

Diplôme Universitaire
Hygiène Hospitalière et Gestion de la Contagion 2023 / 2024
Faculté de Médecine – Université d'Aix-Marseille
8 janvier 2024

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 – 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



Physiologie rénale : rôle majeur d'élimination

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

**La circulation sanguine rénale représente 20 % du débit cardiaque
au repos soit environ un débit de 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

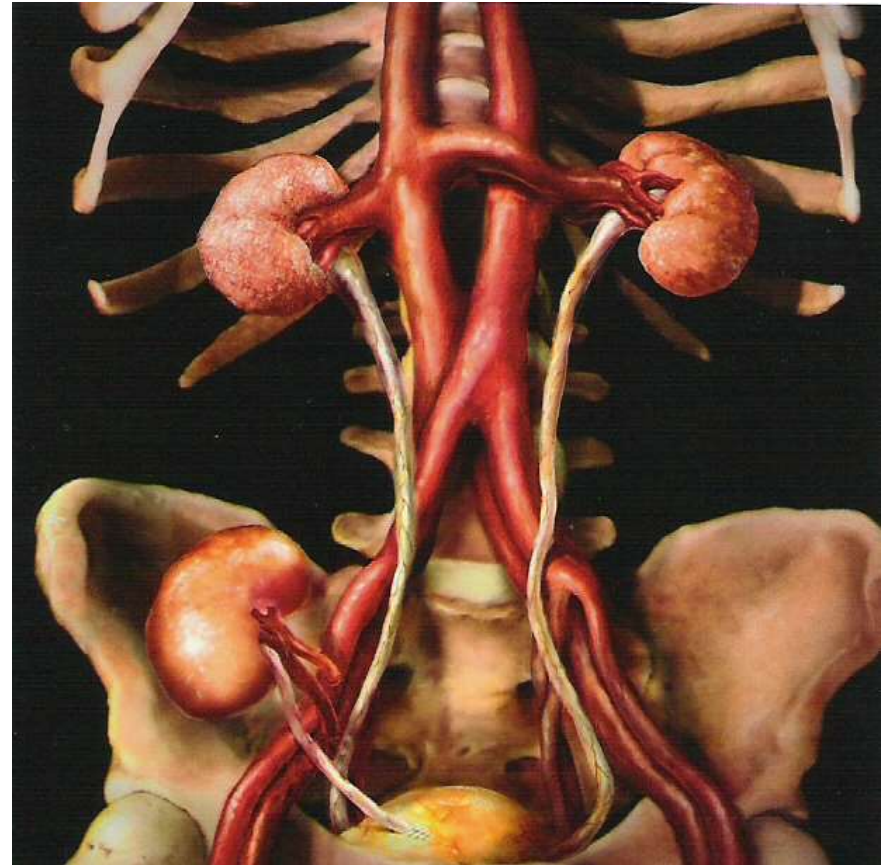
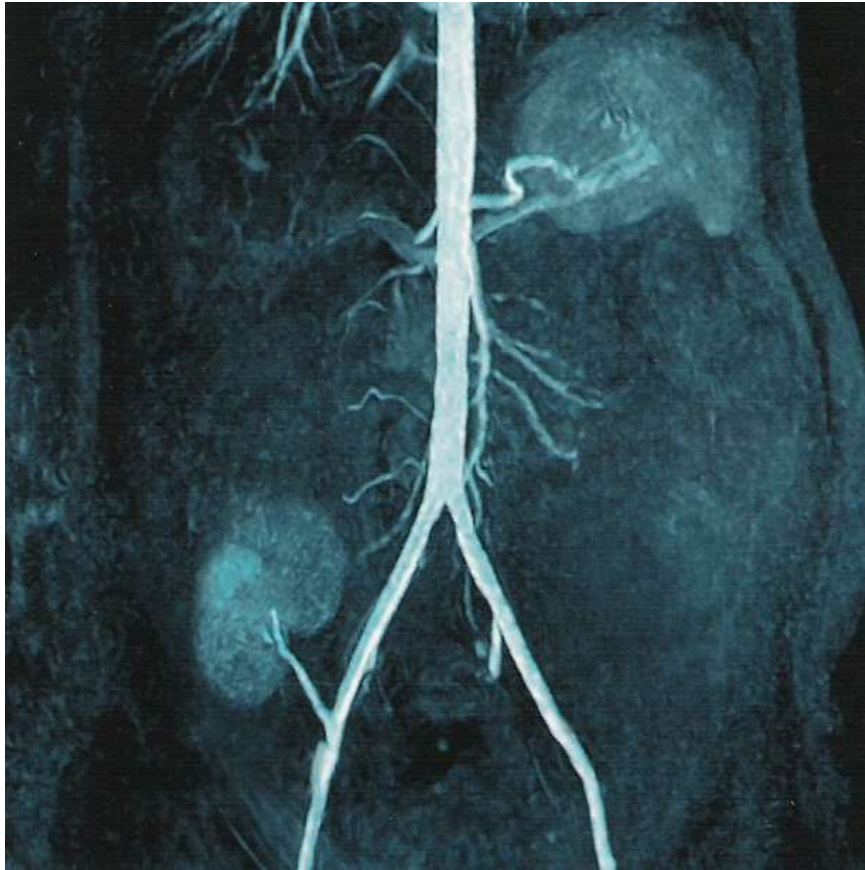
- 1 – Excrétion urinaire des métabolites azotés :
urée, acide urique, créatinine ...**
- 2 – Régulation de l'élimination de l'eau
régulation de la balance des électrolytes (Na, K, Ca, Mg ...),
contrôle de la pression osmotique ...**
- 3 – Fonction endocrinienne : sécrétion hormonale
(Erythropoïétine, 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 immuno-suppresseurs

- **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



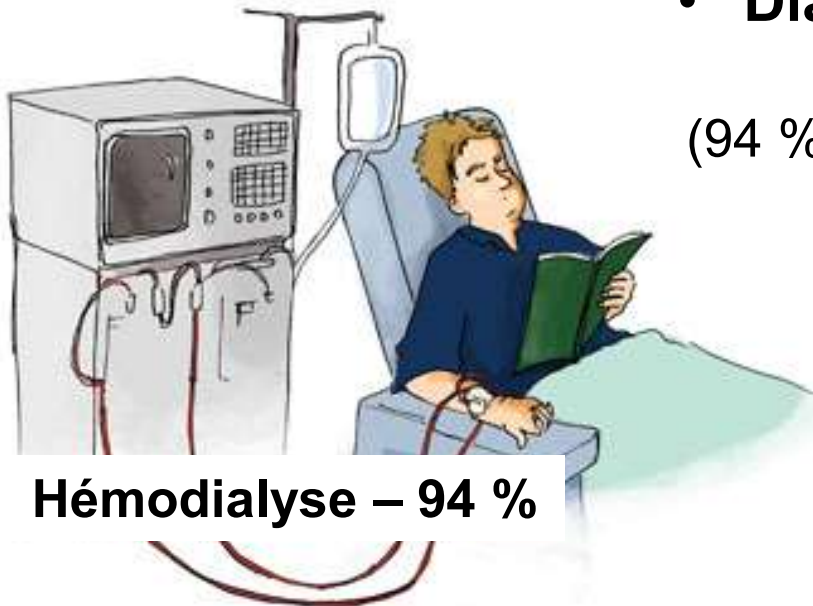
Monde : 3 millions patients traités

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

France: 91 875 patients traités (Registre REIN fin 2021)

- Greffe rénale : 41 210
- Dialyse : 51 325

(94 % HD – 6 % DP)



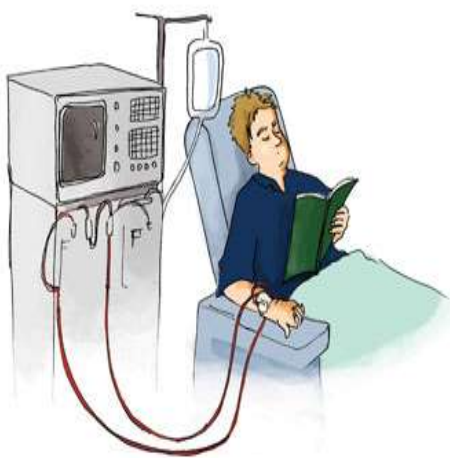
Hémodialyse – 94 %



Dialyse péritonéale – 6 %

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

An iceberg floating in the ocean, used as a metaphor for uremic toxins. The small tip above the water represents easily detectable toxins, while the much larger submerged part represents a wide variety of other toxins that are harder to detect.

Urée
Créatinine
Acide urique

Petits solutés hydrosolubles
Oxalate, Guanidines ...

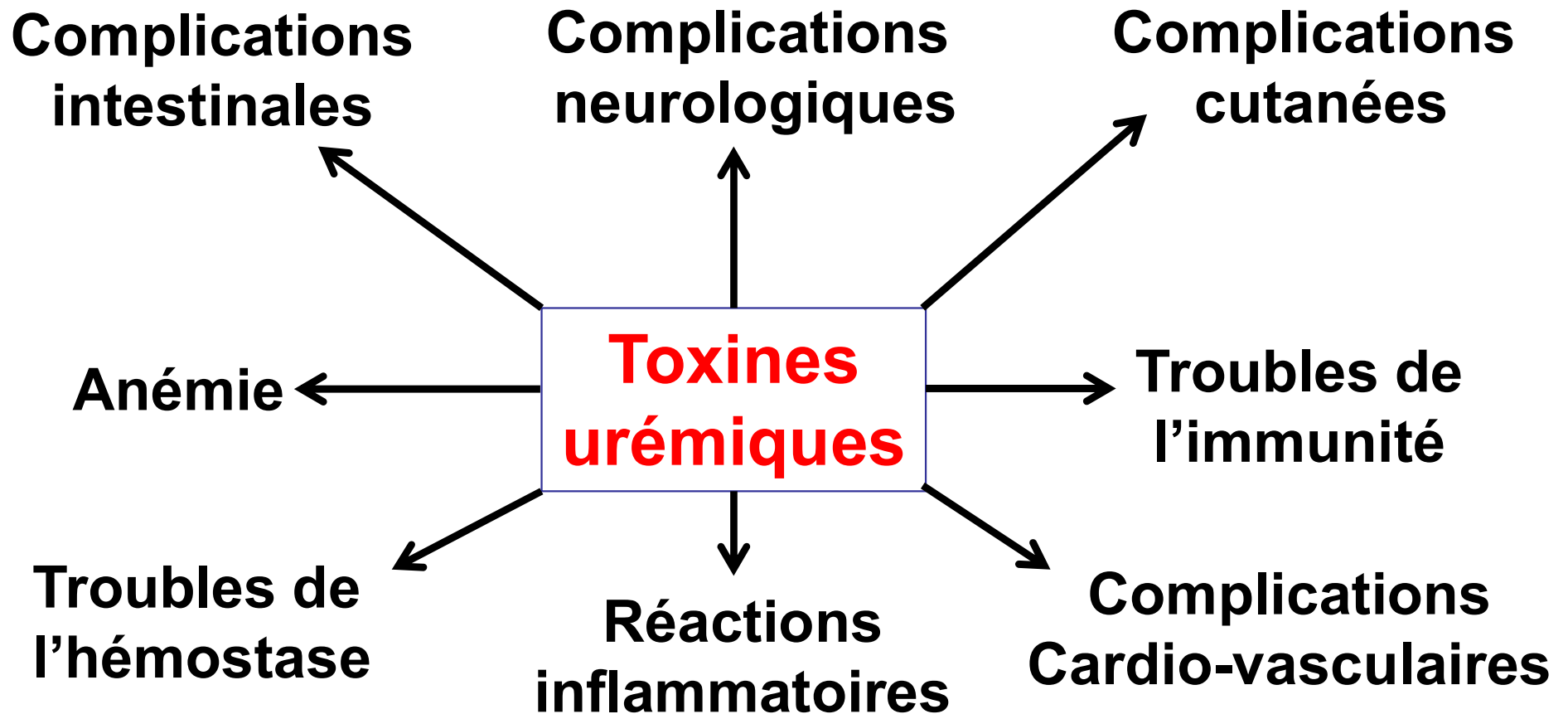
Solutés liés aux protéines
P-crésol, Indoxyl sulfate
Homocystéine ...

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 – Origines et contaminations de l'eau « brute »

5 – Aspects qualitatifs de l'eau pour HD

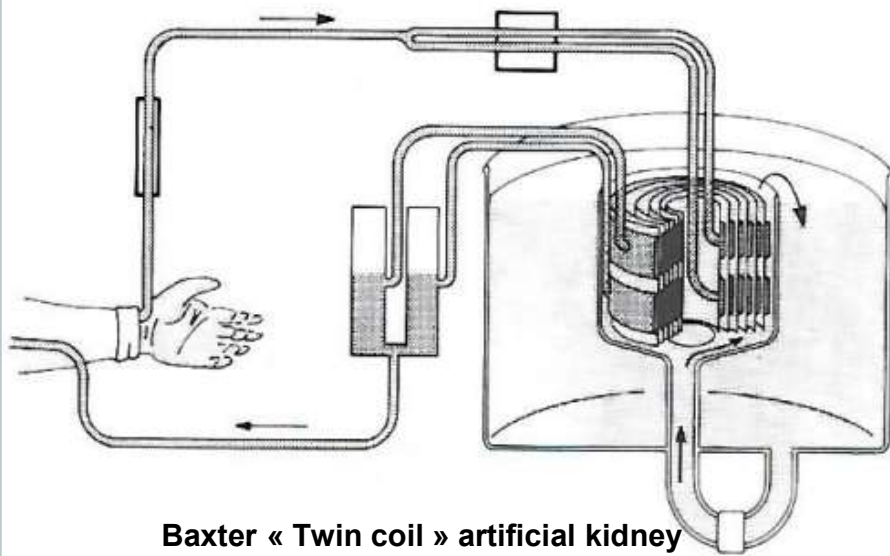
Les critères de qualité chimique et microbiologique

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



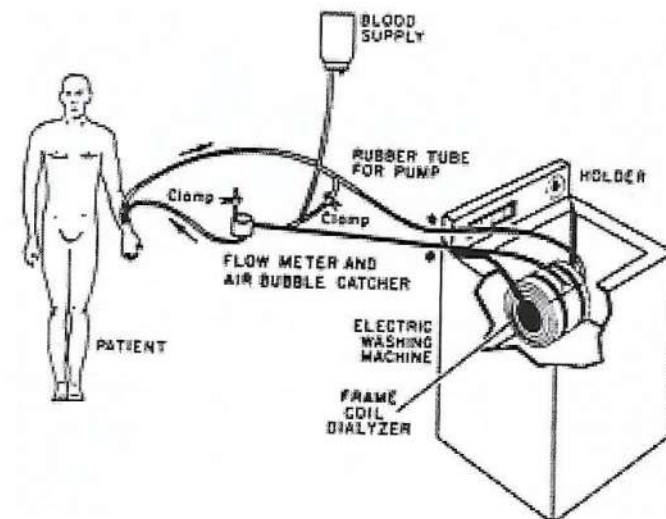
**Baxter « Twin coil » artificial kidney
(1956)**



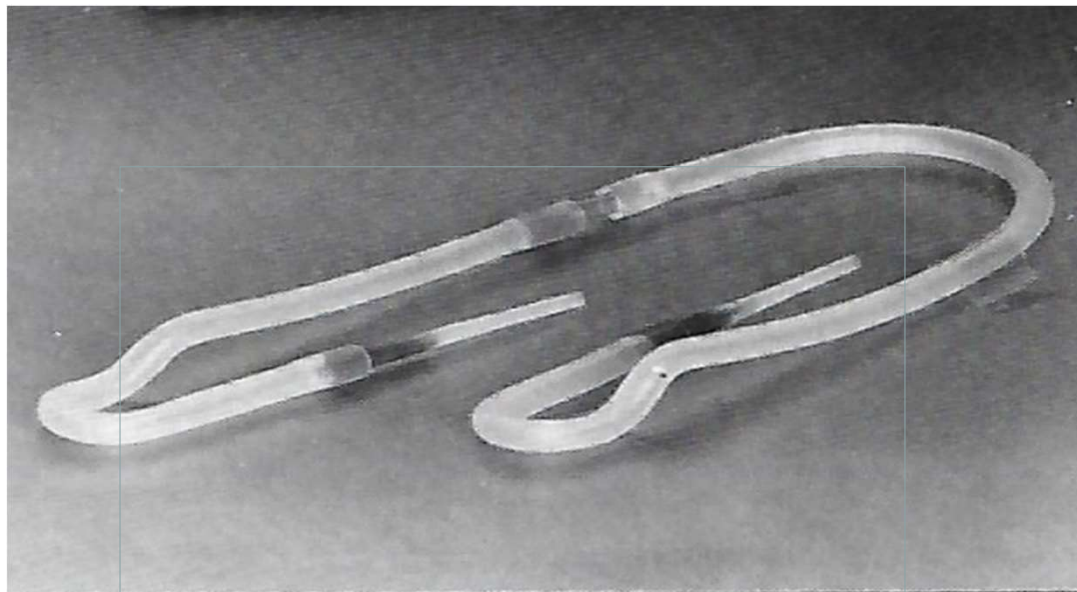
Deux générations de dialyseur



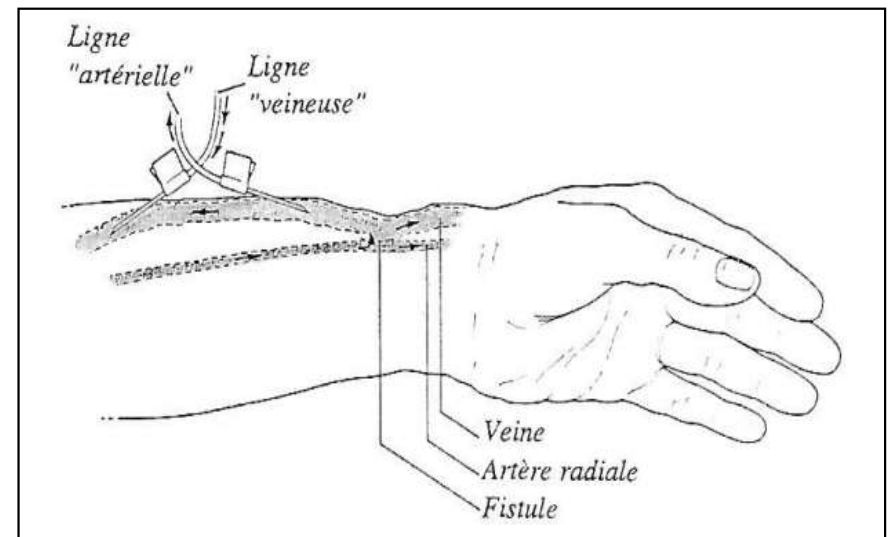
**Premier générateur d'hémodialyse
commercialisé
Baxter Travenol – 1956
100 litres de dialysat**



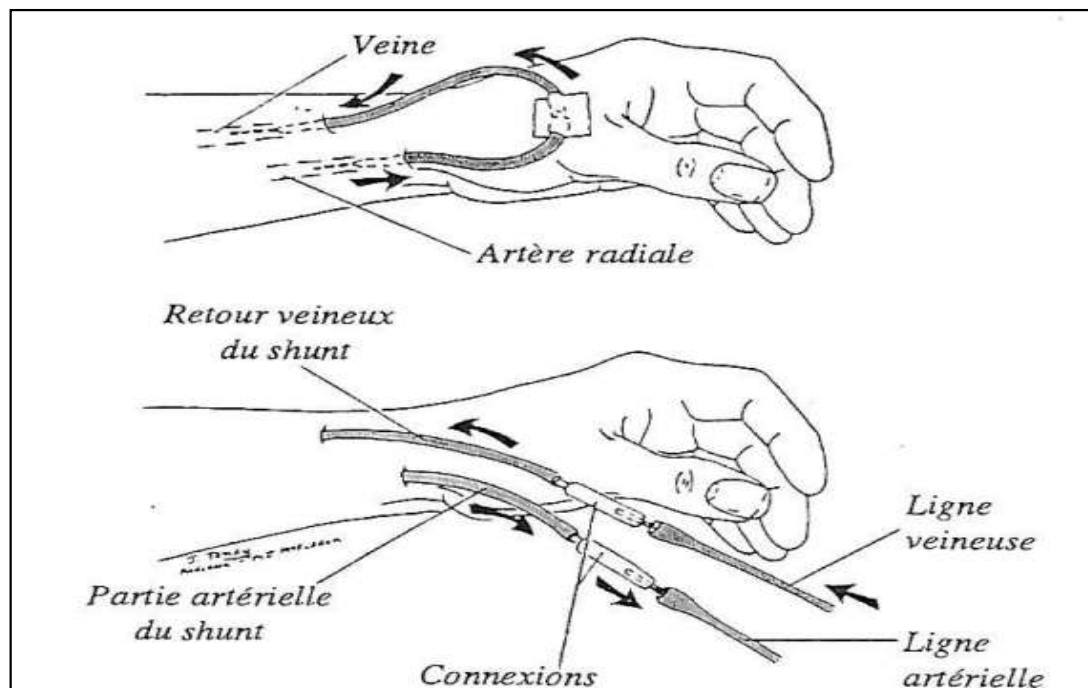
**Hémodialyse à domicile au Japon (1961)
« Twin coil » et machine à laver adaptée**



Court circuit artério-veineux permanent en Téflon de Quinton – Scribner - 1960

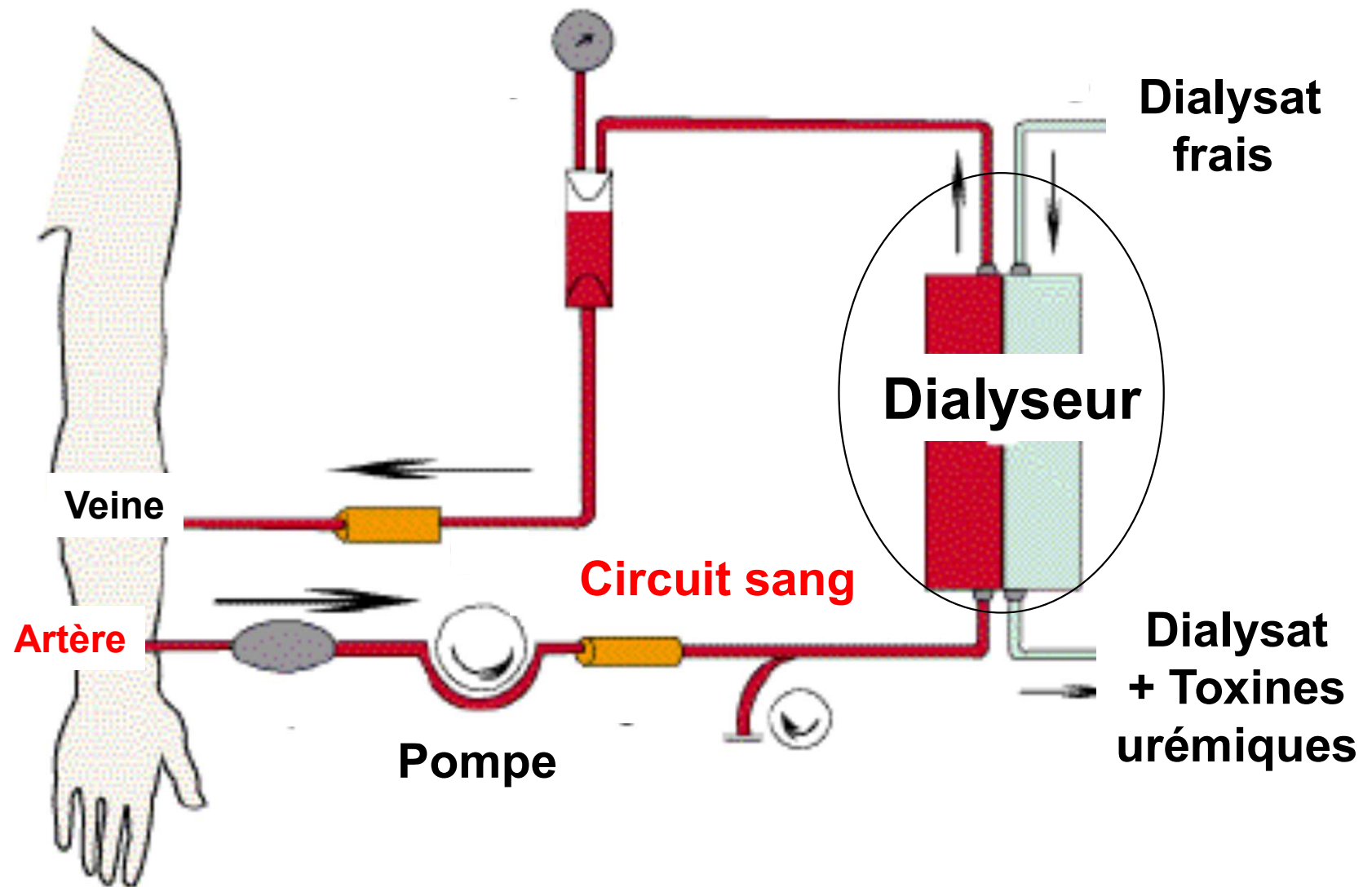


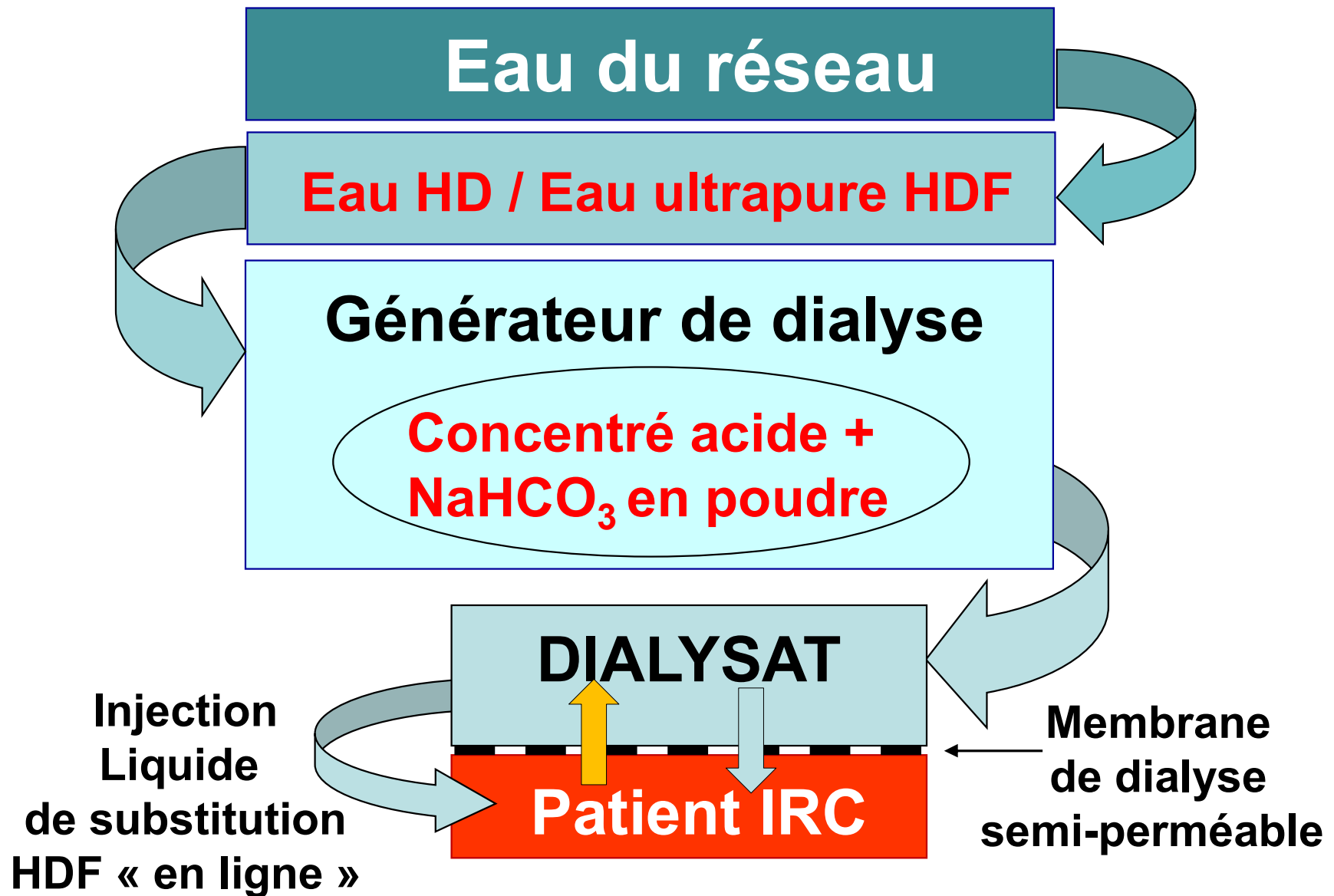
Fistule artério-veineuse de Cimino - Brescia



