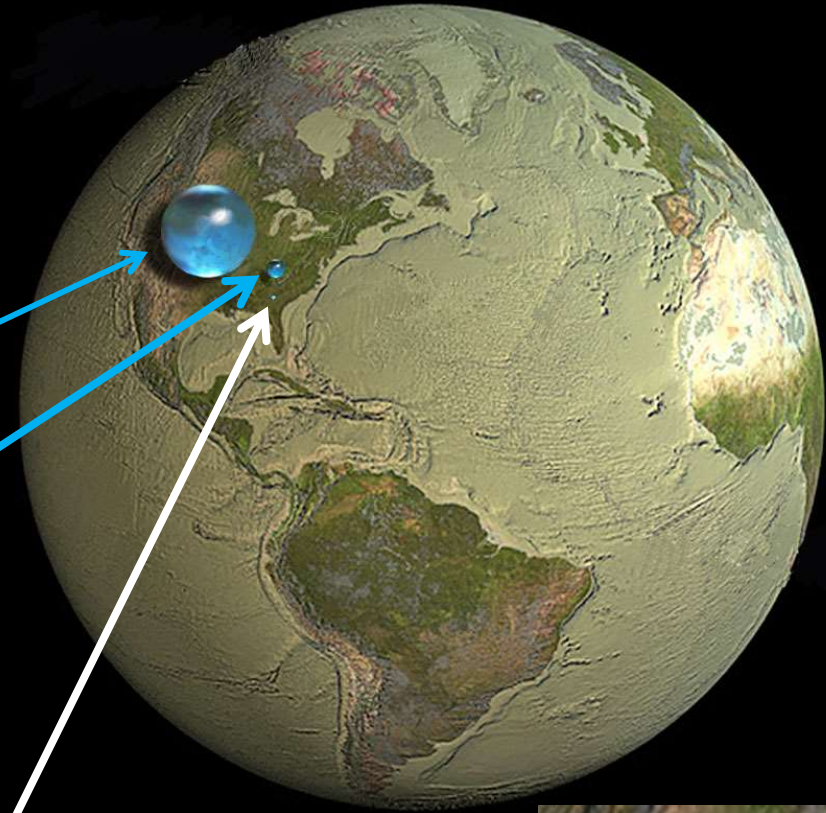
- 1 – Introduction – Traitement par dialyse de l'IR
- 2 – Les principes de la dialyse
- 3 – Aspects quantitatifs de l'eau pour HD
- 4 – Origines et contaminations de l'eau « brute »**
- 5 – Aspects qualitatifs de l'eau pour HD  
*Les critères de qualité chimique et microbiologique*
- 6 – Les procédés 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**

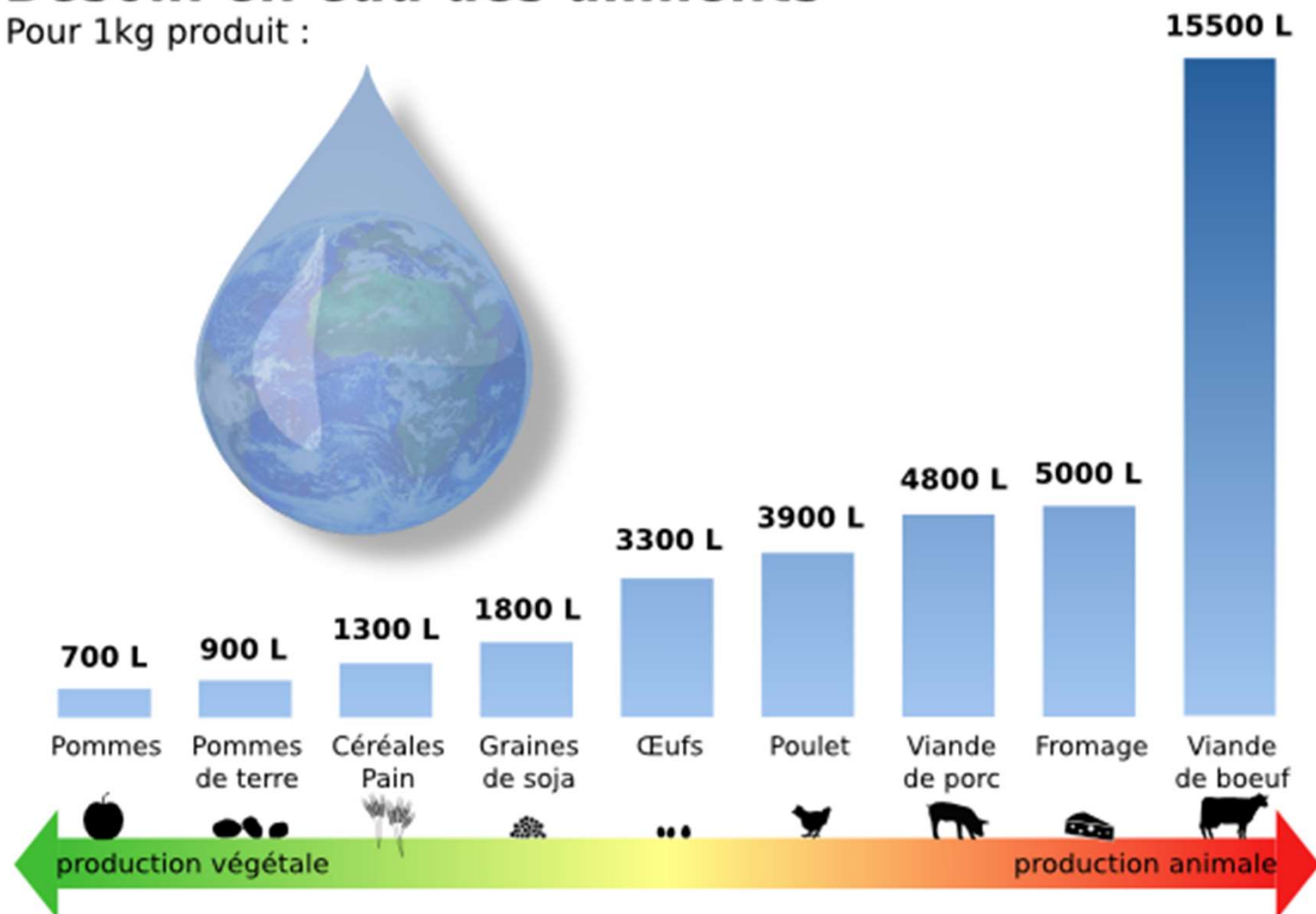
**Une fraction encore plus faible  
de l'eau douce est accessible  
Sphère de 60 km de diamètre**



## « Empreinte eau » des aliments

### Besoin en eau des aliments

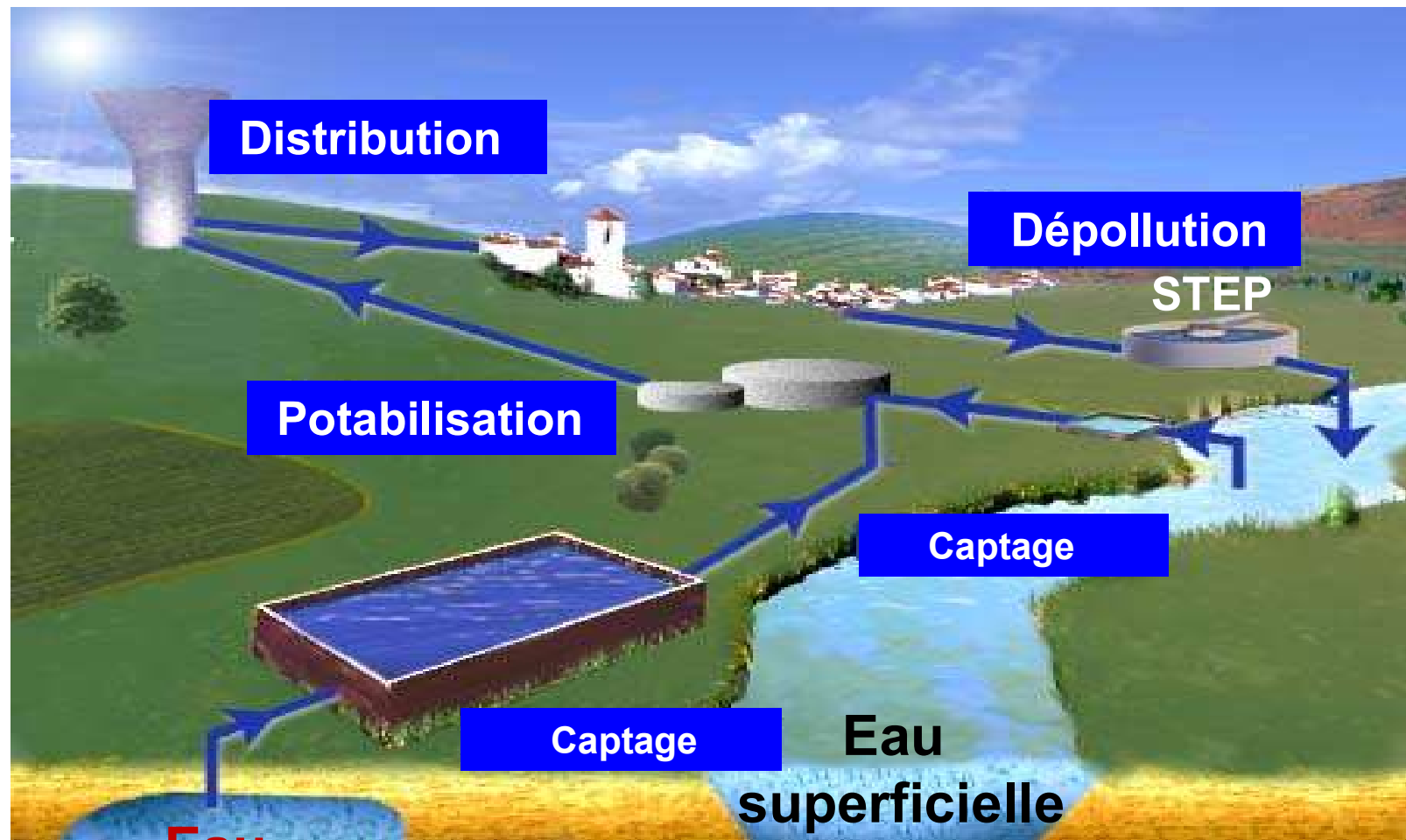
Pour 1kg produit :



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

Visuel [www.L214.com](http://www.L214.com)





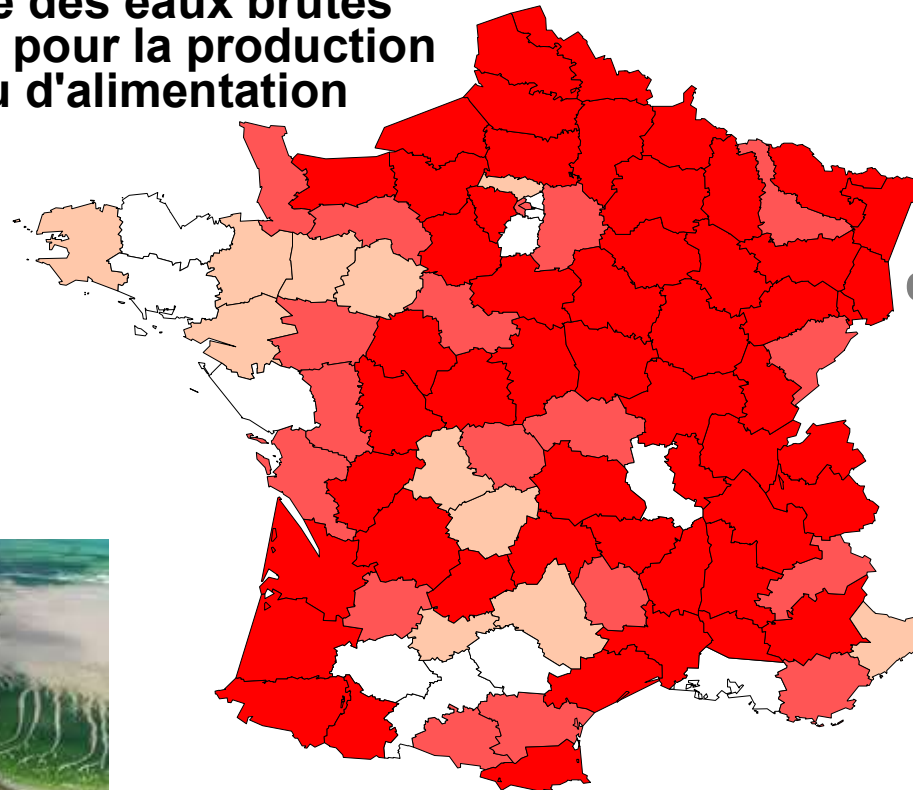
**Eau  
souterraine**

**Origine et recyclage des ressources en eau**

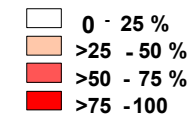
# La diversité d'origine des eaux en France

## Eaux de surface et eaux souterraines

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



Pourcentage  
d'eau souterraine



**Nitrates**

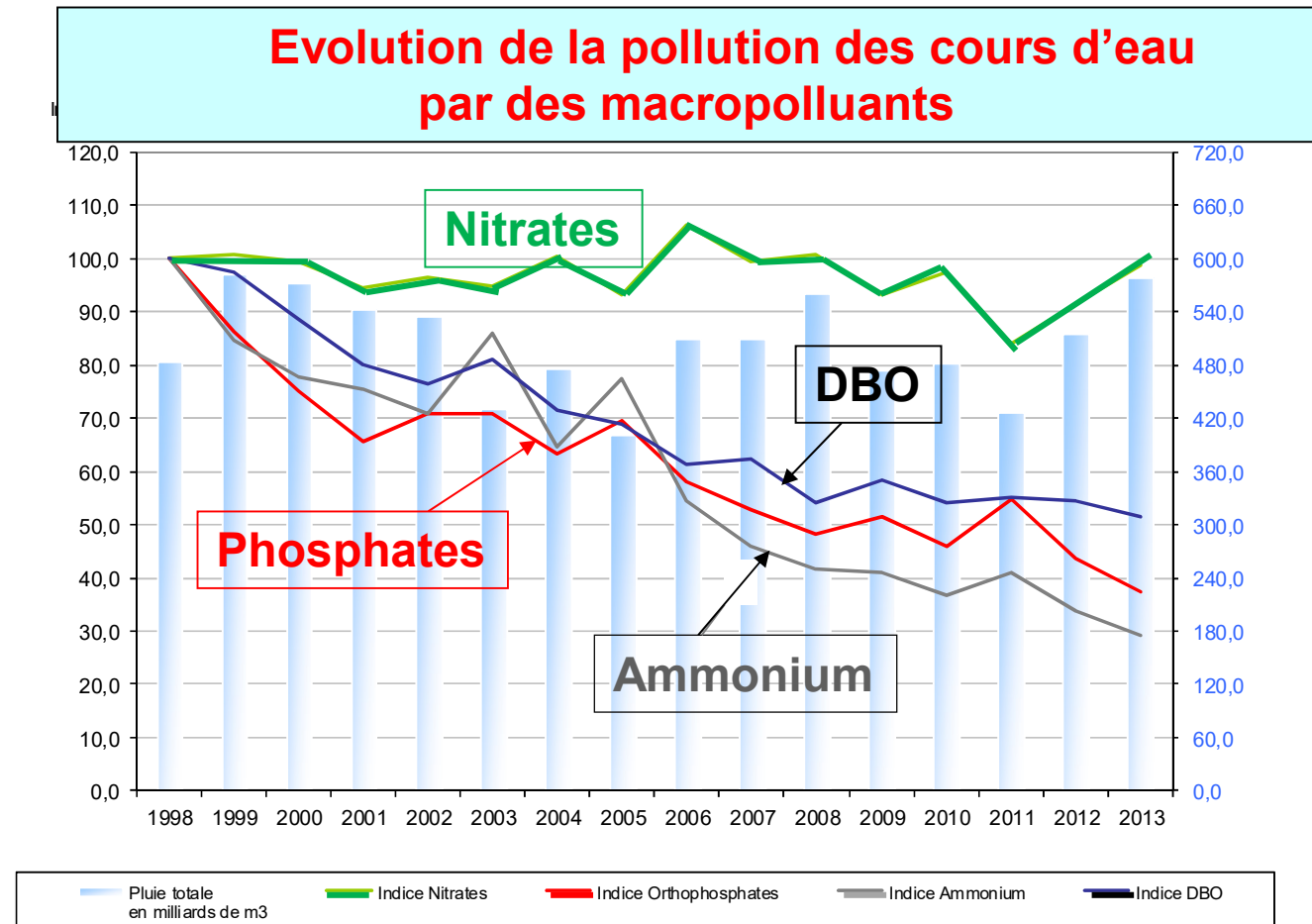


**Pesticides**



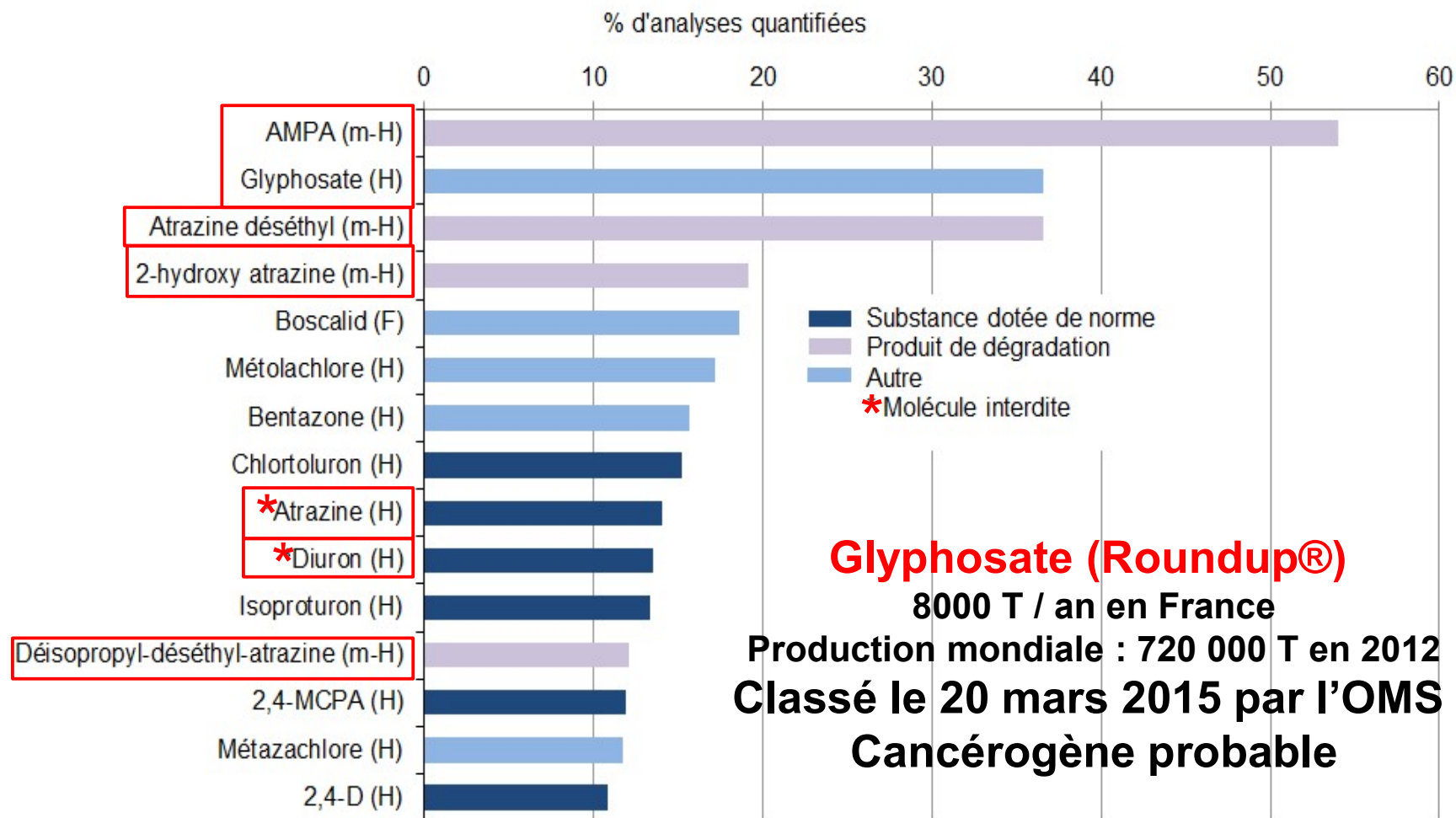
Une eau d'origine souterraine à moins de risques  
d'être polluée qu'une eau de surface

