



**A**gence **N**ationale  
d'**A**ccréditation et  
d'**É**valuation en **S**anté

**EVALUATION DE L'HEMOFILTRATION ET  
L'HEMODIAFILTRATION AVEC  
PRODUCTION EN LIGNE DU LIQUIDE DE  
SUBSTITUTION**

**FEVRIER 2001**

**Service évaluation des technologies  
Service évaluation économique**

*Dans la même collection :*

**Radiologie conventionnelle numérique et développement des réseaux d'image** - Janvier 1997

**La chirurgie ambulatoire** - Mai 1997

**Les défibrillateurs cardiaques implantables** - Juillet 1997

**Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate** – Mai 1998

**Évaluation clinique et économique de la chirurgie dans le traitement du syndrome des apnées obstructives du sommeil** – Juin 1999

**Evaluation clinique et économique des prothèses endoaortiques** - Juin 1999

**Évaluation clinique et économique du dépistage néonatal de la surdité permanente par les otoémissions acoustiques** - Juin 1999

**Évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France** – Juin 1999

**Evaluation clinique des techniques de revascularisation transmyocardique par laser** – Novembre 1999

**Évaluation clinique et état du marché des appareils d'IRM à bas champ magnétique (< 0,5 tesla)** – Novembre 1999

**Évaluation du traitement chirurgical de la cataracte de l'adulte** – Février 2000

**Évaluation clinique et économique de la radiochirurgie intracrânienne en conditions stéréotaxiques** – Mai 2000

**Prothèses discales et arthrodèses dans la pathologie dégénérative du rachis lombaire** – Mai 2000

*Pour recevoir la liste des publications de l'ANAES, il vous suffit d'envoyer vos coordonnées à l'adresse ci-dessous ou consulter notre site : <http://www.anaes.fr> ou <http://www.sante.fr>*

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en janvier 2001. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

**Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)**

Service Communication et Diffusion

159, rue Nationale - 75640 PARIS Cedex 13 - Tél. : 01 42 16 72 72 - Fax : 01 42 16 73 73

© 2000 Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

I.S.B.N. :

Prix net : 100,00 F

15,25 €

---

## AVANT-PROPOS

---

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visée préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) est un établissement public administratif créé par le décret n° 97-311 du 7 avril 1997 dans le cadre de la réforme du système de soins français (ordonnances du 24 avril 1996). Cette nouvelle agence poursuit et renforce les missions de l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM) et s'enrichit de nouvelles activités telle la mise en place de la procédure d'accréditation dans les établissements de santé ou l'évaluation d'actions de santé publique. Parmi les missions qui lui incombent, l'ANAES évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts.

Professeur Yves MATILLON  
Directeur général

---

## **GROUPE DE TRAVAIL**

---

M<sup>f</sup> Djamil ABDELAZIZ, ingénieur biomédical, ORLEANS ;  
P<sup>f</sup> Bernard CANAUD, néphrologue, MONTPELLIER ;  
D<sup>f</sup> Monique CHRISTOLLET-VERGER, pharmacienne, MONTBONNOT ;  
D<sup>f</sup> Catherine DUMARTIN, pharmacienne, MONTREUIL-SOUS-BOIS ;  
P<sup>f</sup> Michel FISCHBACH, néphrologue, STRASBOURG ;  
D<sup>f</sup> Daniel HILLION, médecin interne, POISSY ;  
D<sup>f</sup> Catherine MONTAGNIER-PETRISSANS, pharmacienne, PARIS ;  
D<sup>f</sup> Josette PENGLOAN, hémodialyse, TOURS,  
D<sup>f</sup> Paul STROUMZA, néphrologue, MARSEILLE.

L'analyse de la littérature clinique et sa rédaction ont été réalisées par le D<sup>o</sup> Marie-Claude Hittinger. L'analyse économique a été effectuée par M<sup>lle</sup> Sylvie Grenèche, économiste. La partie technique a été effectuée par M<sup>lle</sup> Nathalie Samson, ingénieur biomédical. Ce travail a été supervisé par le D<sup>o</sup> Bertrand Xerri, responsable du service évaluation des technologies.

La recherche documentaire a été effectuée par M<sup>me</sup> Christine Devaud, documentaliste, avec l'aide de M<sup>lle</sup> Sylvie Lascols.

Le secrétariat a été assuré par M<sup>lle</sup> Laurence Touati.

Nous tenons à remercier les membres du Conseil scientifique de l'ANAES, qui ont bien voulu relire et critiquer ce document.

---

## SOMMAIRE

---

<b>STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....</b>	<b>7</b>
<b>SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>10</b>
<b>ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>13</b>
<b>ARGUMENTAIRE.....</b>	<b>14</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>14</b>
<b>II. GÉNÉRALITÉS .....</b>	<b>14</b>
II.1. Recommandations .....	14
II.2. L'insuffisance rénale chronique.....	15
II.3. Modes de prise en charge des patients atteints d'IRC en France.....	15
II.4. Principes de l'épuration extrarénale .....	17
II.5. Les principales techniques d'hémodialyse.....	18
<b>III. PRINCIPES ET ÉTAT DES LIEUX DE LA DIALYSE AVEC PRODUCTION EN LIGNE DU LIQUIDE DE SUBSTITUTION.....</b>	<b>23</b>
Principes de l'hémodiafiltration ou hémofiltration avec production en ligne de liquide de substitution.....	23
<b>III.2. La prise en charge des patients par la technique de dialyse avec production en ligne du liquide de substitution .....</b>	<b>25</b>
III.2.1. La situation en France .....	25
III.2.2. La situation en Europe.....	26
<b>IV. ASPECTS ORGANISATIONNELS ET RÉGLEMENTAIRES .....</b>	<b>26</b>
IV.1. Organisation des centres.....	26
IV.2. Aspects réglementaires et juridiques.....	27
IV.3. Le mode de financement de la dialyse en France.....	28
<b>V. ÉVALUATION TECHNIQUE .....</b>	<b>29</b>
V.1. Eau pour l'hémodialyse.....	29
V.1.1. Le prétraitement .....	29
V.1.2. Le traitement.....	29
V.1.3. La distribution .....	30
V.2. Fabrication du dialysat.....	30
V.3. Liquide de substitution produit « en ligne » .....	30
V.4. Générateur d'HDF.....	31
V.5. Membranes .....	32
V.6. Maintenance et désinfection.....	33
<b>VI. RÉSULTATS CLINIQUES .....</b>	<b>34</b>

<b>VI.1. Méthodes d'évaluation clinique</b> .....	<b>34</b>
VI.1.1. Critères de jugement .....	34
VI.1.2. Études retenues .....	37
VI.1.3. Méthodologie générale des études .....	40
<b>VI.2. Résultats d'efficacité</b> .....	<b>41</b>
VI.2.1. Dose de dialyse.....	41
VI.2.2. Épuration des molécules de moyen et grand poids moléculaires .....	44
<b>VI.3. Résultats de tolérance</b> .....	<b>46</b>
<b>VI.4. Sécurité d'utilisation</b> .....	<b>50</b>
<b>VI.5. Discussion des résultats cliniques</b> .....	<b>52</b>
<b>VII. ANALYSE ÉCONOMIQUE</b> .....	<b>54</b>
<b>VII.1. Les facteurs à prendre en compte dans l'analyse des coûts</b> .....	<b>55</b>
<b>VII.2. Comparaison des coûts de la technique avec production en ligne du liquide avec les autres techniques de dialyse</b> .....	<b>57</b>
VII.2.1. Le coût de la dialyse.....	57
VII.2.2. La dialyse avec production en ligne du liquide de substitution .....	65
<b>VIII. CONCLUSIONS</b> .....	<b>68</b>
<b>ANNEXE 1. ANALYSE MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES</b> .....	<b>70</b>
<b>ANNEXE 2 : GLOSSAIRE ÉCONOMIQUE</b> .....	<b>75</b>
<b>ANNEXE 3 : RÉPARTITION DES CENTRES DE DIALYSE « EN LIGNE »</b> .....	<b>78</b>
<b>ANNEXE 4 : LES DONNÉES PMSI</b> .....	<b>79</b>
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	<b>83</b>

---

## STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

---

Les bases MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE et PASCAL ont été interrogées pour la période 1995-2000 et les recherches limitées aux publications françaises et anglaises.

### EVALUATION CLINIQUE

La recherche a porté sur :

↳ L'épidémiologie de l'insuffisance rénale en France

Les mots clés : Insuffisance rénale et France ont été recherchés sans limitation de dates ni de langues.

47 références ont été obtenues sur PASCAL.

↳ l'hémodiafiltration

Les mots clés : *Hemodiafiltration* (comme descripteur et dans le titre) OU *Haemodiafiltration* (dans le titre)

170 références ont été obtenues dans MEDLINE, 2 dans HealthSTAR, 19 dans EMBASE.

↳ l'hémodiafiltration

Les mots clés : *Hemofiltration* (comme descripteur et dans le titre) OU *Haemofiltration* (dans le titre) ont été associés à *Hemodialysis*

67 références ont été obtenues dans MEDLINE, 1 dans HealthSTAR, 63 dans EMBASE.

↳ l'ultrafiltration

Le mot clé : *Ultrafiltration* (comme descripteur et dans le titre) associé à *Hemodialysis*

26 références ont été obtenues dans MEDLINE, 43 dans EMBASE.

↳ Les aspects techniques de la dialyse « en ligne »

Les mots clés : *Online dialysis* OU *Online hemodialysis* OU *Hemofiltration* OU *Haemofiltration* OU *Hemodiafiltration* (dans le titre) OU *Haemodiafiltration* (dans le titre) OU *Ultrafiltration* OU *Hemodialysis*

Ont été associés à : *Water treatment* OU *Water quality* OU *Water purification* OU *Water supply* OU *Membranes* OU *Dialysis membranes* OU *Equipment design* OU *Equipment safety* OU *Device* OU *Instrumentation* OU *Method* OU *Technique*

551 références ont été obtenues dans MEDLINE, 2 dans Health STAR, 92 dans EMBASE.

↳ Les fluides de substitution

Les mots clés : *Hemodialysis solutions* OU *Hemodialysis fluid* OU *Substitution fluid*

Ont été associés à : *Online dialysis* OU *Online hemodialysis* OU *Hemofiltration* OU *Haemofiltration* OU *Hemodiafiltration* OU *Haemodiafiltration*

78 références ont été obtenues dans MEDLINE, 18 dans EMBASE.