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

Objectif : Elimination des toxines urémiques

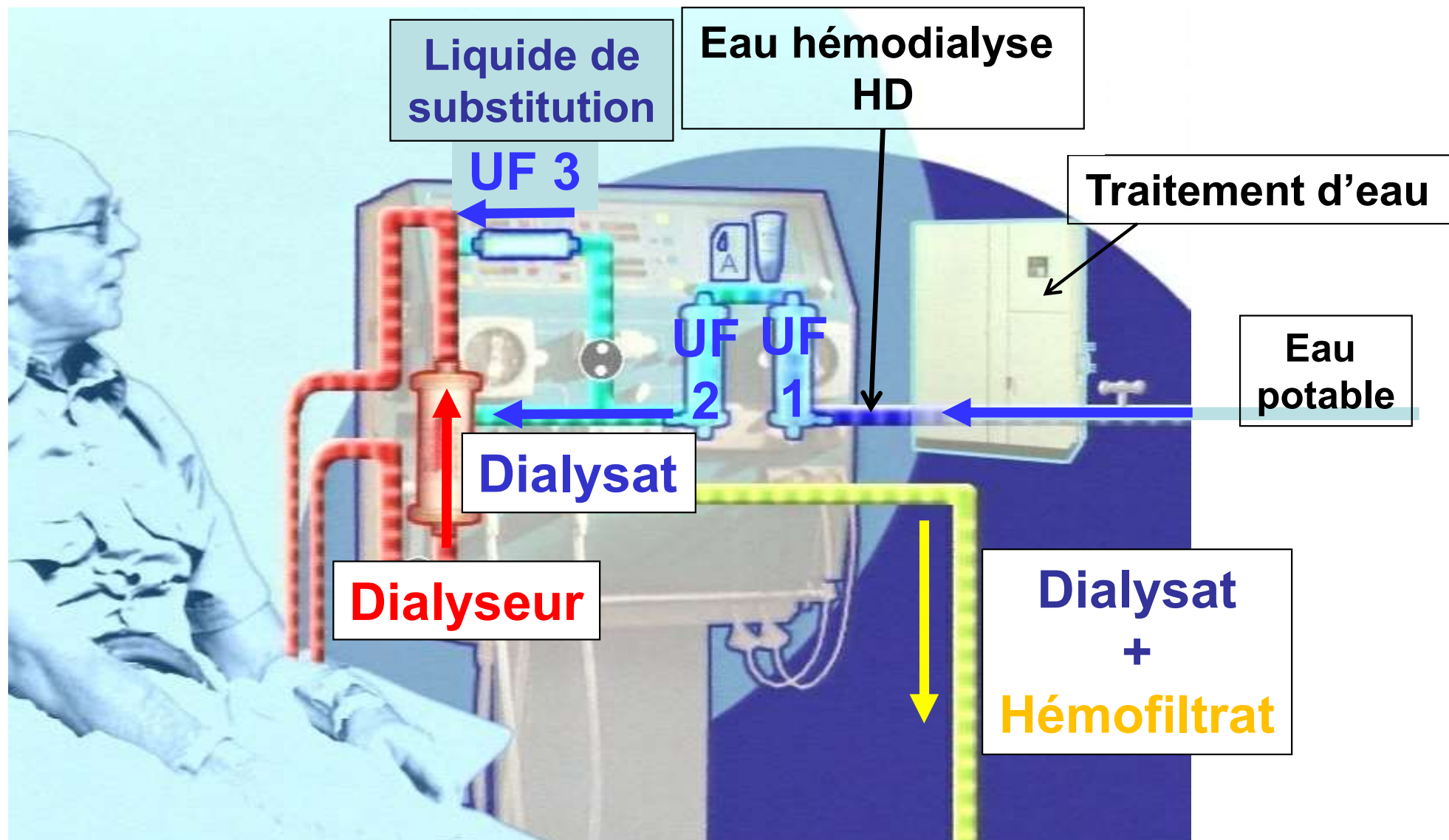




Nature du défi

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

Schéma Hémodiafiltration HDF « en ligne »



Technique à 3 ultrafiltres dont 1 à usage unique (UF 3)

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

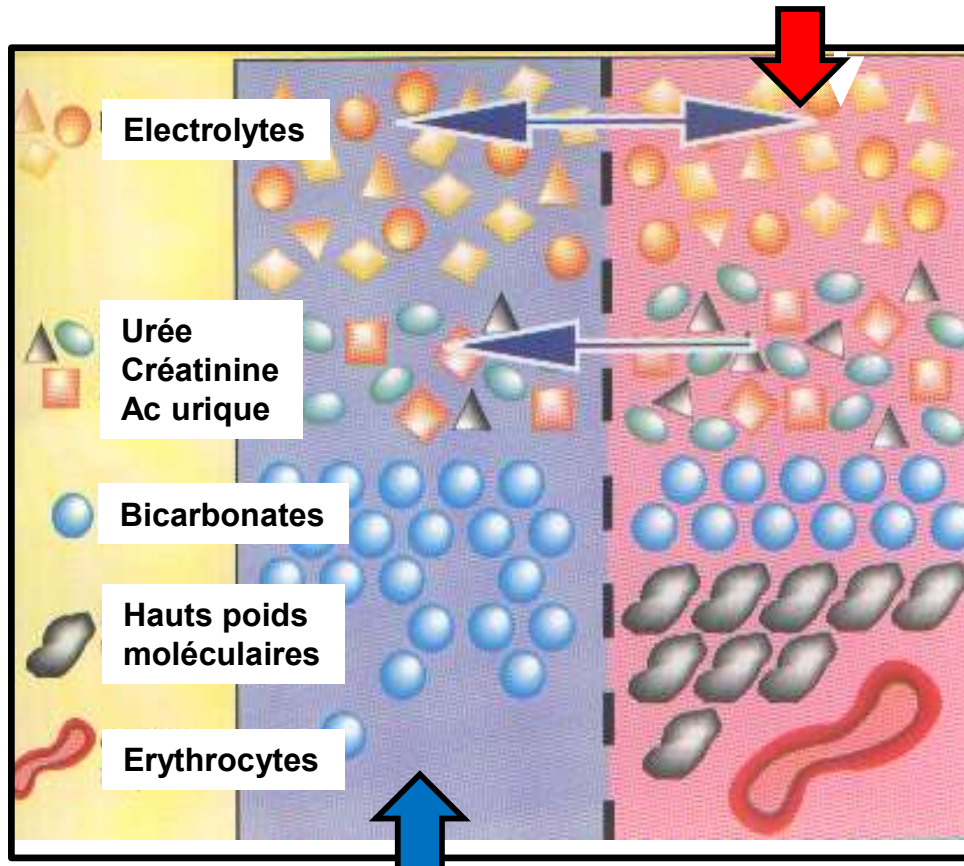
- **Concerne l'eau et les molécules de PM « élevé »**
- **Proportionnelle à la différence de pression entre les compartiments**
- **Fonction de la perméabilité de la membrane**

Epuration du sang au travers d'une membrane synthétique

Hémodialyse: les mécanismes en jeu

Diffusion

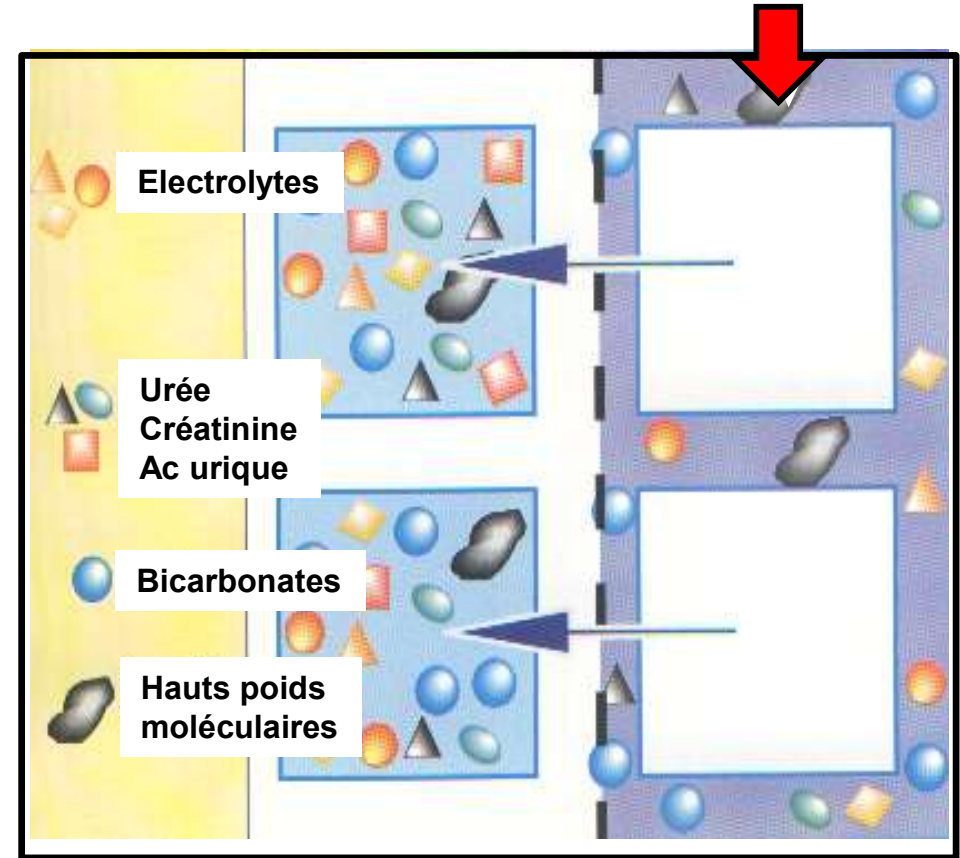
Sang
> 300 ml/min

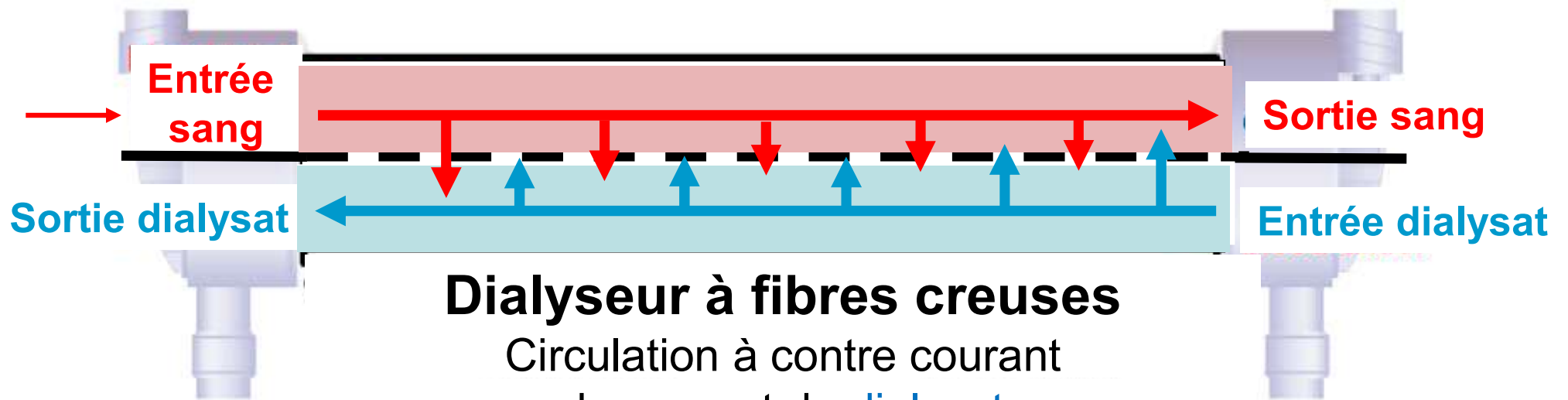


Dialysat
≥ 500 ml/min

Convection

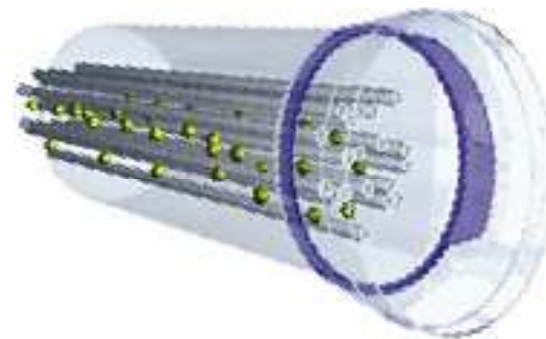
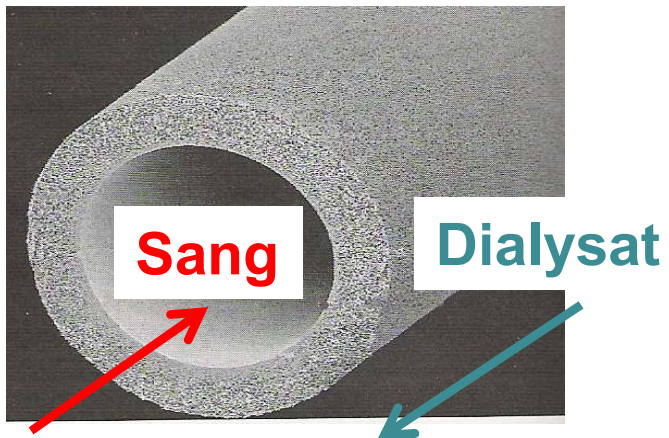
Sang
> 300 ml/min