## 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

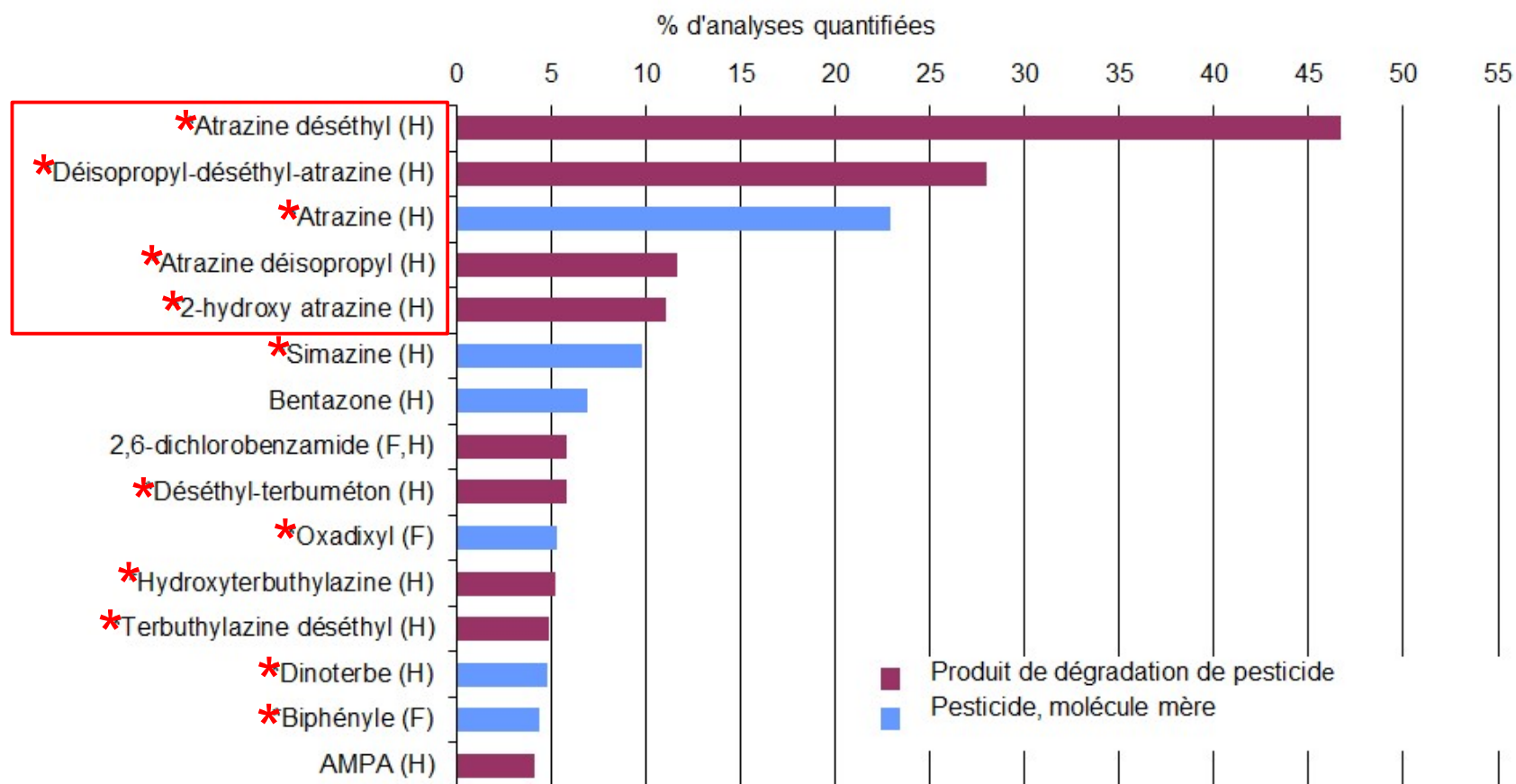


Notes : H : herbicide ; F : fongicide ; m : produit de dégradation.  
 Sources : agences de l'eau, 2014. Traitements : SOeS, 2014

\* **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

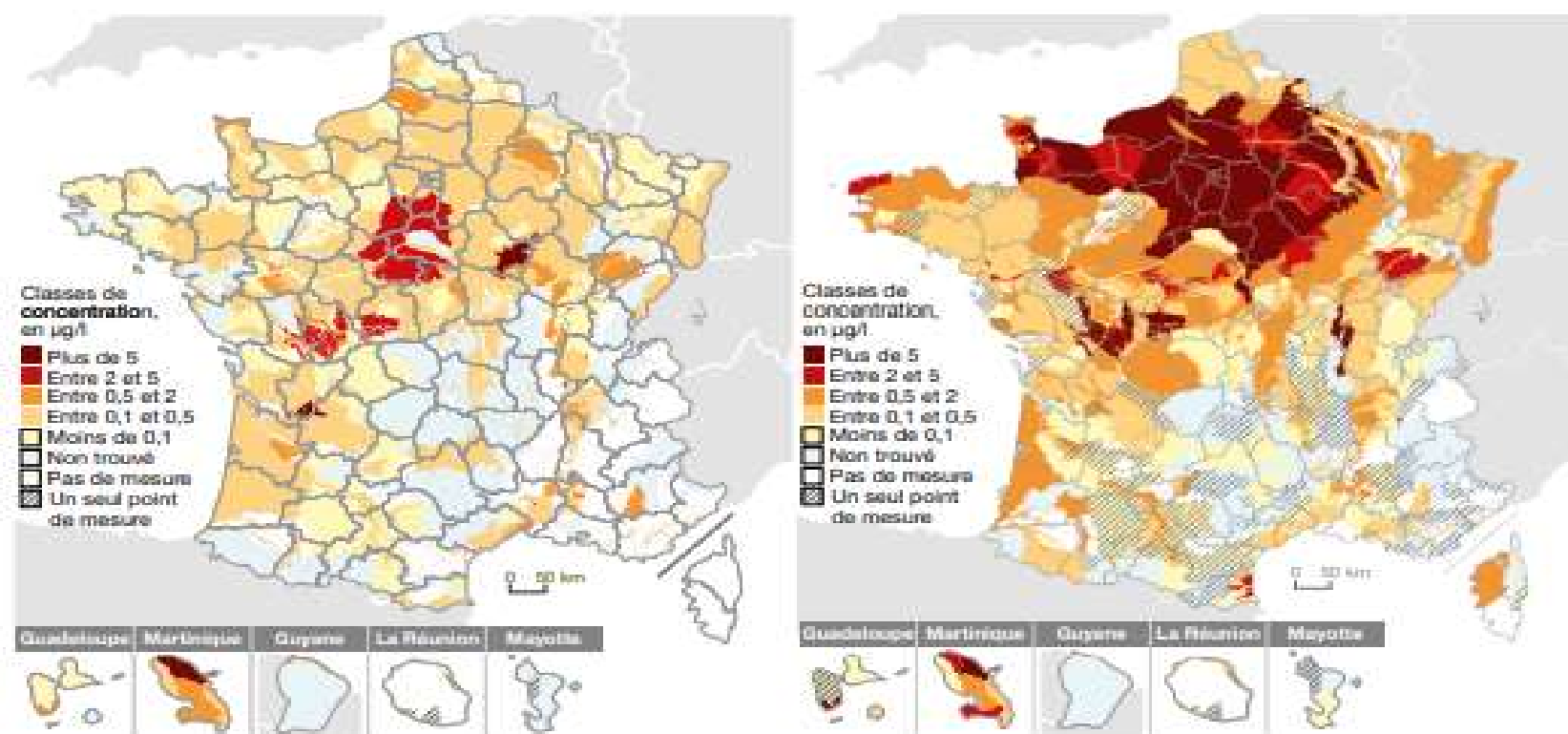
**Liens entre Atrazine et cancers (Seins, Prostate) – interdit en 2003**

**Toujours utilisé aux USA - 38 000 T / an**

# Pesticides dans les eaux souterraines

**46 % des 760 substances recherchées dans les eaux souterraines ont été quantifiées en 2018.**

CONCENTRATION MOYENNE EN PESTICIDES DANS LES EAUX SOUTERRAINES, EN 2010 (CARTE DE GAUCHE) ET EN 2018 (CARTE DE DROITE)



*Note : sont présentées ici uniquement les masses d'eau les plus proches du niveau du sol et les plus exposées.*

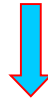
*Champ : France entière.*

*Source : Eaufrance, ADES (données sur la qualité des eaux souterraines). Traitements : SDES, 2020*

**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 – Origines et contaminations de l'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

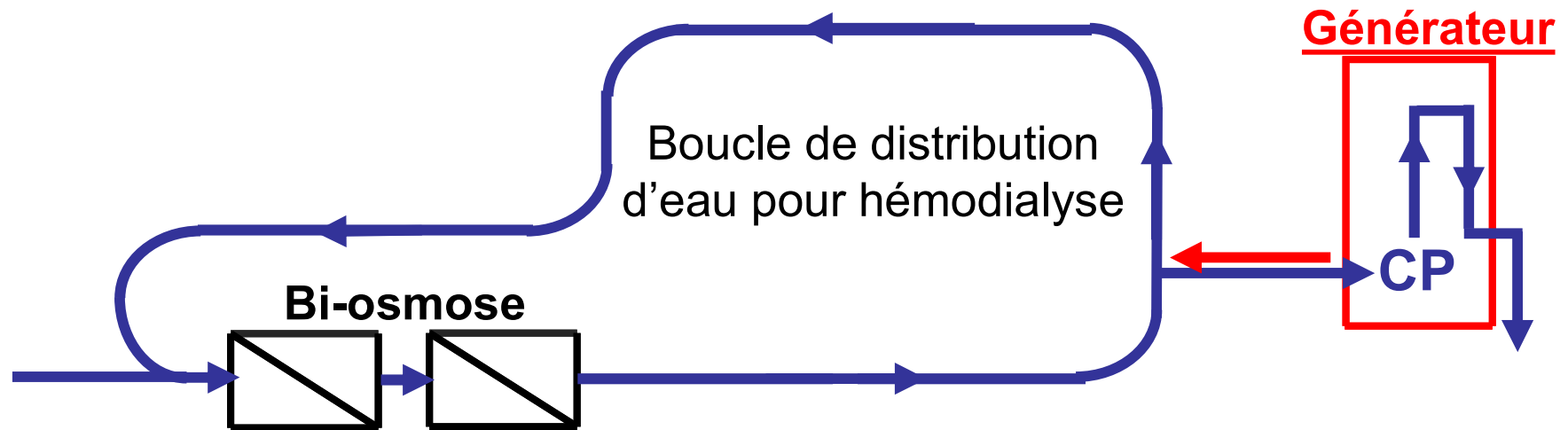
### Désinfection intégrale

Osmoseur + Boucle + Raccords + Générateurs

**Objectif : garantir en permanence une « eau ultrapure »**

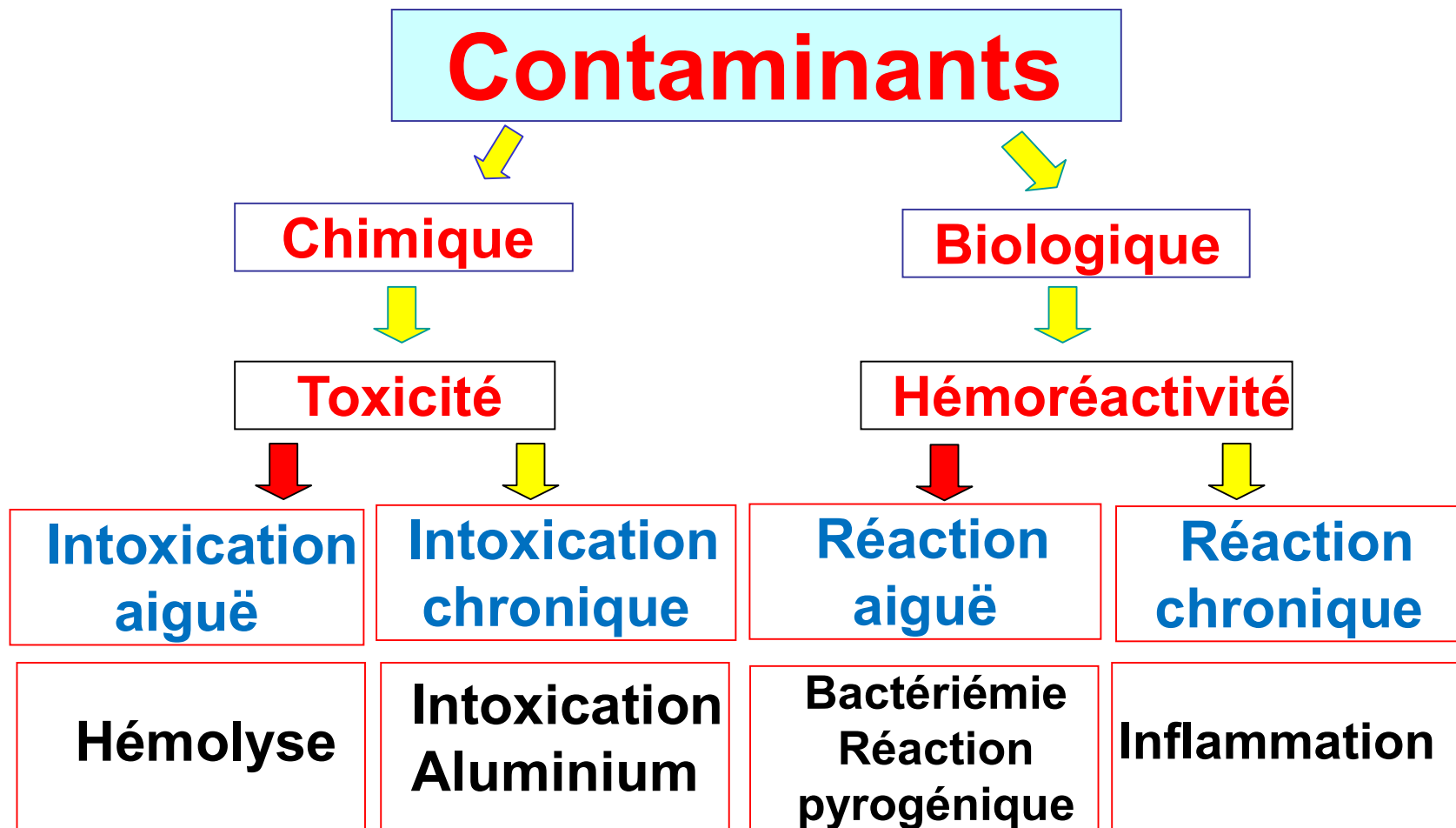
**Désinfection intégrale**

**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)

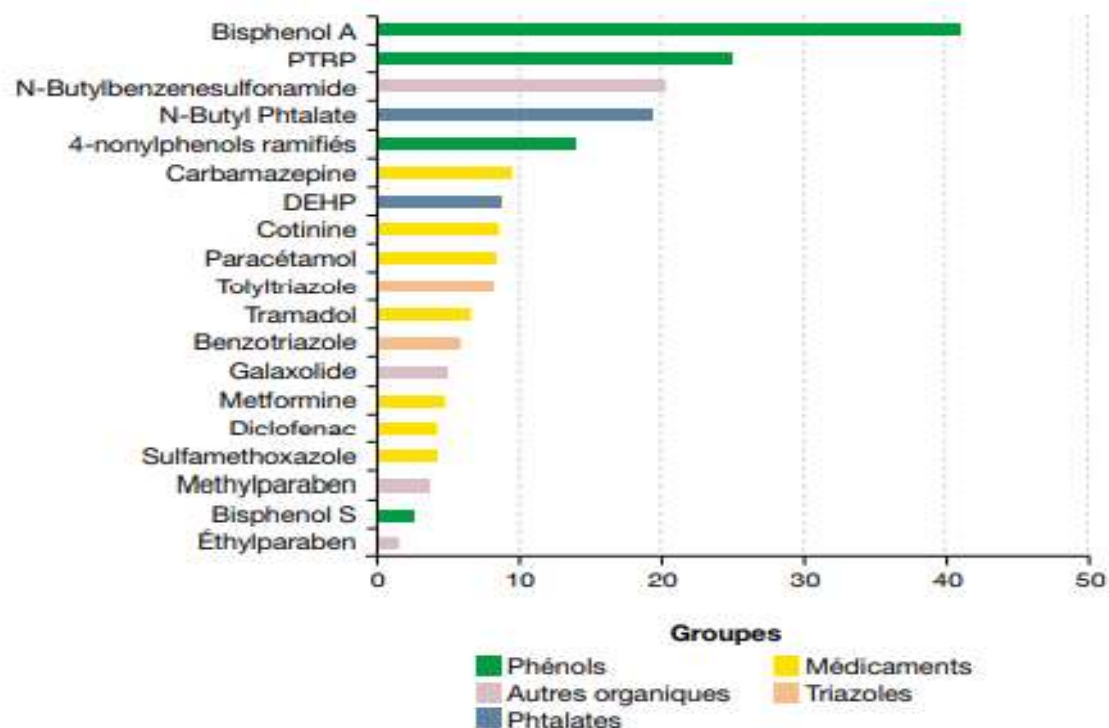
<b>Contaminant</b>	<b>Effets toxiques</b>	<b>Concentration toxique</b>
<b>Cuivre</b>	Nausée, céphalée, frisson, fièvre Hépathopathie, hémolyse, anémie	0,5 mg/L
<b>Sulfates</b>	Nausée, vomissement, acidose métabolique	200 mg/L
<b>Zinc</b>	Nausée, vomissement, fièvre, anémie	0,2 mg/L
<b>Mercure</b>	Neurotoxicité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

## Micropolluants dans les eaux souterraines

**80% des micropolluants proviennent de produits du quotidien : médicaments, plastifiants, HAP, solvants, détergents etc, ...**

CLASSEMENT DES MICROPOLLUANTS SELON LEUR TAUX DE PRÉSENCE DANS LES EAUX SOUTERRAINES, EN 2018

En %



*Note : sont pris en compte dans ce classement uniquement les micropolluants recherchés dans au moins 60 % des points de mesure des réseaux généraux d'évaluation de l'état chimique des eaux souterraines (hors micropolluants, pesticides, métaux, substances radioactives et inorganiques, et anion de fluorure).  
Champs : France métropolitaine ; eaux souterraines.*

**Source :** Eaufrance, ADES (données sur la qualité des eaux souterraines). Traitements : SDES, 2020



## 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**

**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**

<b>Contaminations microbiologiques maximales</b>			
	<b>Eau PPI Ph Eur 2017</b>	<b>Eau HD Ph Eur 2017</b>	<b>Eau HD ISO 23500 : 2015</b>
<b>Bactéries</b>	<b>0,1 UFC / mL</b>	<b>10<sup>2</sup> UFC / mL</b>	<b>100 UFC / mL</b>
<b>Endotoxines</b>	<b>0,25 UI / mL</b>	<b>0,25 UI/ mL</b>	<b>0,25 UI / mL</b>