↳ La recherche a été élargie aux études publiées depuis 1980

Les mots clés : *Online dialysis* OU *Online hemodialysis* OU *Hemofiltration* OU *Haemofiltration* (dans le titre) OU *Hemodiafiltration* OU *Haemodiafiltration* (dans le titre) OU *Ultrafiltration*, associés à *Hemodialysis*

Ont été croisés à : *Clinical trials* OU *Controlled clinical trials* OU *Randomized controlled trial\** OU *Double-blind method* OU *Double blind procedure* OU *Random allocation* OU *Randomization* OU *Random\** (titre) OU *versus* (titre) OU *Controlled study* OU *Comparative study* OU *Comparison* OU *Clinical protocol* OU *Evaluation studies* OU *Program evaluation*

227 références ont été obtenues dans MEDLINE, 3 dans HealthSTAR, 96 dans EMBASE.

↳ La littérature française a été recherchée depuis 1980

A l'aide des mots clés : *Dialyse ADJ ligne* OU *Hemodiafiltration* OU *Hemofiltration*,

85 références ont été obtenues sur PASCAL.



## EVALUATION ECONOMIQUE

↳ La recherche a porté dans un premier temps sur l'études des coûts des techniques d'hémodialyse

Les mots clés : *Online dialysis* OU *Online hemodialysis* OU *Hemodiafiltration* OU *Hemofiltration* OU *Ultrafiltration* OU *Hemodialysis* OU *Hemodialysis units, hospital*

Ont été associés à : *Cost allocation* OU *Cost-benefit analysis* OU *Cost control* OU *Cost of illness* OU *Cost saving\** OU *Cost and cost analysis* OU *Cost* OU *Cost effectiveness analysis* OU *Economic value of life* OU *Health care cost* OU *Health economics* OU *Economic aspect* OU *Hospital cost* OU *Hospital charge* OU *Economics, hospital* OU *Financial management, hospital* OU *Hospital billing* OU *Hospital finance* OU *Hospital running cost* OU *Pharmacoeconomics* OU *Cost\** (dans le titre) OU *Economic\** (dans le titre) OU *Quality of life* OU *Quality-adjusted life years* OU *Length of stay*

199 références ont été obtenues dans MEDLINE, 25 dans HealthSTAR, 77 dans EMBASE.

↳ La recherche a été étendue à l'état du marché de l'hémodialyse

Les banques de données économiques Business & Industry Database, ABI/Inform, Prompt, F&S Index, Pharmaceutical and Healthcare Industry News Database, Trade & Industry Database, Biobusiness, Delphes European Business, Globalbase, Newsletter Database et Investext ont été interrogées à l'aide des mots clés :

*Hemodialysis* (dans le titre) OU *Hemodiafiltration* OU *Hemofiltration* OU *Online dialysis* OU *Online hemodialysis*

172 références ont été obtenues.

---

## SYNTHESE ET PERSPECTIVES

---

L'insuffisance rénale chronique terminale touche un nombre de patients non connu précisément en France. Le nombre était estimé à 35 000 patients en 1995 et à 45 000 en 2001. Deux tiers de ces patients sont traités par épuration extrarénale et un tiers sont transplantés. L'épuration extrarénale permet, depuis son développement dans les années soixante, la survie de ces patients. Les évolutions ont été constantes afin d'améliorer l'efficacité de l'épuration extrarénale et ainsi la durée et la qualité de vie des patients. La contrepartie de cette technique est la survenue de signes d'amylose, d'athérosclérose accélérée, de dénutrition et de vieillissement prématuré. Les techniques de dialyse avec production « en ligne » de liquide de substitution ont été développées à partir du début des années quatre-vingt pour prévenir cette pathologie spécifique en améliorant notamment l'épuration des molécules de poids moléculaire élevé. Ces nouvelles techniques de dialyse devaient également permettre une meilleure qualité de vie des patients en améliorant notamment la tolérance cardiovasculaire des séances.

En 2000, le nombre de patients pris en charge avec les techniques de dialyse avec production « en ligne » du liquide de substitution est estimé à 1 107 répartis sur 68 sites et sur plus de 400 appareils. A la demande de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins, l'ANAES a réalisé une étude sur ces nouvelles techniques de dialyse avec production « en ligne » du liquide de substitution.

Le présent travail est fondé sur l'analyse critique de la littérature clinique et économique, de langue française et anglaise. La recherche documentaire a été réalisée de 1995 à 2000. L'étude a été soumise à un groupe de travail constitué d'experts proposés par les sociétés savantes concernées.

L'étude bibliographique n'a pas permis de mettre en évidence la traduction clinique des avantages théoriques des techniques de dialyse avec production « en ligne » du liquide de substitution par rapport à l'hémodialyse (HD) conventionnelle. D'un point de vue méthodologique, les études ne sont pas d'un niveau de preuve élevé. L'hypothèse de recherche, par rapport à un critère de jugement principal, n'est jamais précisée. Le nombre de patients inclus dans des études majoritairement monocentriques, est restreint avec des critères d'inclusion et de non-inclusion non précisés. Les critères d'évaluation sont multiples et non hiérarchisés. Le manque de référentiels et de consensus professionnel sur les critères d'efficacité de la dialyse n'a pas facilité la présente étude. Neuf études cliniques ont été retenues sur des critères simples qui ont été une méthodologie d'étude décrite et la nature prospective de l'essai. Une seule étude a été réalisée selon une méthodologie comparative parallèle par rapport à la technique conventionnelle, l'HD. Les études sont de courte durée, le maximum du suivi étant de deux années. Dans la majorité des études publiées, les techniques de dialyse avec production « en ligne » de liquide de substitution améliorent l'épuration des molécules de petit poids moléculaire, comme l'urée et surtout celles de poids moléculaire élevé, comme la  $\beta_2$ microglobuline. Néanmoins, le faible niveau de preuve des études et le fait que les résultats ne soient pas ajustés ne permettent pas de conclure à une meilleure efficacité des techniques de dialyse avec production « en ligne » du liquide de substitution par rapport à l'HD conventionnelle.

La tolérance des techniques de dialyse avec production « en ligne » du liquide de substitution n'est pas apparue meilleure, non seulement en termes d'évènements cardio-vasculaires durant et entre les séances, mais également en termes de diminution de l'anémie et de la consommation de médicaments associés. La meilleure qualité de vie des patients mise en avant, n'a quant à elle pas été mesurée dans les essais selon une échelle décrite et validée.

La particularité majeure de ces techniques est la fabrication du liquide de substitution à partir du dialysat en lieu et place des poches de solution de substitution qui sont des médicaments pourvus d'une Autorisation de Mise sur le Marché. La qualité de ce liquide de substitution fabriqué « en ligne » ne répond pas à la définition de stérilité des prescriptions de la Pharmacopée européenne. Par ailleurs, le liquide de substitution fabriqué « en ligne » n'a pas de définition réglementaire à l'heure actuelle, n'étant ni un médicament, ni un dispositif médical, ce qui pose le problème de la responsabilité lors de l'injection de ce produit alors même qu'il existe un équivalent ayant un statut défini. Les études cliniques retenues n'ont pas décelé de risque infectieux majoré mais elles ont été menées d'une manière expérimentale dans un nombre limité de centres. L'extrapolation de ces bons résultats en cas de diffusion des techniques de dialyse « en ligne » pose question car les centres expérimentateurs s'étaient donné les moyens pour mettre en place et maintenir la qualité de leur traitement de l'eau dans le cadre de ces études.

La durée et la qualité de vie d'un hémodialysé sont influencées par différentes covariables, en particulier la pureté bactériologique et chimique des solutés de dialyse. Le phénomène de rétrofiltration observé avec la dialyse conventionnelle avec les membranes à haute perméabilité expose le patient aux mêmes risques, même si les quantités de liquide passant dans le sang du patient sont plus faibles qu'avec les techniques produisant du liquide de substitution « en ligne ». Le développement de ces techniques d'épuration extrarénale avec production « en ligne » de liquide de substitution a permis une prise de conscience de l'importance de la qualité de l'eau utilisée pour la dialyse.

Un des arguments en faveur du développement de la technique de dialyse avec production « en ligne » du liquide de substitution est d'ordre économique. Or, si la dialyse « en ligne » permet de faire l'économie des poches de réinjection par rapport à l'HDF, d'autres éléments spécifiques à cette technique peuvent contrebalancer cet avantage et notamment la nécessité de réaliser des contrôles réguliers de l'eau, du dialysat et de la solution de substitution. Il est difficile d'estimer réellement le surcoût d'une technique par rapport à une autre. Aucune évaluation économique ne permet de conclure sur ce point. Seule une estimation imprécise du coût de la dialyse en général fondée sur des études déjà anciennes et reposant sur des bases méthodologiques différentes a pu être dégagée. Du point de vue de l'assurance maladie, les ressources nécessaires par séance s'élèveraient à un montant de 1 400 F à 2 500 F environ. Les estimations du prix de revient d'une séance de dialyse pour les offreurs de soins sont du même ordre.

Les perspectives proposées unanimement par le groupe de travail sont de trois ordres :

- une surveillance obligatoire des patients dialysés par ces techniques ;
- une étude prospective multicentrique ;
- une amélioration des informations techniques.

Dans l'immédiat une surveillance de tout patient dialysé par une technique utilisant du liquide de substitution produit « en ligne » devrait être instituée. Une étude longitudinale permettrait un suivi prospectif de ces patients et le recueil de données fiables, nécessaires pour estimer le montant des dépenses de santé consacrées à ce type de dialyse. Par ailleurs, les contrôles de qualité des centres réalisant ces techniques de dialyse « en ligne » devraient être menés pour vérifier l'application de la circulaire n° 2000-311 du 7 juin 2000. L'absolue nécessité d'un système d'assurance de qualité est soulignée puisque le contrôle du liquide de substitution ne repose que sur un échantillonnage. La réalisation de ces techniques demande une étroite collaboration entre les néphrologues, les pharmaciens et les services techniques et administratifs.

Une étude prospective multicentrique devrait être menée pour permettre de démontrer les avantages pour l'instant théoriques des techniques de dialyse avec production « en ligne » du liquide de substitution. Les critères d'évaluation et la durée de suivi de cette étude devraient faire l'objet d'un consensus large de la part des néphrologues. Cette étude devrait également permettre de définir les indications pour ces nouvelles techniques de dialyse.