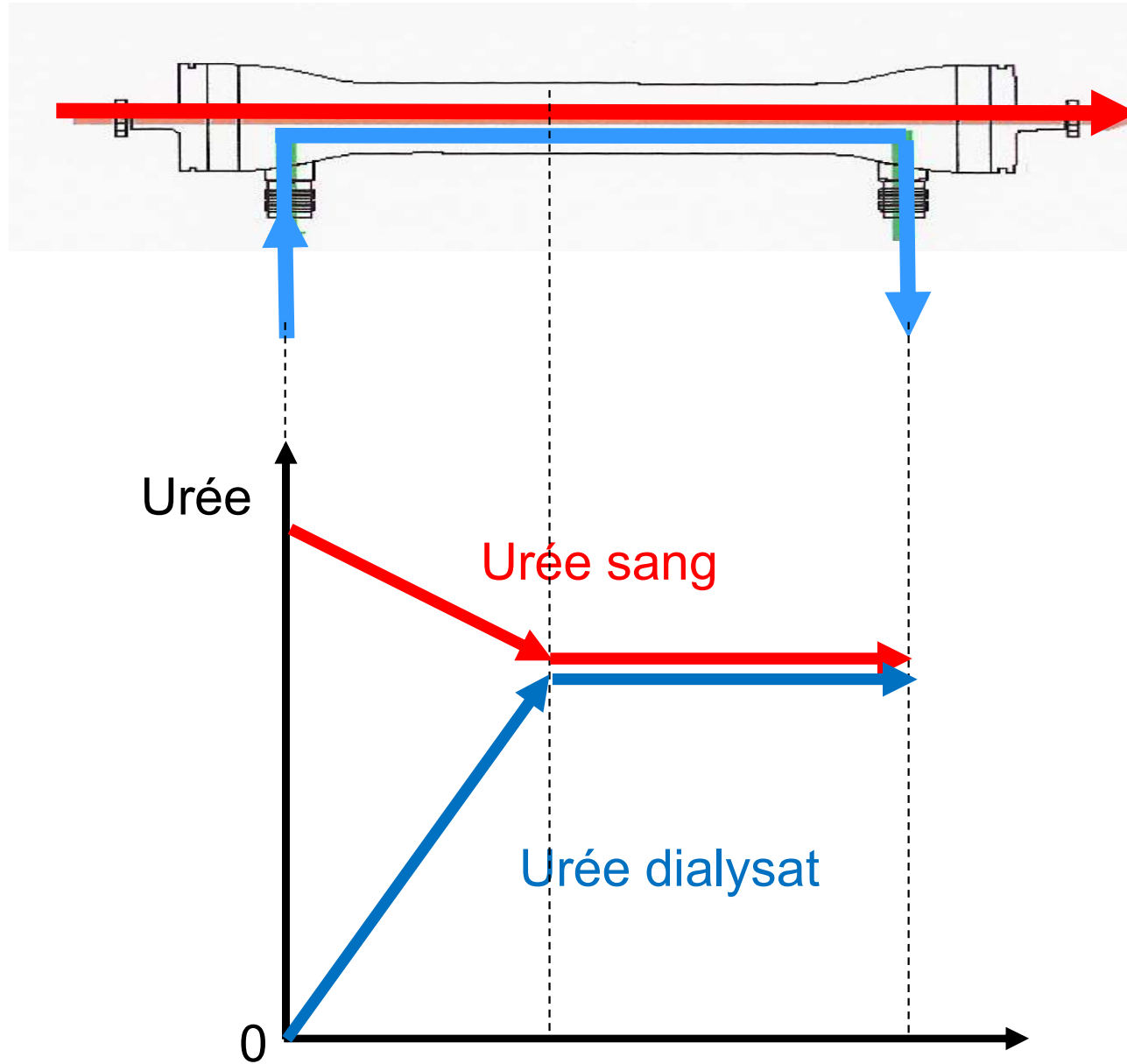


Dialyseur à fibres creuses

Circulation à contre courant
du **sang** et du **dialysat**

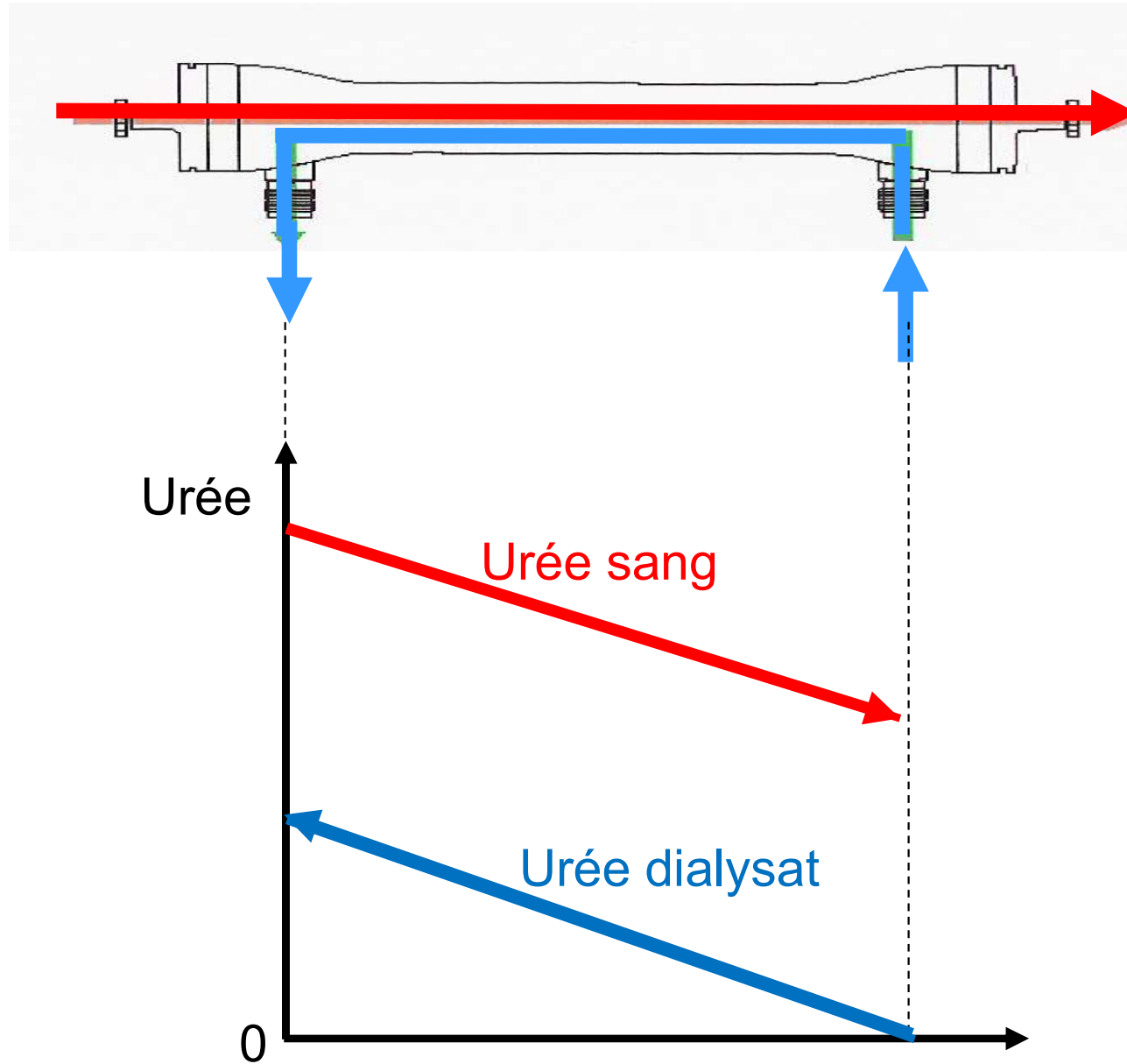


Dialyseur



Circulation sang et dialysat dans le même sens

Dialyseur



Circulation sang et dialysat en sens inverse ou contre courant

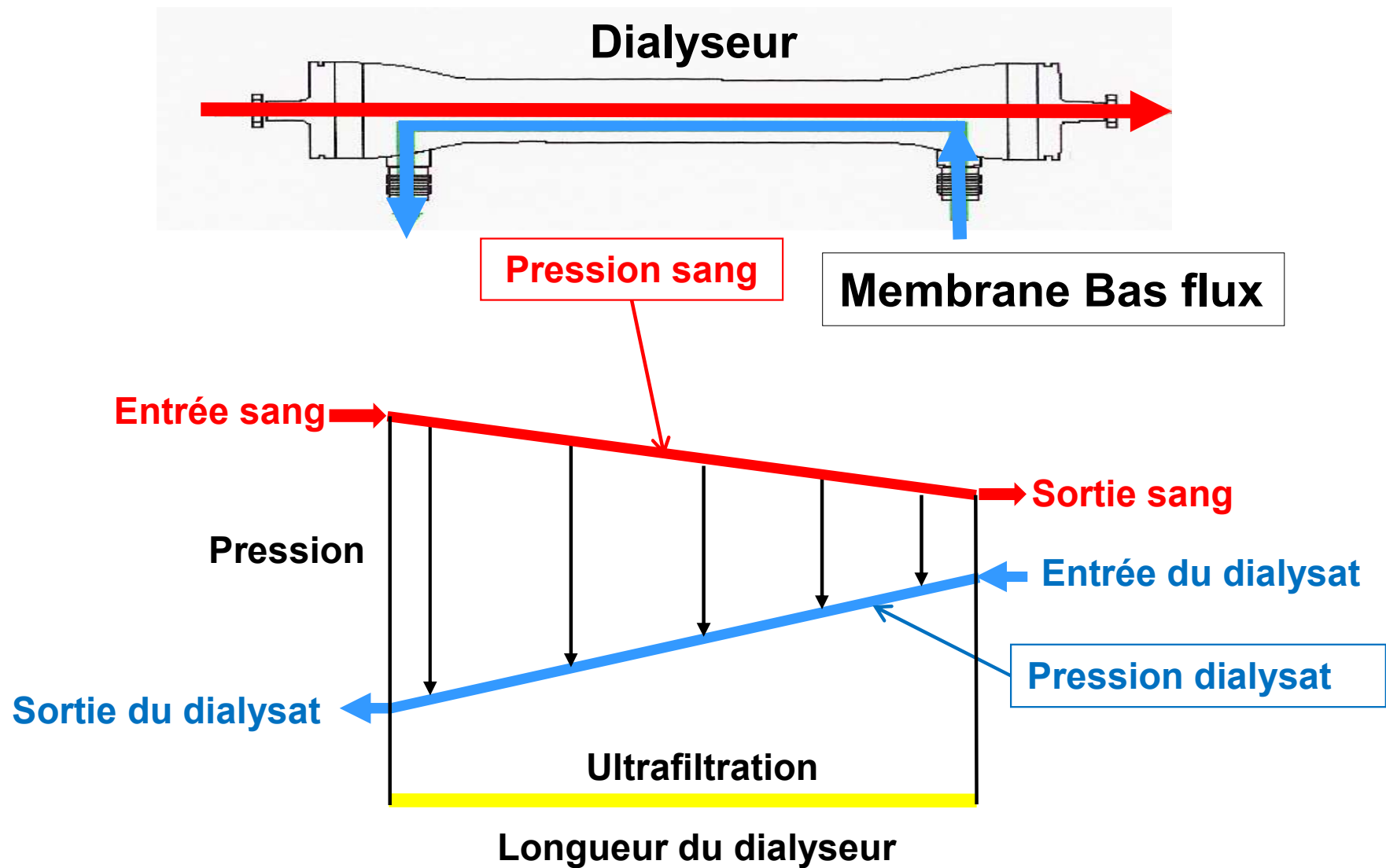


Schéma Hémodialyse HD
Membrane basse perméabilité

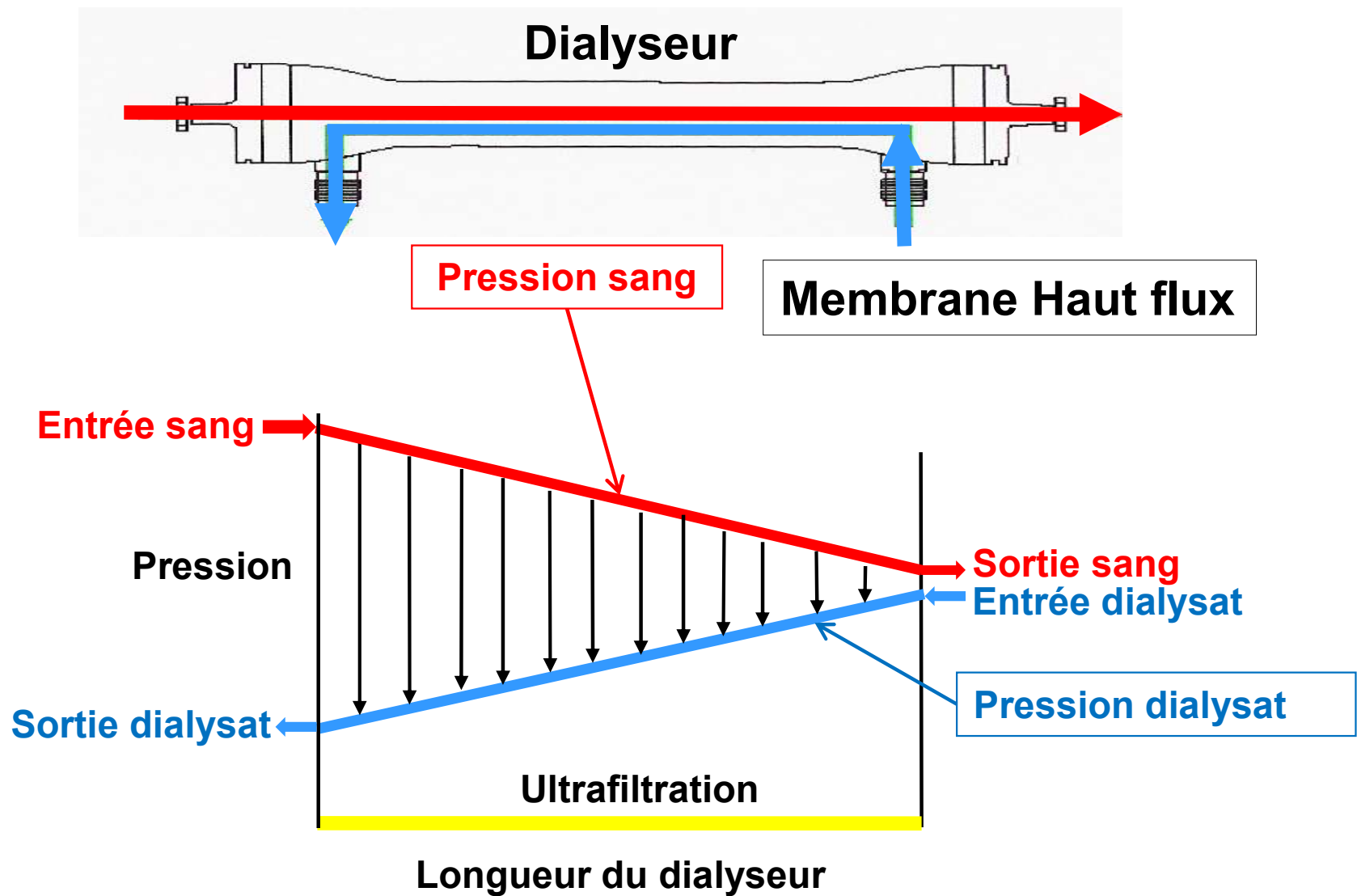
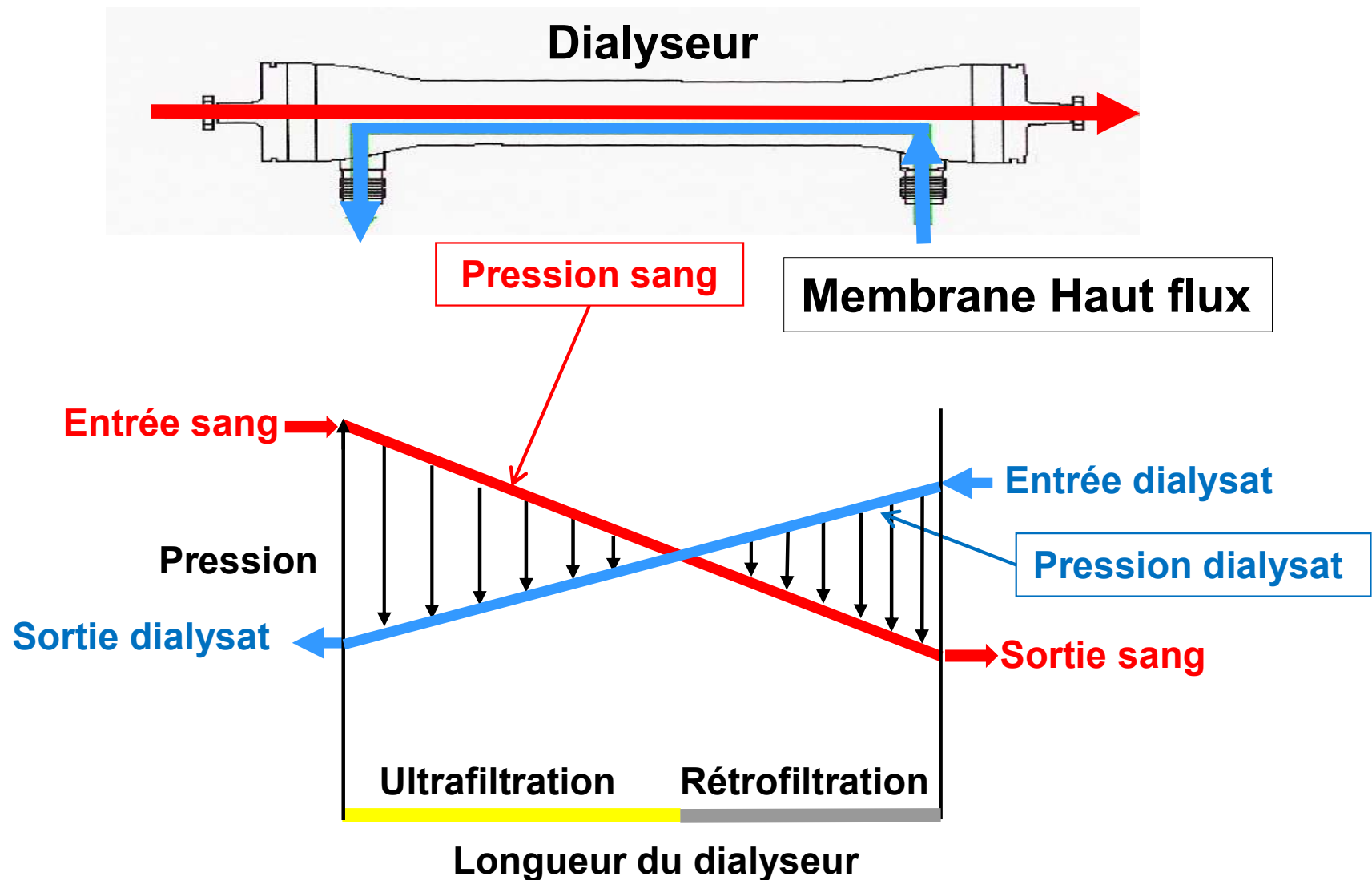


Schéma Hémodialyse HD
Membrane haute perméabilité



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

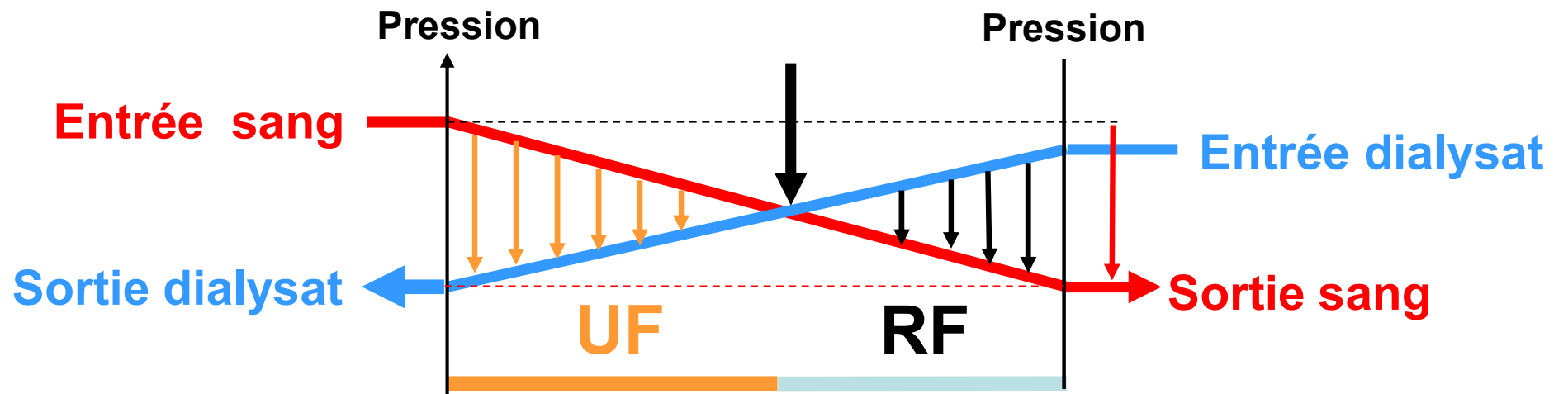
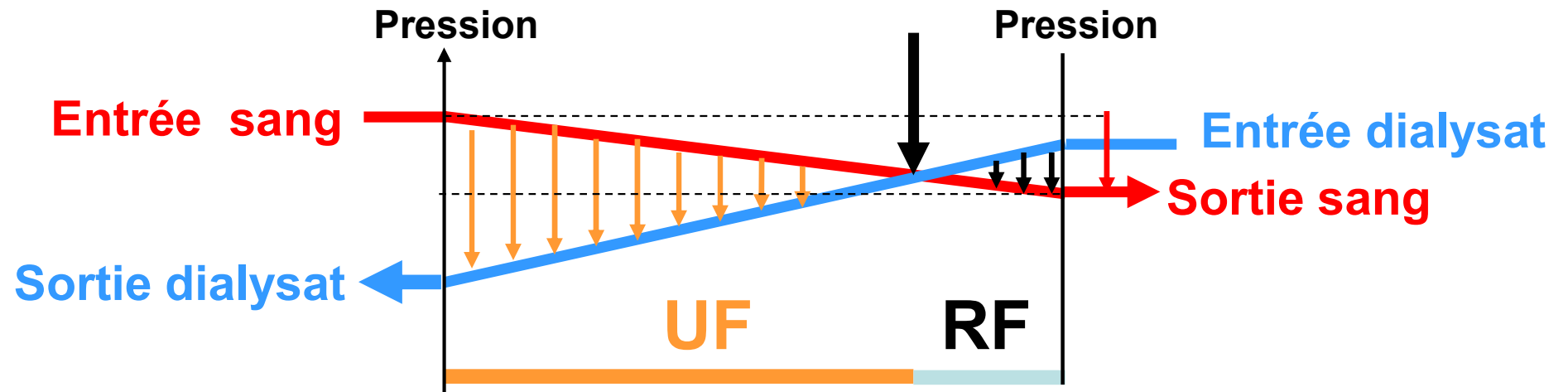
Yamashita AC et col – Am J Kidney Dis 2001; 38 (1):217-219

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

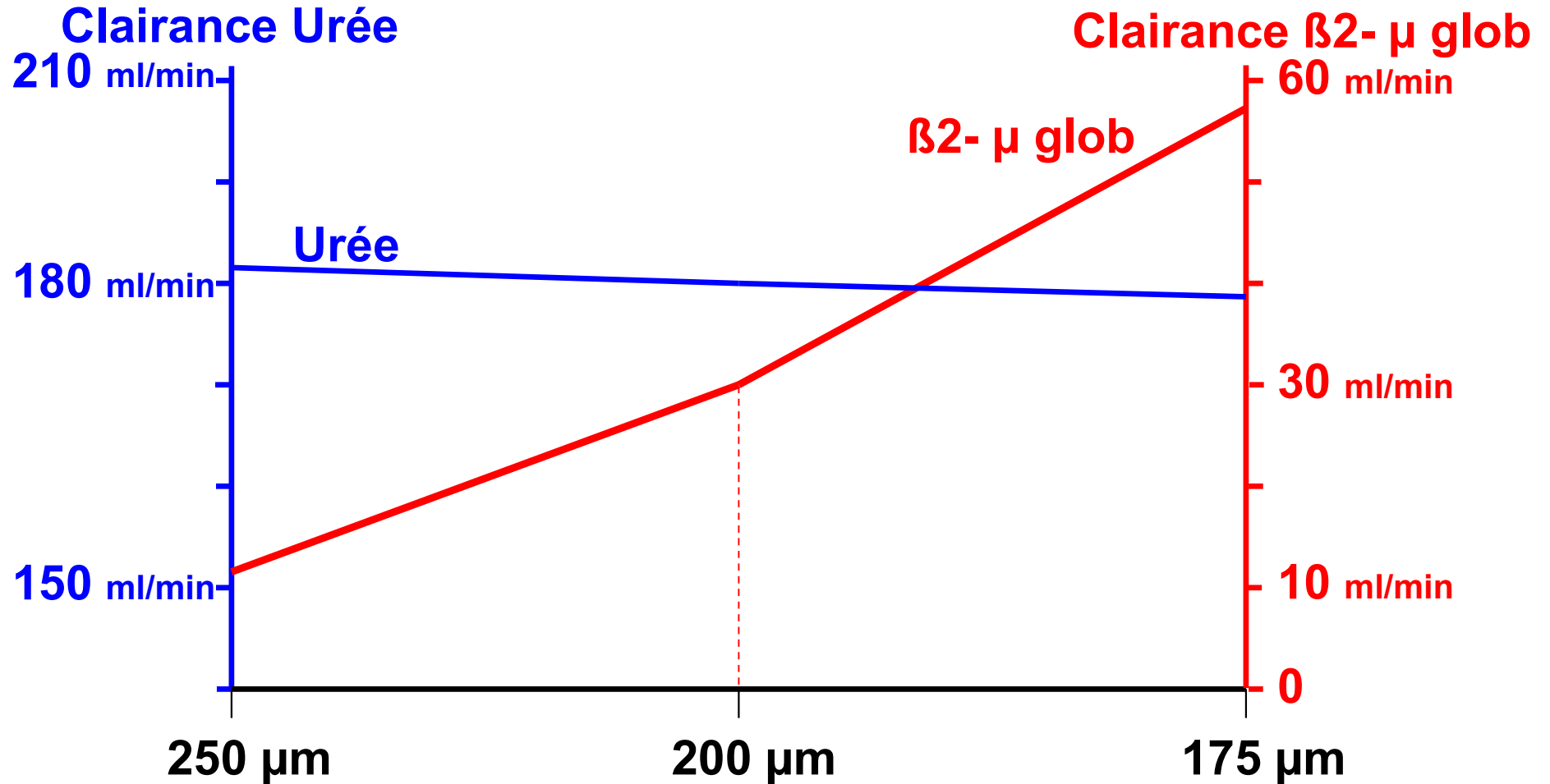
« Maîtreur d'UF » ou « Compensateur d'UF » ?

Objectif : augmenter les performances du dialyseur

Exemple
Réduction du diamètre des fibres capillaires



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



Diamètre fibre Polysulfone High-Flux

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)

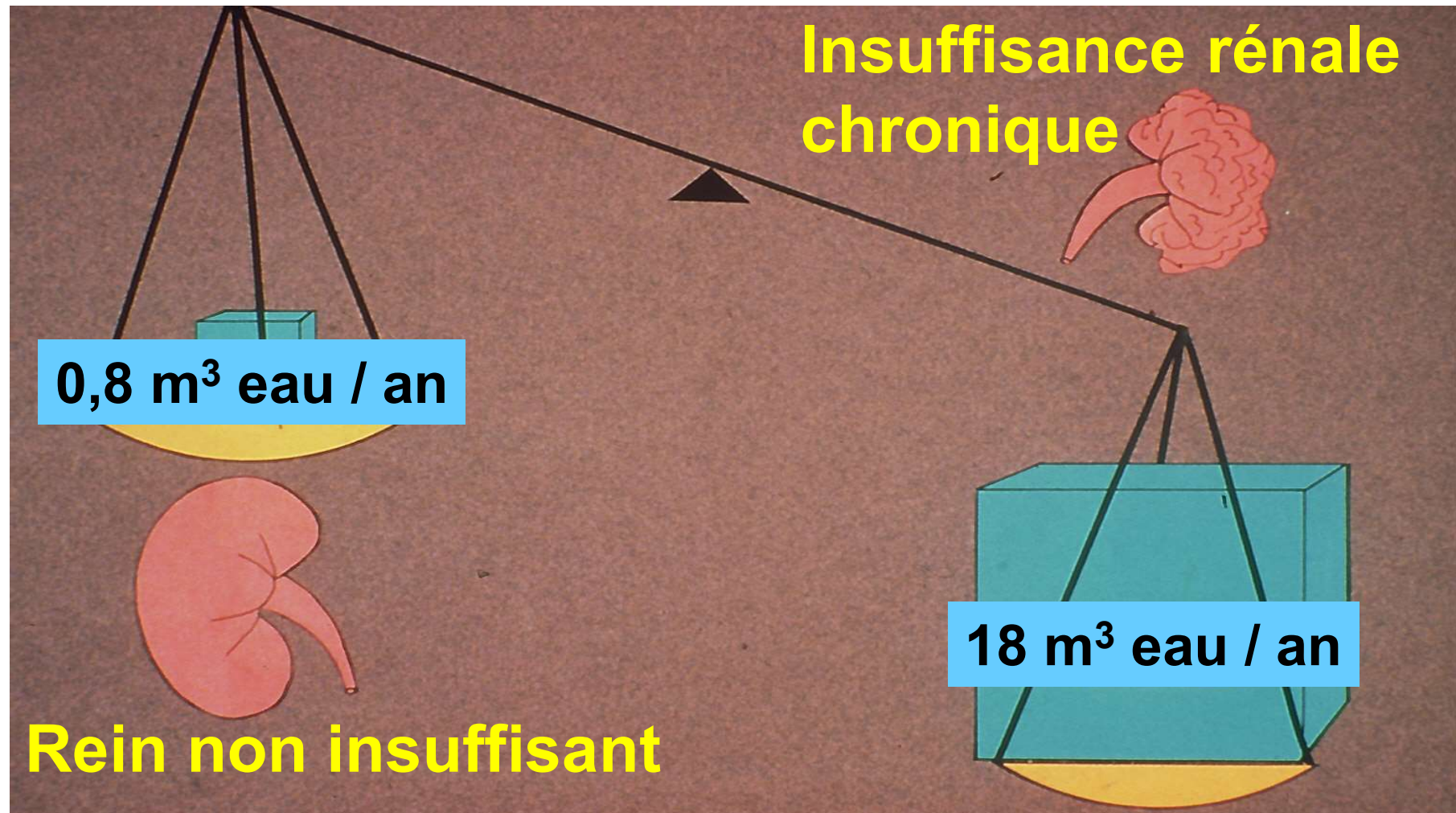


18720 Litres / an

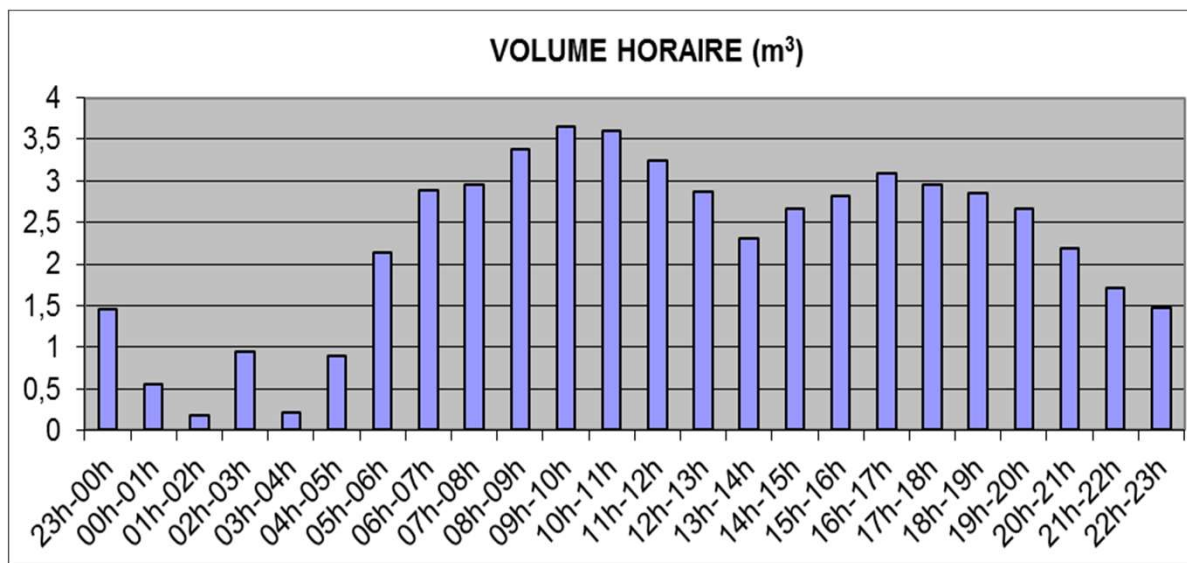


3 – Aspects quantitatifs de l'eau pour HD

**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 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 – 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

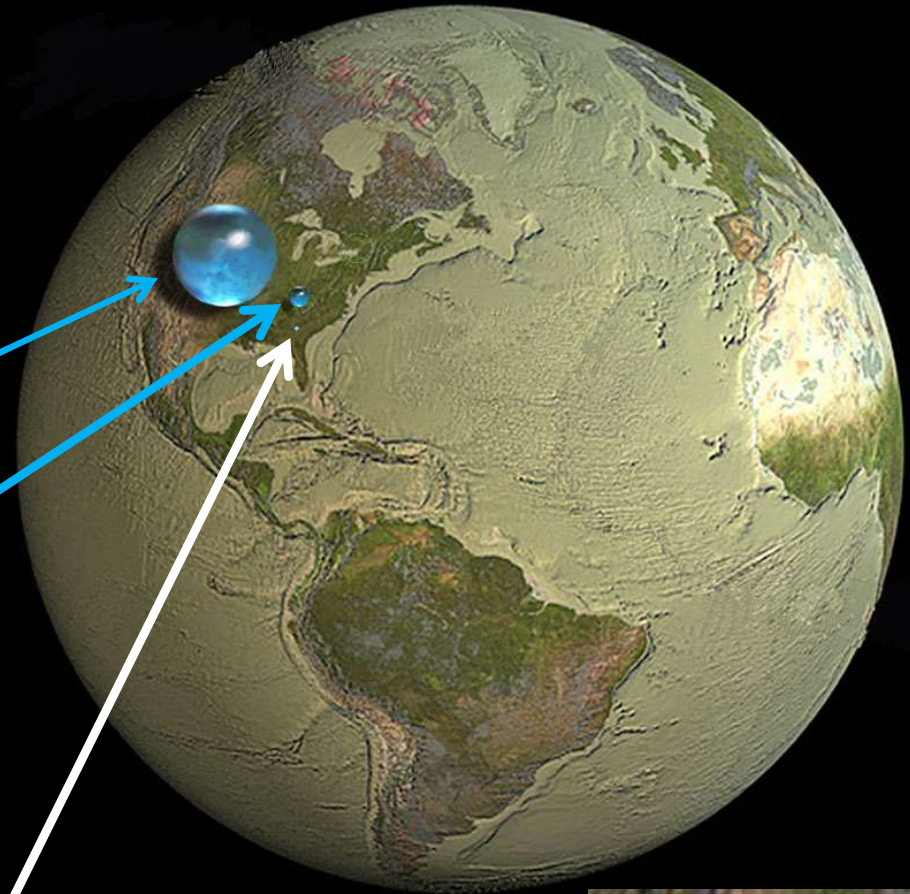
9 – Conclusions

**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**

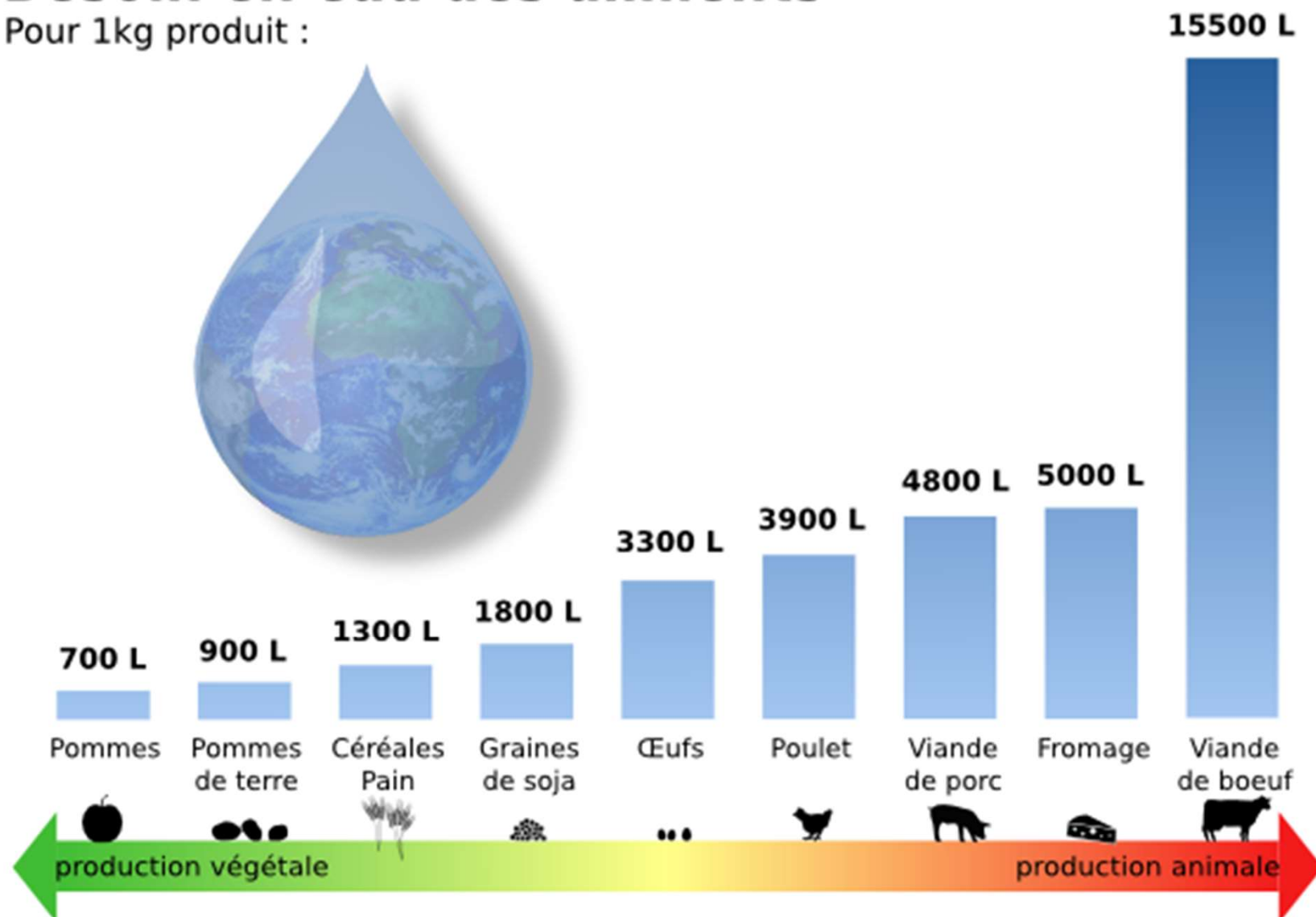
**Une fraction encore plus faible
de l'eau douce est accessible
Sphère de 60 km de diamètre**