## **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**

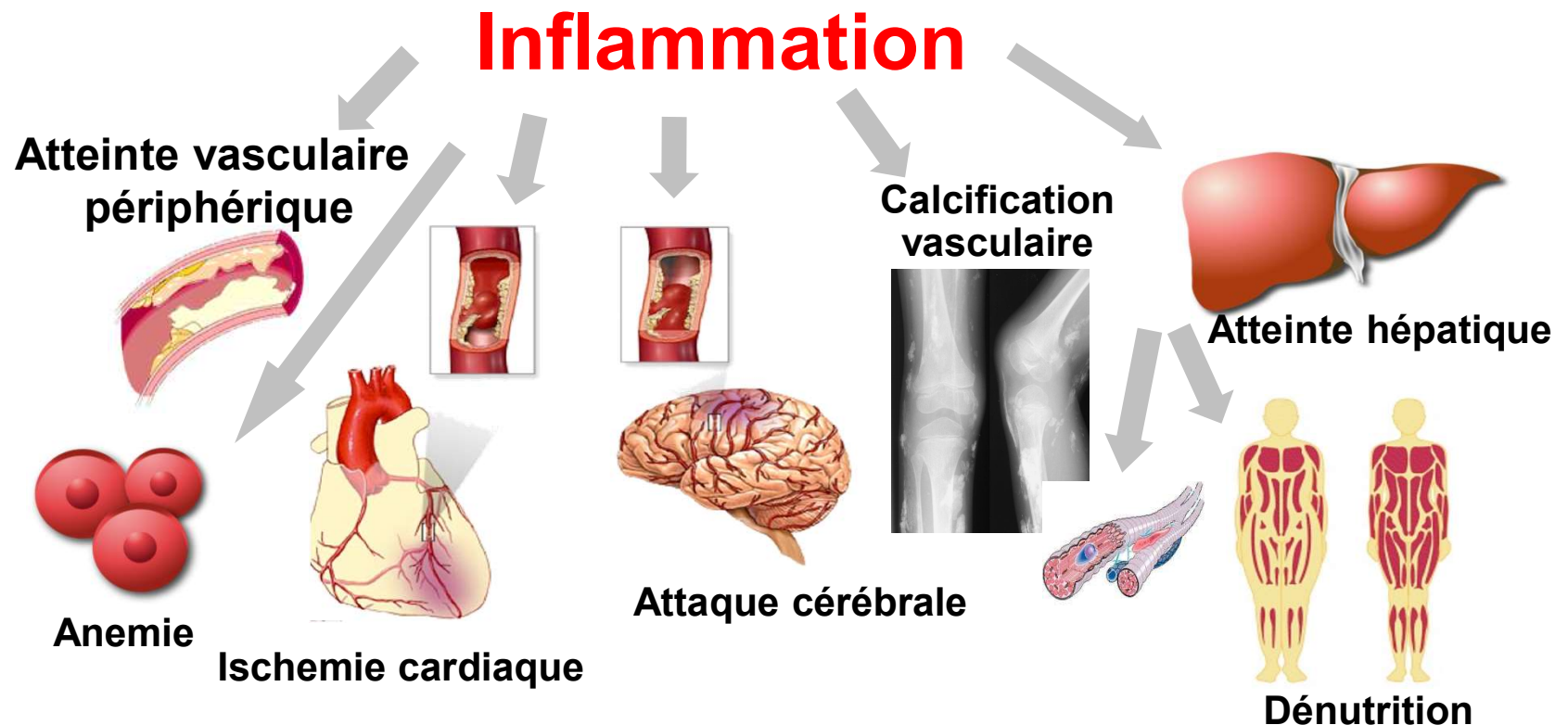
- micro-organismes viables mais non détectés
- biofilm
- fragments d'endotoxines
- exotoxines
- peptidoglycanes
- ADN
- etc ... peuvent traverser la membrane de dialyse et induire une inflammation

## 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**

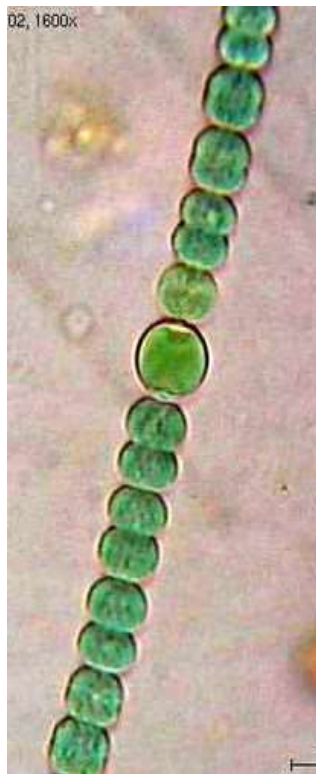


**Caruaru  
350 000 habitants  
Etat de Pernambouc  
Brésil  
Février 1996**

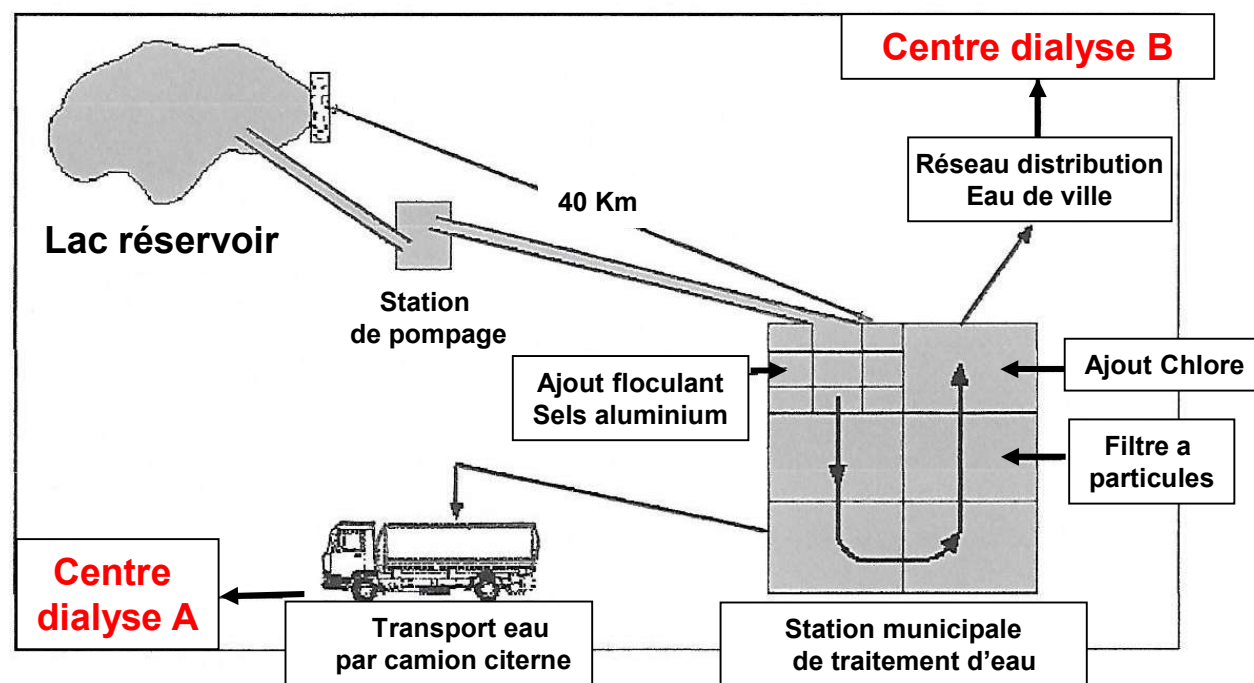


- **Centre hémodialyse A**
  - 116/131 patients (89%) nausées, vomissements, troubles visuels
  - 100 patients atteints d'insuffisance hépatique sévère
  - 52 décès par atteinte hépatique aigüe de février à décembre 1996
- **Centre hémodialyse B**
  - 47 patients
  - 0 décès





## Contamination par Algues bleu – vert ou Cyanobactéries



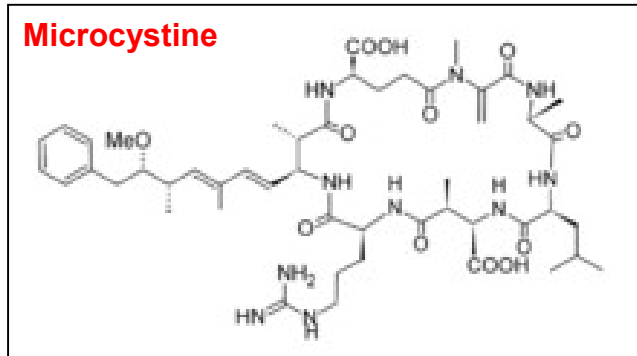
**Cyanobactéries**

*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**

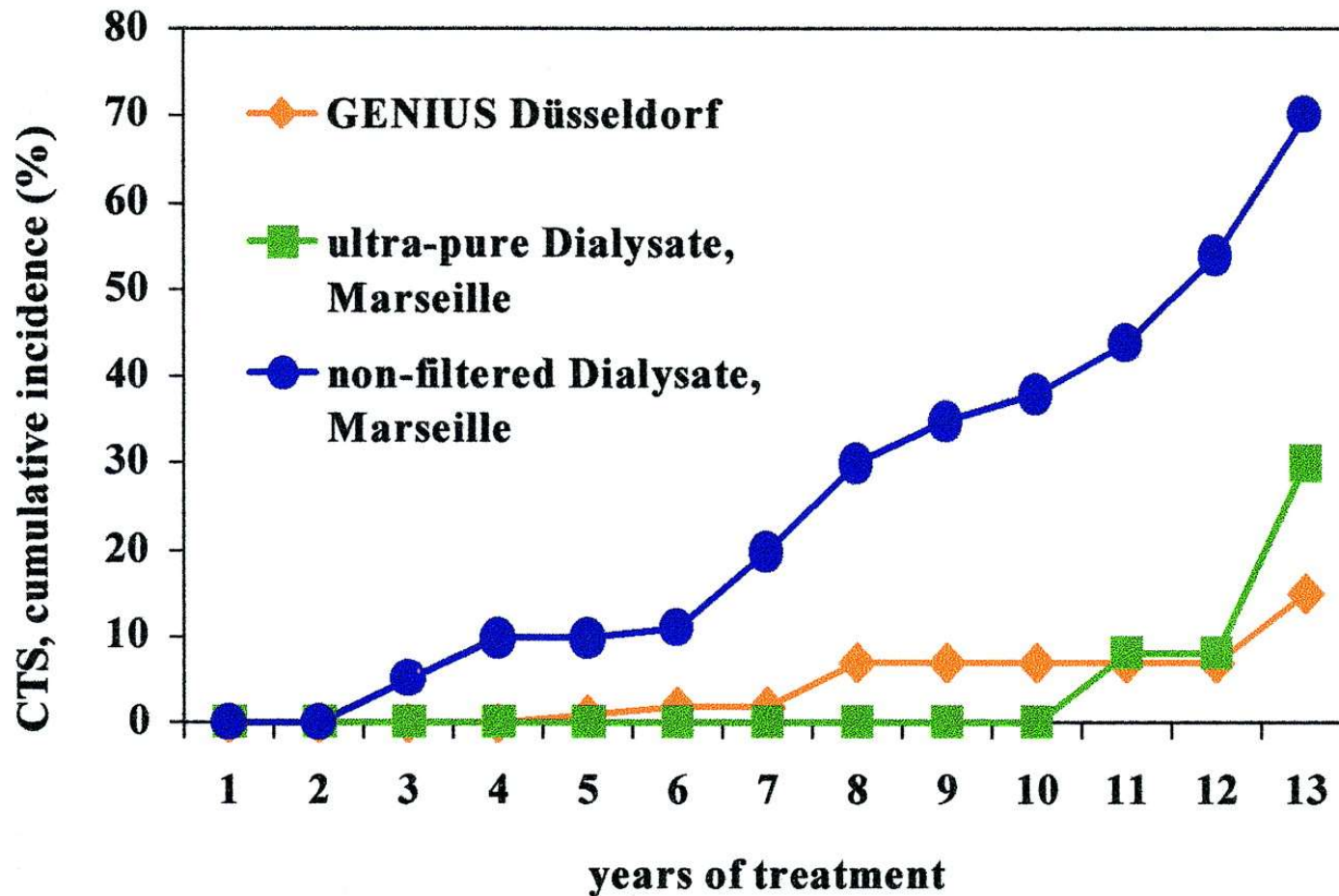
**Les endotoxines bactériennes provoquent la sécrétion  
de médiateurs de l'inflammation : Interleukines, TNF  $\alpha$  ...**

**Amylose par accumulation de  $\beta$  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 $\alpha$ , CRP,  $\beta$ 2  $\mu$  glob

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

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

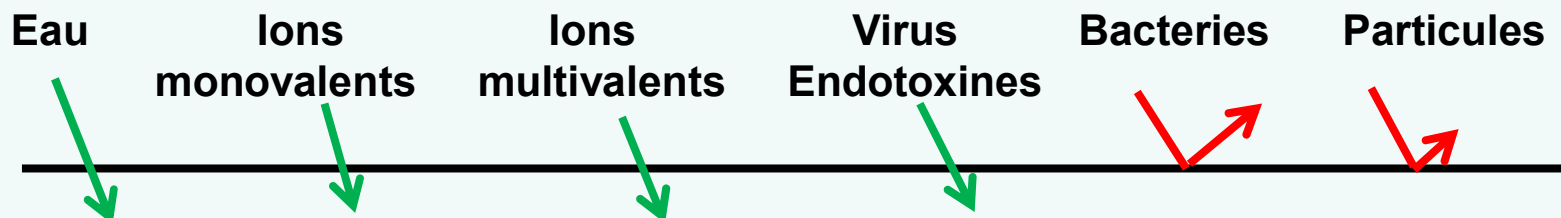
- **Diminution des marqueurs du stress oxydatif** : pentosidine, myeloperoxydase

### **Solutions pour éliminer les contaminants biologiques**

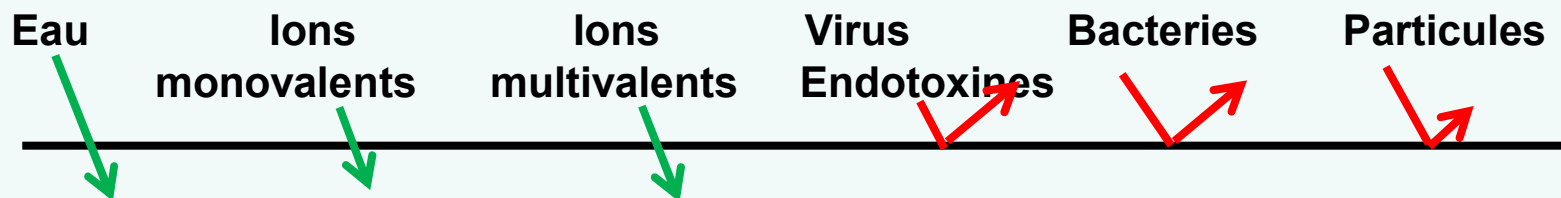
- **Augmenter les capacités d'élimination : ultrafiltration(s)**
- **Prévenir la formation : techniques de désinfection préventive**

## Elimination des contaminants chimiques et biologiques

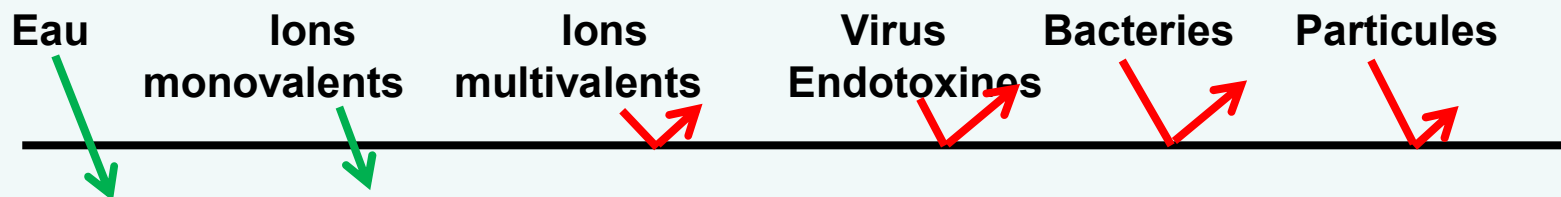
### Microfiltration : 0,1 micron



### Ultrafiltration : 0,01 micron

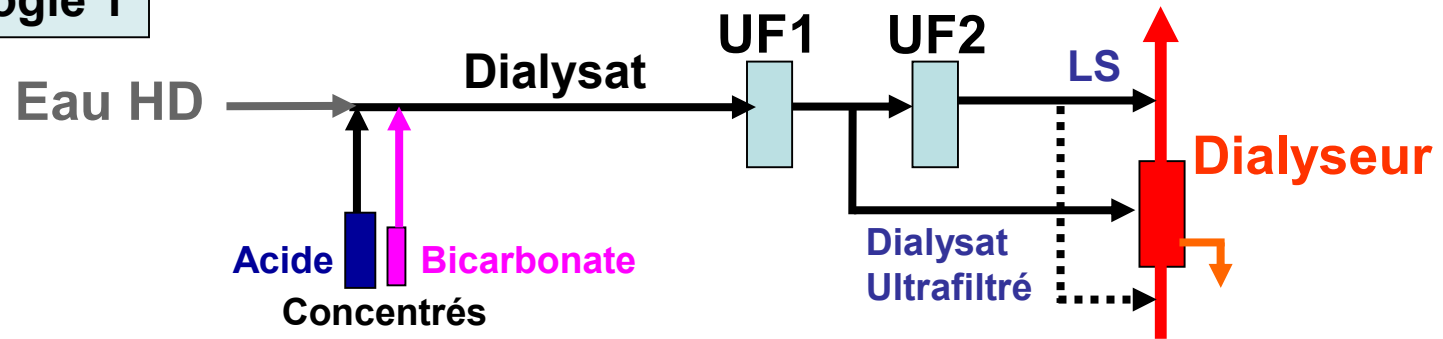


### Nanofiltration : 0,001 micron

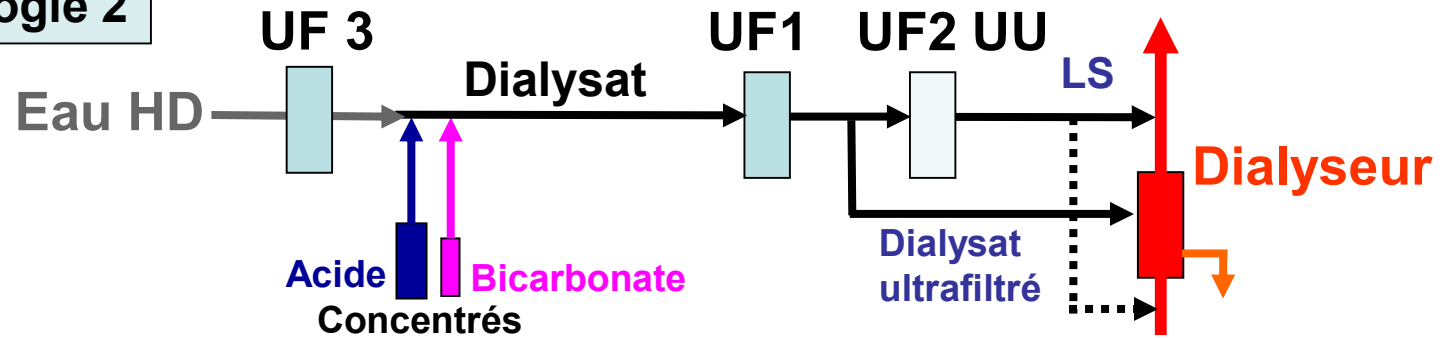




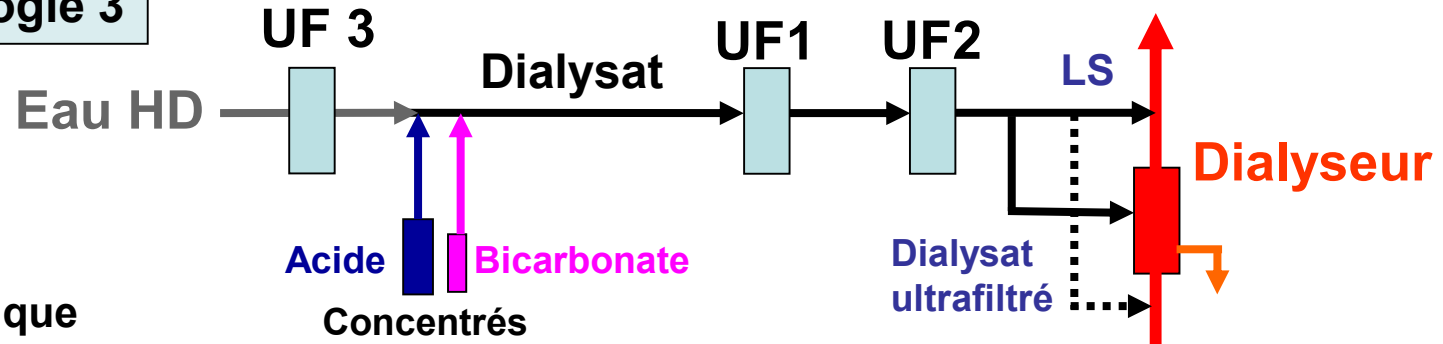
### Technologie 1



### Technologie 2



### Technologie 3



UF: ultrafiltre

UU: usage unique

LS : Liquide de substitution

### Valeurs limites recommandées d'un dialysat « standard »

	<b>BACTERIES</b>	<b>ENDOTOXINES</b>
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 »