Le groupe de travail a également souligné le manque d'informations sur les matériels utilisés et la nécessité d'améliorer les aspects techniques. Ainsi les capacités de relargage des filtres utilisés pour fabriquer le liquide de substitution à partir du dialysat ne sont pas connues. Des études sur ces filtres sont nécessaires afin de créer des référentiels permettant d'en évaluer la qualité. La qualité de la désinfection du circuit qui a pour objectif sa sécurité microbiologique est un objectif majeur en dialyse. Des études devraient être menées pour évaluer l'efficacité des différents systèmes de désinfection, chimiques ou physiques, actuellement disponibles.

Des analyses économiques menées en termes de coût réel et aux bases méthodologiques solides devraient permettre de comparer le mode de financement de la dialyse en France par rapport aux dépenses réellement engagées pour les soins fournis aux patients.

Le groupe de travail souligne également le manque de statut juridique du liquide de substitution produit « en ligne » bien qu'une circulaire ait eu pour effet de sensibiliser et de donner un cadre de fonctionnement sécurisant.

Enfin, le groupe de travail préconise un renforcement des mesures de sécurité appliquées à la dialyse conventionnelle car la rétrofiltration existe avec tout type de membrane.

---

## ABREVIATIONS

---

$\beta$ 2m :	$\beta$ 2 microglobuline
« en ligne » :	avec production « en ligne » du liquide de substitution
CROSS :	Comité Régional d'Organisation Sanitaire et Sociale
EER :	Epuration extrarénale
HD :	Hémodialyse
HDF :	Hémodiafiltration
HF :	Hémofiltration
IRC :	Insuffisance rénale chronique
IRCT :	Insuffisance rénale chronique terminale
PCR :	Protein catabolic rate
PTH :	Hormone parathyroïdienne
UF :	Ultrafiltration

---

## **ARGUMENTAIRE**

---

### **I. INTRODUCTION**

Depuis le début des années quatre-vingt se sont développées l'hémodiafiltration et l'hémofiltration avec fabrication «en ligne» du liquide de substitution. Leur développement répondait au besoin d'améliorer la prise en charge de patients dialysés sur une longue durée.

La Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins a mandaté une étude sur ces nouvelles techniques de dialyse. L'objectif de ce travail est d'évaluer les techniques de dialyse dites «dialyse en ligne» par la description de leurs caractéristiques techniques, la comparaison de leur efficacité et de leur sécurité d'utilisation par rapport à la technique classique d'hémodialyse conventionnelle et par la mesure de leur coût financier.

Jusque dans les années soixante, le décès était l'issue inexorable de toute insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). Puis les progrès en chirurgie et en immunologie ont permis d'utiliser l'épuration extrarénale comme méthode de suppléance des reins et de mettre en œuvre les premières transplantations rénales. Les techniques d'épuration extrarénale (EER) disponibles sont l'hémodialyse et la dialyse péritonéale. L'hémodialyse est une épuration intermittente par voie sanguine. La dialyse péritonéale utilise le péritoine comme membrane d'échange. Les techniques de dialyse «en ligne» font partie des modes de traitement par hémodialyse.

De par l'augmentation du nombre et de l'espérance de vie des patients et le coût des thérapeutiques mises en œuvre, la prise en charge de l'IRCT est un enjeu de santé publique. L'émergence de nouvelles techniques comme l'hémofiltration (HF) et l'hémodiafiltration (HDF) «en ligne» pose la question de leur positionnement par rapport à la technique la plus utilisée, l'hémodialyse conventionnelle (HD). L'apport de ces nouvelles techniques en termes d'amélioration de la qualité de vie et de survie des patients ainsi que le coût de leur mise en œuvre seront étudiés dans ce travail.

### **II. GENERALITES**

#### **II.1. Recommandations**

Des recommandations pour la pratique clinique sur les indications de l'EER dans l'IRCT ont été élaborées par l'ANDEM en 1996 (1).

## **II.2. L'insuffisance rénale chronique**

Le rôle des reins est double, associant une fonction endocrine et exocrine (2). L'insuffisance rénale est définie comme l'altération de la fonction excrétrice du rein (1). Les autres fonctions excrétrices (concentration, acidification, réabsorption, sécrétion) et les fonctions endocrines sont également atteintes, mais ne sont pas utilisées pour définir l'insuffisance rénale. La fonction excrétrice assurée en permanence par les reins permet l'élimination des produits du catabolisme azoté, ainsi que la régulation du métabolisme de l'eau et des électrolytes (sodium, potassium, calcium, ions H<sup>+</sup>, etc.).

En France, le nombre d'insuffisants rénaux chroniques terminaux traités par une méthode de substitution, EER ou transplantation, est inconnu, par manque d'informations fiables, homogènes et coordonnées. Néanmoins, des estimations de 1995 chiffrent à environ 35 000 le nombre d'insuffisants rénaux chroniques terminaux, dont deux tiers sont dialysés et un tiers transplantés (3). L'incidence de l'IRCT progressant de 5 % par an et la survie des patients s'améliorant, le nombre total de patients traités, c'est-à-dire la prévalence, augmente de 8 % par an (3). La prévalence ne cesse de croître comme dans tous les pays industrialisés du fait de l'allongement de la durée de vie dans la population générale, du vieillissement de la population dialysée, des échecs de la transplantation rénale et de l'émergence de nouvelles étiologies (4). Une enquête épidémiologique prospective réalisée en 1996 en Ile-de-France a apporté les données directes suivantes : les patients âgés de plus de 75 ans représentaient 19,5 % des sujets atteints d'IRCT alors qu'ils ne représentent que 8,2 % de la population générale (5).

L'augmentation régulière de l'âge des patients dialysés et la prise en charge de patients avec des comorbidités tels le diabète ou une pathologie cardio-vasculaire est une évolution de la population traitée par EER importante à prendre en compte et lourde de conséquences.

## **II.3. Modes de prise en charge des patients atteints d'IRC en France**

Un patient atteint d'insuffisance rénale chronique peut être orienté vers différents modes de dialyse. Plusieurs facteurs entrent en jeu dans cette orientation et, en premier lieu, la condition médicale du patient. Selon un rapport canadien, les autres éléments influençant le choix d'une technique sont la fréquence des traitements requis, les horaires de soins ou encore l'éloignement du centre de dialyse. Ce choix peut-être fortement influencé par le professionnel qui présente les différents modes de dialyse. Par ailleurs, la disponibilité d'hémodialyseurs doit évidemment être considérée pour proposer une technique à un patient ; il est nécessaire de disposer de l'équipement, de la structure et de l'expertise indispensables à son bon déroulement. Enfin, dans un contexte de contraintes budgétaires, les ressources du centre de dialyse et le coût des différentes techniques interviennent dans l'orientation du patient (6).

Il existe deux types de structures pour la prise en charge des patients dialysés : la dialyse en centre, dont 62 % des postes sont situés dans le secteur public (7) et la dialyse hors centre. Celle-ci présente deux modalités :

- la dialyse à domicile, qui nécessite l'installation d'un générateur de dialyse et la mise en place d'un traitement d'eau. Gérée par des associations, la dialyse à domicile permet au

patient, avec l'aide d'un tiers, de pratiquer lui-même ses trois séances hebdomadaires, chez lui, avec une plus grande souplesse d'organisation (8). La dialyse à domicile est souvent réservée à la dialyse péritonéale ;

- l'autodialyse. Il s'agit d'une structure non médicalisée dans laquelle chaque patient participe à son traitement avec l'aide et sous la surveillance d'une infirmière présente en permanence durant la séance.

En l'absence de registre français de l'insuffisance rénale traitée, les données actuellement disponibles ne permettent pas de présenter avec précision le nombre de patients dialysés en France.

Chaque année, la FEHAP (Fédération des Établissements Hospitaliers et d'Assistance Privés à but non lucratif) (9) réalise une enquête auprès des établissements qui développent des alternatives à la dialyse en centre pour connaître l'évolution du nombre de personnes dialysées dans ce cadre. Dans le document présentant les résultats de l'enquête réalisée en 1998 et portant sur l'évolution du 1<sup>er</sup> janvier 1997 au 31 décembre 1997, le nombre de patients traités à domicile ou en autodialyse est estimé à 8 919 (9), ce qui correspond à plus de 30 % du total des patients dialysés en France. De façon globale, le taux moyen d'évolution des patients pris en charge hors centre est de 6,5 % depuis 1986. Il faut cependant distinguer l'activité d'autodialyse qui connaît un développement continu et soutenu depuis le milieu des années 80 alors que le nombre d'hémodialysés à domicile est en baisse continue. Par ailleurs, en 1997, l'enquête de la FEHAP met en évidence un arrêt du développement de la dialyse péritonéale continue ambulatoire à domicile et une confirmation du ralentissement du développement de la dialyse péritonéale machine à domicile. Par ailleurs, étant donné l'évolution du nombre de patients dialysés, on peut considérer que la part des patients pris en charge hors centre est restée assez stable depuis 1985 (8).

**Tableau 1.** Activité des techniques de dialyse hors centre en décembre 1997.

<b>Techniques</b>	<b>Nombre de patients (%)</b>	
Autodialyse	5 542	(62 %)
DPCA *	2 001	(22 %)
Hémodialyse à domicile	976	(11 %)
Dialyse péritonéale machine	397	(4 %)
Hémofiltration à domicile	3	(0 %)
<b>Total</b>	<b>8 919</b>	<b>(100)</b>

\*Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire  
D'après la FEHAP, 1997 (9)

La prise en charge des patients en dialyse hors centre devrait rester stable, ou au moins ne pas connaître un fort développement, étant donné l'évolution des caractéristiques de la population dialysée. En effet, on observe des mises en dialyse à des âges de plus en plus élevés. Le nombre de malades de plus de 65 ans est passé de 12 % en 1980 à plus de 29 % en 1992 (8). Ce vieillissement favorise le développement de complications et de pathologies associées, nécessitant une surveillance médicale accrue, et entraîne une diminution de l'autonomie des patients et de leur capacité à se prendre seuls en charge.



## II.4. Principes de l'épuration extrarénale

L'objectif de l'EER est de pallier le déficit de la fonction excrétrice des reins (1). Le déficit de la fonction endocrine des reins est quant à lui compensé par des traitements substitutifs comme l'érythropoïétine et la vitamine D. L'élimination des substances provenant du catabolisme de l'alimentation ou du métabolisme des cellules peut être réalisée selon deux techniques : l'hémodialyse (HD) ou la dialyse péritonéale. La dialyse péritonéale ne sera pas étudiée dans ce travail et l'HD ne sera abordée que sous l'angle de l'analyse différentielle avec les techniques de dialyse « en ligne ».