« Empreinte eau » des aliments

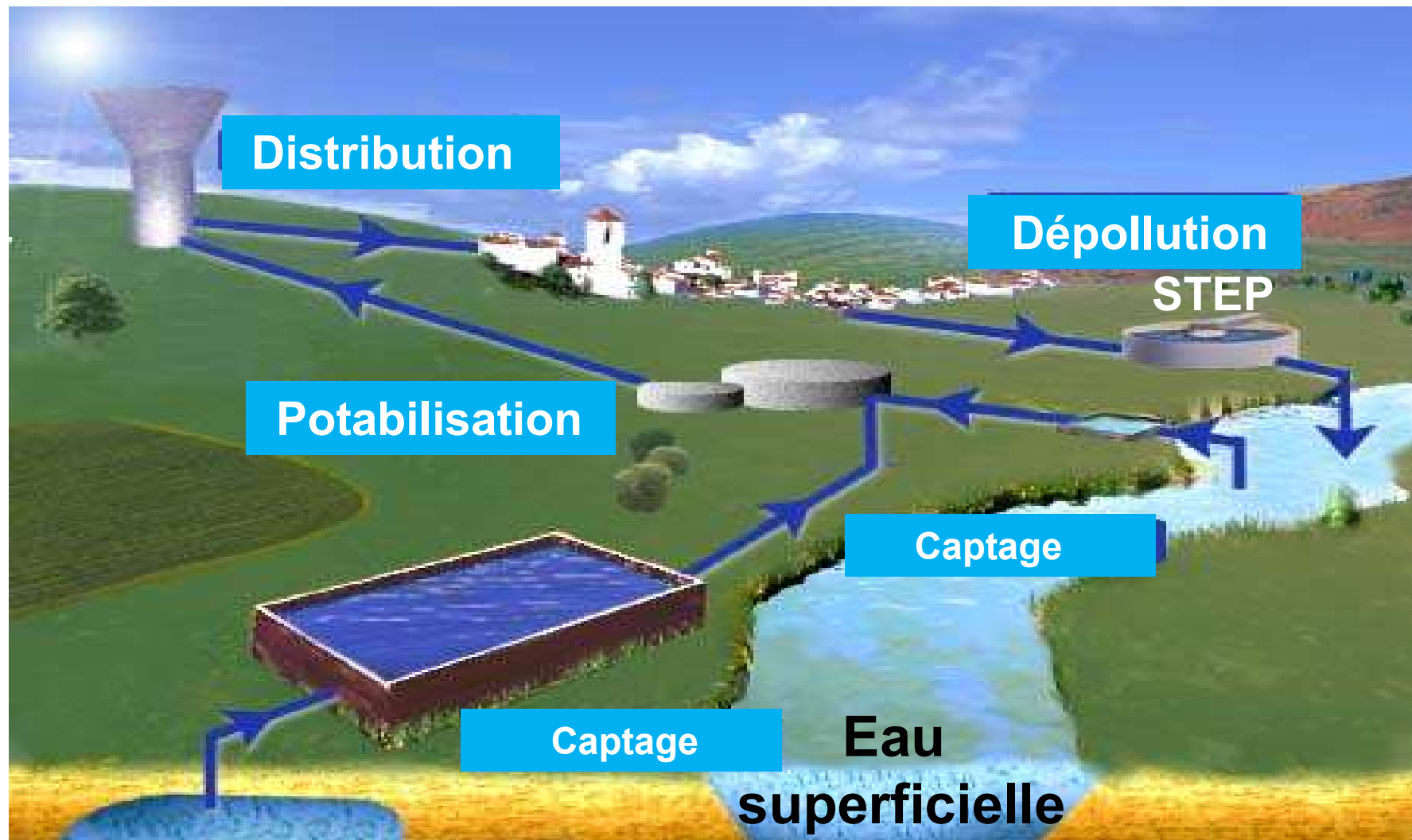
Besoin en eau des aliments

Pour 1kg produit :



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

Visuel www.L214.com



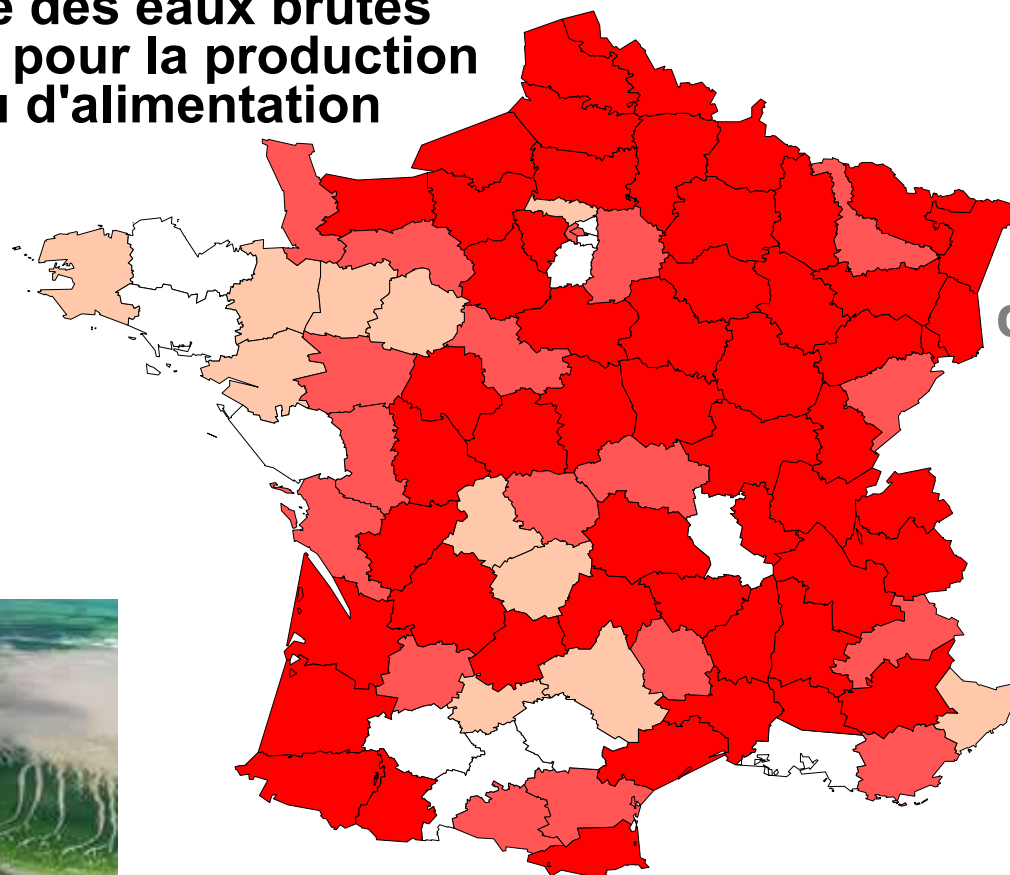
**Eau
souterraine**

Origine et recyclage des ressources en eau

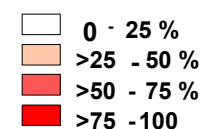
La diversité d'origine des eaux en France

Eaux de surface et eaux souterraines

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



Pourcentage
d'eau souterraine



Nitrates

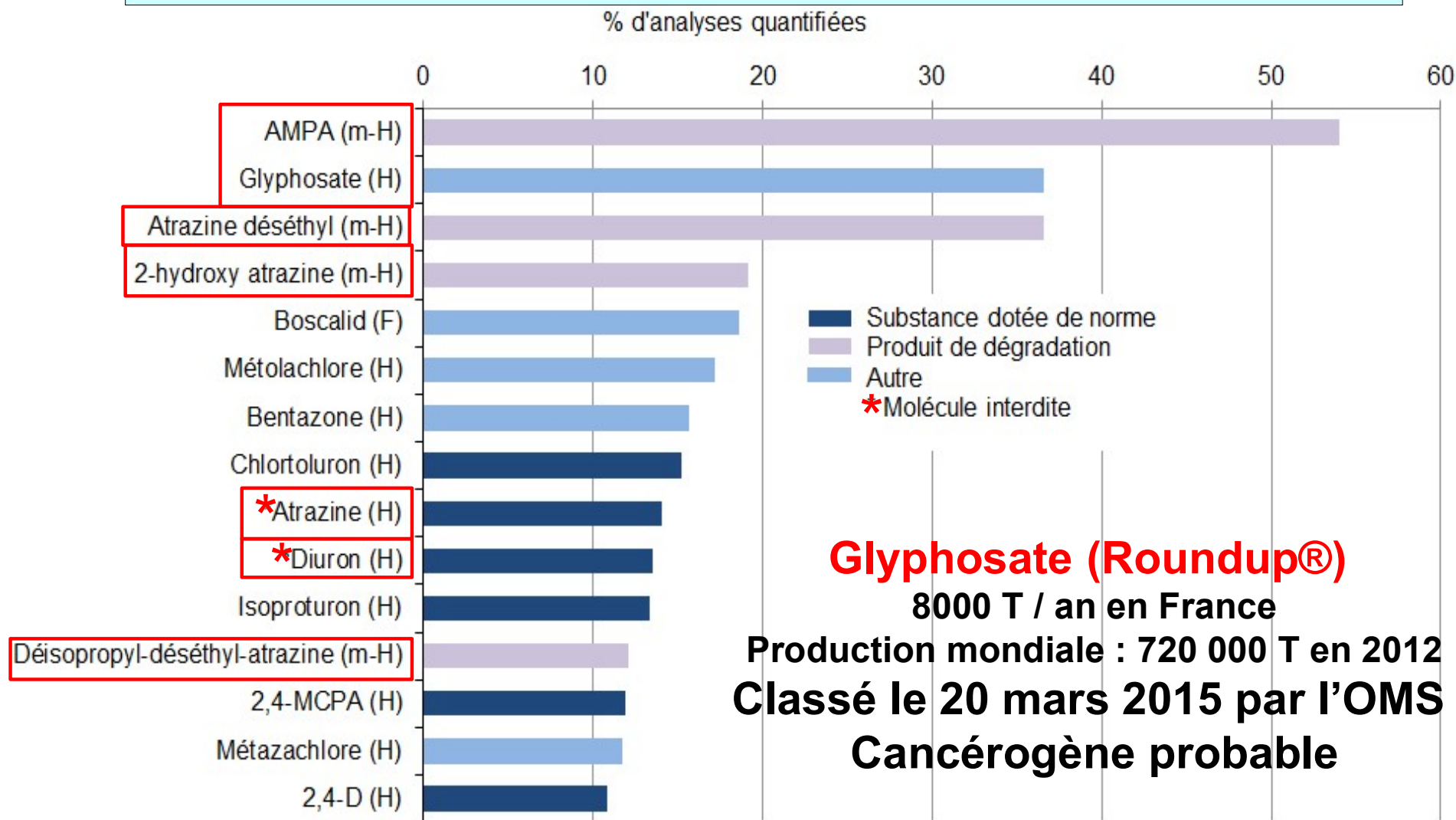


Pesticides



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

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



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

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

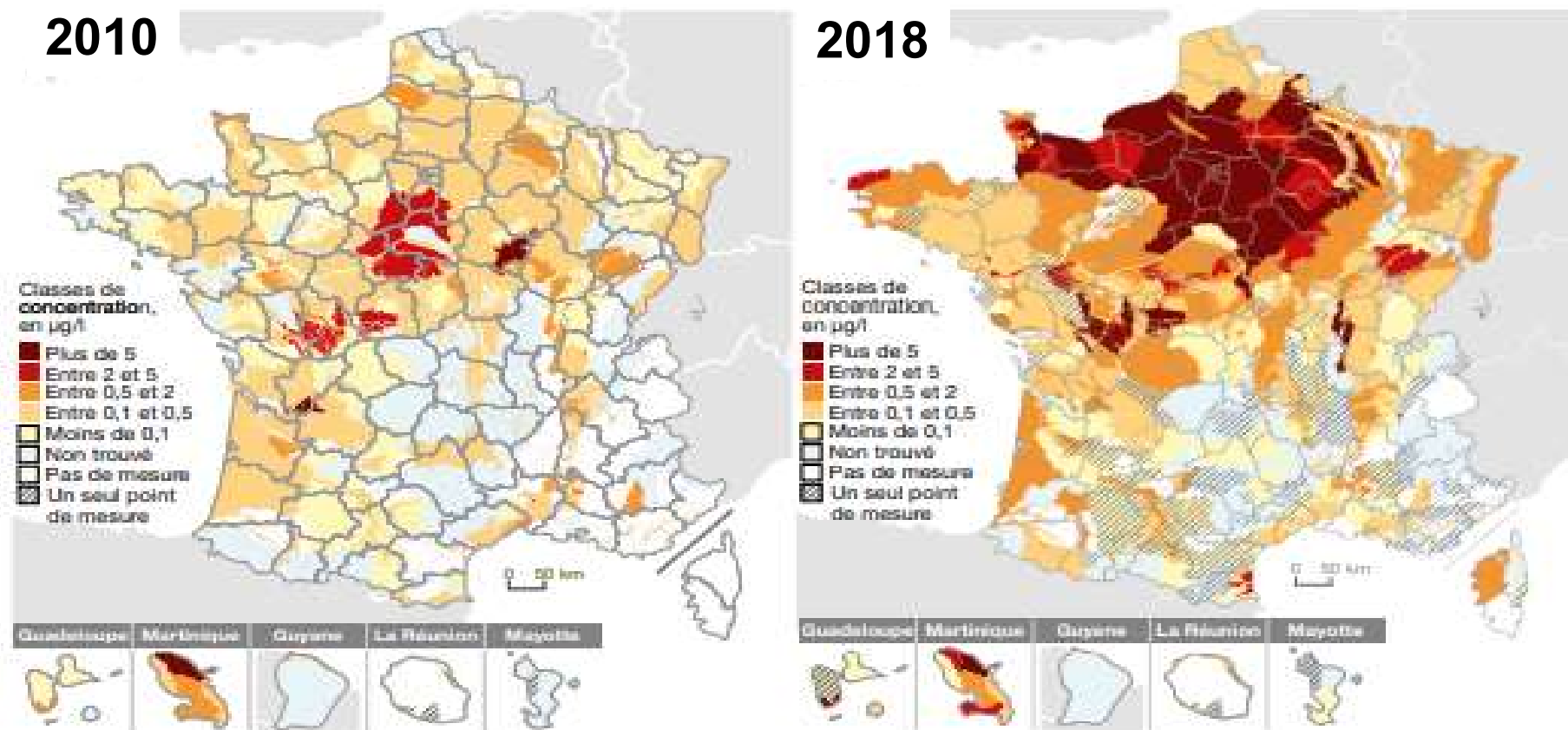
* **Atrazine** : Herbicide interdit en 2003 - 3 métabolites

* **Diuron** : Herbicide interdit en 2008

Pesticides dans les eaux souterraines

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

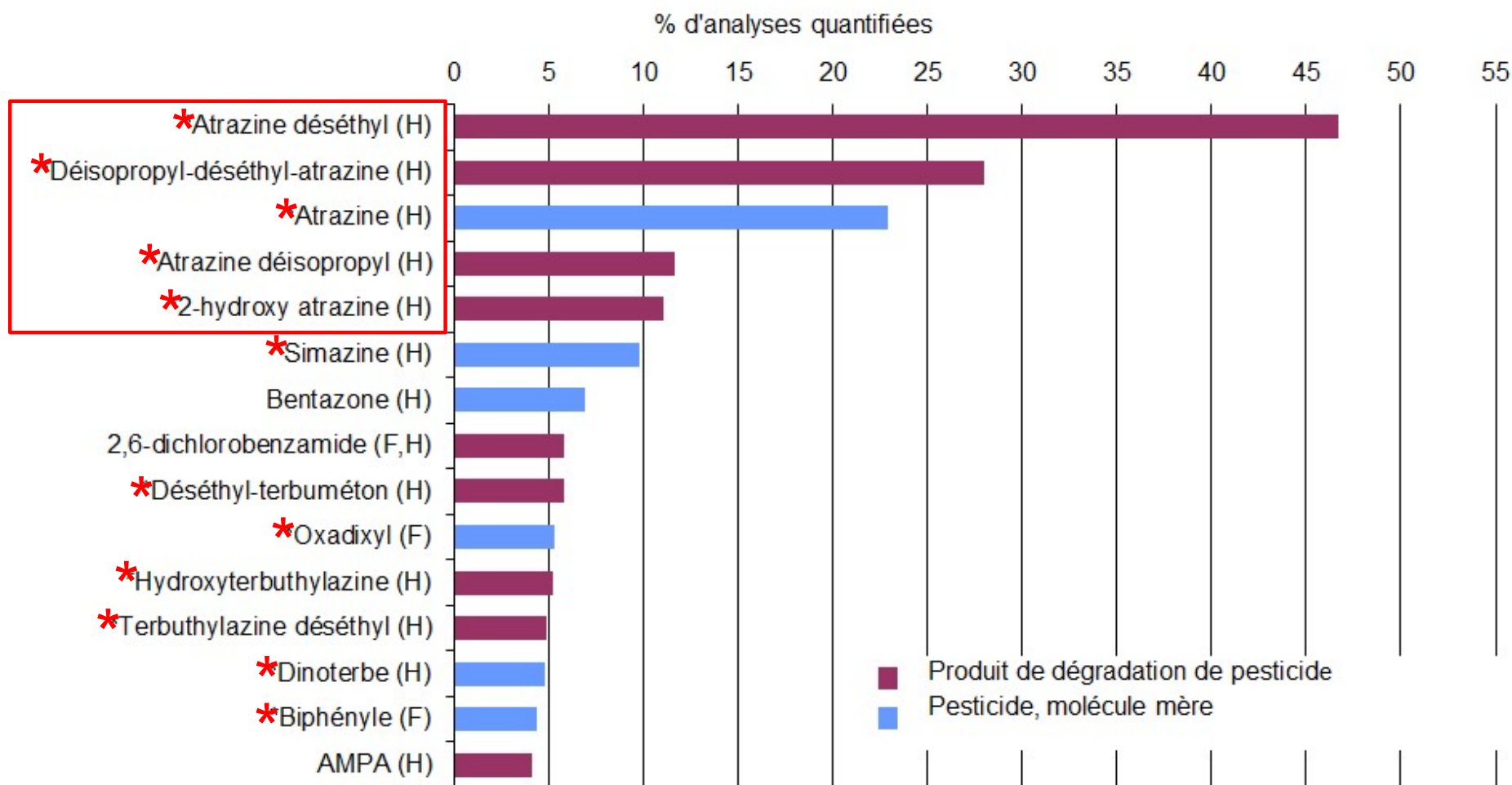
CONCENTRATION MOYENNE EN PESTICIDES DANS LES EAUX SOUTERRAINES, EN 2010 (CARTE DE GAUCHE) ET EN 2018 (CARTE DE DROITE)



*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

Les 15 pesticides les plus quantifiés dans les eaux souterraines



* 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

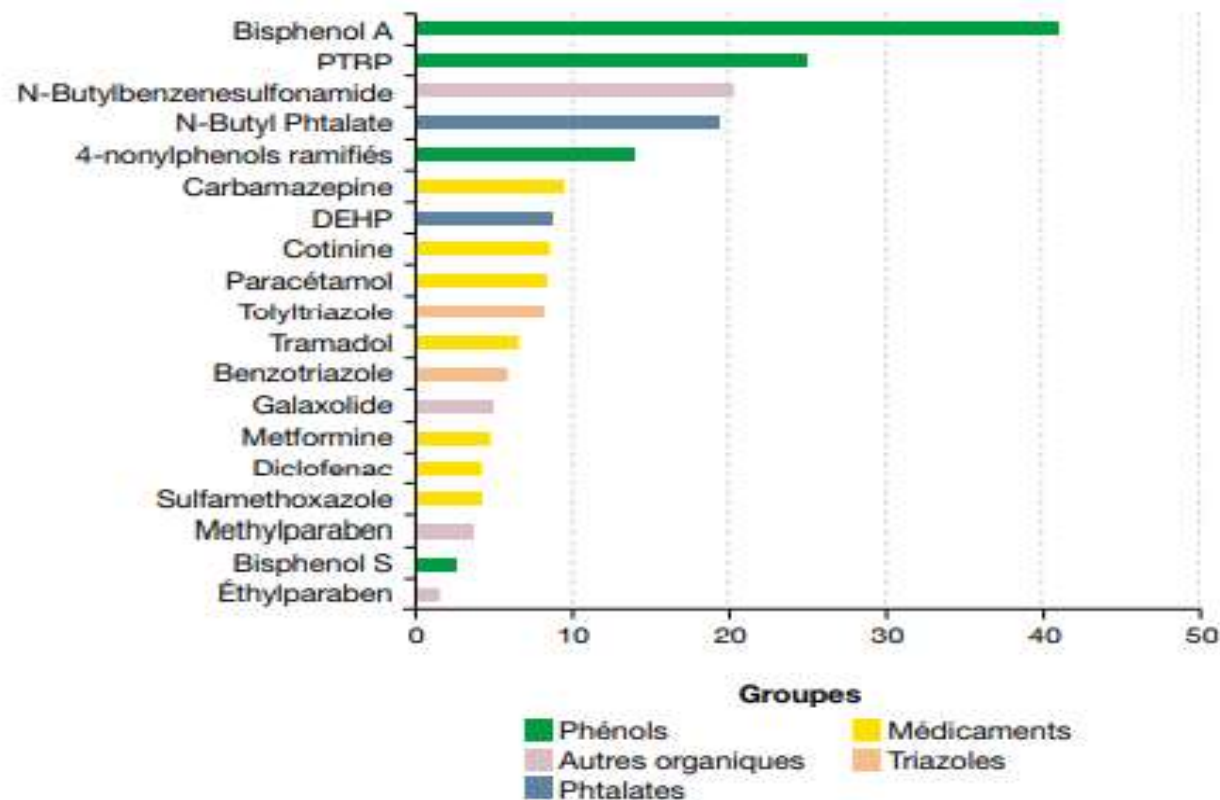
Toujours utilisé aux USA - 38 000 T / an

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

En 2021, 11,5 millions de Français ont bu une eau non conforme



En France, en 2021, **17,4% des Français (soit 11,5 millions d'habitants)**, ont été alimentés par de l'eau du robinet au moins une fois non-conforme

→ **C'est 3 fois plus qu'en 2020 !**

En cause, une recherche qui porte davantage sur les métabolites, jusqu'alors très peu recherchés, or il existerait près de **2000 métabolites de pesticides**

750
molécules

de pesticides et dérivés peuvent se retrouver dans l'eau potable

206
molécules

sont en moyenne recherchées avec d'importantes disparités locales

RÉALISATION : CONCEPCION ALVAREZ
SOURCES : ANSES, MINISTÈRE DE LA SANTÉ,
LIBÉRATION, LE MONDE, UFC-QUE CHOISIR

novethic

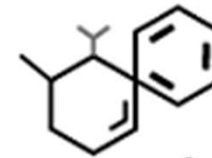
Que révèle l'étude de l'Anses ?