	<b>BACTERIES</b>	<b>ENDOTOXINES</b>
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

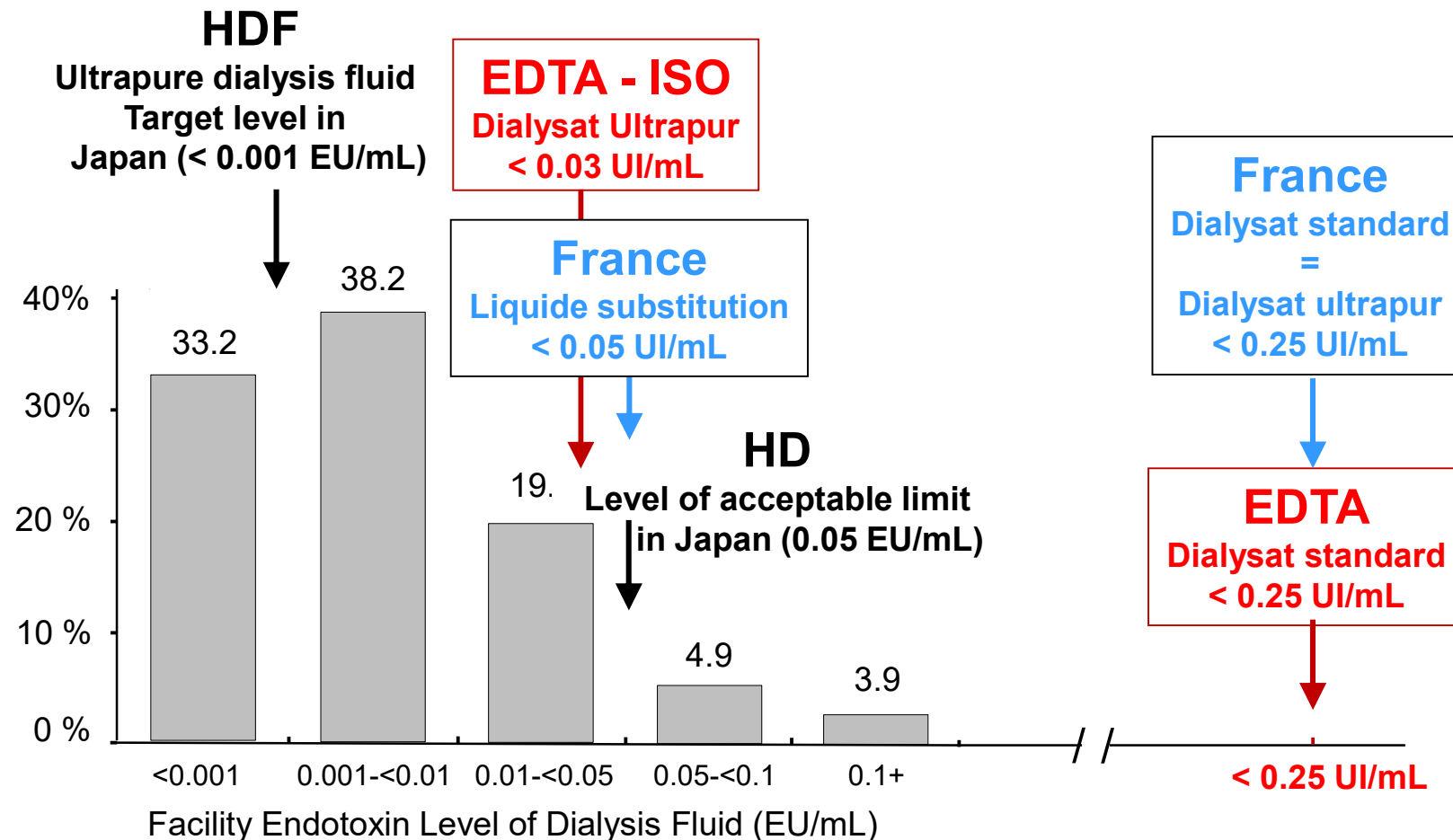
### Valeurs limites recommandées d'un liquide de substitution

	<b>BACTERIES</b>	<b>ENDOTOXINES</b>
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

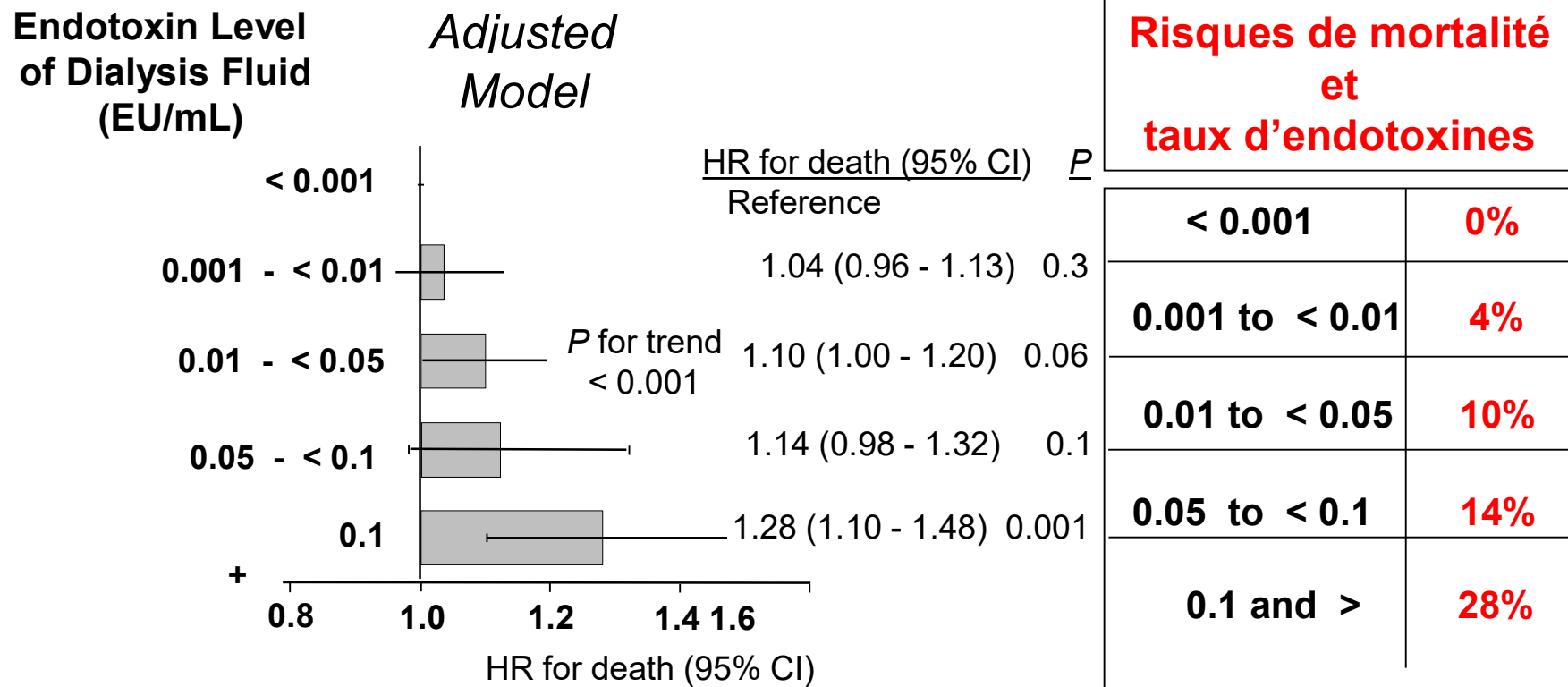
T.Hasegawa, S.Nakai, I.Masakane et al. Am J Kidney Dis. 2015;65(6):899-904

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



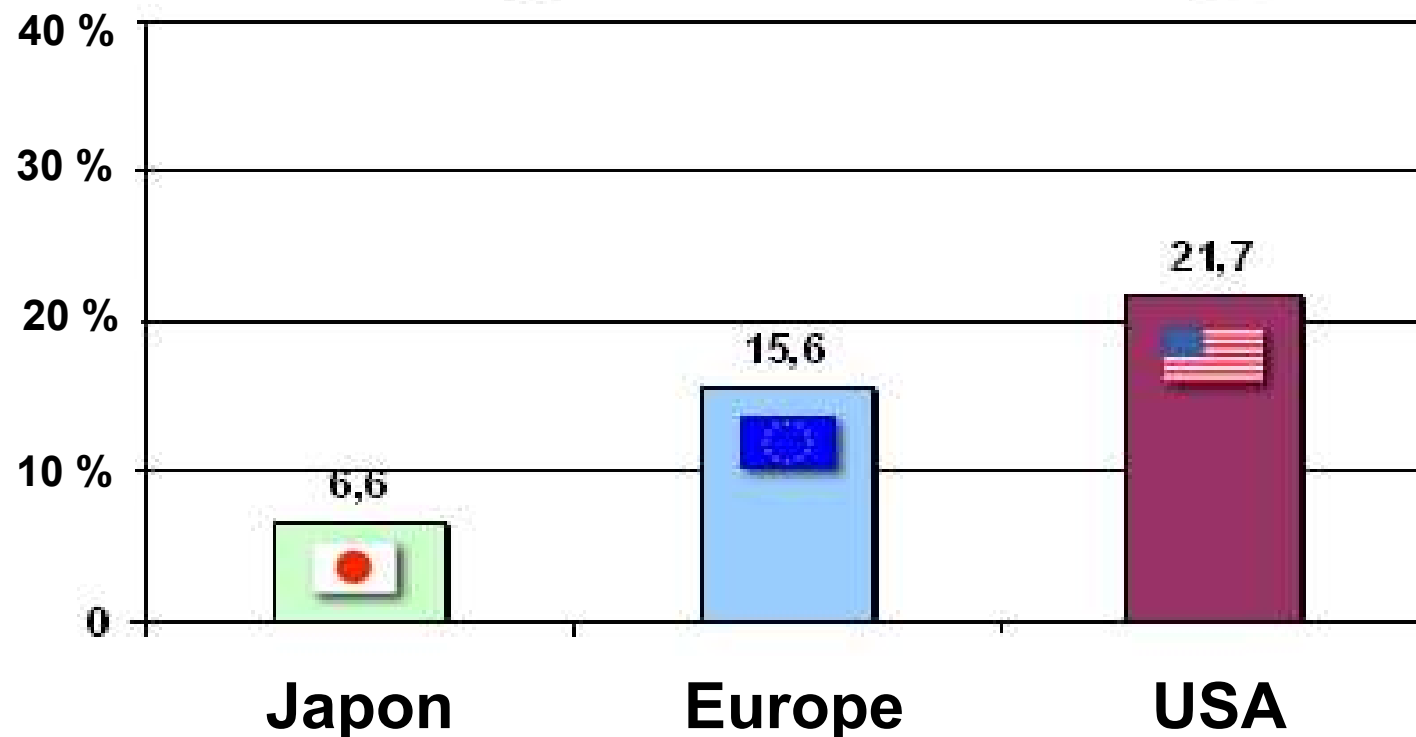
**Figure 2.** Distribution of facility dialysis fluid endotoxin levels.  
Data relate to in-center hemodialysis patients in Japan.

## 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 – Origines et contaminations de l'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**

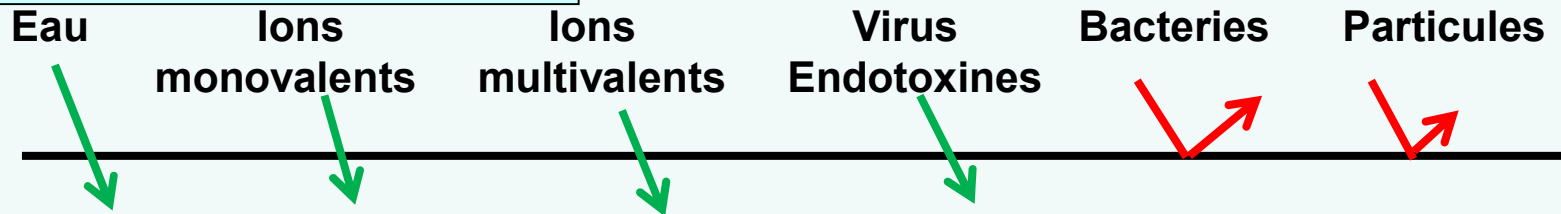
7 – Les procédés de désinfection

8 – Les contrôles – La surveillance – La réglementation

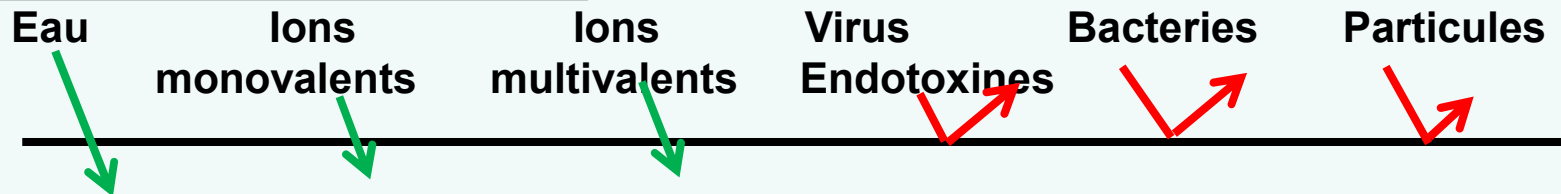
9 – Conclusions

## Elimination des contaminants chimiques et biologiques

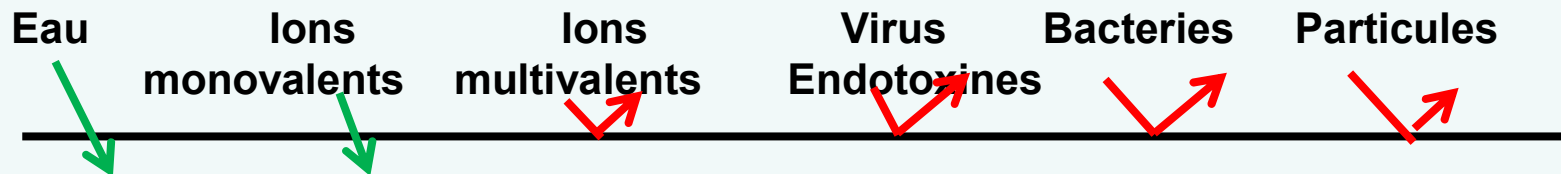
### Microfiltration : 0,1 micron



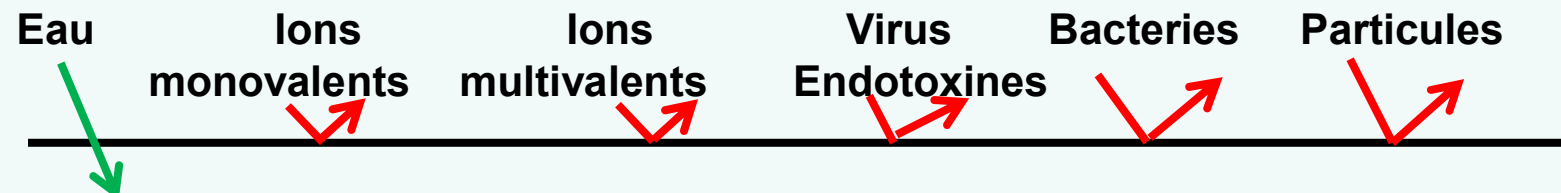
### Ultrafiltration : 0,01 micron



### Nanofiltration : 0,001 micron



### Osmose inverse : 0,0001 micron

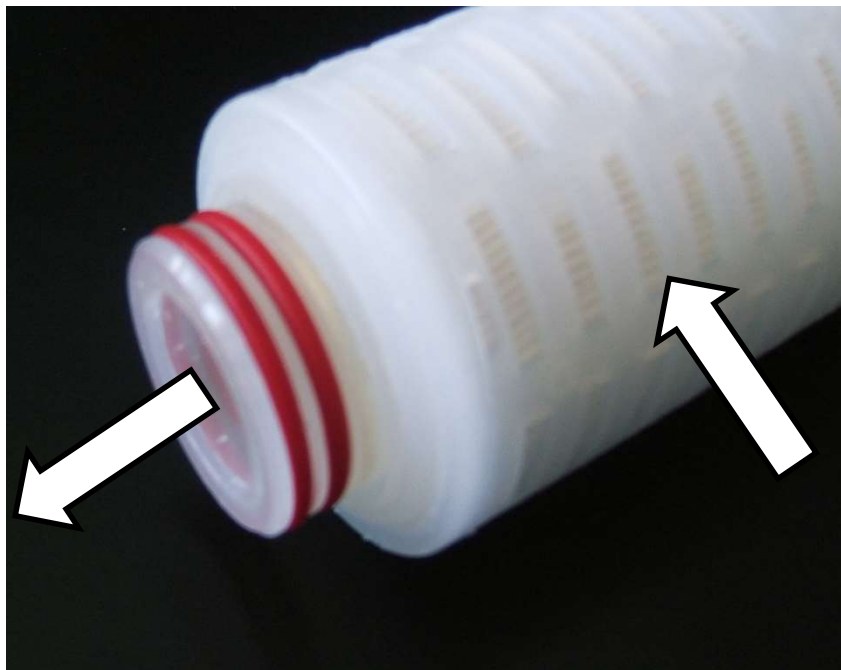




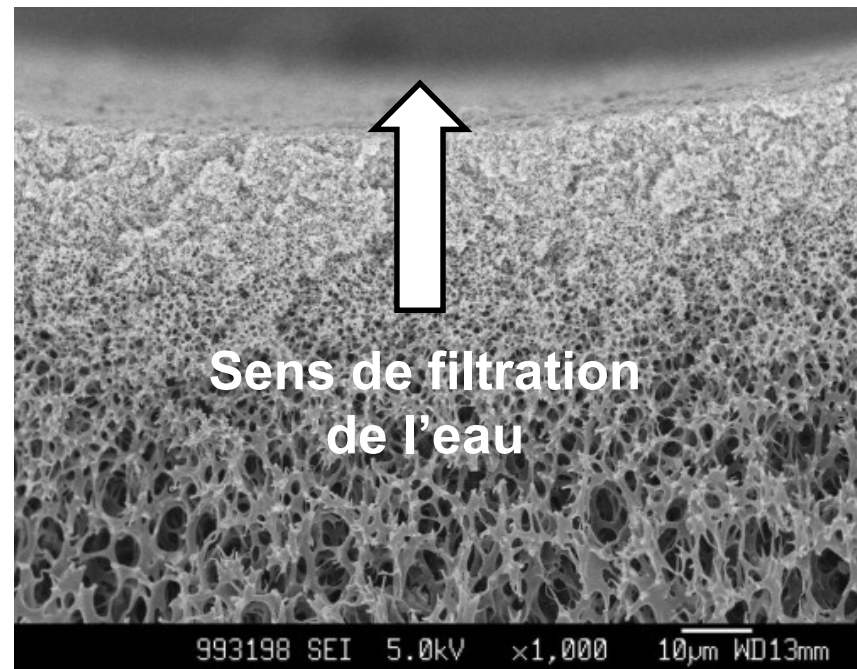
## 6 – Les procédés de traitement d'eau

### 6.1: Filtration - Elimination des particules

- Filtre à sable : seuil de 40 à 50  $\mu\text{m}$
- Cartouches filtrantes en "cascade" – 10 et 5  $\mu\text{m}$