Le traitement par EER est fondé sur l'hypothèse que le syndrome urémique est principalement dû à l'accumulation de toxines urémiques que l'EER va pouvoir épurer (10).

Les éléments indispensables à l'hémodialyse sont : l'accès au sang du patient, une membrane semi-perméable et le dialysat (11). Le sang du malade va être mis au contact d'un fluide, le dialysat, par une machine, le générateur ou moniteur, à travers une membrane semi-perméable, le dialyseur.

L'accès au sang se fait le plus fréquemment par une voie d'abord artérioveineuse réalisée chirurgicalement et créant la communication d'une artère et d'une veine. Un cathéter peut également être utilisé. Les premières fistules artério-veineuses réalisées dans les années soixante ont ainsi permis de développer les techniques d'hémodialyse chronique (1). Cette fistule artério-veineuse va permettre la mise en place d'une circulation extracorporelle.

Le dialysat est une solution préparée en continu par un générateur de dialyse à partir de l'eau pour hémodialyse, elle-même fabriquée à partir de l'eau de ville. Cette eau est utilisée pour la dilution des concentrés et permet d'obtenir un dialysat dont la composition est proche de celle du liquide extracellulaire. Après passage dans le dialyseur, le dialysat usé n'est pas recyclé.

La membrane semi-perméable est la partie de l'hémodialyseur permettant les échanges entre le sang et le dialysat. L'évolution des caractéristiques techniques de la membrane et du dialyseur a permis une meilleure biocompatibilité avec le sang et l'amélioration de la qualité des échanges. Les échanges de solvant et de solutés au travers de la membrane sont soumis à deux principes physiques de base :

- la diffusion ;
- la convection.

### La diffusion

Le transfert de soluté se fait de manière passive selon un gradient de concentration du compartiment le plus concentré vers le moins concentré (12). Il n'y a pas de passage de solvant. La clairance d'un soluté dépendra de la différence de concentration de part et d'autre de la membrane ainsi que de ses caractéristiques physicochimiques dans le cas de la dialyse. Pour maintenir la différence de concentration entre les deux milieux, il faut renouveler en continu le sang et le dialysat. Le gradient de concentration va être maximisé en augmentant le flux sanguin et le flux du dialysat circulant à contre-courant. Les différences de perméabilité des membranes vont permettre de les classer en membranes à faible ou à haute perméabilité. Les membranes à faible perméabilité permettent le passage de petites molécules, de poids moléculaire inférieur à 200 daltons, ce qui correspond aux ions, dont le potassium, l'urée et la créatinine (12). Les membranes de haute perméabilité permettent l'épuration de molécules de poids moléculaire

pouvant aller jusqu'à 12000 daltons ( $\beta$ 2 microglobuline, PTH). La surface de la membrane est un facteur déterminant de l'importance des échanges entre le sang et le dialysat, les membranes actuelles les plus performantes proposent une surface de 2,4 m<sup>2</sup>.

### **La convection**

La convection ou ultrafiltration (UF) est un phénomène actif de transfert de soluté et de solvant grâce à un gradient de pression. Physiologiquement, l'UF correspond à l'étape glomérulaire du fonctionnement du néphron. La clairance des solutés dépend essentiellement du débit de filtration et du degré de porosité de la membrane.

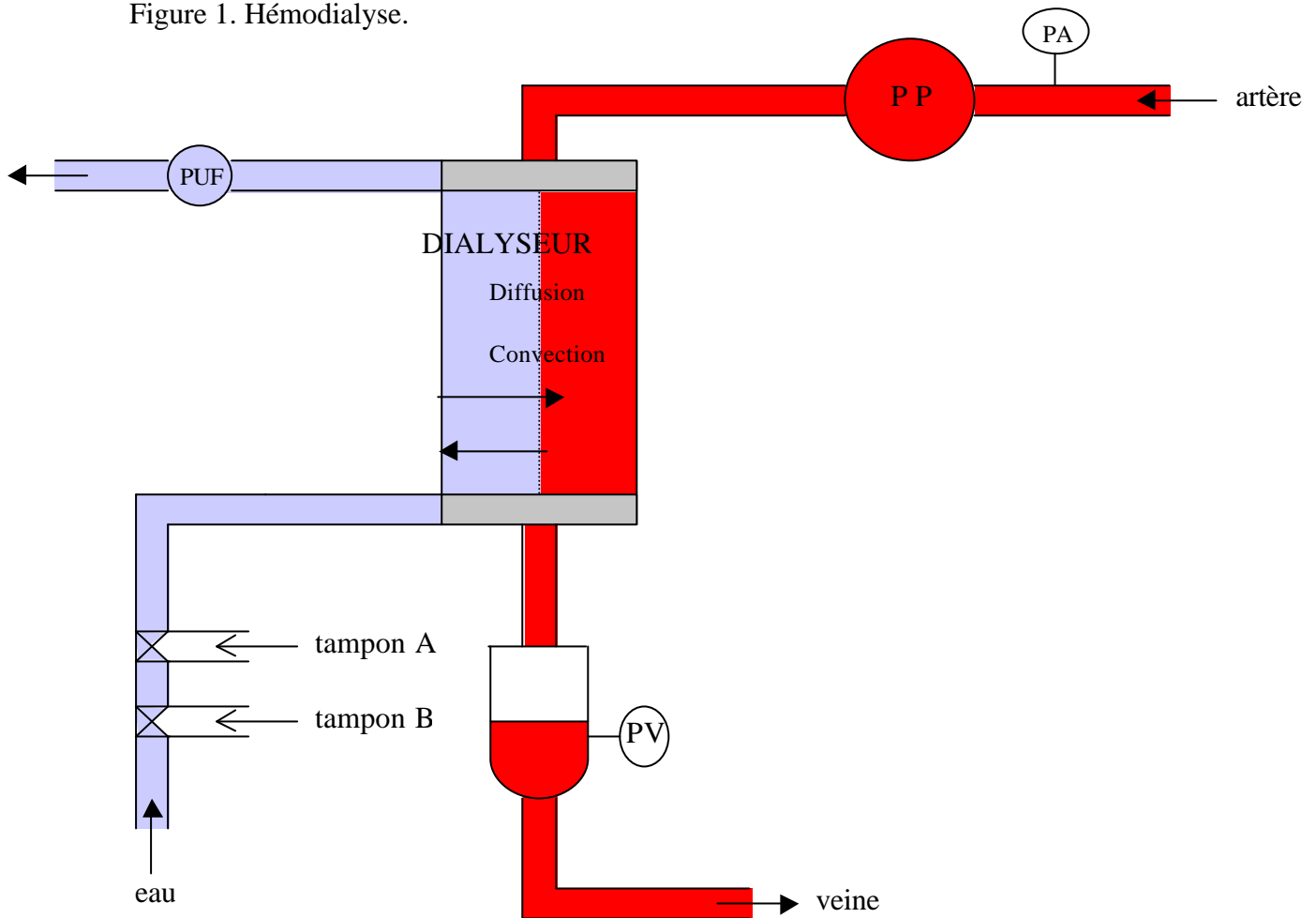
L'utilisation de membranes à haute perméabilité impose un maîtreur d'UF générant un phénomène de rétrofiltration. La rétrofiltration est un passage à contre-courant du dialysat vers le sang.

## **II.5. Les principales techniques d'hémodialyse**

Les techniques de dialyse sont en constante évolution. Les néphrologues cherchent ainsi à diminuer la morbidité liée à la dialyse et à améliorer la qualité de vie des patients. Ils s'adaptent également à l'évolution de la population des dialysés. En effet, les patients dialysés sur une longue durée ou encore les patients ayant de lourdes comorbidités sont des patients plus fragiles et plus difficiles à traiter.

### Hémodialyse conventionnelle (HD)

Figure 1. Hémodialyse.

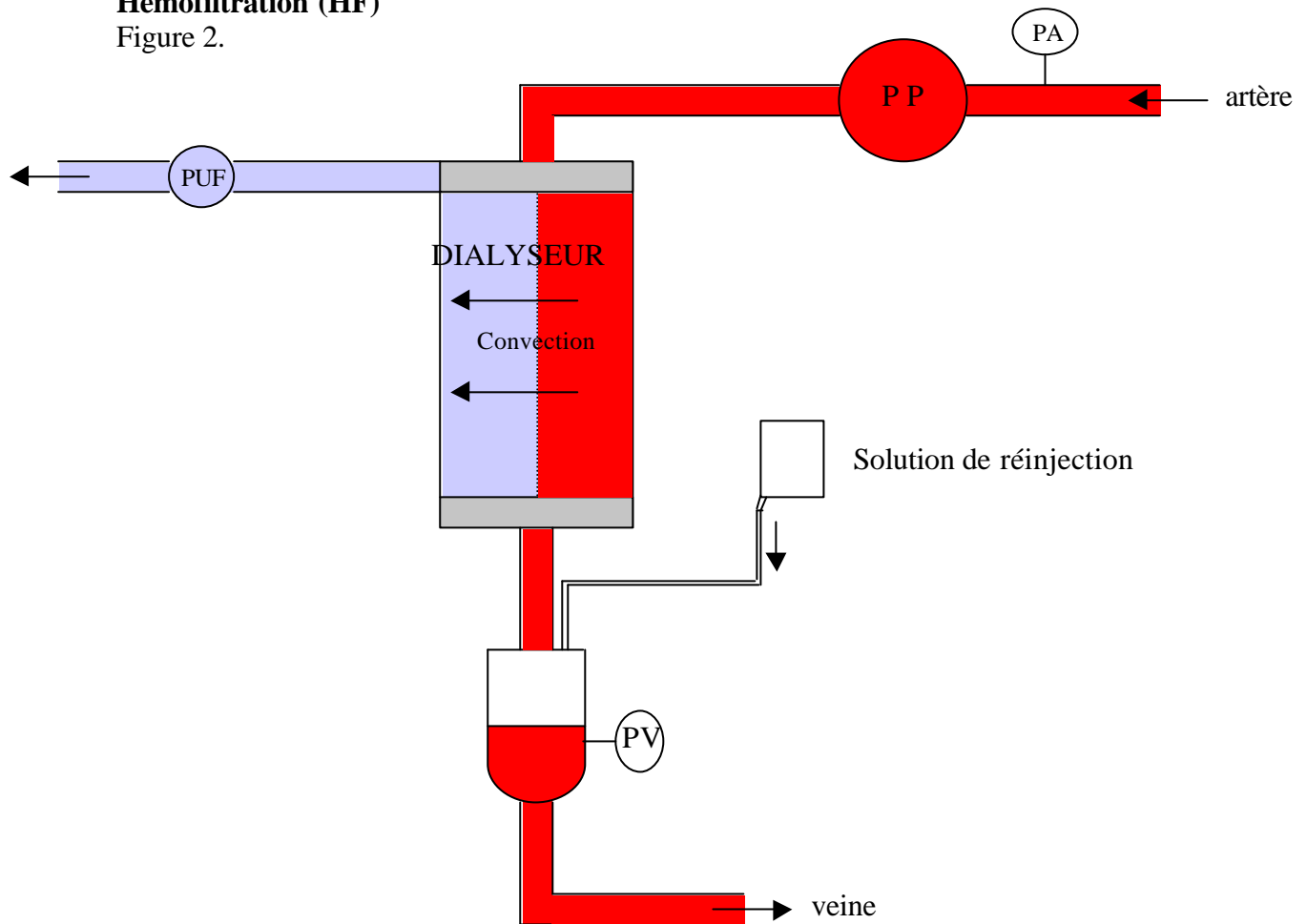


*PA : pression artérielle*  
*PV : pression veineuse*  
*PP : pompe péristaltique*  
*PUF : pompe d'ultrafiltration*