157 pesticides
et métabolites
analysés



1 molécule
en particulier
interpelle



R 471811

**le métabolite
du chlorothalonil,**

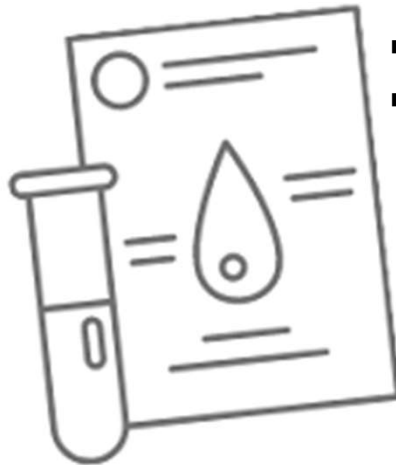
issu de la dégradation
dans l'environnement du
chlorothalonil, un
fongicide interdit en
France depuis 2020

Chlorothalonil

- Cancérogène probable
- Utilisé pendant 50 ans

Il est présent dans **1 prélèvement sur 2**

Il dépasse les seuils réglementaires
dans **1 prélèvement sur 3**



ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Eau potable : une vaste contamination découverte

Au moins 34 % de l'eau distribuée contiendrait trop de R 471811 une molécule issue d'un fongicide interdit depuis 2020 mais utilisé pendant 50 ans



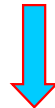
La ressource en eau douce est :

- ✓ **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

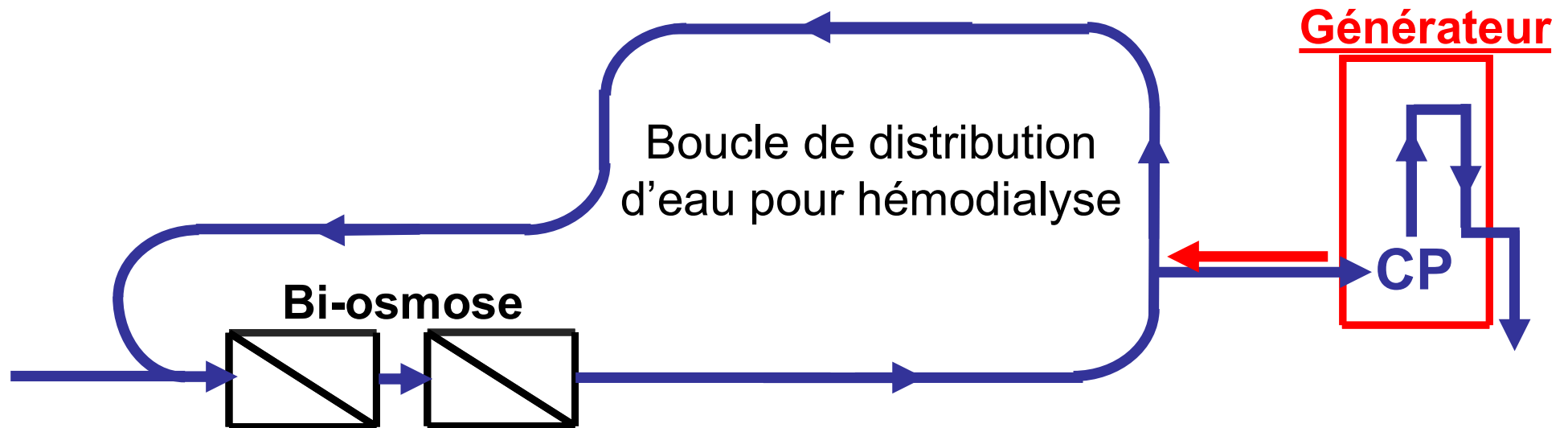
Désinfection intégrale

Osmoseur + Boucle + Raccords + Générateurs

Objectif : garantir en permanence une « eau ultrapure »

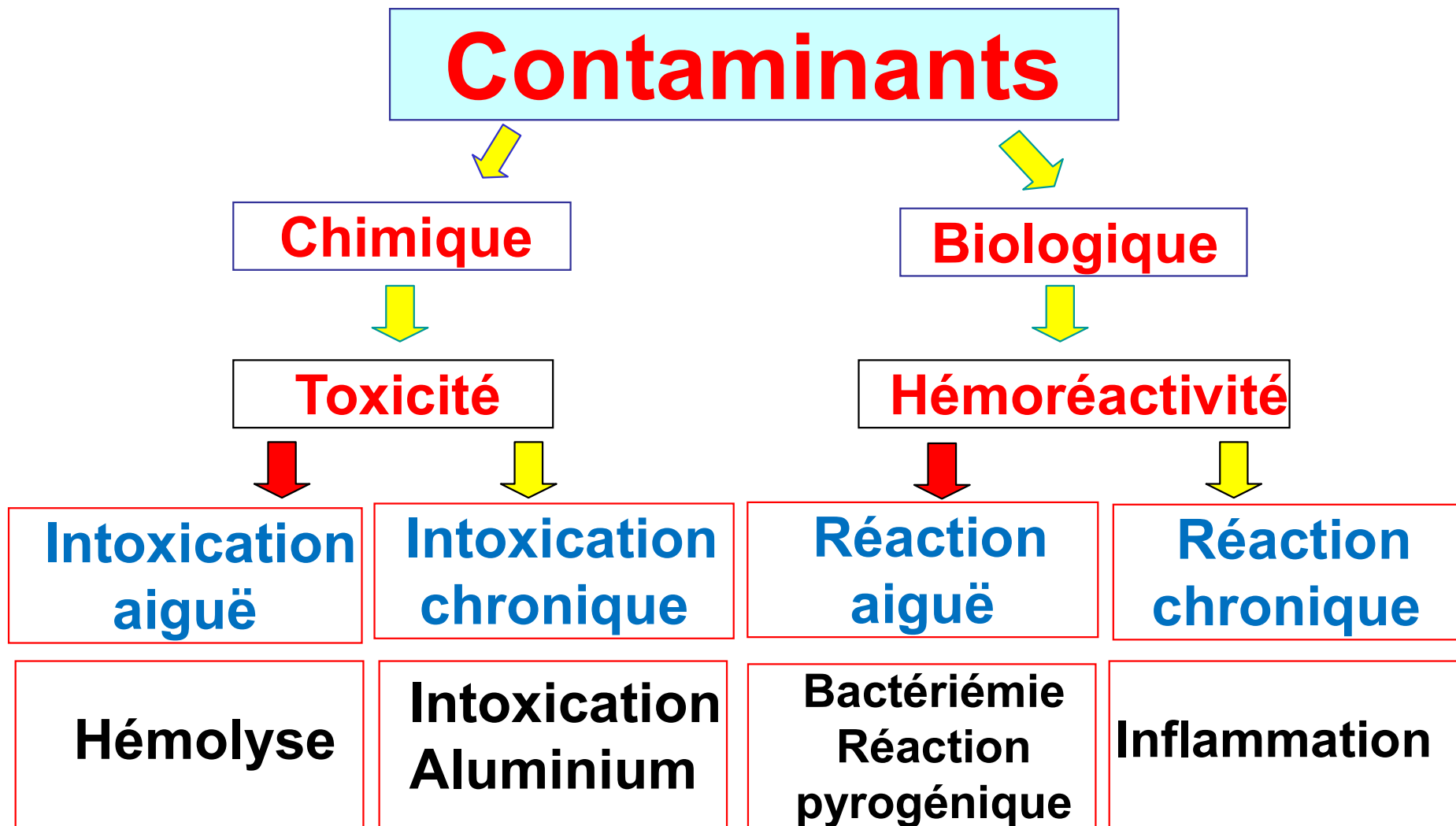
Désinfection intégrale

**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)

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

- 1993 – Portugal – Région de l'Alentejo region très ensoleillée > 4000 h/an
- Décembre 1992 à Février 1993
 - niveaux très bas des reservoirs d'eau
 - concentration importante de particules en suspension
- Utilisation de grandes quantités de sulfate aluminium comme agent flocculant
- Pas d'information des centres HD
- 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**



Exigences de qualité de l'eau potable

Références de qualité			
		Contrex	Vichy St Yorre
Calcium	(60 mg/L)	468 mg/L	90 mg/L
Sodium	200 mg/L	9.4 mg/L	1708 mg/L
Sulfate	250 mg/L	1121 mg/L	174 mg/L
Bicarbonate		372 mg/L	4368 mg/L
Aluminium	200 µg/L		
Fer	200 µg/L		

Référence de qualité

Valeur indicative du bon fonctionnement des installations de traitement d'eau

Limites de qualité	
Nitrates	50 mg/L
Mercure	1.0 µg/L
Pesticide	0.10 µg/l
Total pesticides	0.50 µg/L
Plomb	10 µg/L
Fluor	1.50 mg/L
Microcystines	1 µg/L

Limite de qualité

Valeur qui ne doit pas être dépassée pour un composé qui peut induire des risques pour la santé

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



52 décès / 131 patients par atteinte hépatique
aigüe de février à décembre 1996

Cyanobactérie



Microcystine

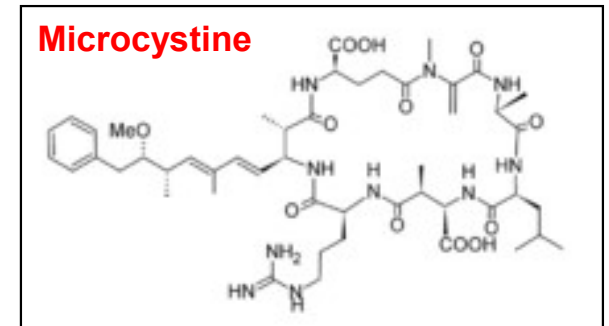


Eau hémodialyse



Sérum

Toxicité hépatique aigüe



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

Traitement eau

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

2001 - Brésil

Cyanobactéries et microcystine recherchées dans eau potable

Critères de qualité chimique Eau PPI / Eau HD

Eau PPI – Pharmacopée Eur 2023: 13 paramètres

Eau HD – Pharmacopée Eur 2023 : 16 paramètres

Eau HD – Norme NF EN ISO 23500 - 2022 : 22 paramètres

Critères de qualité microbiologique Eau PPI / Eau HD

Contaminations microbiologiques maximales			
	Eau PPI Ph Eur 2023	Eau HD Ph Eur 2023	Eau HD ISO 23500 : 2022
Bactéries	0,1 UFC / mL	10² UFC / mL	100 UFC / mL
Endotoxines	0,25 UI / mL	0,25 UI/ mL	0,25 UI / mL

Moyens de contrôle de la qualité de l'eau pour hémodialyse

- ✓ 16 paramètres physico-chimiques : Na, Ca, Mg, K, Cl, F, Al, Zn, Pb, Hg, NH₄, NO₃, ...
- ✓ 2 paramètres microbiologiques : micro-organismes, endotoxines



Contaminants biologiques détectés dans l'eau HD et le dialysat

- micro-organismes cultivables
- endotoxines

Contaminants biologiques non détectés

- micro-organismes viables mais non cultivables
- biofilm

- fragments d'endotoxines
- exotoxines
- peptidoglycanes
- ADN bactériens
- etc ... peuvent traverser la membrane de dialyse et induire une inflammation

Dialysat ultrapur
=

Dialysat ultrafiltré

Seuil de coupure
1000 à 100 000 Daltons

Dialysis water and fluid purity : more than endotoxin

G.Glorieux, N.Neiryck, N.Veys, R.Vanholder - NDT (2012) 27:4010-4021

Assistance publique – Hôpitaux de Marseille

Centre hémodialyse A **Groupe de malades G 1**

- Date ouverture : 1977
- Nombre de postes : 32
- Dialyseurs et concentrés
- Production eau HD : osmose inverse (simple)
- Conservation eau HD produite : azote
- Circuits de distribution eau HD: INOX 316 L
- Désinfection circuits de distribution eau HD :
vapeur produite à partir d'eau distillée
- Fréquence des désinfections : quotidienne

Centre hémodialyse B **Groupe de malades G 2**

- Date ouverture : 1975
- Nombre de postes : 30
- Dialyseurs et concentrés
- Production eau HD : osmose inverse (simple)
- Conservation eau HD produite : air libre
- Circuits de distribution eau HD: PVC
- Désinfection circuits de distribution eau HD :
chimique (chlore)
- Fréquence des désinfections :
fonction des résultats bactériologiques

Le syndrome du Canal Carpien est une pathologie iatrogène inflammatoire

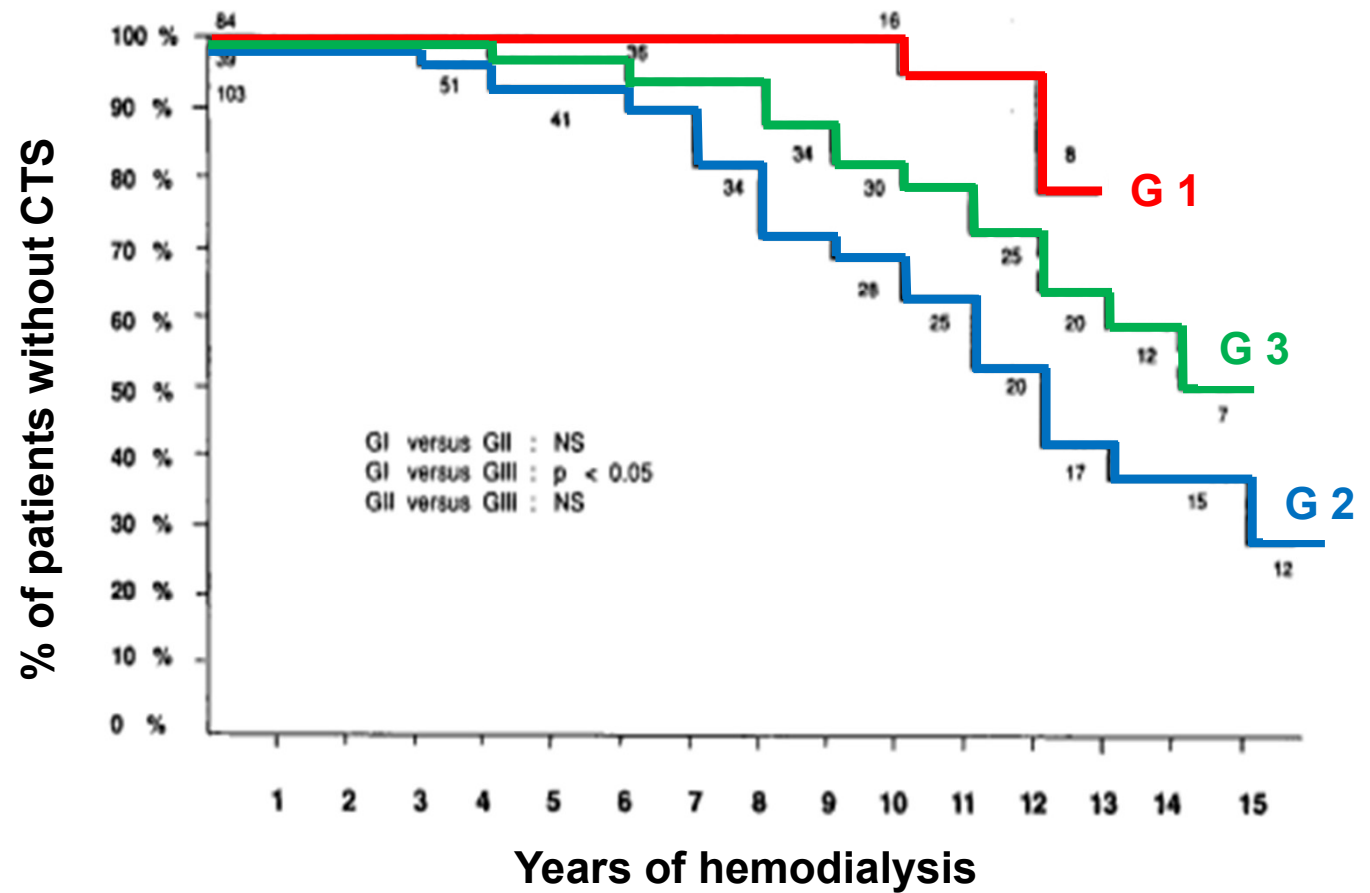
Origine : les endotoxines bactériennes provoquent la sécrétion de médiateurs de l'inflammation : Interleukines, TNF α ...

Amylose par accumulation de β 2 microglobuline



Photos Pr Bernard CANAUD

Fig. 2 - Actuarial occurrence of CTS expressed as the percentage of patients without CTS. The occurrence of CTS is significantly lower in group I (G1) than in group III (G III).



Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome

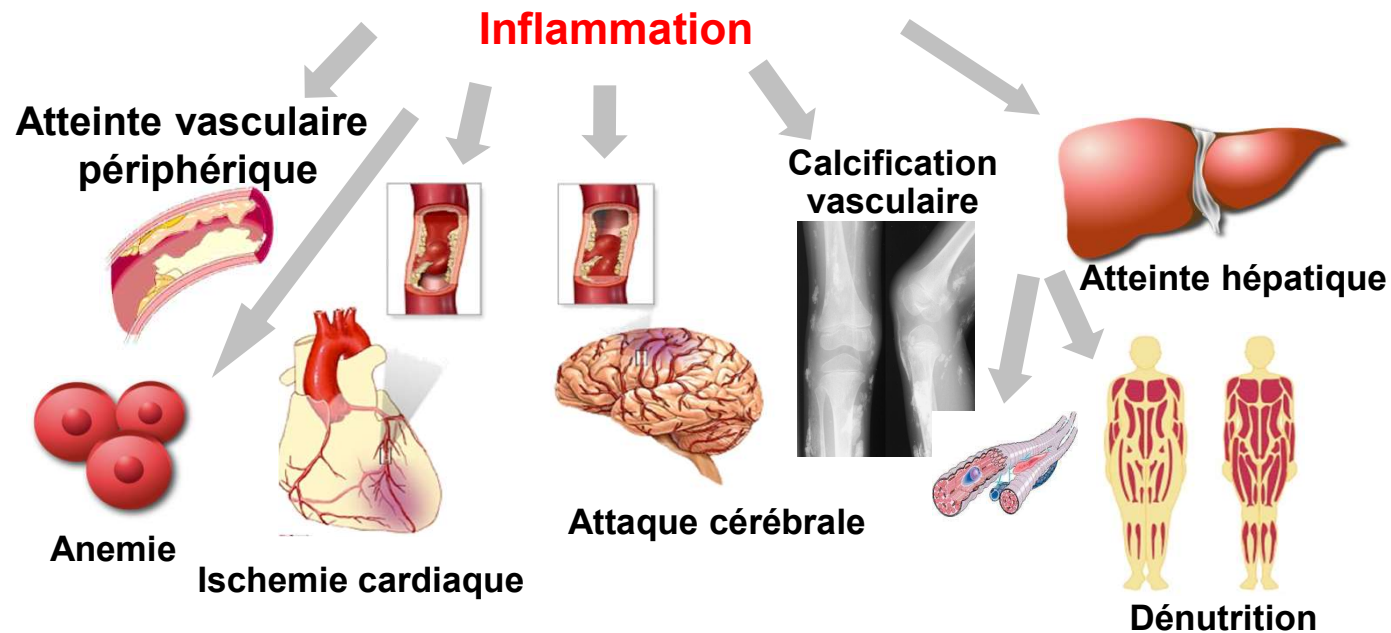
Baz et al. Inter Journal of Artificial Organs /Vol.14 /n°.11.1991/ pp.681-685

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

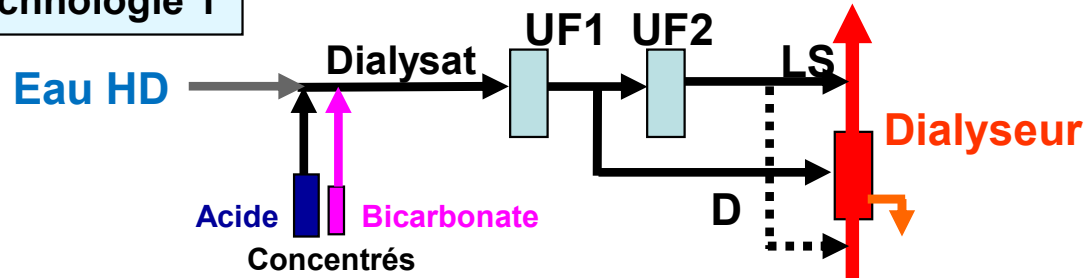
Impacts d'une micro-inflammation chronique chez les patients hémodialysés



Comment prévenir la présence de métabolites microbiens dans l'eau HD ?

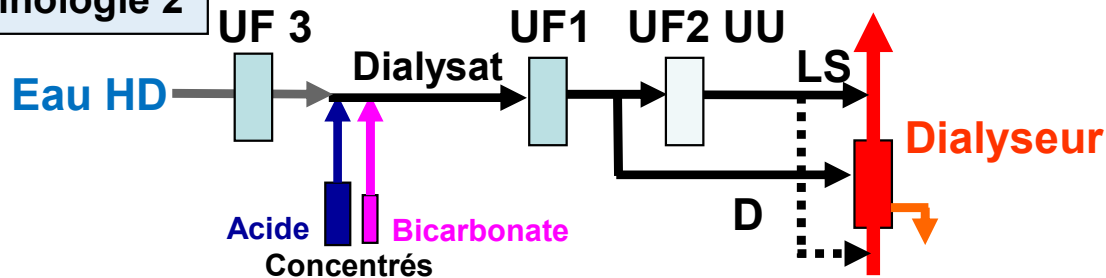
- ✓ Nombre d'ultrafiltres : 1 à 3 ultrafiltres suivant les générateurs
- ✓ Fréquence de désinfection

Technologie 1



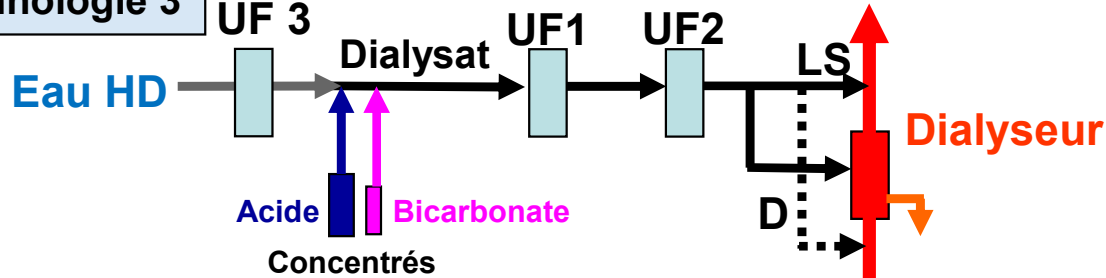
Liquide substitution : ultrafiltré 2 fois
 Dialysat ultrafiltré : 1 fois
 Eau non ultrafiltrée

Technologie 2



Liquide substitution : ultrafiltré 2 fois
 Dialysat ultrafiltré : 1 fois
 Eau ultrafiltrée

Technologie 3



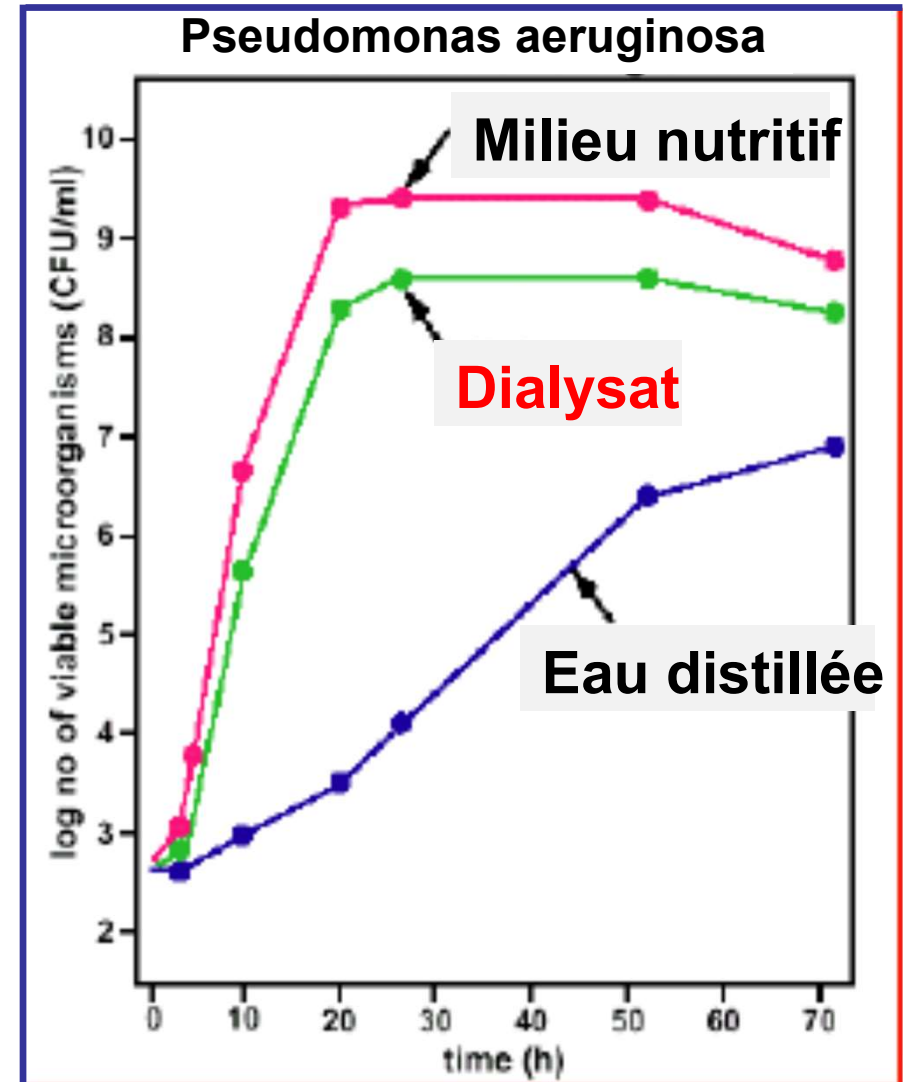
Liq substitution : ultrafiltré 2 fois
 Dialysat ultrafiltré : 2 fois
 Eau ultrafiltrée

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

Bactérie Gram négatif

- **Pseudomonas aeruginosa**
- 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

Eau pour hémodialyse		
	Bactéries	Endotoxines
ISO 23500 - 2022	< 100 UFC / mL	< 0.25 UI / mL
Pharm Eur - 2023	< 100 UFC / mL	< 0.25 UI / mL
FRANCE - 2007	< 100 UFC / mL	< 0.25 UI / mL
JAPON - 2009	< 100 UFC / mL	< 0.05 UI / mL

Dialysat standard		
	Bactéries	Endotoxines
ISO 23500 - 2022	< 100 UFC / mL	< 0.5 UI / mL
Pharm Eur – 2023	< 100 UFC / mL	< 0.25 UI / mL
FRANCE - 2007	< 100 UFC / mL	< 0.25 UI / mL
JAPON - 2009	< 100 UFC / mL	< 0.05 UI / mL

Dialysat ultrapur		
	Bactéries	Endotoxines
ISO 23500 - 2022	< 0.1 UFC / mL	< 0.03 UI / mL
Pharm Eur – 2023		
FRANCE - 2007	< 0.1 UFC / mL	< 0.25 UI / mL
JAPON - 2009	< 0.1 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**