**Filtre plissé  
avec joints thoriques**

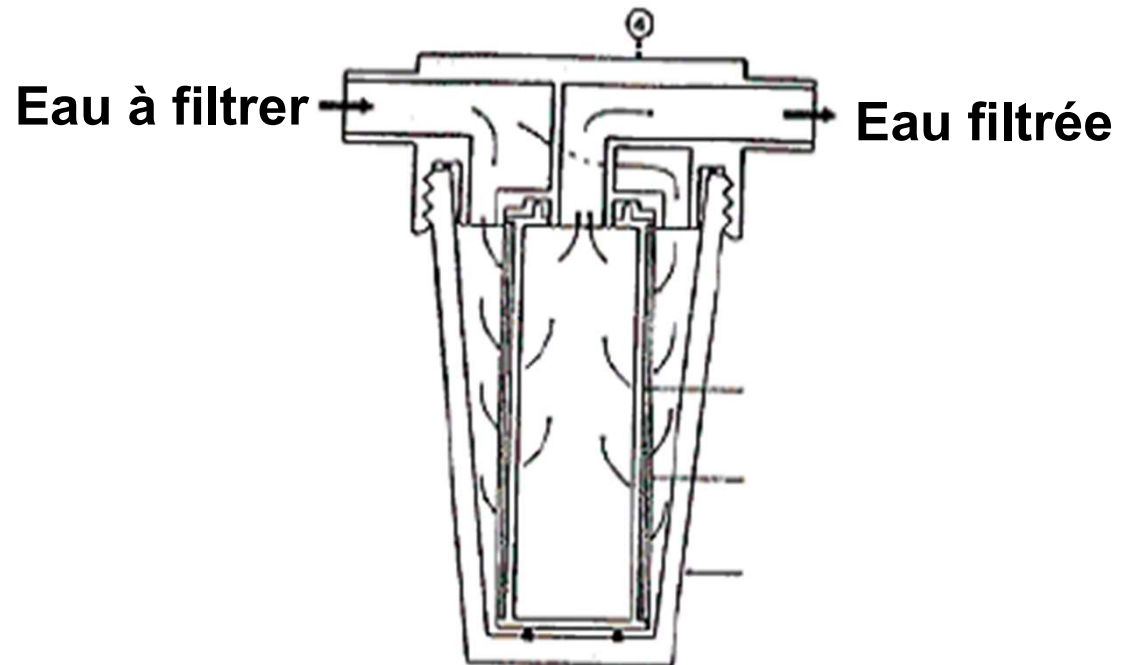


**Coupe d'une membrane filtrante  
en profondeur**

## **Cartouche de filtre plissé contenue dans un carter**



**Carter de filtre**

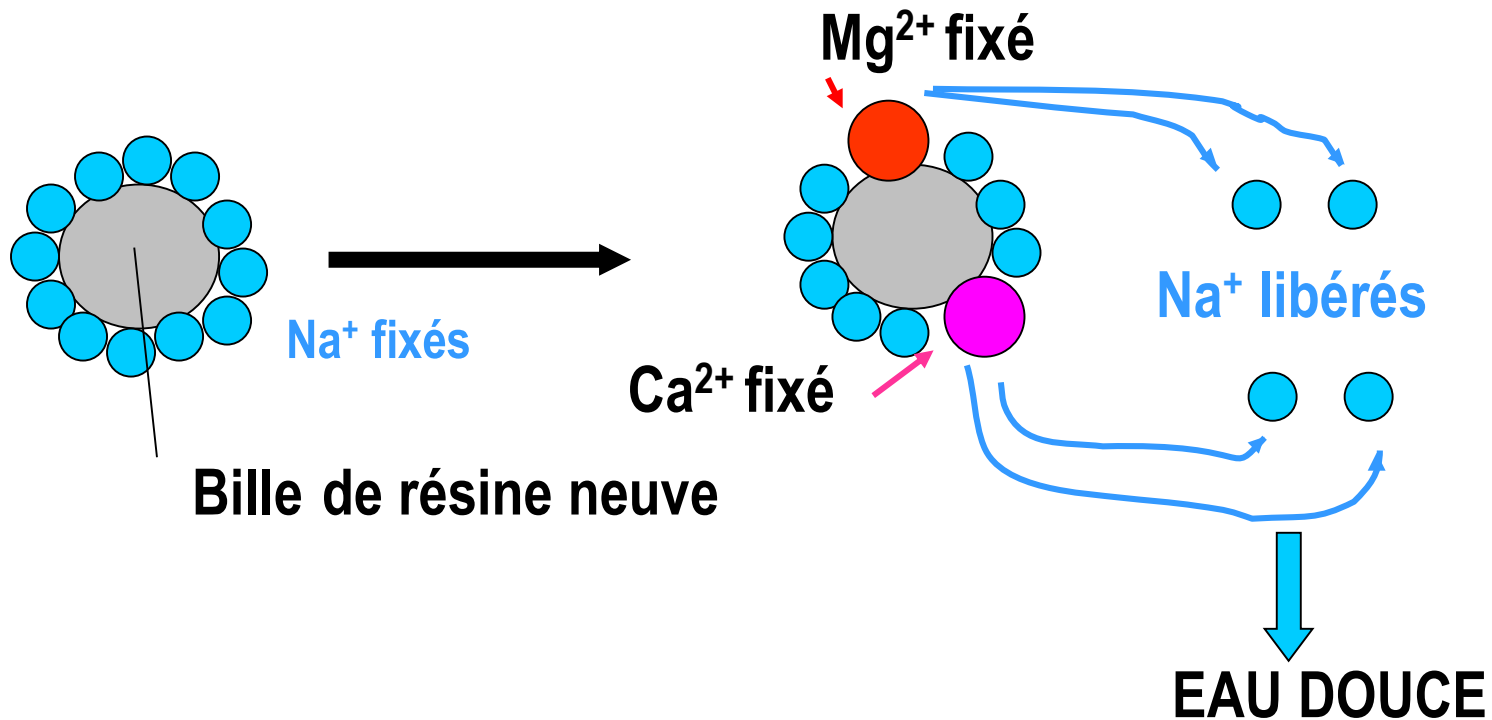


**Manomètre en amont du filtre pour mesurer la perte de charge  
et évaluer son degré de colmatage**

## 6 – Les procédés de traitement d'eau

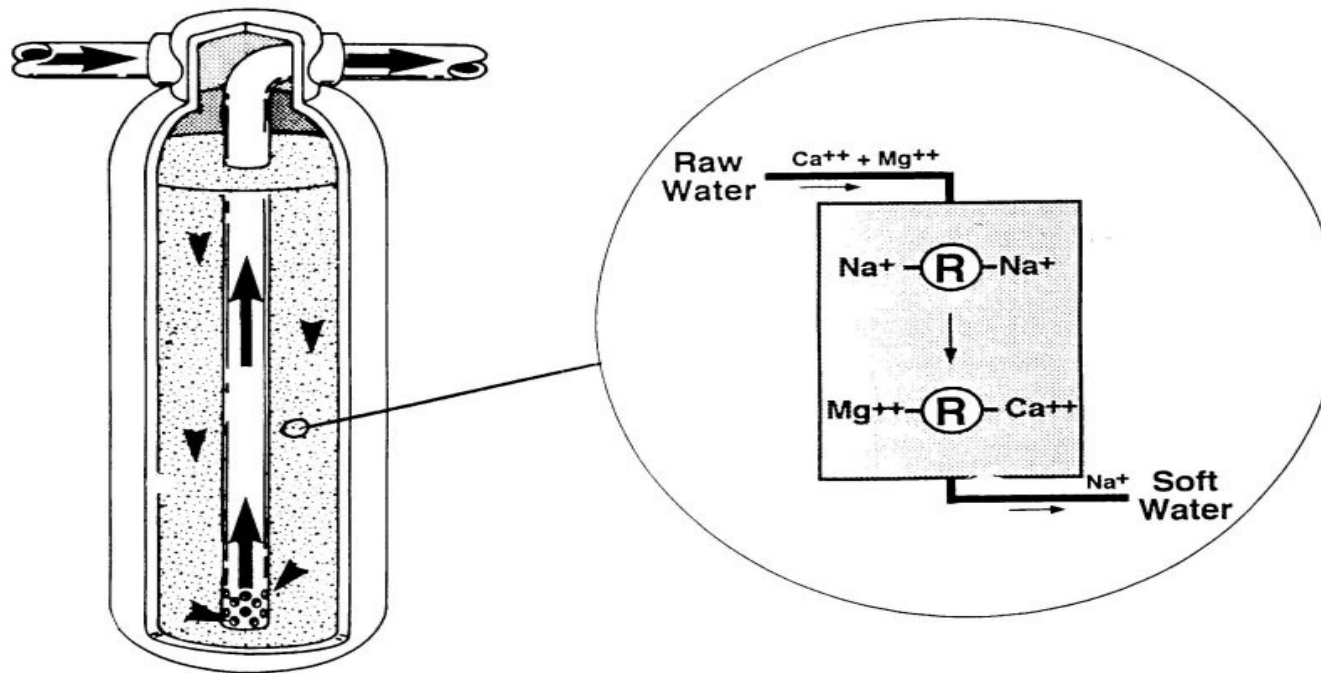
### 6.2 : Adoucissement

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



## 6 – Les procédés de traitement d'eau

### Adoucissement par résines échangeuses d'ions

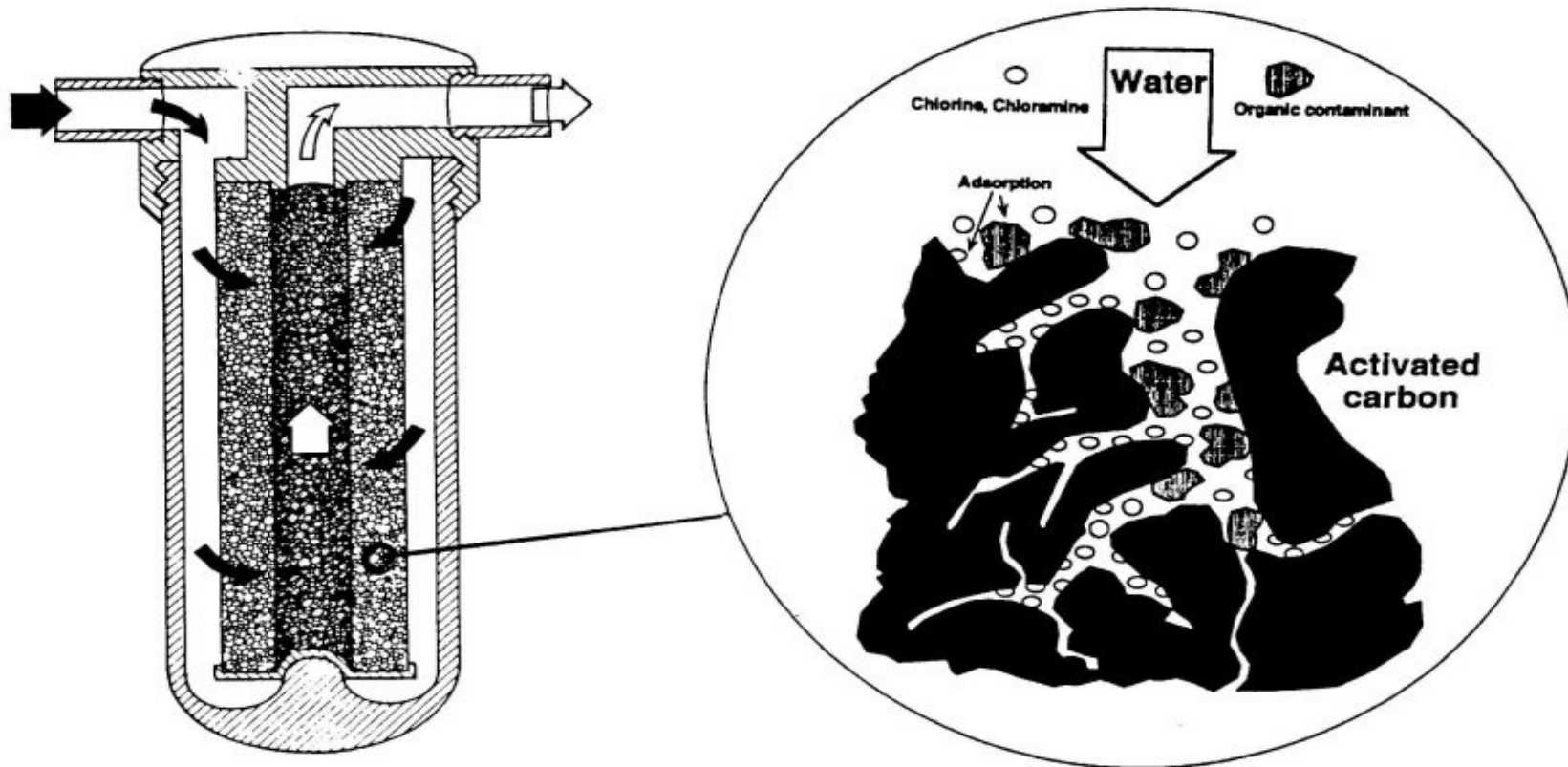


Echange des ions Calcium et Magnésium contre des ions sodium



## 6 – Les procédés de traitement d'eau

### 6.3 Filtres à charbon actif



Capacité d'adsorption : 1 cm<sup>3</sup> offre 1000 m<sup>2</sup> 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

#### Osmose

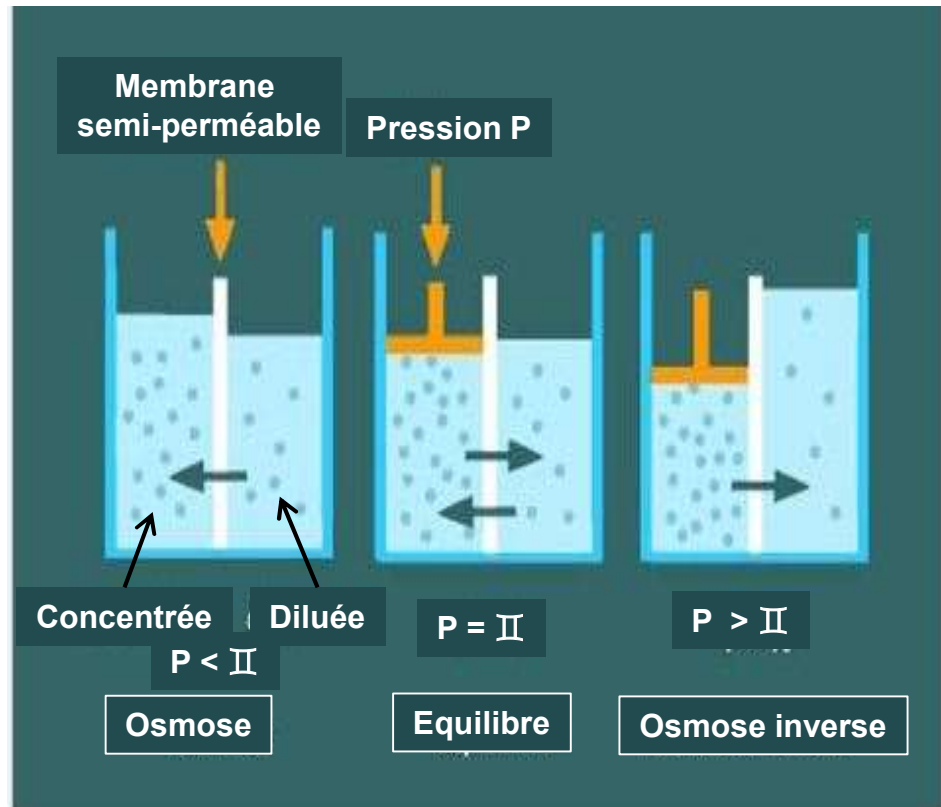
Transfert de solvant (eau) au travers d'une membrane semi-perméable (perméable à l'eau) sous l'effet d'un gradient de concentration.

Flux d'eau pure dirigé de la solution diluée vers la solution concentrée.

#### Osmose inverse

Avec une pression suffisamment forte Sur la solution concentrée, le flux d'eau pure peut être inversé.