L'hémodialyse conventionnelle utilise essentiellement le transport diffusif. Seules les différences de concentration des solutés de part et d'autre de la membrane, la surface, la nature et l'épaisseur de celle-ci, les débits respectifs du sang et du dialysat et la durée de la séance sont responsables de l'efficacité de la dialyse (11). Il s'agit de la technique la plus largement utilisée actuellement à raison, en général, de trois séances hebdomadaires de 4 à 6 heures chacune.

### Hémofiltration (HF)

Figure 2.



*PA : pression artérielle*

*PV : pression veineuse*

*PP : pompe péristaltique*

*PUF : pompe d'ultrafiltration*

Cette technique utilise exclusivement le transfert convectif. Le principe est basé sur l'UF du sang sous l'influence d'une pression hydrostatique élevée à travers une membrane semi-perméable à forte perméabilité hydraulique, donnant naissance à un ultrafiltrat de l'autre côté de la membrane (12,13). Il n'y a pas d'utilisation de dialysat.

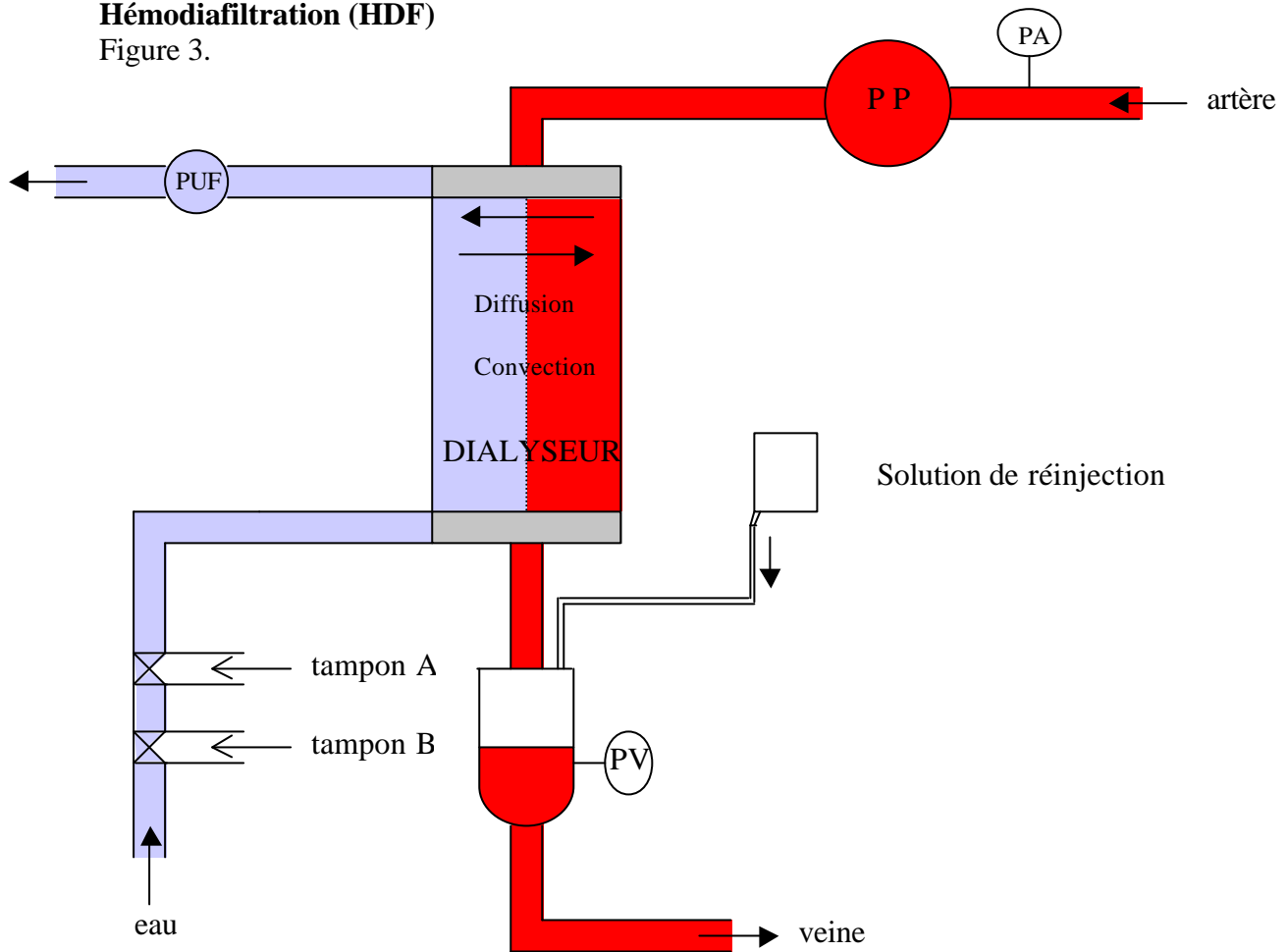
La quantité importante d'ultrafiltrat perdu, eau et électrolytes, doit être compensée par l'injection d'un liquide de substitution en tenant compte de la perte de poids souhaitée. Ce soluté de réinjection est une solution stérile tamponnée de composition proche de celle du plasma.

En pratique, à cause de taux d'hématocrite élevés, la technique prédilutionnelle est la seule réalisable avec compensation par un liquide de substitution dont le débit est de l'ordre de celui de l'ultrafiltrat total moins la perte de poids désirée. Les séances d'hémofiltration sont habituellement trihebdomadaires et chaque séance dure entre deux et six heures.

Les avantages théoriques de cette technique résident en une meilleure épuration des substances de moyen et haut poids moléculaire, de 5 000 à 20 000 daltons, et une stabilité tensionnelle au cours des séances (13). Une limite de cette technique est une épuration plus lente qu'au cours de l'HD, de l'urée et des autres molécules de bas poids moléculaire et donc la nécessité d'allonger la durée des séances (14). En pratique actuelle selon le groupe de travail, l'hémofiltration est utilisée en mode prédilutionnel avec des volumes d'échanges allant de 80 à 100 litres par séance. Dans ce cas c'est le volume d'échange qui va définir l'efficacité de l'épuration et non la durée de la séance.

### Hémodiafiltration (HDF)

Figure 3.



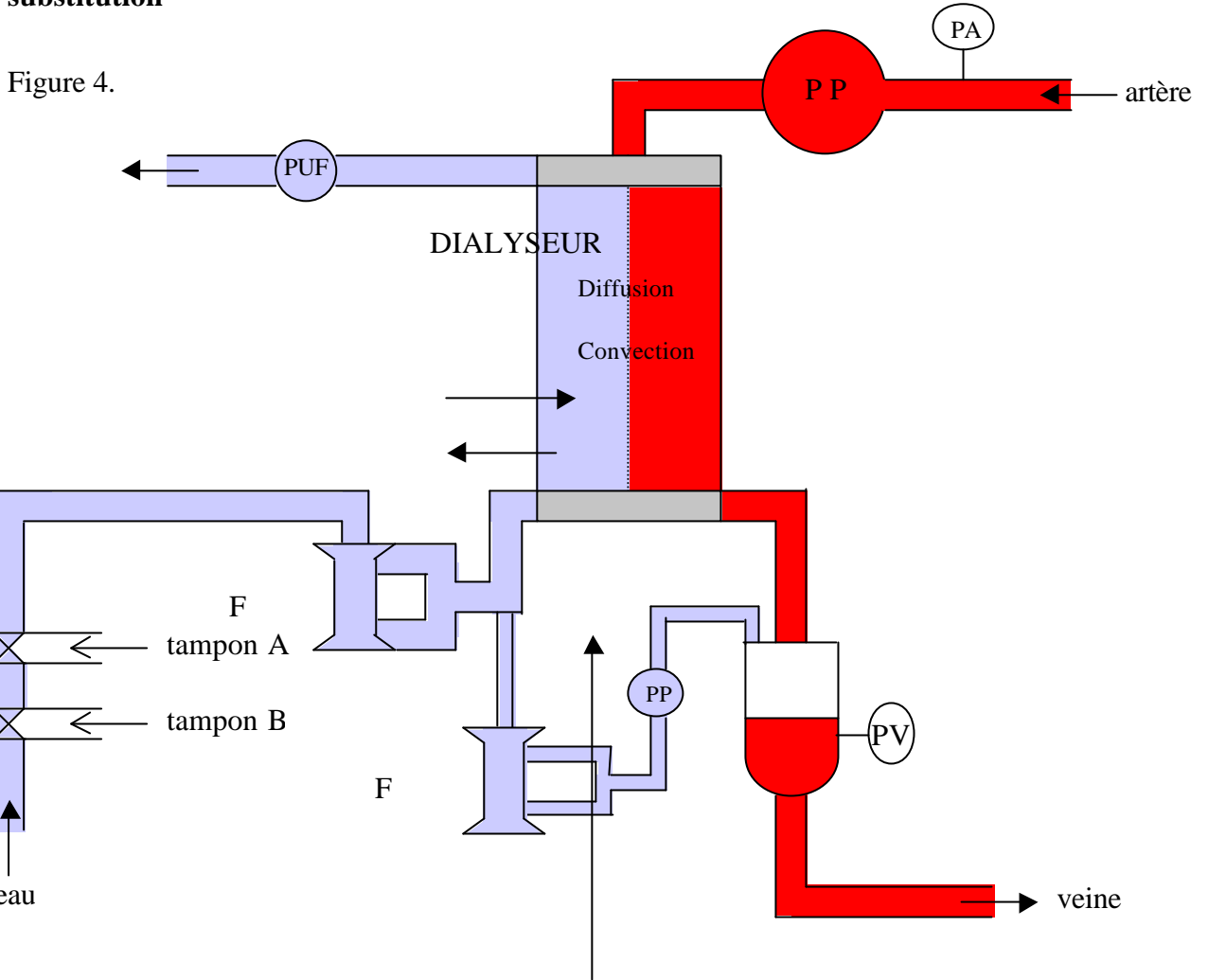
*PA : pression artérielle*  
*PV : pression veineuse*  
*PP : pompe péristaltique*  
*PUF : pompe d'ultrafiltration*

Développée depuis le début des années soixante-dix, l'HDF associe à la composante diffusive de l'HD la composante convective de l'HF (15,16). Elle devrait théoriquement permettre de mieux épurer les toxines avec un spectre élargi de poids moléculaires, de petit (urée) à haut poids moléculaire ( $\beta_2$  microglobuline). Cette technique comporte une UF de volume variable, avec un volume de liquide extrait plus élevé que la perte de poids souhaitée. De ce fait il est nécessaire de compenser cette perte excessive de liquide par la réinjection d'une solution stérile et apyrogène.