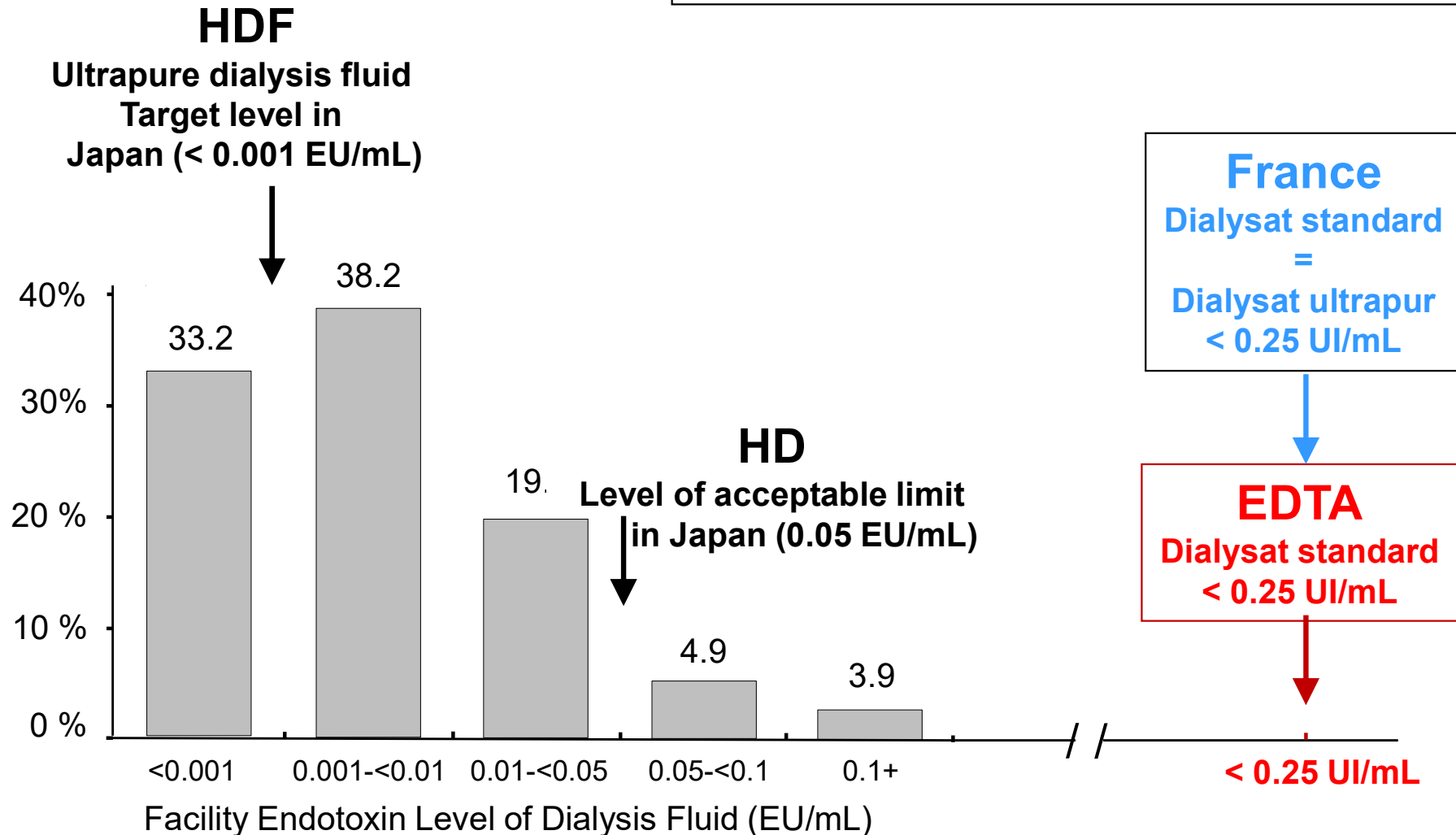
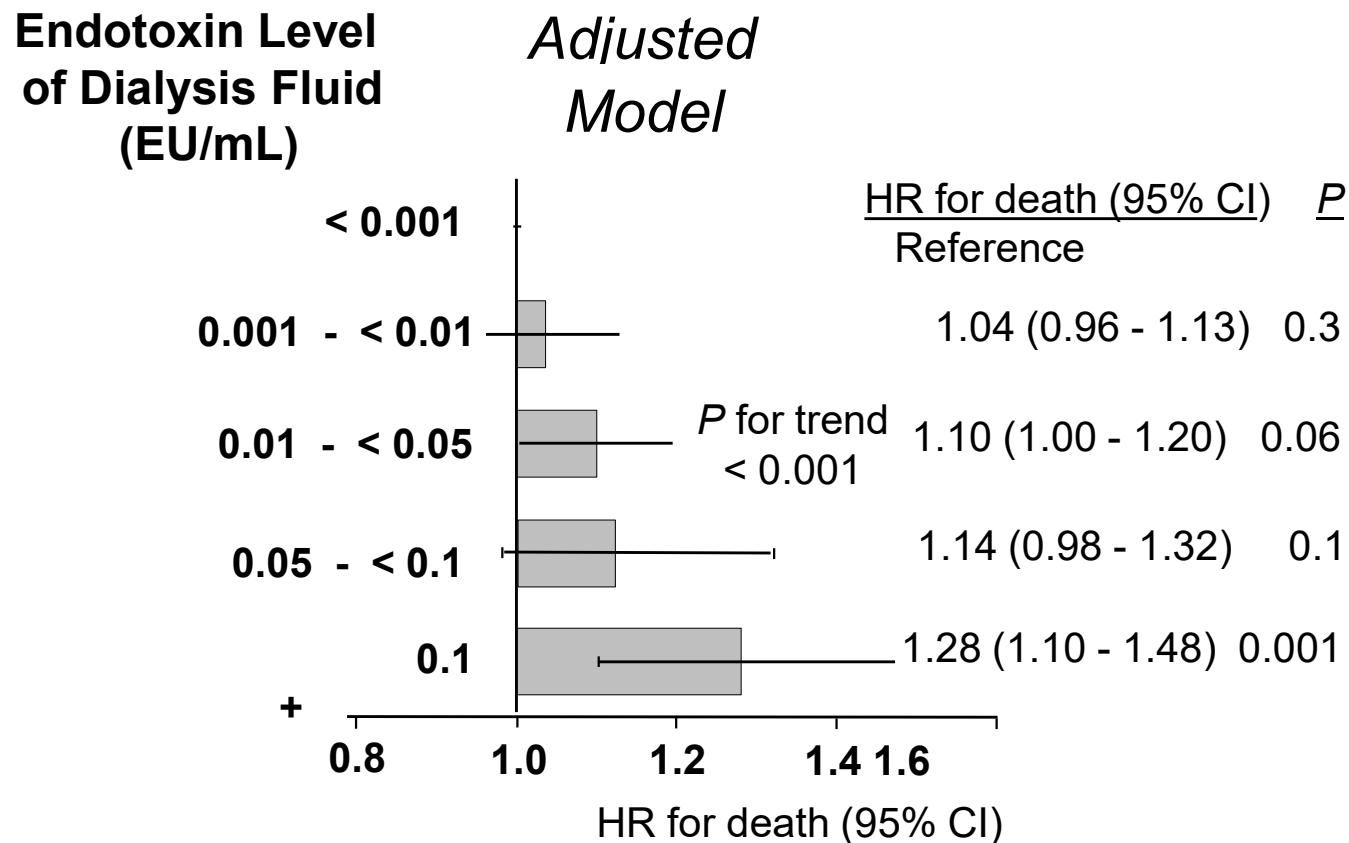


Figure 2. Distribution of facility dialysis fluid endotoxin levels.
Data relate to in-center hemodialysis patients in Japan.

Relation entre risque de mortalité et taux d'endotoxines

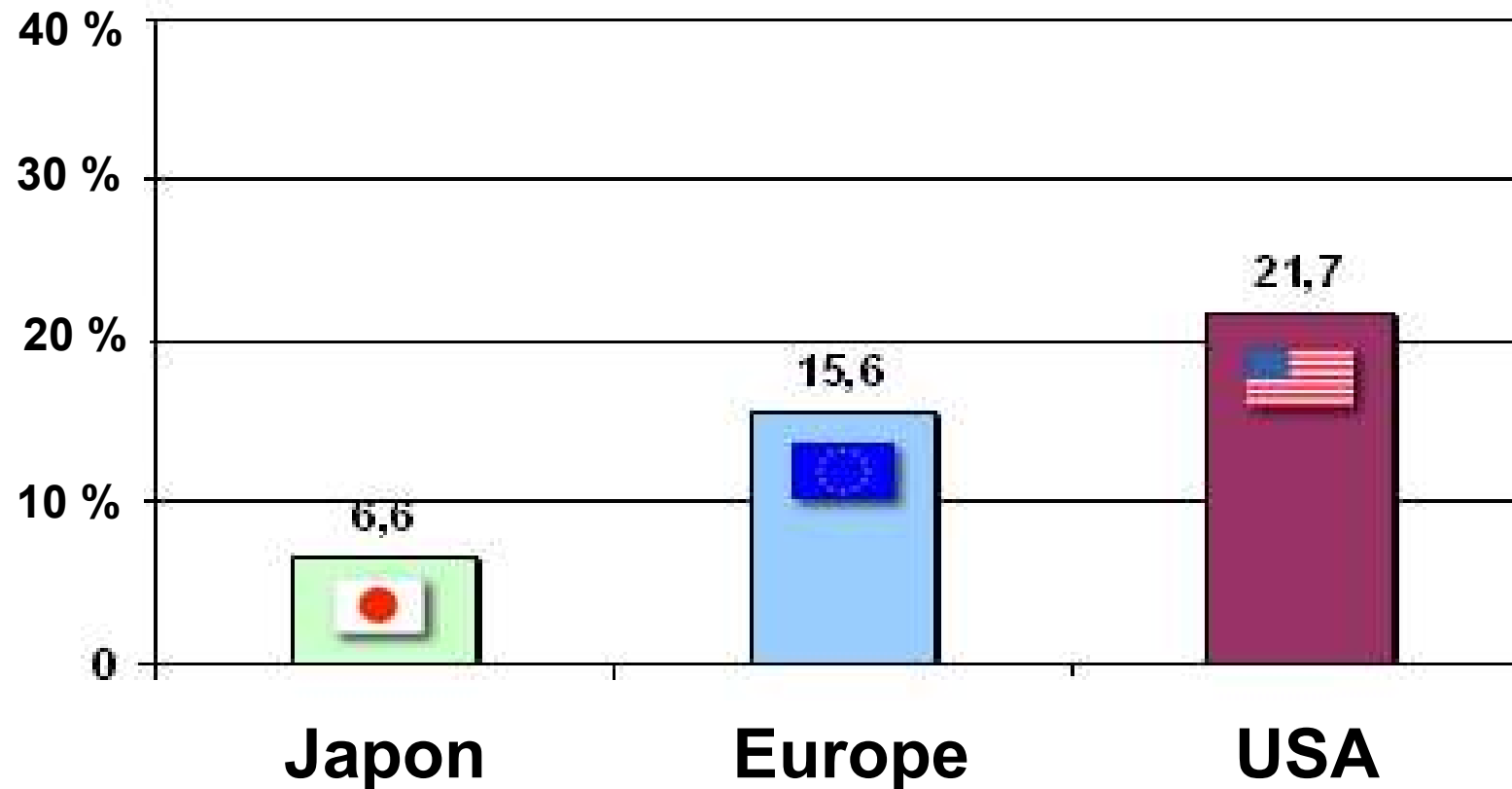


Risques de mortalité et taux d'endotoxines

< 0.001	0%
0.001 to < 0.01	4%
0.01 to < 0.05	10%
0.05 to < 0.1	14%
0.1 and >	28%

« 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

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

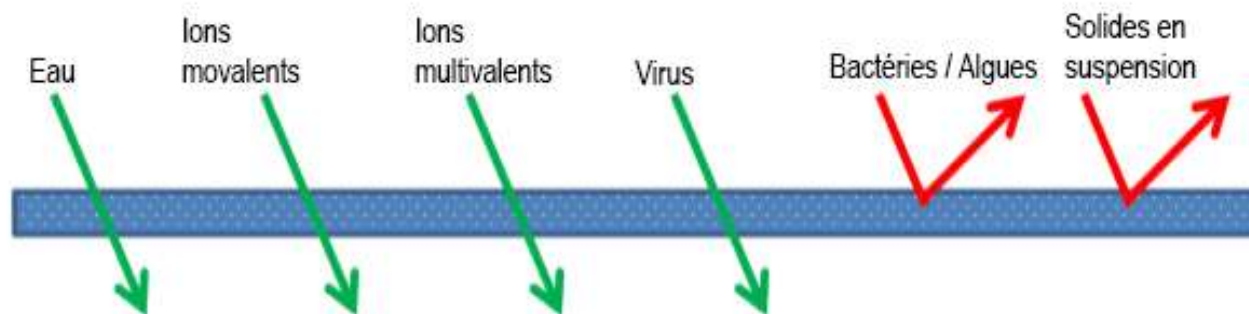
**6 – Les procédés de traitement
et de distribution d'eau HD**

7 – Les procédés de désinfection

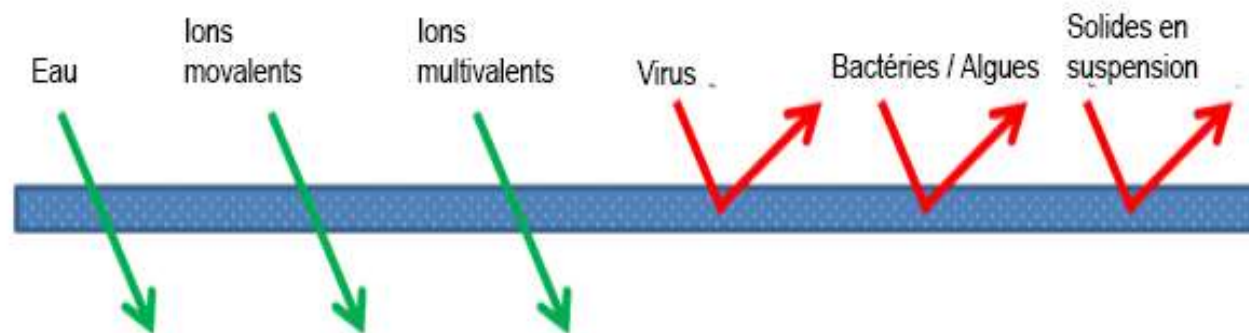
8 – Les contrôles – La surveillance – La réglementation

9 – Conclusions

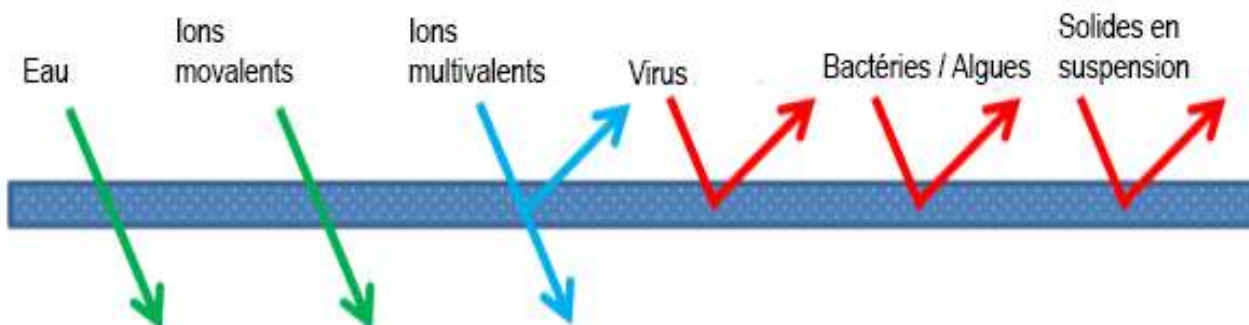
Micro filtration MF
10 μ m – 0,1 μ m (100nm)



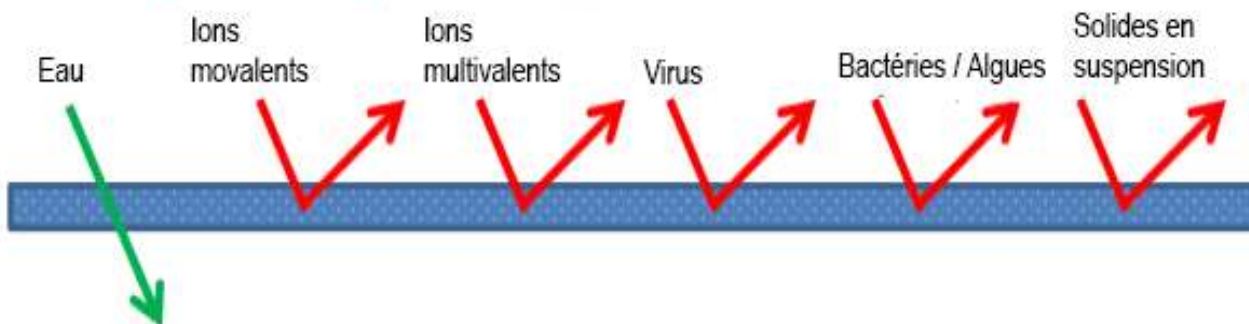
Ultra filtration UF
0,1 μ m – 0,01 μ m (10nm)



Nano filtration NF
10nm – 1nm



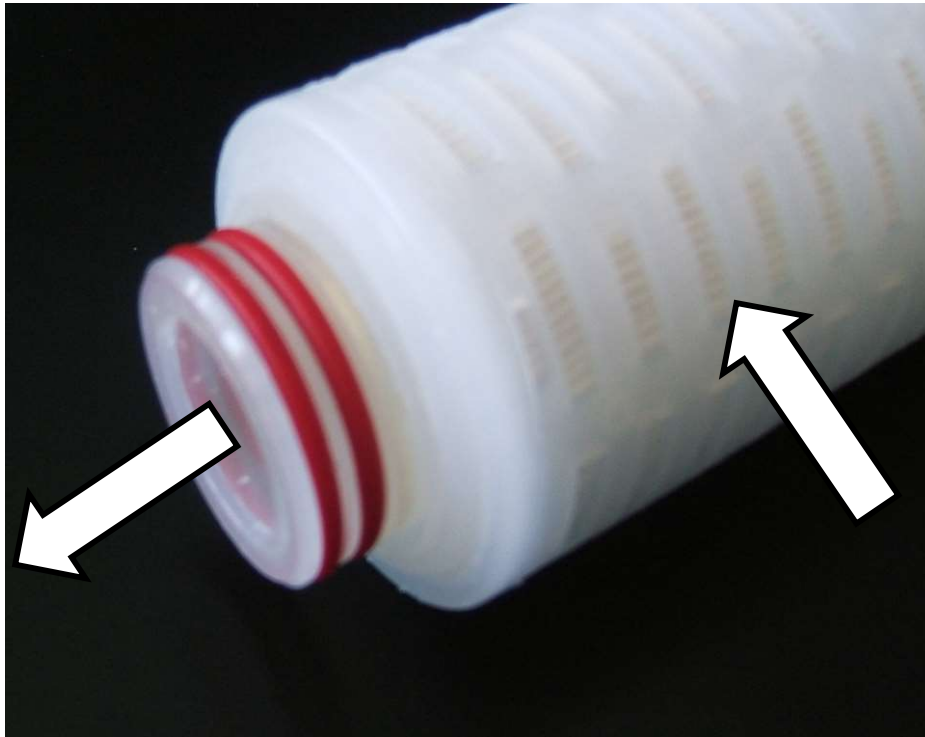
Hyper filtration
Osmose inverse
RO < 1nm



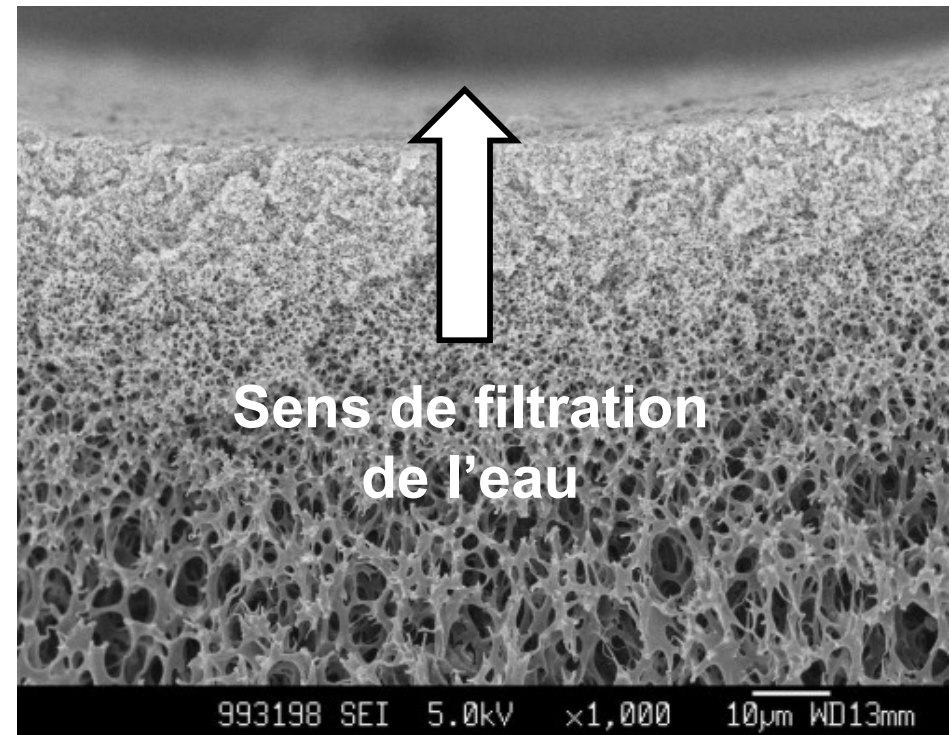
6 – Les procédés de traitement d'eau

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**

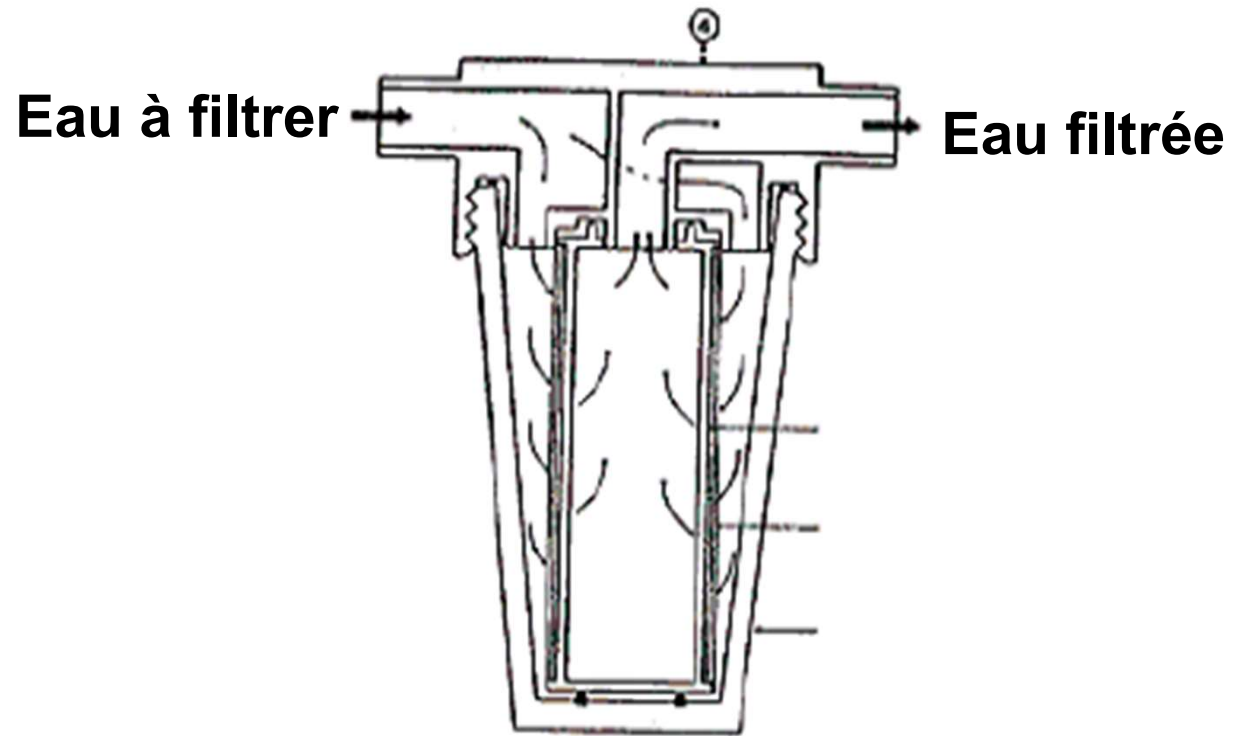


**Coupe d'une membrane filtrante
en profondeur**

Cartouche de filtre plissé contenue dans un carter



Carter de filtre

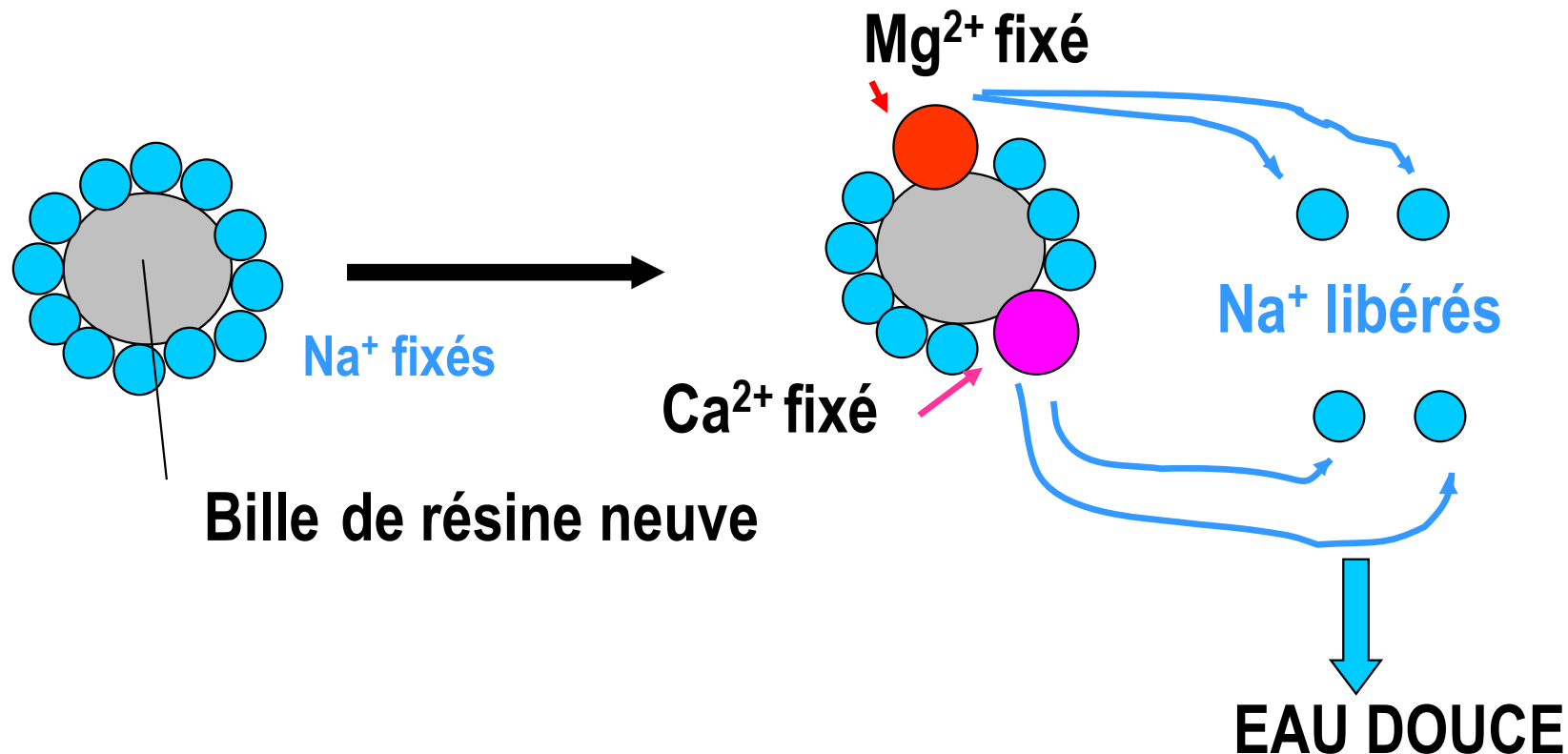


Manomètre en amont du filtre pour mesurer la perte de charge et évaluer son degré de colmatage