Lorsque la pression  $P > \Pi$  la pression osmotique  $\Pi$ , 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 :**

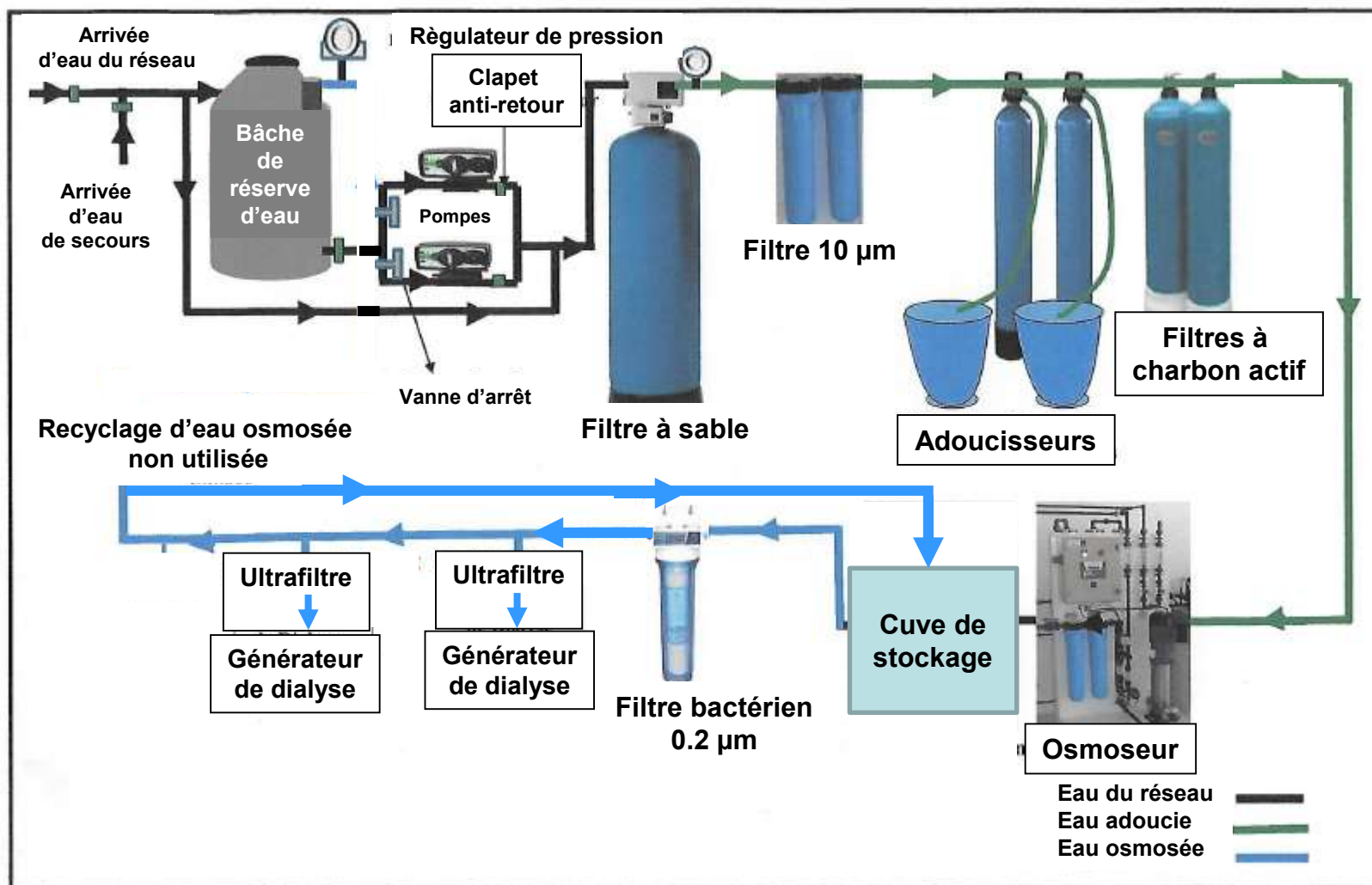
- **95% ions monovalents (Sodium  $\text{Na}^+$ )**
- **97% ions divalents (Calcium  $\text{Ca}^{2+}$ )**
- **99% ions trivalents (Aluminium  $\text{Al}^{3+}$ )**
- **Elimine les micro-organismes**
- **Elimine les endotoxines**

#### **Inconvénients**

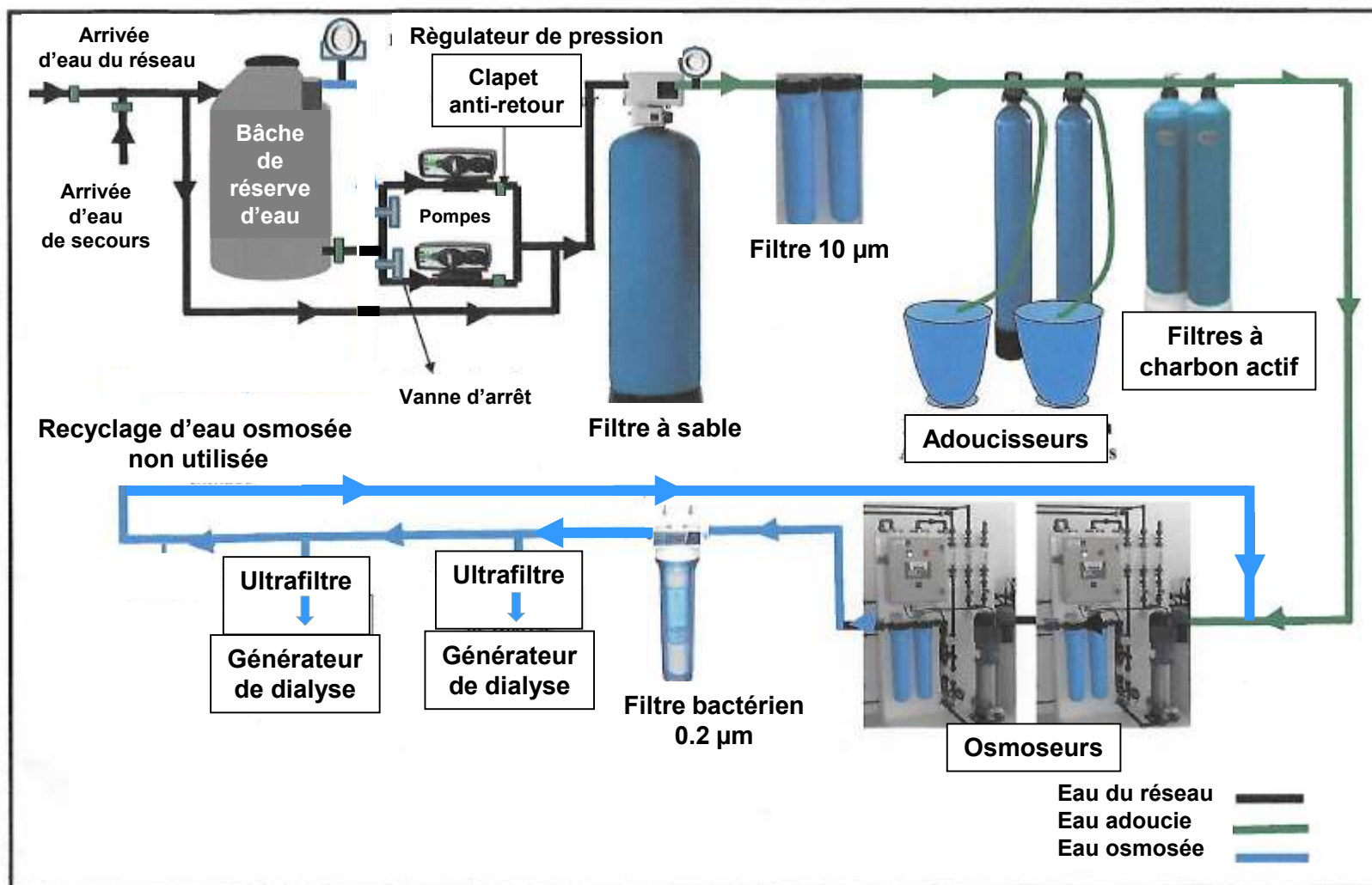
- **Nécessite un système de prétraitement**
- **Technique consommatrice d'eau**
- **Usure des membranes d'osmose**



## Exemple d'un schéma standard de traitement d'eau

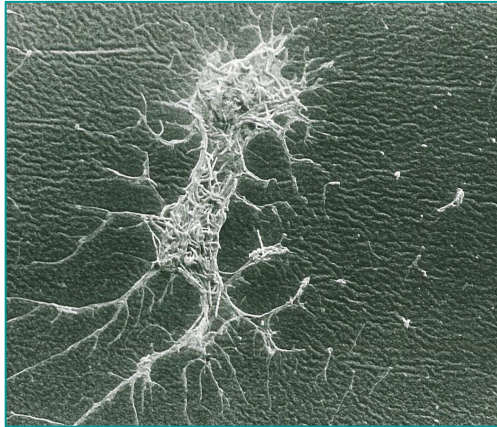


# Exemple d'un schéma standard de traitement d'eau

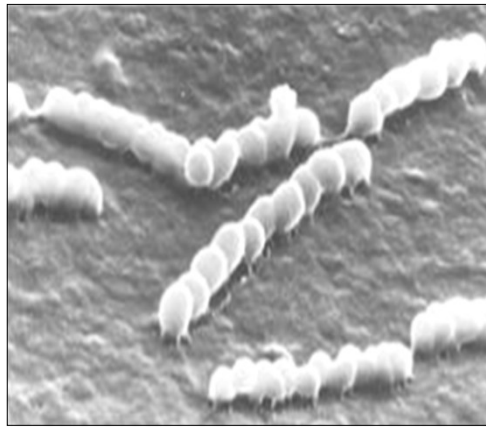


## Développement d'un biofilm : 5 étapes

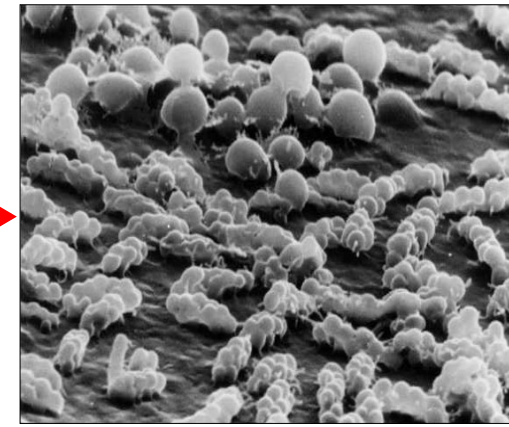
### 1 - Fixation



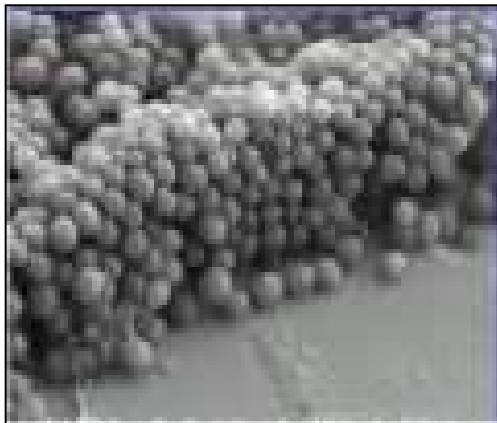
### 2 - Multiplication



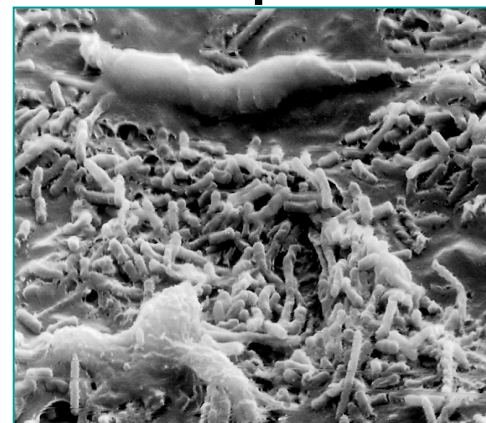
### 3 – Sécrétion d'un glycocalyx



### 4 – Structuration



### 5 – Fragmentation et dispersion

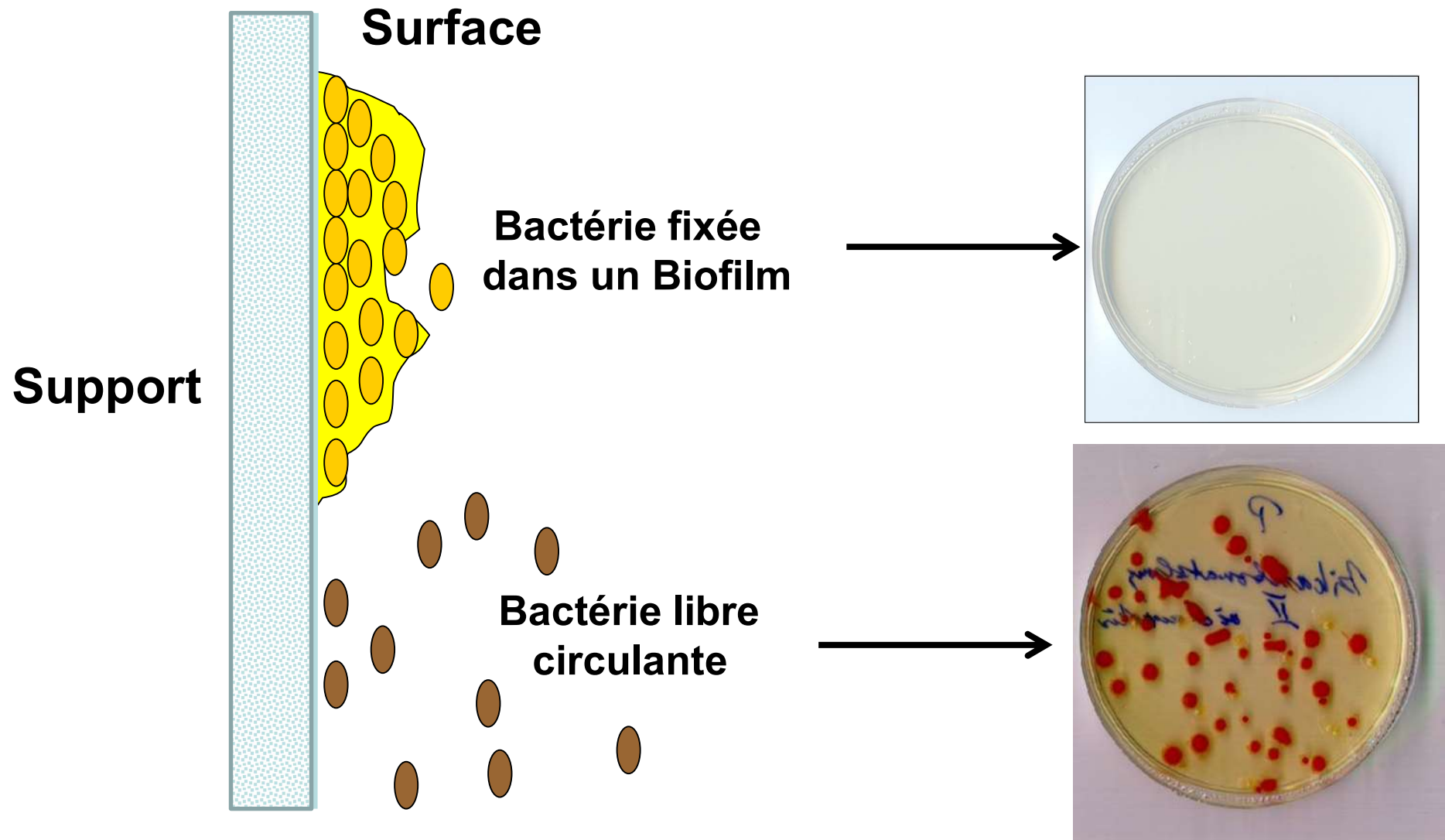


**Le glycocalyx constitue  
une forte protection.**

**Il est essentiel de  
prévenir sa formation**

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

# Biofilm



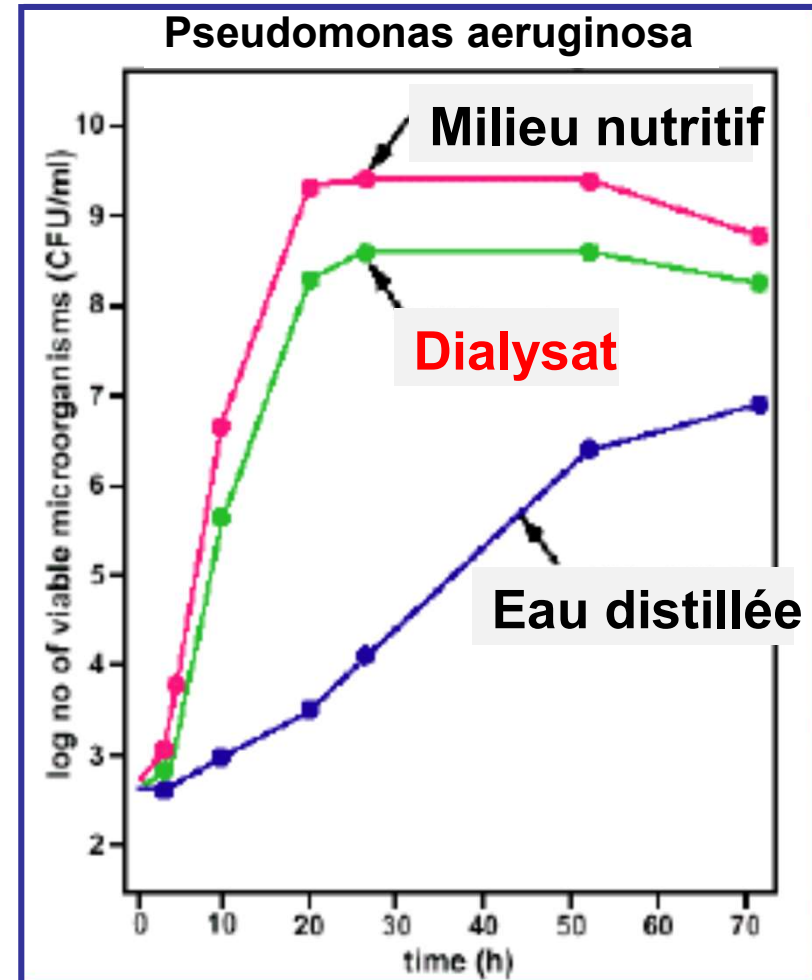
**Moins de 1 % de l'ensemble des bactéries présentes sont circulantes**

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

### Bactérie Gram négatif

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

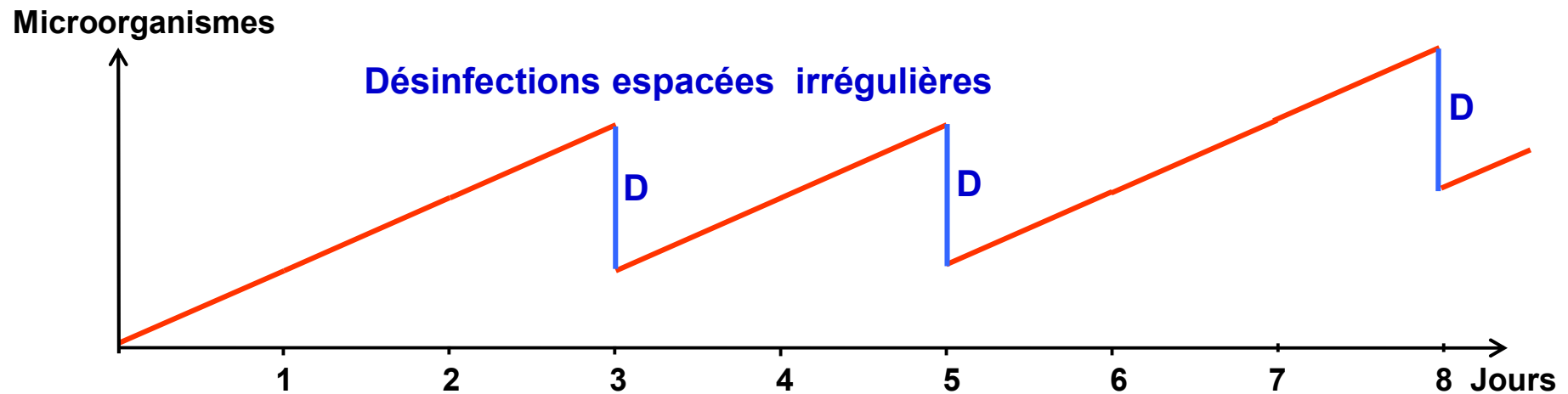
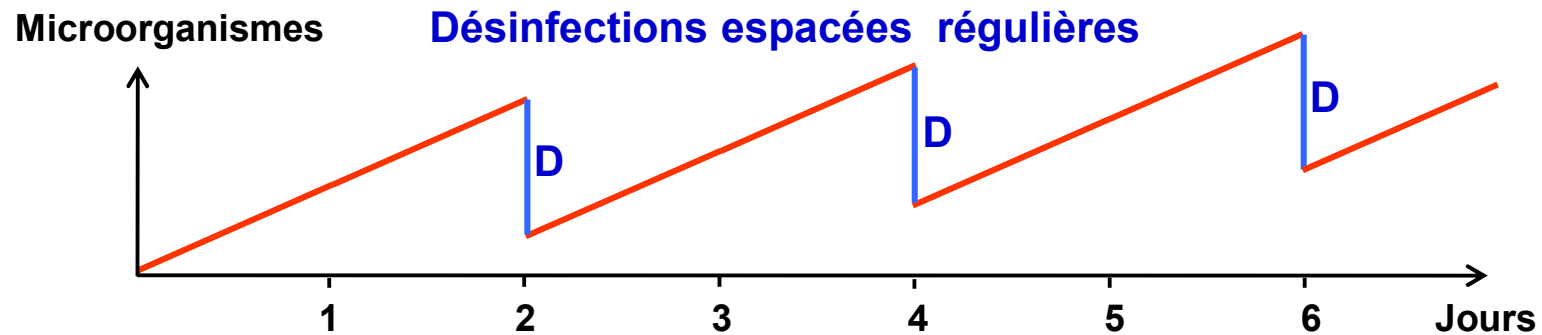
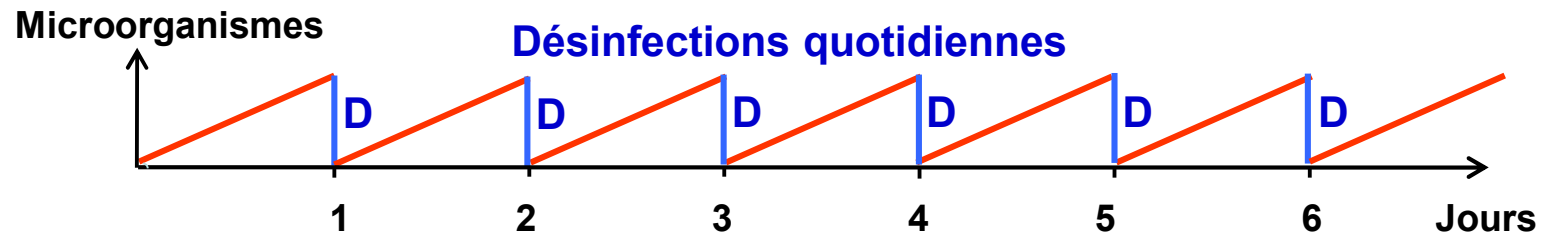
0h 00	1 bactérie
0h 35	2 bactéries
1h 10	4 bactéries
1h 45	8 bactéries
5h 15	512 bactéries
7h 00	4096 bactéries
10h 30	262144 bactéries
14h 00	$10^7$ bactéries
15h 45	$10^8$ bactéries
17h 30	$10^9$ bactéries