Les objectifs affichés lors du développement de la technique d'HDF par rapport à l'HD étaient outre une épuration plus performante, un raccourcissement de la durée de la dialyse et une meilleure stabilité cardio-vasculaire (17,18).

### III. PRINCIPES ET ETAT DES LIEUX DE LA DIALYSE AVEC PRODUCTION EN LIGNE DU LIQUIDE DE SUBSTITUTION

#### III.1. Principes de l'hémodiafiltration ou hémodiafiltration avec production en ligne de liquide de substitution



*PA : pression artérielle*  
*PV : pression veineuse*  
*PP : pompe péristaltique*  
*PUF : pompe d'ultrafiltration*  
*F : filtre*

Liquide de substitution fabriqué « en ligne »

L'accès à la dialyse de patients plus fragiles car souffrant de comorbidité, comme le diabète ou les pathologies cardio-vasculaires, a nécessité des adaptations des techniques de dialyse. De même, des pathologies sont induites par une dialyse de longue durée de 10 à 20 ans. Les «vieux dialysés», selon l'avis du groupe de travail, développent des symptômes articulaires dus aux dépôts amyloïdes, et montrent des signes de dénutrition, d'athérosclérose accélérée et de vieillissement prématuré.

Du fait de ces deux populations spécifiques de patients, la communauté des néphrologues s'est attachée à améliorer les techniques de dialyse. L'un des axes s'est trouvé être le développement des techniques de dialyse «en ligne».

En effet, le liquide de substitution nécessaire au cours de l'hémofiltration et de l'hémodiafiltration peut être fourni au préalable ou produit sur place sous deux formes. Il peut être fourni sous forme de poches qui sont des médicaments pourvus d'une Autorisation de Mise sur le Marché. Ces poches sont produites et commercialisées par l'industrie pharmaceutique. L'autre possibilité est la fabrication en continu à partir du dialysat dans le centre même, c'est ce qui définit la technique dite «en ligne».

La fabrication du liquide de substitution «en ligne» est décrite dans le chapitre technique IV.

Le liquide de substitution est fourni par l'industrie pharmaceutique sous forme de packs stériles présentant les désavantages d'être onéreux, encombrants et lourds à manipuler (18). Le risque de contamination de ces poches est le plus élevé lors des manipulations nécessaires pour leur branchement sur la machine et la préparation extemporanée du tampon, lactate ou bicarbonate. Le risque peut être prévenu par l'application de règles d'hygiène générale comme lors de la préparation de tout produit injectable. Actuellement, des poches bicarbonates sont disponibles sur le marché, éliminant ainsi une manipulation.

La fabrication de liquide de substitution «en ligne» apparaît dans la littérature dès la fin des années soixante dix (19-21). L'objectif affiché était une optimisation des techniques d'HDF et d'HF. Ainsi, le liquide de substitution industriel permet un flux de substitution de 40 à 50 ml/min au maximum alors qu'avec du liquide fabriqué «en ligne» le flux peut être augmenté jusqu'à 400ml/min (22). En pratique l'HDF postdilution est utilisée avec un débit de substitution de 100ml/min pour un débit sanguin de 300ml/min, alors que pour l'HF en prédilution ces débits, substitution et sanguin, sont de 350ml/min. Le liquide de substitution fabriqué «en ligne» permet également selon Pizzarelli (23) d'adapter facilement les électrolytes rajoutés au liquide et de modifier aisément la température du liquide de substitution.

En pratique, les techniques de dialyse «en ligne» impliquent la fabrication du liquide de substitution de manière continue par filtration du dialysat.

Le liquide de substitution peut être injecté dans le circuit sanguin avant le dialyseur, en mode prédilution, ou après le dialyseur, en mode postdilution. La prédilution présente l'avantage d'éviter une hémococoncentration du sang veineux avec risque de coagulation au niveau de la membrane et peut être utilisée en cas de taux d'hématocrite élevé. La postdilution qui est la plus utilisée, permet de ne pas interférer avec le transport diffusif.



### III.2. La prise en charge des patients par la technique de dialyse avec production en ligne du liquide de substitution

#### III.2.1. La situation en France

Les informations présentées dans ce chapitre ont été fournies par les experts du groupe de travail. Elles reposent sur une interrogation des centres proposant la technique « en ligne ». En l'absence de publications, ces données ne sont donc pas officielles.

La répartition des postes de dialyse « en ligne » diffère de celle des postes d'hémodialyse. Il existerait 68 sites équipés de cette technique (cf annexe 4) dont 37 % sont des cliniques et 31 % sont des centres hospitaliers généraux. Les centres hospitaliers universitaires représenteraient 20 % du total des sites et les associations seulement 12 %.

Plus de 1100 patients seraient pris en charge en 2000 par la technique « en ligne ». Ce nombre a nettement augmenté entre 1991 et 1994, passant de moins de 500 à 800 sur la période, et il évolue moins rapidement depuis. Parallèlement, le nombre de générateurs équipés du module « en ligne » et installés en centre est passé d'une centaine en 1991 à environ 200 en 1994 et 400 en 2000.

Les principaux fabricants des machines de dialyse « en ligne » sont Fresenius et Gambro. En 2000, sur plus de 400 générateurs implantés en France pour la technique de dialyse « en ligne », les deux sociétés Fresenius et Gambro disposaient chacune environ de la moitié des machines en fonctionnement (*tableau 3*). Selon les membres du groupe de travail, deux autres fabricants, Bellco et Braun, lancent sur le marché des machines spécifiques pour la technique « en ligne ».

**Tableau 3.** Situation de la technique « en ligne » en 2000.

Nombre de sites	Nombre de malades	Nombre de générateurs
68	1107	402

Source : Données fournies par le groupe de travail

La répartition des patients pris en charge par cette technique est inégale : 28 % du total des sites équipés de la technique de dialyse « en ligne » prennent en charge 75 % des patients mais 43 % des sites ne prennent en charge que 8 % des malades. En fait, certains sites équipés de générateurs « en ligne » n'utilisent pas leurs équipements.

La répartition des types de sites équipés de la technique a évolué depuis quelques années. Alors que le nombre de sites augmente, la part des CHU reste stable, celle des cliniques a légèrement baissé et celle des CHG et des associations est en faible augmentation. En effet, en 1997 et en 2000, les CHU représentaient 20 % du total des sites équipés « en ligne », alors que sur cette période, la part des cliniques passait de 41 % à 37 % (*tableau 4*).

**Tableau 4.** Répartition des sites selon le type de centre (en %)

	1997	1998	2000
	N = 46	N = 46	N = 68
CHU	20 %	22 %	20 %
CHG	28 %	31 %	31 %
Cliniques	41 %	39 %	37 %
Associations	11 %	8 %	12 %

Source : données fournies par le groupe de travail

### III.2.2. La situation en Europe

La technique « en ligne » s'est développée de façon inégale en Europe. Selon les industriels, en Allemagne, 12 % des patients dialysés par le biais de générateurs le sont sur des appareils équipés de la technique « en ligne ». En Hongrie, cette part s'élève à 10,7 % alors qu'en France elle est de 4,5 %. En Italie, l'utilisation de la technique se développe alors qu'en Espagne, au Royaume Uni et au Portugal celle-ci reste rare (*tableau 5*).

**Tableau 5.** Utilisation de la technique en Europe

	Nombre approximatif de patients pris en charge par la technique « en ligne »	Part des patients traités « en ligne » parmi l'ensemble des patients traités par un générateur (%)
Allemagne	5 600	12,0
France	1 100	4,5
Italie	837	2,1
Espagne	210	1,2
Royaume-Uni	159	1,0
Portugal	128	2,0

Source : données fournies par le groupe de travail

## IV. ASPECTS ORGANISATIONNELS ET REGLEMENTAIRES

### IV.1. Organisation des centres

La parution de la circulaire n° 2000-311 du 7 juin 2000 (24) a permis de préciser l'utilisation de ces techniques.

Elle précise les spécifications techniques pour pratiquer l'hémodiafiltration et l'hémofiltration « en ligne » dans les établissements de santé et les modalités pour assurer la sécurité sanitaire.

Dans les prérequis de cette circulaire est stipulé que la « dialyse en ligne » ne peut être mise en œuvre que dans des établissements de santé en présence d'un médecin néphrologue.

Par ailleurs, la durée et la fréquence des séances de dialyse « en ligne » ne doivent pas être inférieures à celles des séances d'hémodialyse conventionnelles.

Les dispositifs médicaux utilisés doivent avoir le marquage CE.

La circulaire précise la qualité du dialysat et du liquide de substitution à atteindre. Les normes à atteindre pour les paramètres physico-chimiques sont celles de la Pharmacopée européenne, monographie n°1167, intitulée « eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse ». La qualité microbiologique à atteindre est résumée dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 6.** Contrôles microbiologiques selon la circulaire n° 2000-311.