6 – Les procédés de traitement d'eau

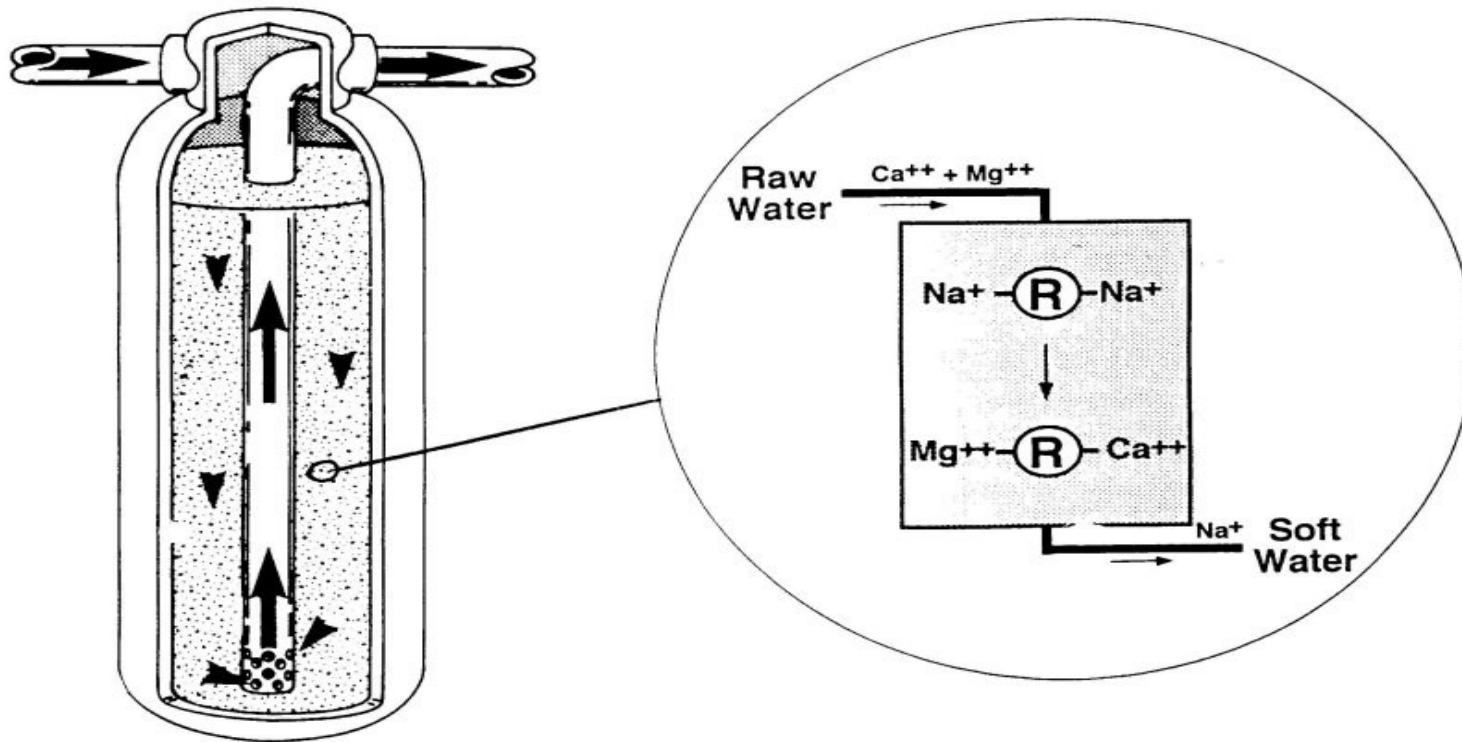
6.2 : Adoucissement

- Elimination 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

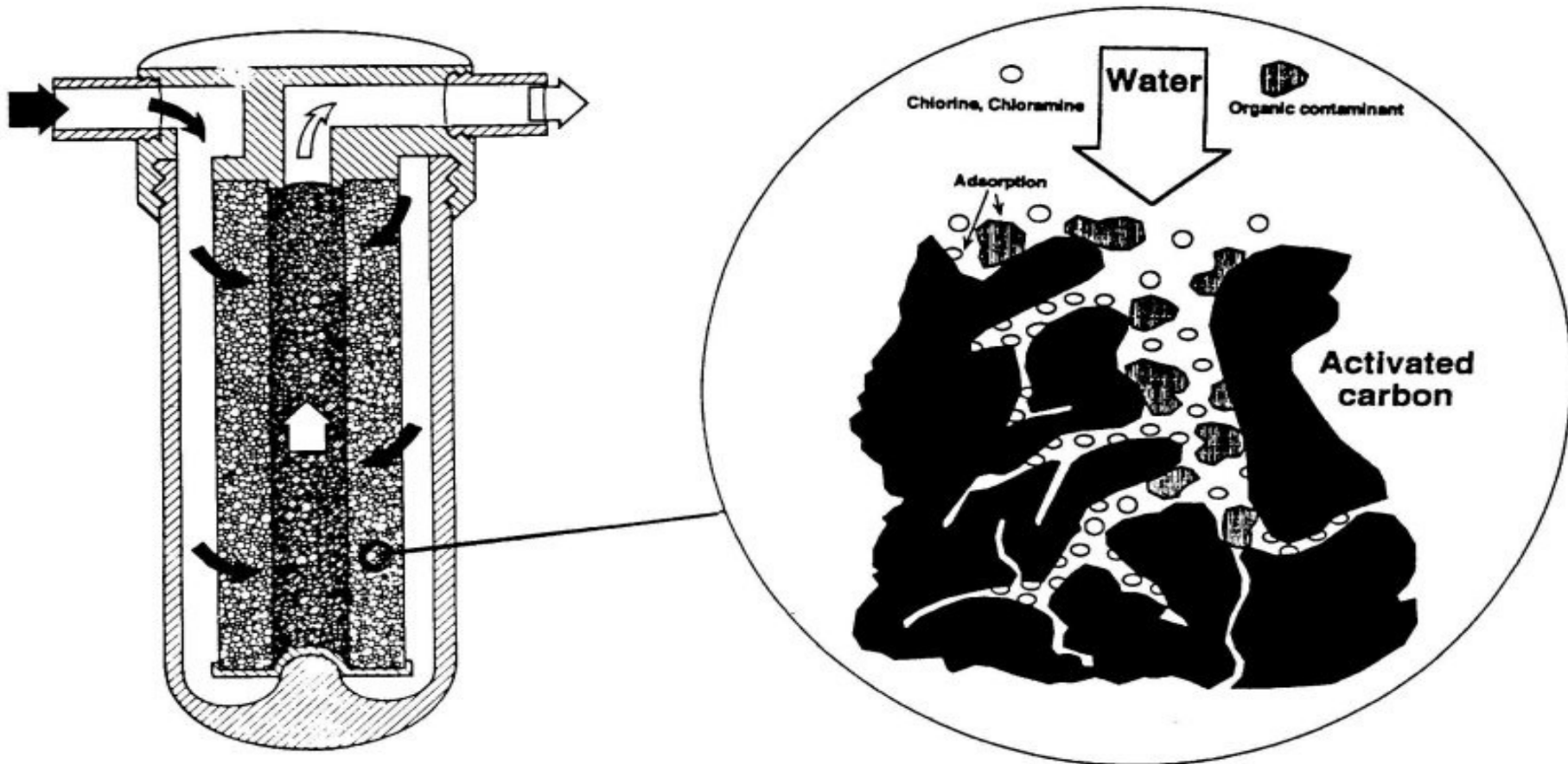


Echange des ions Calcium et Magnésium contre des ions sodium



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

Osmose

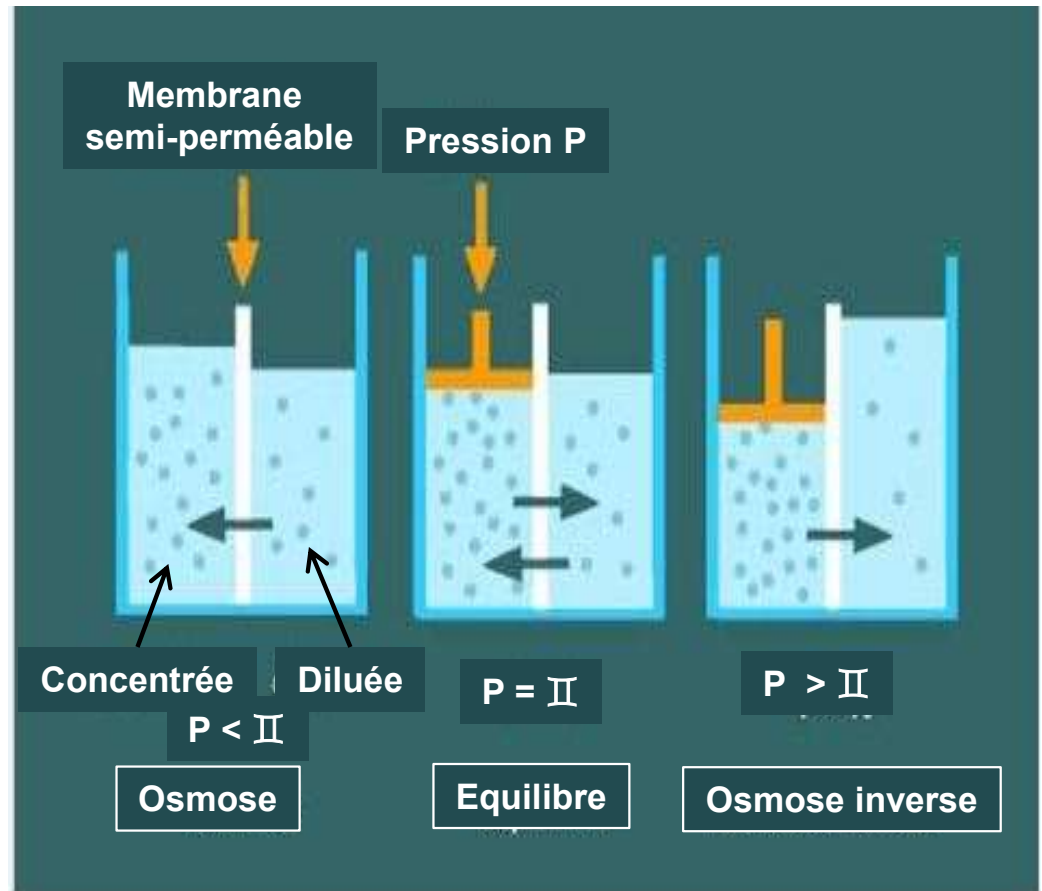
Transfert de solvant (eau) au travers d'une membrane semi-perméable (perméable à l'eau) sous l'effet d'un gradient de concentration.

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 Π), de l'eau pure est obtenue par osmose inverse.



6 – Les procédés de traitement d'eau

Efficacité de la purification par osmose inverse

Osmose inverse : technique membranaire de filtration et d'exclusion ionique

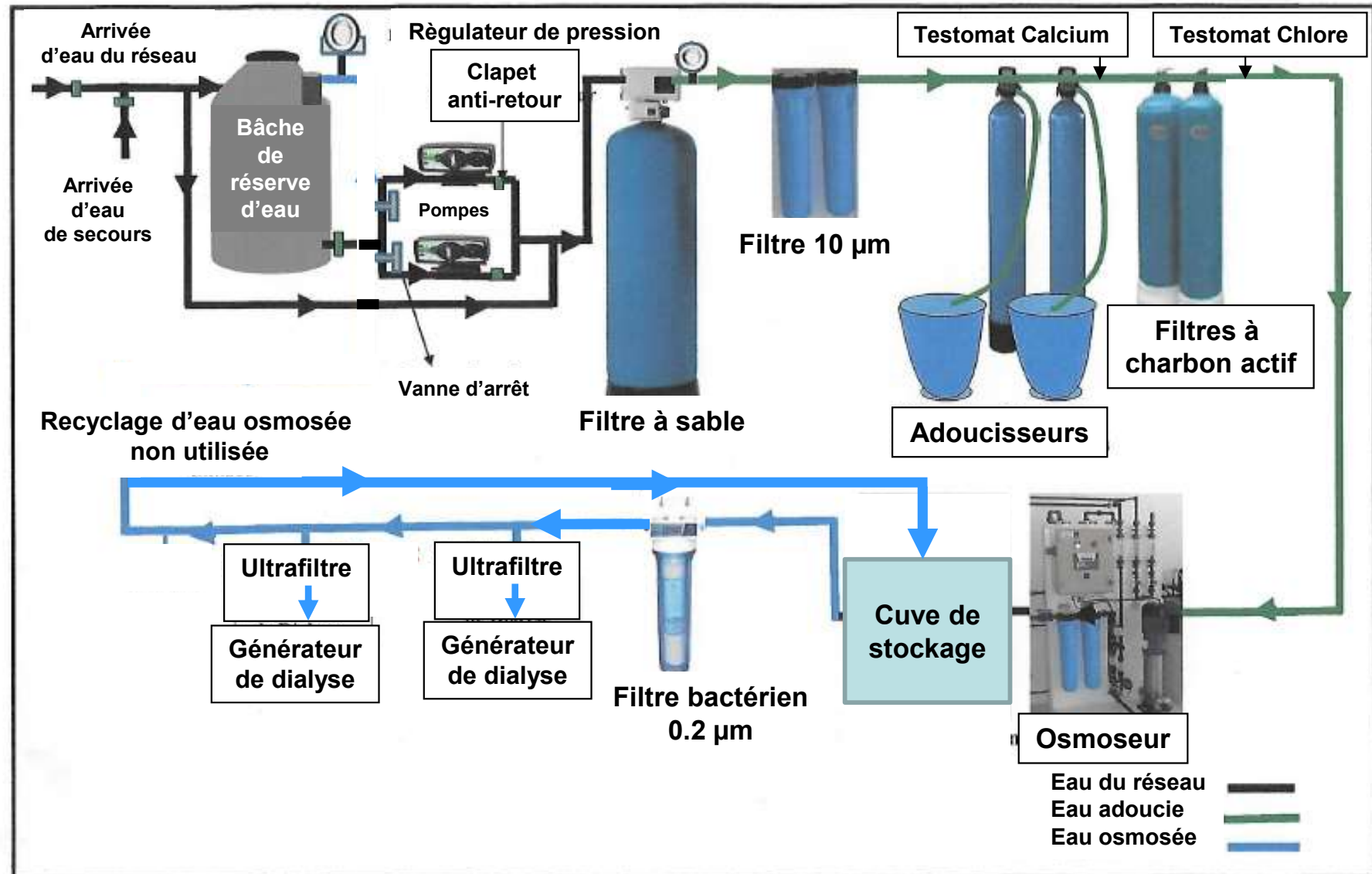
Avantages

- ✓ **Élimine la quasi totalité des ions :**
 - 95% ions monovalents (Sodium Na^+)
 - 97% ions divalents (Calcium Ca^{2+})
 - 99% ions trivalents (Aluminium Al^{3+})
 - ✓ **Produit une eau stérile et apyrogène**
 - élimine les micro-organismes (bactéries, virus) et les endotoxines
- 2017 - Technique de production de l'eau PPI par la Pharmacopée européenne
- **La filtration tangentielle prévient le colmatage de la membrane**

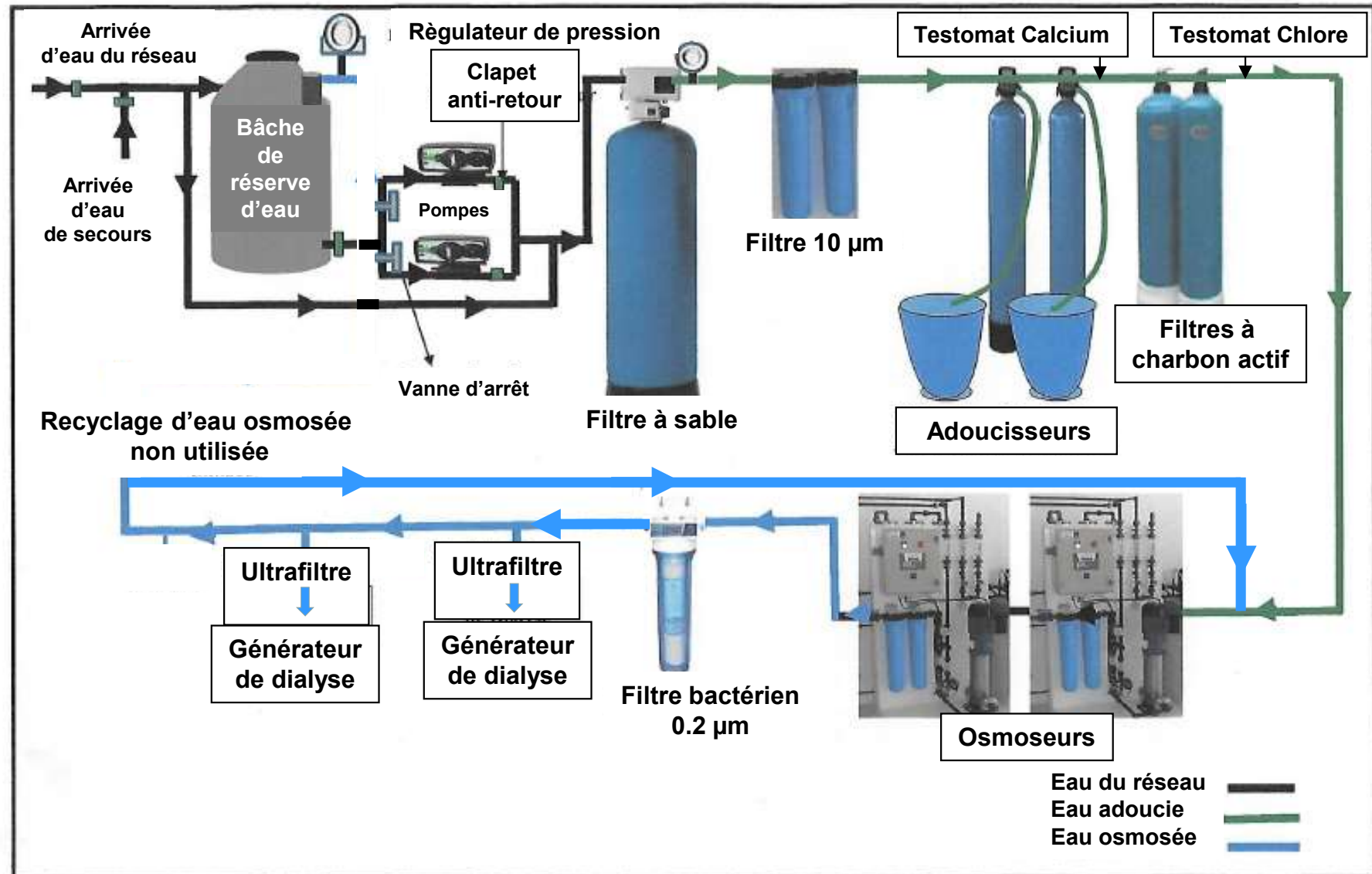
Inconvénients

- **Nécessite un système de prétraitement**
- **Technique consommatrice d'eau (30 – 40 %)**

Exemple d'un schéma standard de traitement d'eau

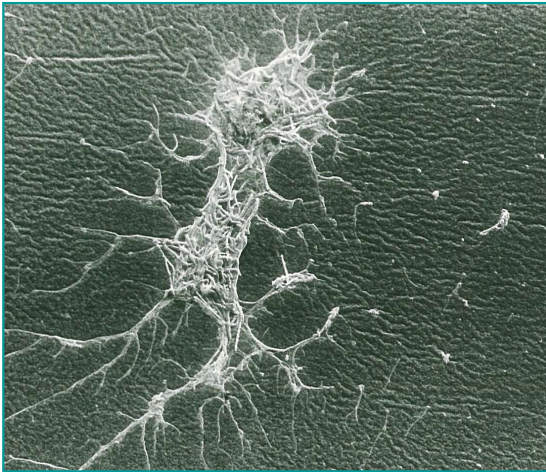


Exemple d'un schéma standard de traitement d'eau

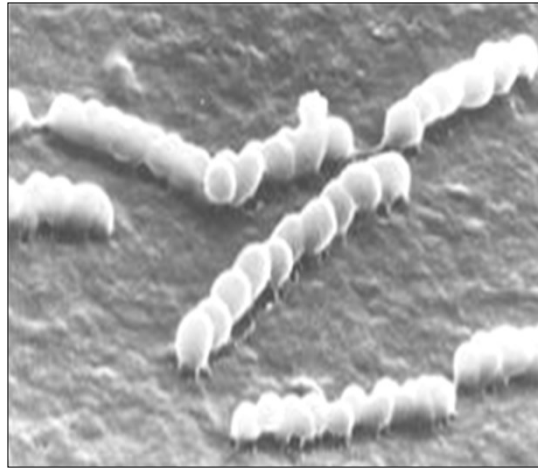


Développement d'un biofilm : 5 étapes

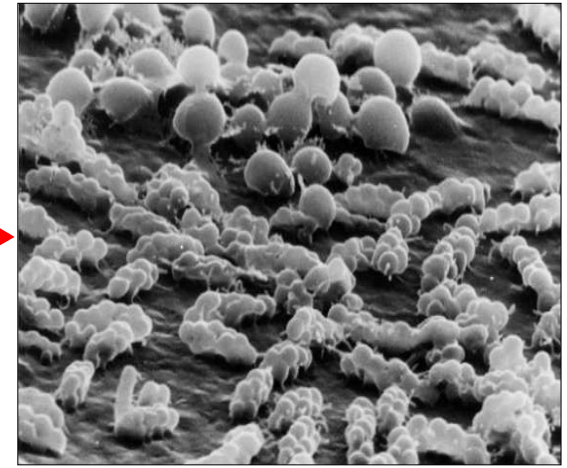
1 - Fixation



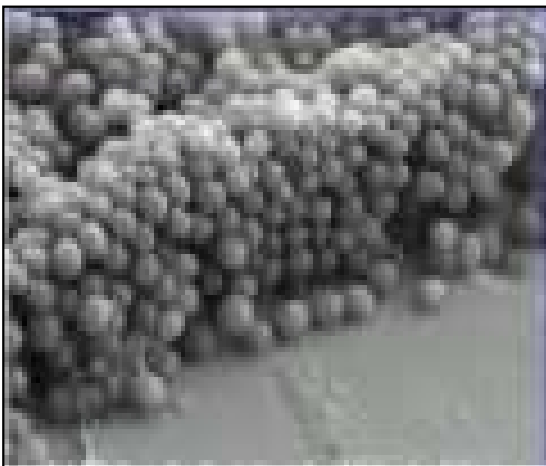
2 - Multiplication



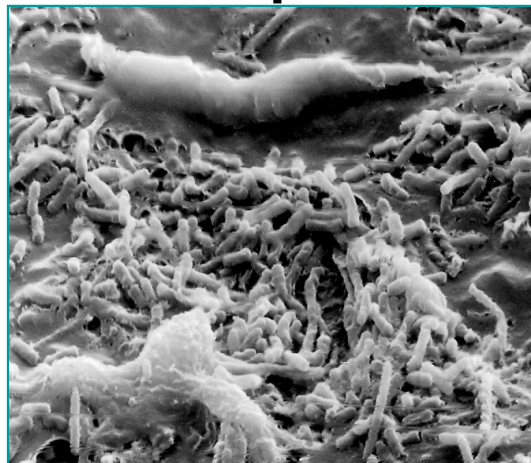
3 – Sécrétion d'un glycocalyx



4 – Structuration



5 – Fragmentation et dispersion

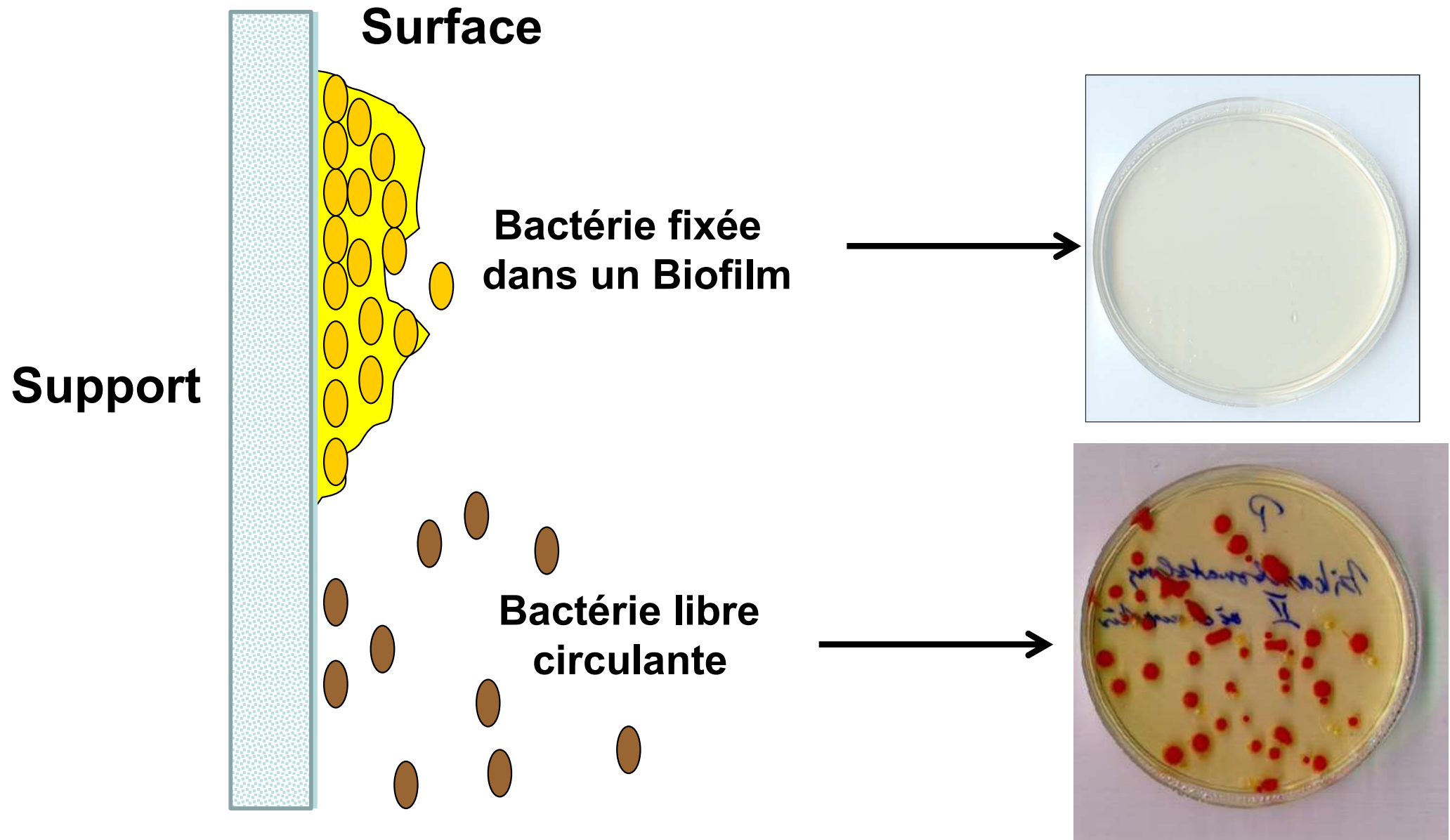


- Le glycocalyx constitue une forte protection.