**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	<b>Occasional</b> <i>Average every quarter</i>	<b>Regular</b> <i>Monthly</i>	<b>Regular</b> <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
<b>Median bacteria</b>	<b>101 CFU/ml</b>	<b>19.1 CFU/ml</b>	<b>0.5 CFU/ml</b>

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

*P.Bolasco – Int.J.Environ.Res.Public health 2012,9,2758-2771*



# 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 – Origines et contaminations de l'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

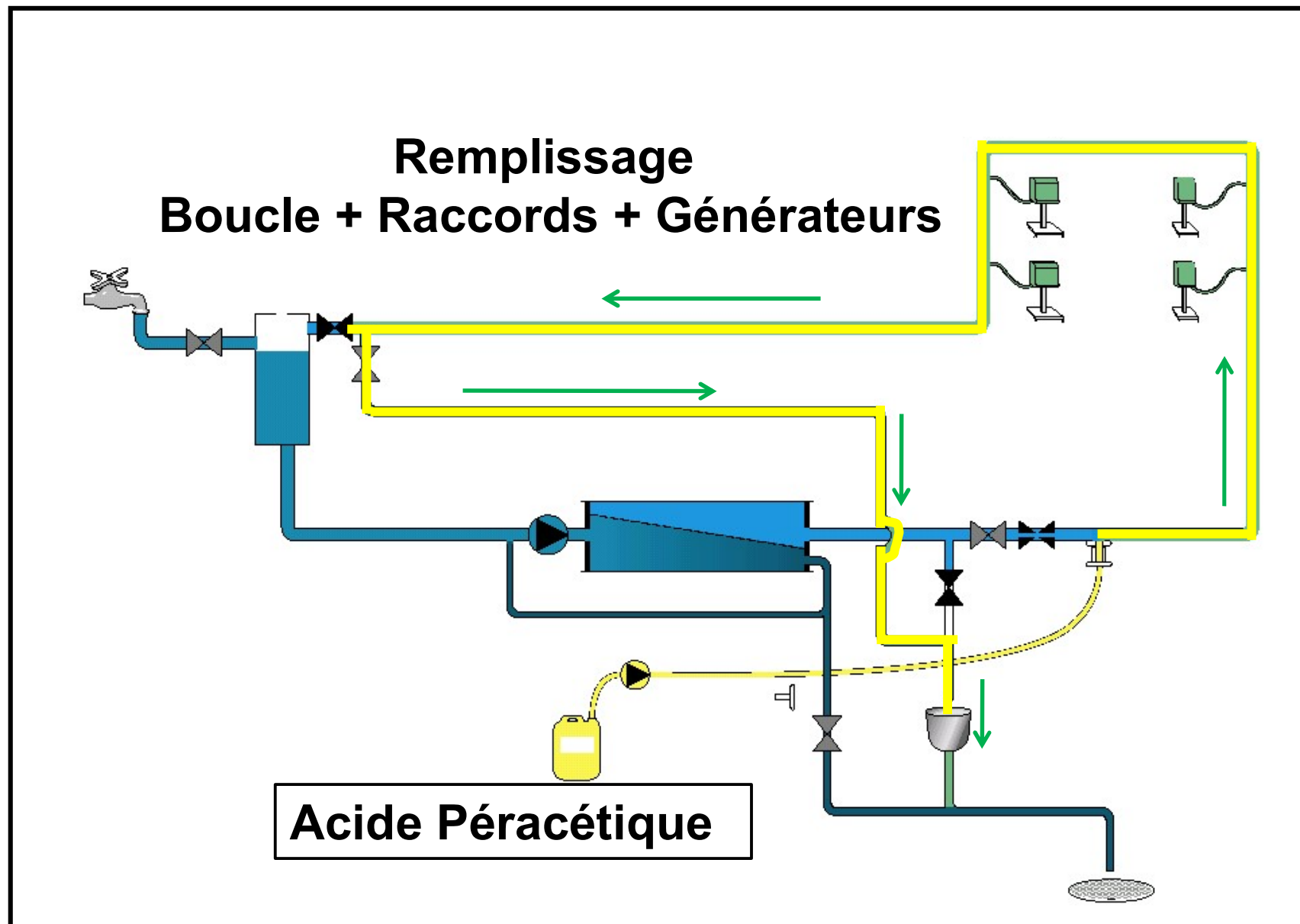
##### - Avantages

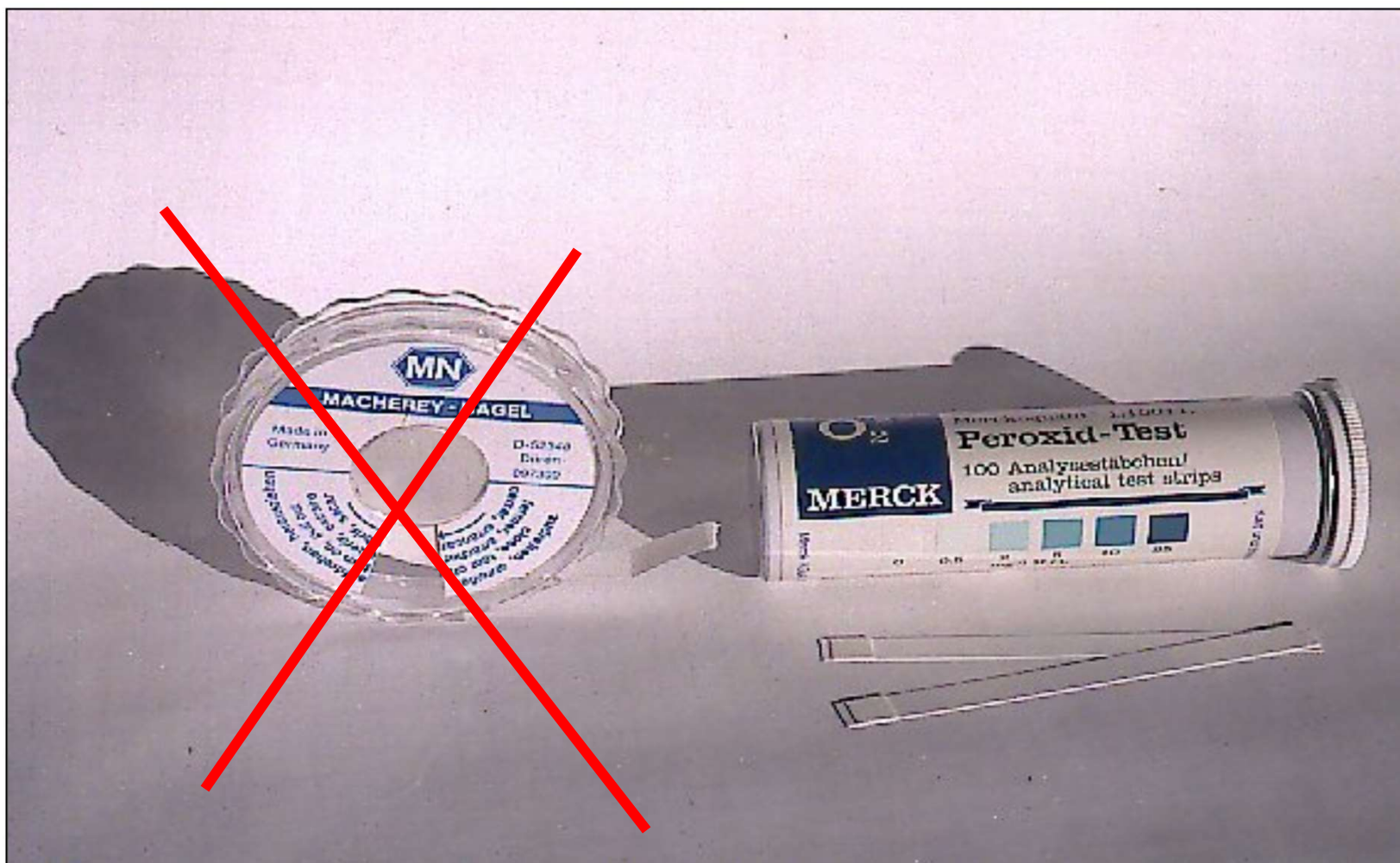
- \* Désinfection possible « en ligne » des générateurs
- \* Automatisation possible de la totalité de la procédure

##### - 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**

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

$T = t \text{ °C}$

$Z = 10 \text{ °C}$

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

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

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

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

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

## Désinfection

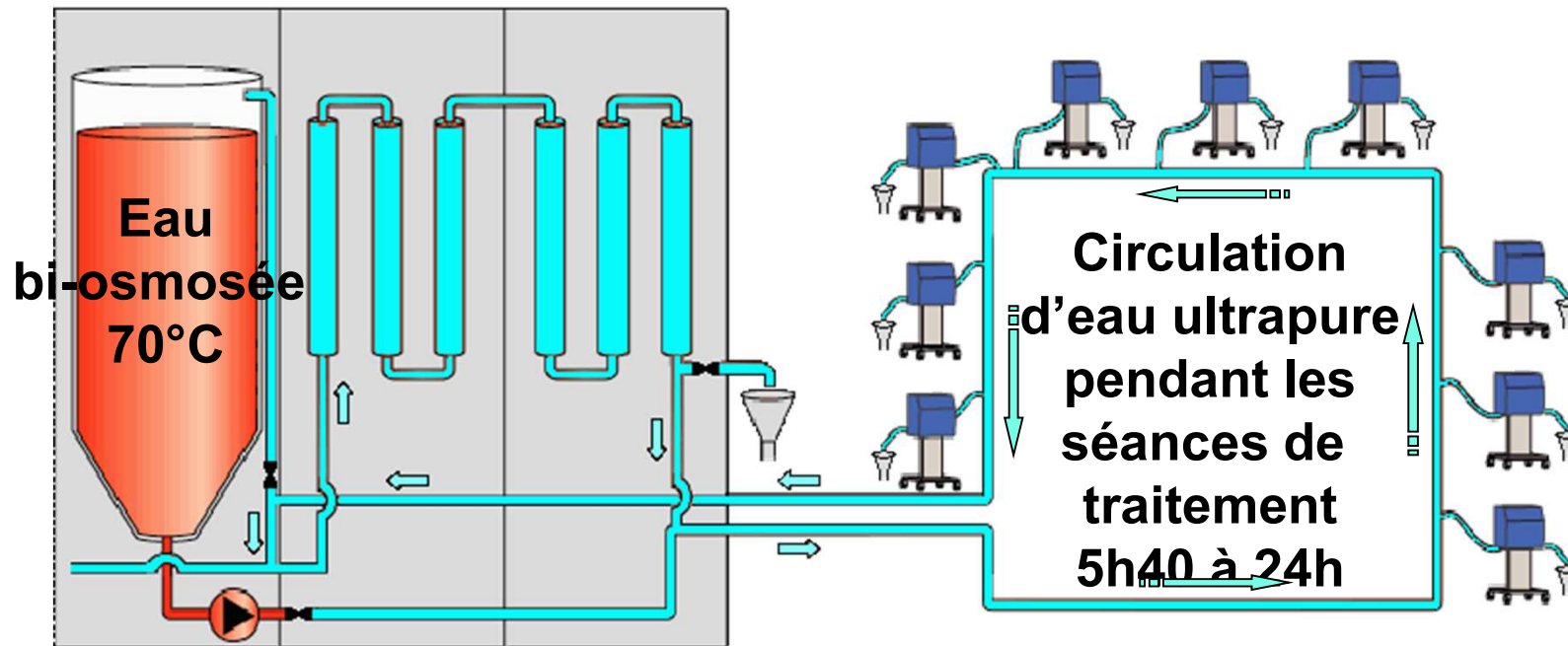
**$A_0$  Dose d'énergie suffisante  
pour obtenir  
une désinfection efficace  
(réduction de 5 logs)**

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



# Programme de désinfection thermique journalier

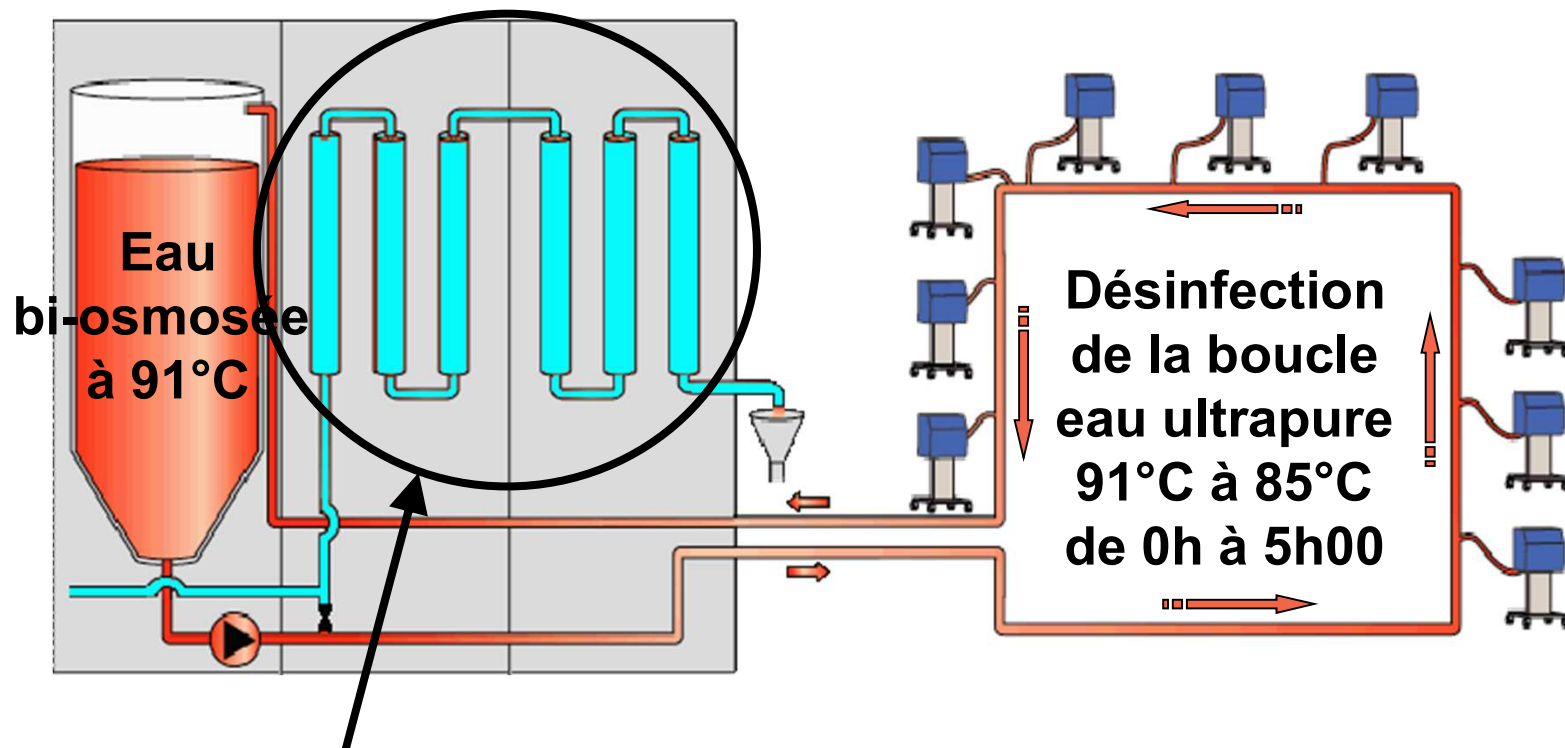
## Phase 1 - Distribution opérationnelle pendant 18h 20