	Endotoxines UI/ml	Microbiologie	Contrôle en routine	Contrôle spécifique
Eau d'alimentation des générateurs	0,25	100UFC/l	1fois/mois	Validation : 1fois/sem pendant 1 mois minimum
Dialysat après une première ultrafiltration	0,25	100UFC/l	Tous les mois sur un échantillon de 100 ml	Après chaque intervention sur circuit hydraulique
Solution de substitution	0,05	< 1UFC/50ml	Une fois par mois sur un échantillon de 50ml minimum sur chaque générateur	Est souhaité : tous les deux mois séance de dialyse « en ligne » fictive en filtrant 20 litres d'infusat et culture du filtre

La culture des échantillons d'eau doit être réalisée sur milieux pauvres, type TGEA ou R2A, pendant une durée minimale de 7 jours à 20-22°C.

La circulaire (24) recommande également de mettre en place un système d'assurance de qualité multidisciplinaire pour surveiller et ainsi assurer la qualité de l'eau utilisée pour la dialyse. Un cahier de traçabilité doit permettre de consigner les données dès l'installation du système.

## IV.2. Aspects réglementaires et juridiques

Les appareils de dialyse sont des équipements lourds soumis à la procédure d'autorisation auprès des Agences Régionales de l'Hospitalisation. Le nombre d'appareils de dialyse est fixé selon les objectifs de la planification sanitaire.

Un indice des besoins pour les appareils de dialyse installés dans les centres de traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale de l'adulte (à l'exclusion de la dialyse à domicile et de l'autodialyse) est fixé par la carte sanitaire. Un nombre de générateurs supérieur au nombre de postes peut être autorisé notamment pour assurer une disponibilité de tous les postes en cas de panne ou de maintenance.

Les établissements qui souhaiteraient exercer cette activité doivent obtenir une autorisation selon la procédure suivante : demande, avis du comité régional d'organisation sanitaire et sociale (CROSS), délibération de la commission exécutive (25).

L'arrêté du 27 juillet 1999 paru au Journal Officiel du 6 août 1999 fixe à :

- 25 à 45 appareils de dialyse par million d'habitants âgés de quinze à cinquante-neuf ans ;
- 140 à 230 appareils de dialyse par million d'habitants âgés de soixante ans et plus (26).

Les machines ainsi que les concentrés utilisés en dialyse sont des dispositifs médicaux et de ce fait sont soumis au marquage CE depuis 1998 selon la directive 93/42 (27).

L'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse doit répondre aux exigences de qualité de la Pharmacopée européenne.

Le liquide de substitution fabriqué « en ligne » n'est ni un médicament ni un dispositif médical. L'incidence légale de son utilisation et les responsabilités ainsi prises par l'équipe soignante et l'établissement de santé souffrent de ce vide juridique. Des spécifications techniques concernant la dialyse « en ligne » et notamment la sécurité microbiologique, ont été proposées par la circulaire n° 2000-311 du 7 juin 2000 (cf. chapitre III.1).

Les effets indésirables survenus en cours de dialyse « en ligne » sont soumis à une déclaration de matériovigilance comme pour tout autre dispositif médical.

L'information sur les risques et conséquences de la technique de dialyse doit être apportée au patient avant le début du traitement.

### **IV.3. Le mode de financement de la dialyse en France**

Le mode de financement d'une séance d'hémodialyse en centre ne diffère pas selon la technique utilisée. Jusqu'en 2000, un forfait dont le plafond était fixé après négociation entre le ministère, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie et les représentants des cliniques privées servait de base de remboursement pour chaque séance de dialyse. Ce forfait, régulièrement revalorisé, pouvait différer selon les centres.

Dans l'objectif de réduire les écarts entre les centres, la revalorisation du forfait ne s'appliquait que pour les centres dont le forfait se situait en dessous du plafond. Un avenant complétant l'accord du 31 mars 1998 relatif à la fixation de l'OQN (objectif quantifié national) pour l'année 1998, publié au Journal Officiel du 13 octobre 1998 (28), précise que :

- les forfaits de séances d'hémodialyse en centre inférieurs à 1 600 F demeurent inchangés ;
- les forfaits de séances d'hémodialyse en centre compris entre 1 600 et 1 820 F sont réduits d'un montant forfaitaire de 20 F, sans pouvoir être inférieurs à 1 600 F ;
- un forfait de séance maximum (ou forfait plafond) est fixé à 1 800 F pour l'hémodialyse en centre. Les forfaits de séances d'hémodialyse en centre supérieurs à ce montant sont donc ramenés à ce niveau.

Suite à la loi de financement de la sécurité sociale du 29 décembre 1999 et à l'article L.162-22-2 du code de la Santé publique, ce système de plafond a été revu. Un accord national conclu le 1<sup>er</sup> mars 2000 entre l'État et les organisations nationales représentatives des établissements de santé mentionnés à l'article L.710-16-2 du code de la santé publique a fixé l'évolution des tarifs des prestations des établissements privés. Cet accord concerne les centres d'hémodialyse (29), cette activité étant soumise à l'OQN. Les ARH (Agences Régionales d'Hospitalisation) peuvent élaborer des accords régionaux avec les représentants de l'Union Hospitalière Privée, la Fédération Intersyndicale des Établissements d'Hospitalisation Privés et/ou la Fédération des Établissements Hospitaliers et d'Assistance Privés à but non lucratif. Les taux d'évolution moyens des tarifs des prestations sont de 1,33 % pour la France entière et 1,25 % pour la

métropole. De plus, l'accord fixe, pour chacune des régions, un taux d'évolution moyen des tarifs des prestations.

## V. EVALUATION TECHNIQUE

### V.1. Eau pour l'hémodialyse

Le circuit débute avec l'eau de la ville qu'il faut traiter afin d'enlever les agents non désirés pour l'eau utilisée lors de la dialyse : bactéries, endotoxines, ions, sels minéraux, métaux.

L'eau doit subir un traitement spécifique, même si elle provient d'un réseau de distribution publique (30). Le traitement que doit subir l'eau de ville dépend de la provenance originelle de cette eau : fleuve, nappe phréatique souterraine, mélange de plusieurs eaux, origines variables le long de l'année.

Le traitement comporte généralement trois étapes principales qui sont le prétraitement, le traitement et la distribution (31) à adapter en fonction de la qualité de l'eau de ville présente en début de circuit.

Les valeurs de certaines limites de qualité proposées par la Pharmacopée européenne pour les eaux de dilution des solutions concentrées pour hémodialyse sont plus basses que celles définies pour les eaux destinées à la consommation humaine : c'est ainsi le cas de l'aluminium, des nitrates ou du fluor (30).

#### V.1.1. Le prétraitement

Il consiste à adapter les paramètres chimiques de l'eau pour permettre une protection de l'installation située en aval.

Plusieurs *filtres* placés en série effectuent une filtration progressive de particules présentes dans l'eau. Il est important de changer régulièrement ces filtres (selon une fréquence adaptée à la qualité de l'eau traitée) afin d'éviter tout risque de relargage. Selon l'origine de l'eau, une filtration anticolloïdes peut être nécessaire.

L'*adoucisseur* permet l'élimination du calcium et du magnésium de l'eau. Le *filtre à charbon actif* permet de déchlorer l'eau (chlore et chloramines). Ces deux opérations sont nécessaires pour protéger les membranes des osmoseurs placés en aval.

#### V.1.2. Le traitement

Lorsque la première étape de prétraitement est terminée, l'eau (filtrée, adoucie et déchlorée) poursuit son parcours afin de subir par exemple deux osmose inverses consécutives. Ce procédé consiste à créer une forte pression à l'entrée de l'osmoseur dont les membranes séparent le liquide en perméat (l'eau pure est passée de l'autre côté de la membrane) et en concentrat (les résidus contenus dans l'eau sont évacués par un autre circuit).

L'osmose inverse semble être le traitement le mieux adapté pour assurer une qualité microbiologique et chimique (32).

### V.1.3. La distribution

Elle passe alors dans une boucle de distribution pour être amenée jusqu'aux appareils d'hémodialyse. Cette opération doit garantir une non-altération des propriétés physico-chimiques et bactériologiques obtenues en fin de phase de traitement.

Les zones de stagnation et les « bras morts » doivent être évités car ils sont source de contamination bactérienne. Tous les matériaux contenant du cuivre, de l'aluminium ou du plomb doivent être exclus des parties en contact avec l'eau (30). Les matériaux utilisés ne doivent pas réagir physiquement ou chimiquement avec l'eau traitée. Ils doivent être compatibles avec les produits utilisés pour le détartrage, le nettoyage ou la désinfection.

Les matériaux généralement utilisés pour réaliser une boucle de distribution sont le PVC ou l'acier inoxydable, sachant que ce dernier autorise une action bactéricide thermique (31).

## V.2. Fabrication du dialysat

Pour la fabrication en continu du dialysat par le générateur et sachant que pour des raisons de tolérance hémodynamique on utilise surtout du dialysat obtenu à partir de concentré de bicarbonate, l'eau est mélangée à deux tampons, acide et bicarbonate.

**Tableau 7.** Exemple de composition finale du dialysat (solutés en mmol/l).

	<b>Dialysat bicarbonate</b>
Sodium	138 - 144
Potassium	2 à 3
Chlore	105
Calcium	1,25 - 1,75
Magnésium	0,5
Glucose	3,5
Acétate	5 à 5,5
Bicarbonate	34 à 38

*d'après les experts du groupe de travail*

## V.3. Liquide de substitution produit « en ligne »

Le liquide de substitution fabriqué « en ligne » est obtenu à partir du dialysat qui chemine alors au travers de filtres qui doivent être capables de retenir les bactéries et les endotoxines et de ne pas les « relarguer » dans le dialysat.

Après le dernier filtre, le fluide change de nom et passe de dialysat à solution de substitution (16).

#### V.4. Générateur d'HDF

Le rôle principal du générateur de dialyse est d'assurer les deux fonctions suivantes (*source Internet : www.sfdial.org*) (33):

- monitoring et sécurisation du circuit sanguin extracorporel ;
- production continue de dialysat et, dans le cas de la dialyse « en ligne », de liquide de substitution de composition électrolytique nominale préétablie, à débit constant, comportant un réchauffage et un dégazage appropriés. La composition globale du dialysat est contrôlée en permanence par un conductivimètre intégré au générateur.