- 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

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

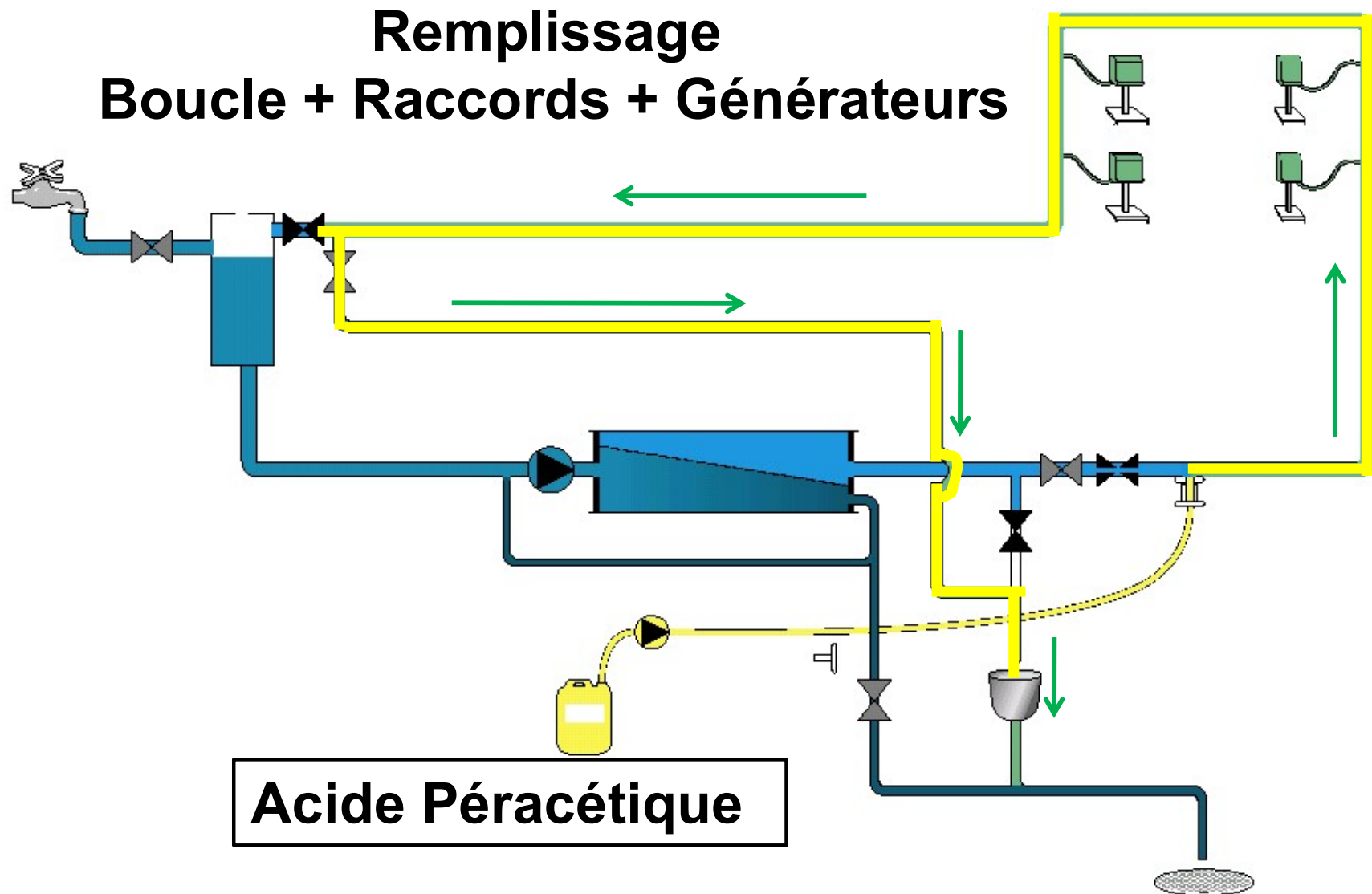
- Avantages

- * 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



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 - 2020

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**

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

$T = t$ °C

$Z = 10$ °C

Δt = Temps en seconde

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

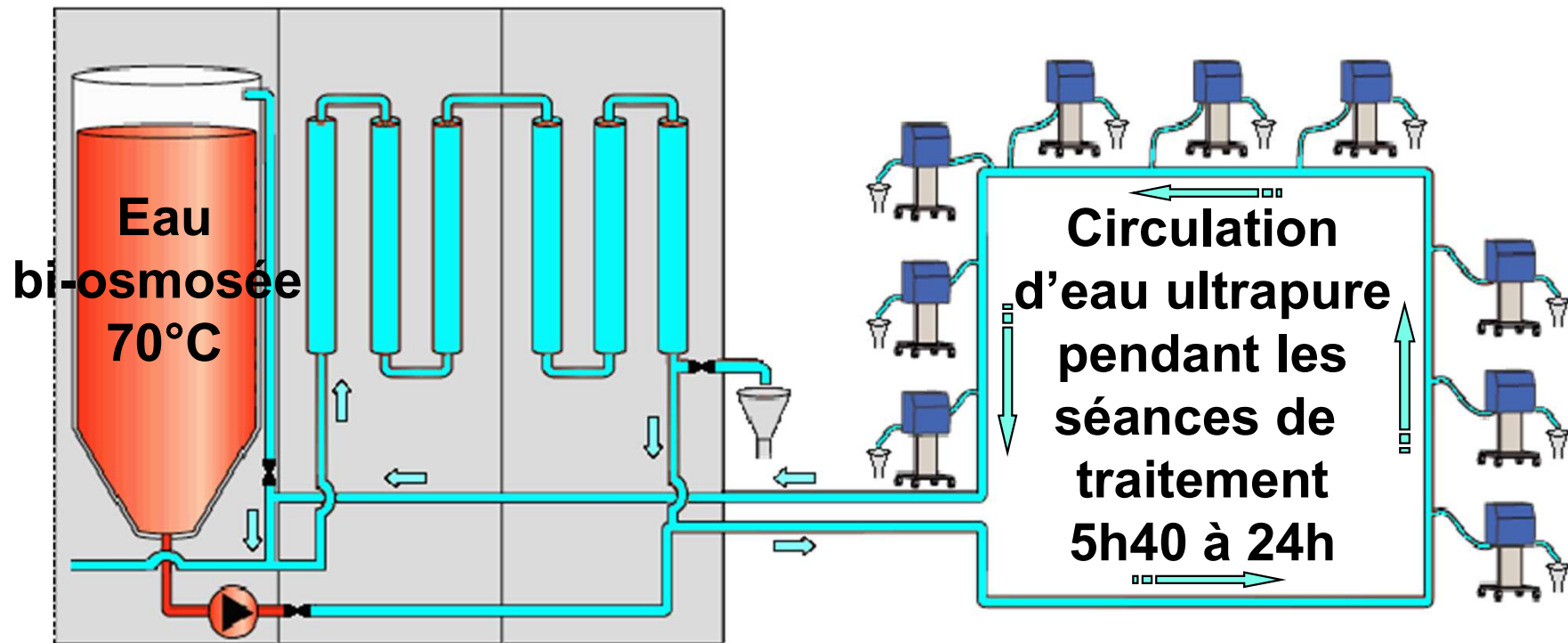
Désinfection

**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

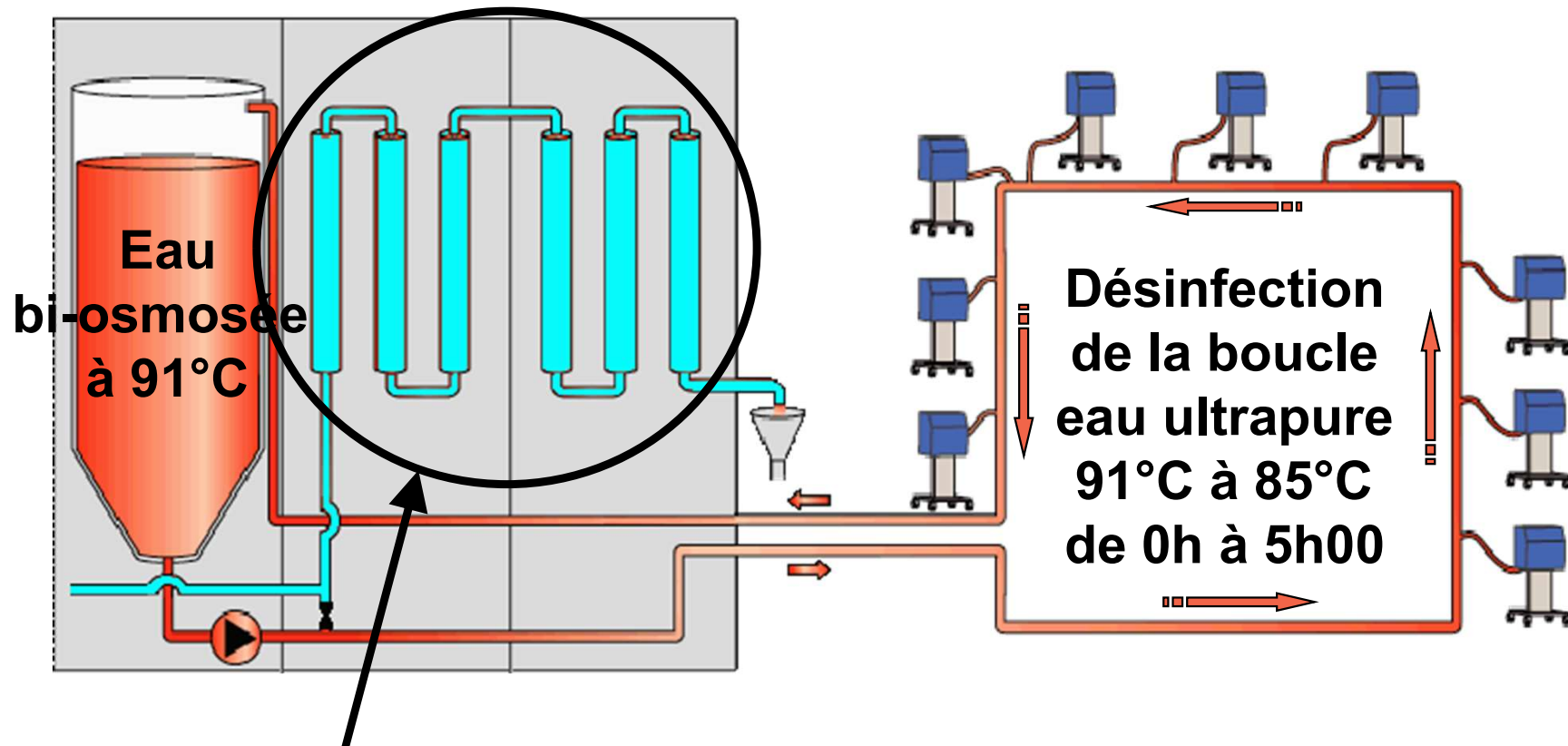
Phase 1 - Distribution opérationnelle pendant 18h 20



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

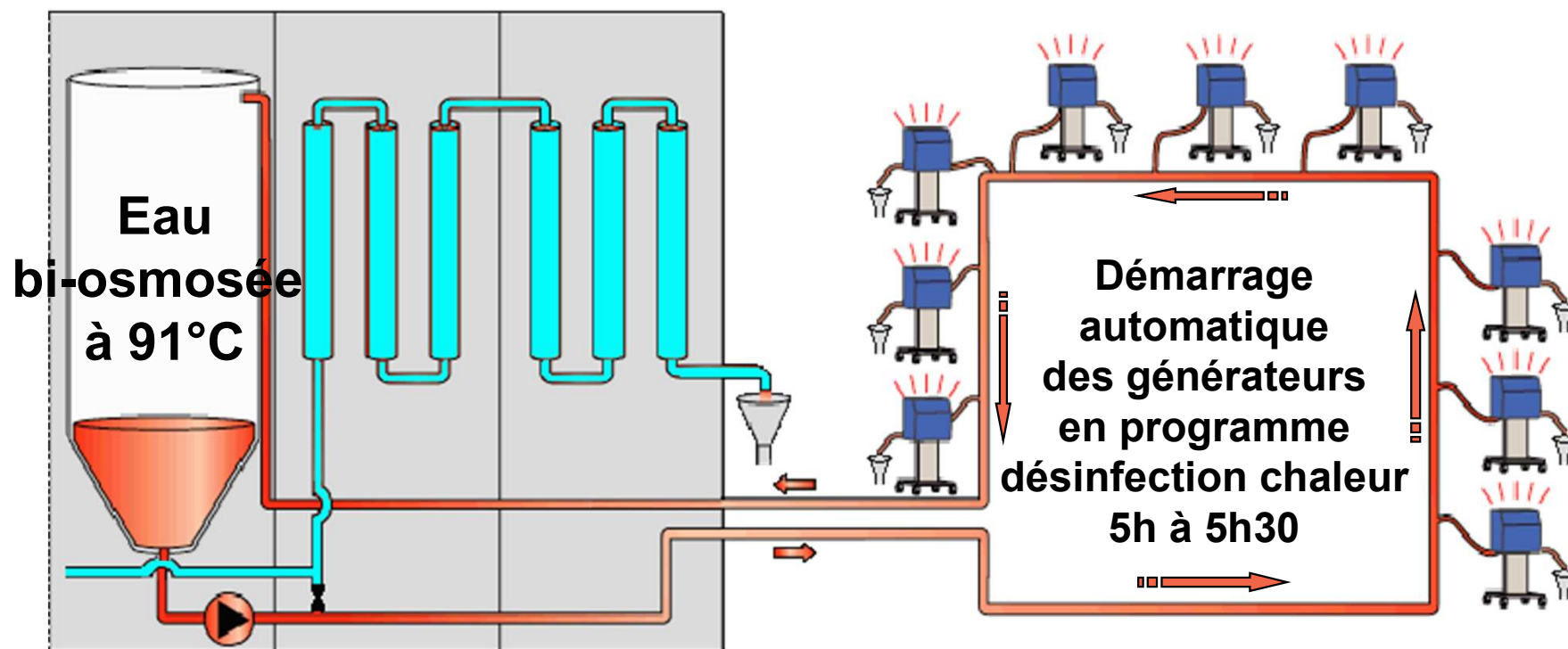


« Flush » des membranes de l'osmoseur
10 min toutes les 2 heures

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

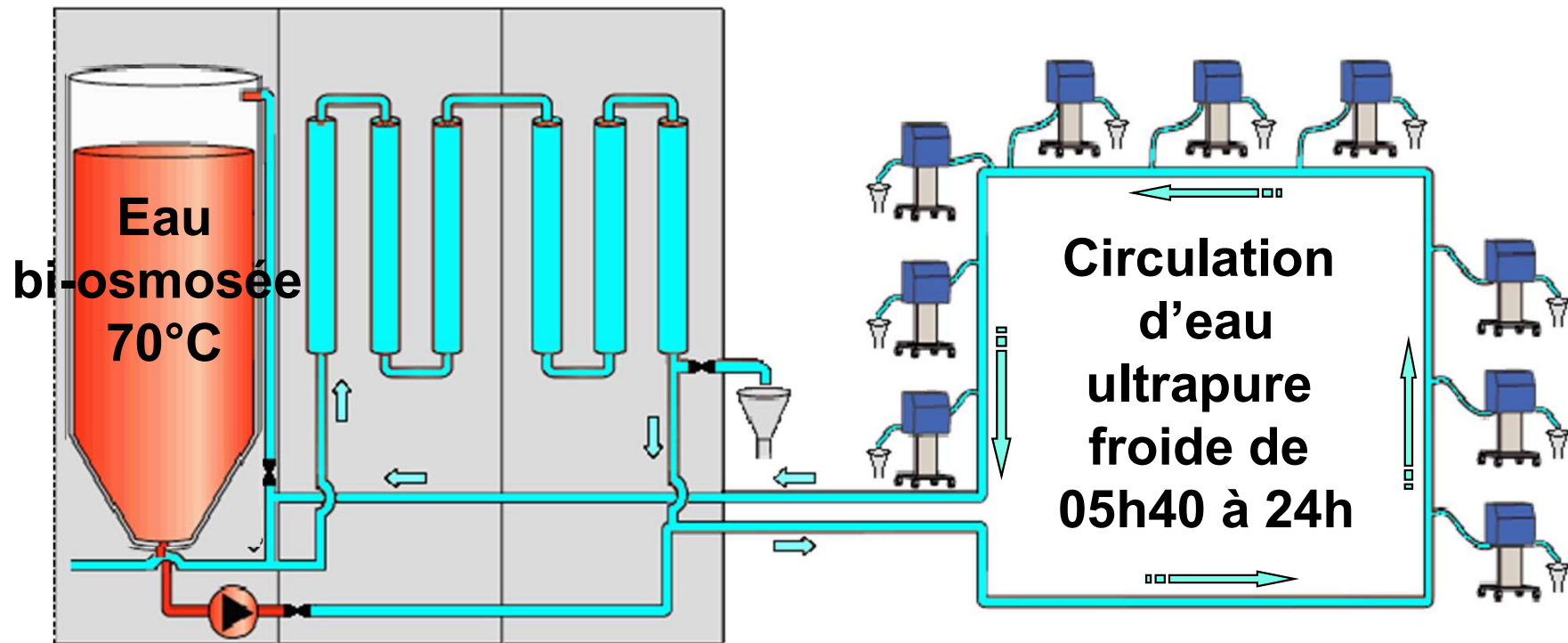
Programme de désinfection thermique journalier

Phase 3 - Désinfection intégrale pendant 30 min



Programme de désinfection thermique journalier

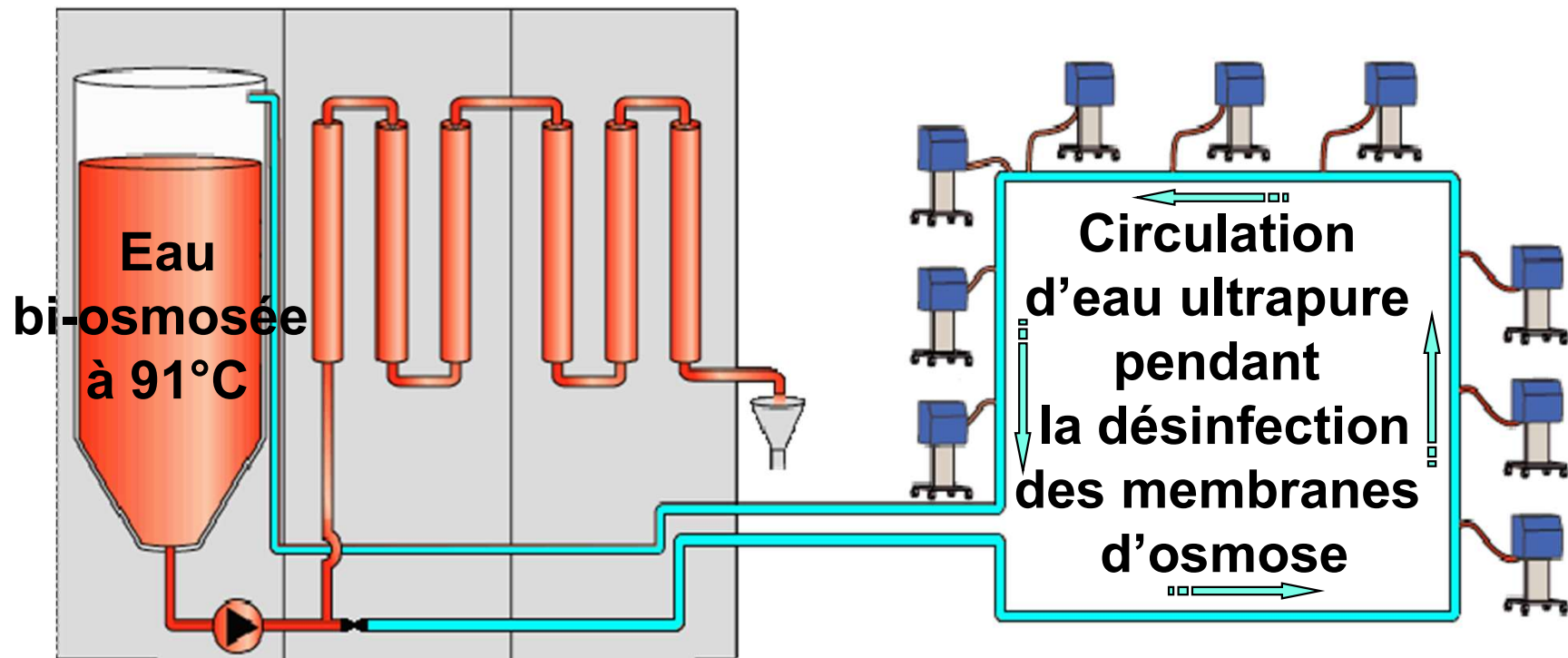
Phase 4 - Retour à la phase de distribution opérationnelle avec remplissage de la cuve



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

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



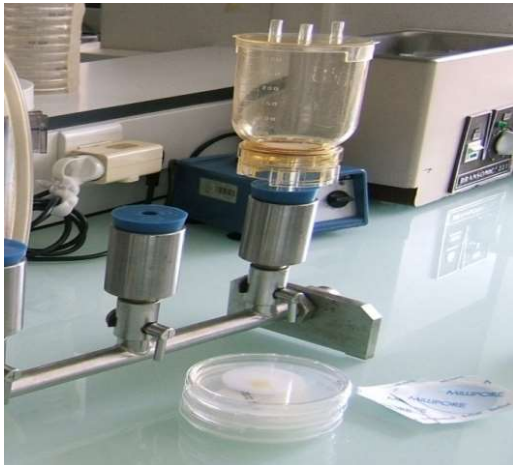
Les précautions de prélèvement en HDF

**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 - 2022	TGEA ou R2A	17 – 23 °C	7 jours
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

Jours

1

2

3

4

5

6

7

TGEA

Milieu pauvre
17 - 23°C



R2A

Milieu pauvre
17 - 23°C



TSA

Milieu riche
35 - 37°C



BA

Milieu riche
35 - 37°C



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 – 2022 (Traduite en français en 2022)

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

Pharmacopée Européenne 11^{ème} édition 2023

« Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse »

Pharmacopée européenne 11^{ème} édition 2023

Eau pour hémodialyse

« L'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse est obtenue à partir d'eau potable par distillation, par osmose inverse, par échange d'ions ().

Lorsque de l'eau obtenue par l'une des méthodes décrites ci-dessus n'est pas disponible, de l'eau potable peut être utilisée pour les dialyses à domicile.

Dans ce cas, il convient de tenir compte de sa composition chimique, qui varie considérablement d'une localité à l'autre, et de procéder aux ajustements nécessaires de la teneur en ions pour que la composition finale de la solution finale corresponde à l'usage prévu ».

Ministère de la santé

Circulaire n° 2000-337 du 20 juin 2000
Guide pour la production d'eau pour hémodialyse
« ce texte européen prend en compte la possibilité d'utilisation directe d'eau potable pour les dialyses à domicile dans certains pays »

Arrêté du 25 avril 2005
Locaux, matériels et dispositifs médicaux pour la pratique de l'épuration extrarénale

Hémodialyse à domicile : **un osmoseur est disponible pour le traitement d'eau**

Pharmacopée européenne 2024
A paraître dans Pharmeuropa Janvier 2024
« L'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse est obtenue à partir d'eau potable par **osmose inverse** () ».

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

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

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
- Difficulté 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 2023
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