**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

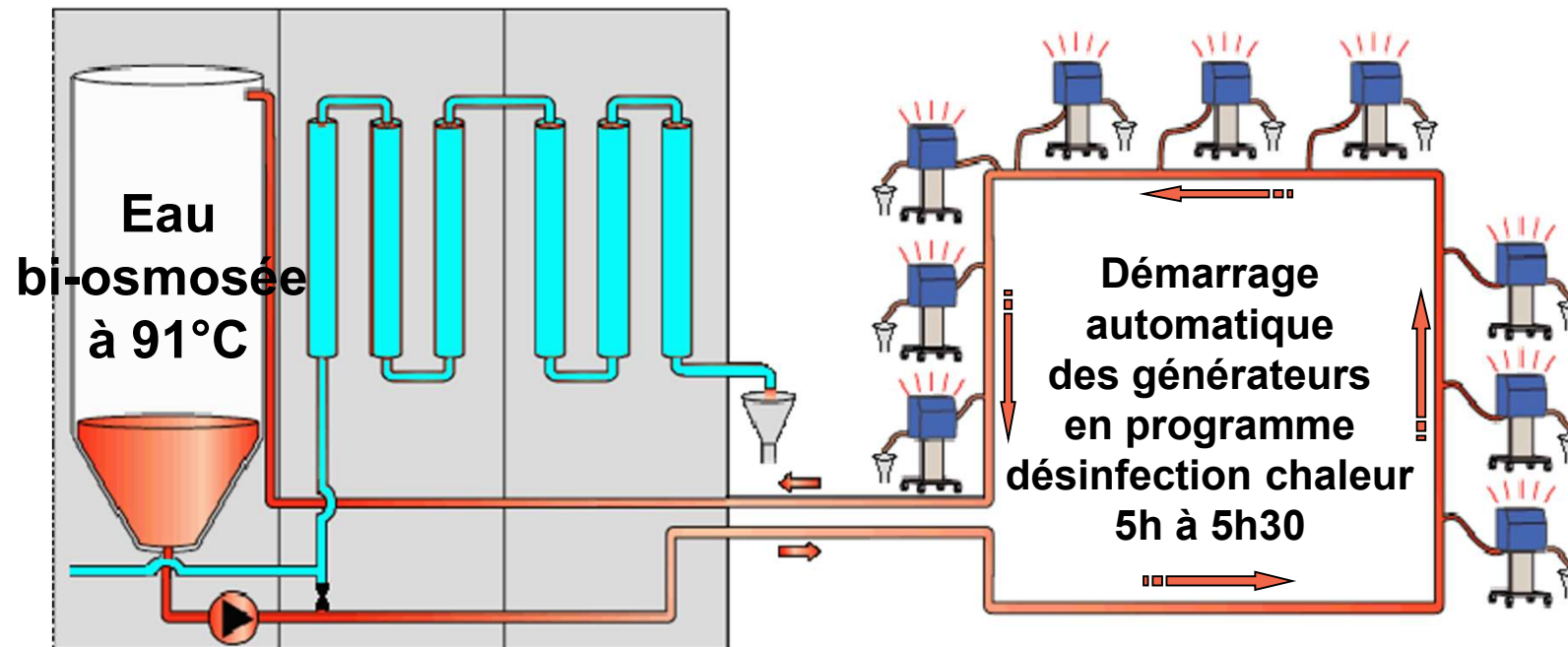


« Flush » des membranes de l'osmoseur  
10 min toutes les 2 heures

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

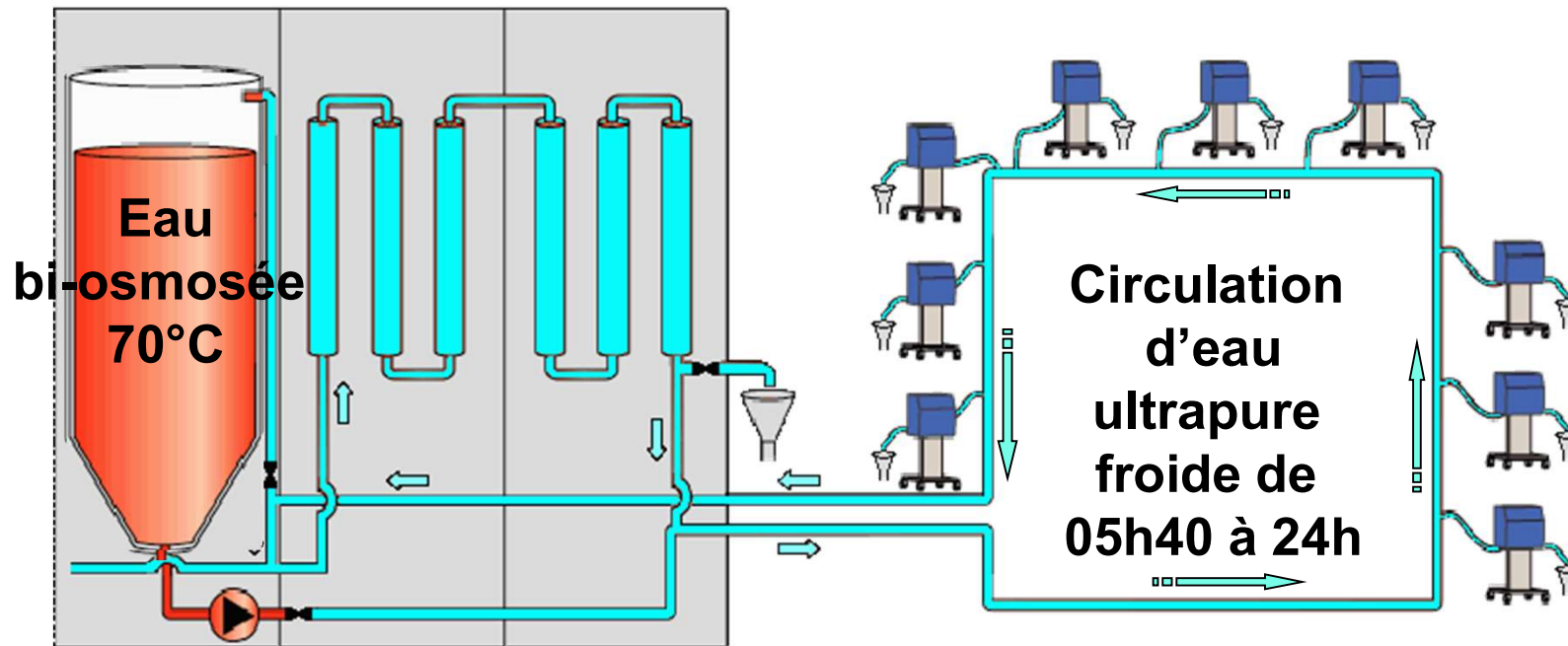
# Programme de désinfection thermique journalier

## Phase 3 - Désinfection intégrale pendant 30 min



# Programme de désinfection thermique journalier

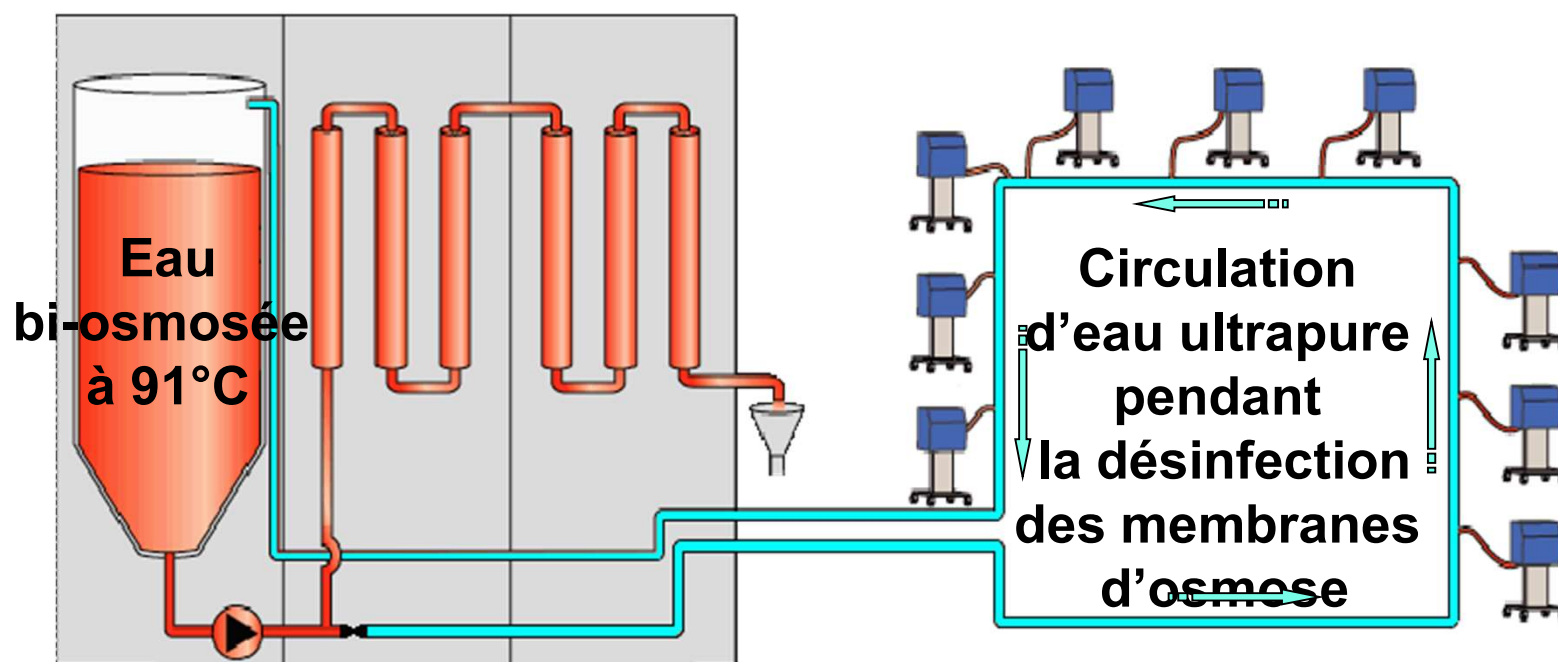
## Phase 4 - Retour à la phase de distribution opérationnelle avec remplissage de la cuve



**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 – Origines et contaminations de l'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**



## 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

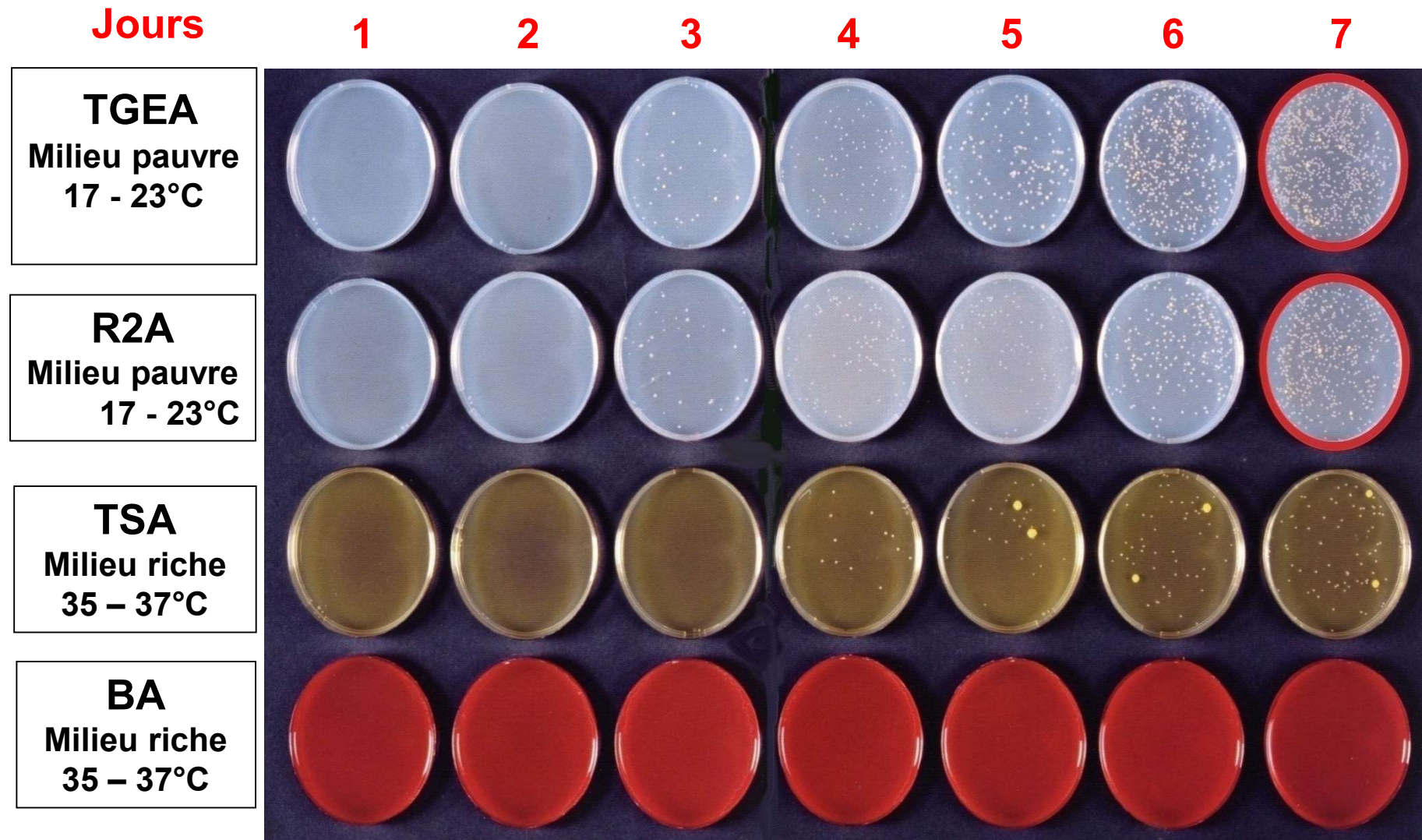
ISO 23500 - 2011	TGEA ou R2A	17 – 23 °C	7 days
Cir HDF Janv 2007	TGEA ou R2A	20 – 22 °C	7 jours

**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



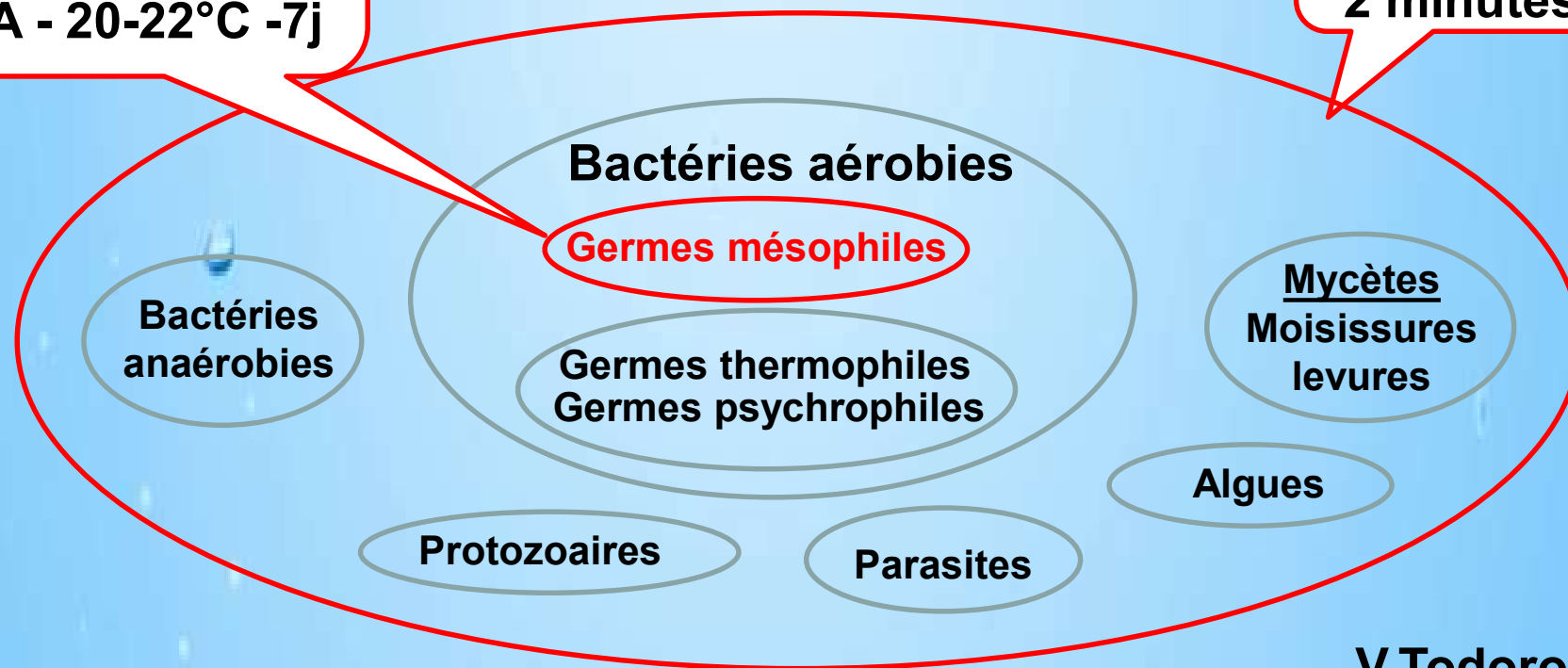
*En biologie, l'ATP constitue une réserve d'énergie pour les cellules  
C'est un outil pour détecter les micro-organismes vivants*

## Biomasse de l'eau circulante

Culture Bactéries  
aérobies  
revivifiables  
R2A - 20-22°C -7j

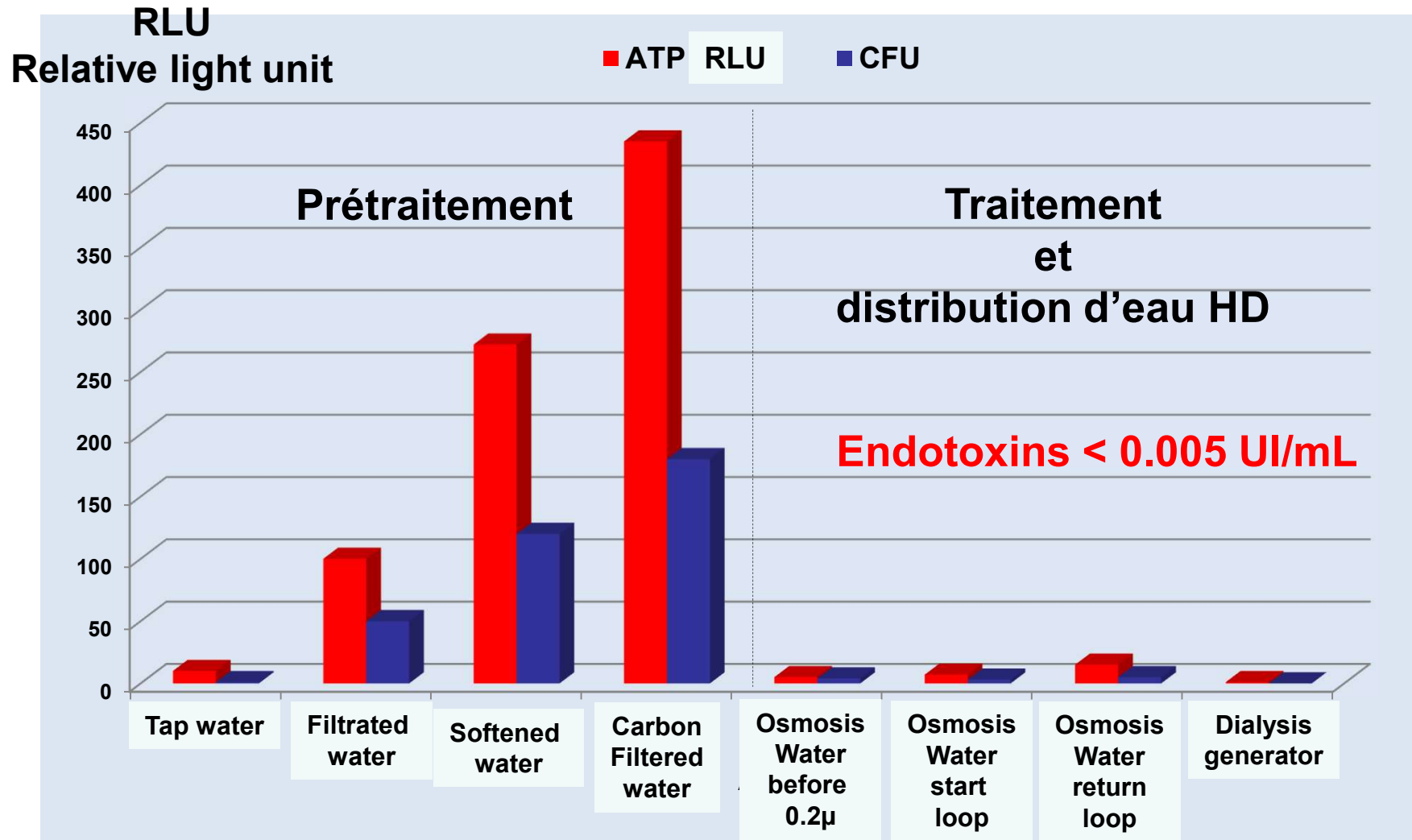
Mesure par  
ATP métrie  
2 minutes

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<sup>ème</sup> édition 2020**

**« Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse »**



## Circulaire du 20 juin 2000 – Fréquences minimales de contrôle

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

## Références de qualité microbiologique des fluides pour hémodialyse

	HD « Standard »	HD amorçage et restitution « en ligne »	HDF « en ligne »
Eau osmosée	< 10 <sup>2</sup> 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<sup>ème</sup> édition 2020

\* Norme AFNOR NF S93-315 novembre 2008

\* Circulaire HDF – 30 Janvier 2007

## Fréquence des contrôles des fluides pour hémodialyse

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

\* **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