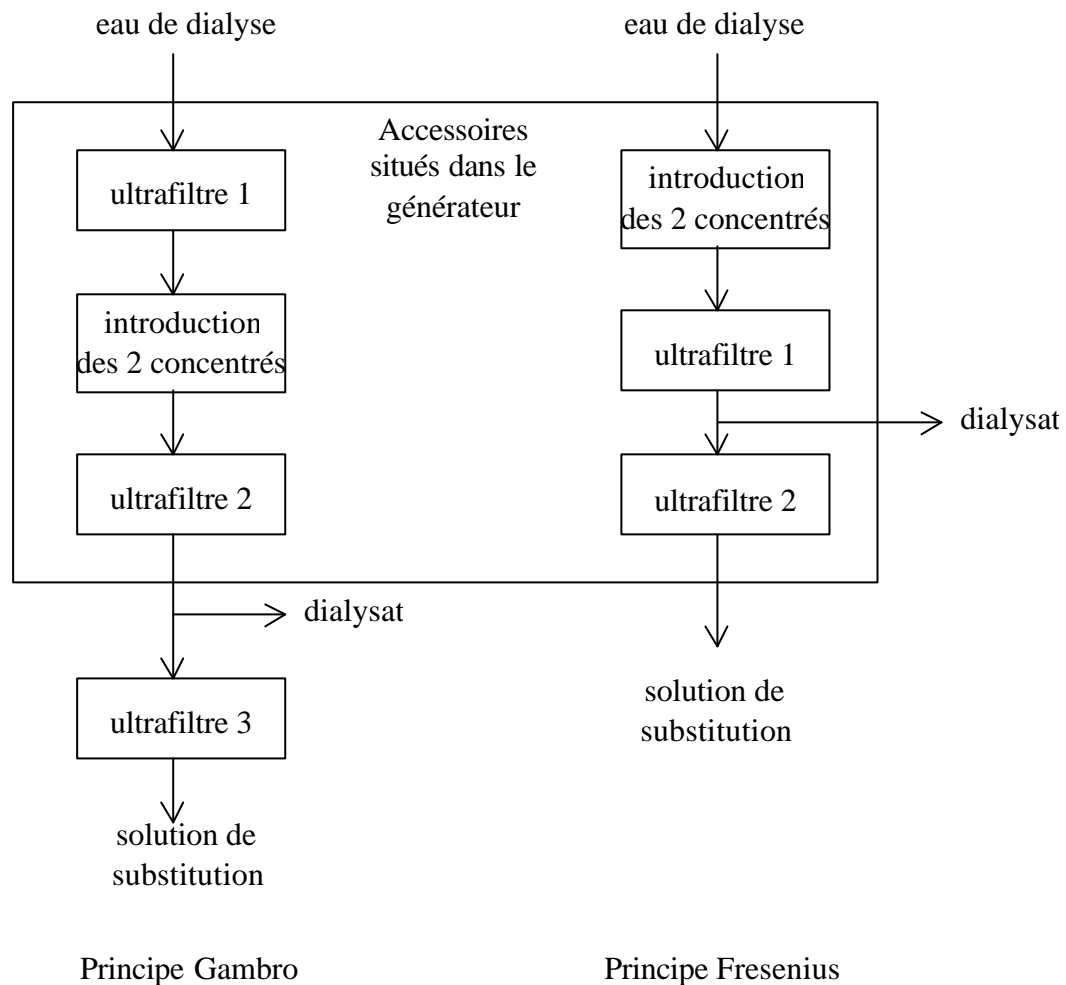
Considéré comme un dispositif médical, il doit porter le marquage CE et être conforme aux normes NF EN 1283 et NF C74-322 qui attestent la qualité de sa conception et de sa fabrication (31).

Il existe deux principaux appareils commercialisés incorporant de base la préparation « en ligne » de la solution de substitution :

- AK 100/200 ULTRA de Gambro ;
- 4008 H de Fresenius.

Ces deux systèmes ont le marquage CE conformément à la législation européenne en vigueur. Les derniers modèles seraient désormais aussi faciles d'utilisation qu'une autre machine d'hémodialyse conventionnelle (16).

La différence majeure entre les deux fabricants est le nombre et le positionnement des ultrafiltres le long du trajet de l'eau et du dialysat.



Les ultrafiltres situés à l'intérieur du générateur sont désinfectés en même temps que ce dernier et, dans le système Gambro, le troisième ultrafiltre placé en sortie du générateur est à usage unique (16).

## V.5. Membranes

Le dialyseur est un dispositif médical de la classe IIb. Il doit porter le marquage CE et être conforme à la norme NF EN 1283 (31).

Les membranes utilisées en hémodialyse sont des membranes à fibres creuses. Elles sont formées de plusieurs milliers de fibres creuses dans lesquelles circule le sang tandis que le dialysat circule entre elles.



On distingue deux types de membrane (12) :

- les membranes cellulósiques dérivées de la cellulose naturelle. Elles sont pour la plupart peu biocompatibles car source d'activation du complément sérique ;
- les membranes synthétiques. Elles permettent une épuration de solutés de plus grand poids moléculaire et présentent une meilleure biocompatibilité.

**Tableau 8.** Principales membranes utilisées en dialyse

---

<b>Membranes cellulósiques :</b>
Cellulose régénérée (Cellophane®, Cuprophan®)
Acétate de cellulose
Triacétate de cellulose
Dérivés de cellulose (Hemophan®)

---

<b>Membranes synthétiques :</b>
Polyacrylonitrile (AN69®)
Polyamide
Polycarbonate
Alcool polyvinyl polyéthylène (EVAL)
Polyméthylméthacrylate (PMMA)
Polysulfone

---

*d'après Cheung (34)*

Les membranes utilisées pour l'HF et l'HDF « en ligne » sont des membranes synthétiques dites « à haut flux » car elles combinent une haute perméabilité hydrique et une haute perméabilité diffusives (12).

La surface de la membrane doit être sélectionnée en fonction du débit sanguin, afin de ne pas limiter le taux d'UF. En comparaison avec une membrane pour l'HD et pour un même débit sanguin, la surface de la membrane nécessaire pour l'HDF est généralement de 15 à 20 % plus grande (16).

La surface la plus couramment rencontrée dans la littérature est de 1,8 m<sup>2</sup>.

## V.6. Maintenance et désinfection

Dans les centres d'hémodialyse comportant plusieurs générateurs, l'eau pour la dialyse est produite en grande quantité et est disponible grâce à une boucle de recirculation qui alimente chaque générateur. Le point faible de cette boucle est situé au niveau du raccord du générateur à la boucle.

Lorsque les tuyaux ne sont pas désinfectés selon une périodicité adéquate et régulière, un biofilm se développe sur la surface interne du tuyau. Une fois que le biofilm s'est développé, il est difficile de le faire disparaître car les agrégats de cellules sont entourés d'un dépôt gluant d'hydrate de carbone qui les protège de l'action des désinfectants (35).

La périodicité d'une désinfection doit être adaptée à la zone intéressée, à la composition de l'eau de ville et à l'utilisation qui est faite de la machine.

Depuis le marquage CE, un appareil médical est déclaré conforme pour une utilisation précise, avec certains accessoires et selon des procédures écrites (36). Ainsi, les générateurs d'hémodialyse doivent être désinfectés après chaque utilisation ou en cas de non-utilisation durant une période de 72 heures. Cette désinfection dure environ 35 minutes et elle est réalisée par une action chimique ou thermochimique. Certains produits allient à leur propriété de désinfection, une décalcification (utile lorsqu'on utilise beaucoup de bicarbonate) et une détergence (enlève les lipides qui collent aux tuyaux).

Les filtres, désinfectés en même temps que le générateur, doivent aussi être changés régulièrement. La périodicité est à estimer en fonction de la capacité de rétention du filtre (35). C'est le fabricant du filtre qui donne cette estimation. Elle est donnée en nombre de séances subies par le filtre et en nombre de semaines pendant lesquelles ce filtre est monté sur le générateur. Pour une meilleure précision, le générateur tient le calendrier des événements à jour et déclenche une alarme lorsque l'une des deux consignes est atteinte (par exemple, pour un maximum de 100 séances ou 12 semaines).

Il est indispensable que ces filtres soient changés selon la périodicité indiquée par le fabricant car ils subissent des agressions chimiques ou physiques qui peuvent en altérer l'intégrité et la capacité de rétention.

Enfin, une maintenance préventive est préconisée par les fabricants toutes les 2 000 heures ou une fois par an. Elle est assurée par le fabricant ou par les services techniques du centre de dialyse qui utilisent alors un kit de maintenance en suivant les procédures écrites dans le manuel d'utilisation de l'appareil.

## **VI. RESULTATS CLINIQUES**

### **VI.1. Méthodes d'évaluation clinique**

#### **VI.1.1. Critères de jugement**

##### **Problématique posée par les techniques de dialyse avec production en ligne du liquide de substitution**

La place des techniques de dialyse « en ligne » par rapport aux autres techniques d'EER pose le problème de leur efficacité ainsi que de la sécurité de leur utilisation. Cette dernière question est d'autant plus importante qu'il s'agit, dans les techniques « en ligne », d'administrer directement au patient une solution fabriquée *in situ* de manière continue. Le liquide de substitution ainsi administré au patient en grandes quantités n'est pas en conformité avec le principe du contrôle *a priori* qui n'est pas applicable en pratique. Or, ce contrôle *a priori* de l'absence de germes est la base de la définition de la stérilité.

### **Efficacité de la dialyse**

L'efficacité de la dialyse dépend de l'adéquation du traitement et du statut nutritionnel du patient (37).

La difficulté de trouver un critère principal de jugement de l'efficacité de la dialyse est à souligner. En effet un nombre élevé de critères permettent d'évaluer l'efficacité du mode de dialyse à court, moyen ou long terme. Cependant, dans les essais ce sont essentiellement les critères à court terme qui sont étudiés et notamment les paramètres biochimiques telle la clairance des petites molécules. Le traitement par EER est fondé sur l'hypothèse que le syndrome urémique est principalement dû à l'accumulation de toxines urémiques que l'EER va pouvoir épurer (10). Le manque de connaissance sur la nature des toxines urémiques rend cette évaluation incomplète à l'heure actuelle (16).

La norme proposée par les recommandations américaines de bonne pratique clinique (38,39) pour mesurer la dose thérapeutique effectivement administrée est le rapport Kt/V de l'urée. D'autres mesures d'efficacité de l'épuration ciblent des molécules de plus grand poids moléculaire dont la  $\beta_2$  microglobuline ( $\beta_2m$ ) ou l'hormone parathyroïdienne (PTH).

### **Épuration de l'urée : Kt/V ou dose de dialyse**

Traditionnellement la clairance de l'urée est le marqueur essentiellement utilisé pour quantifier l'efficacité de la dialyse, mais c'est une mesure instantanée (11). La modélisation de l'épuration de l'urée sur la durée de la séance est exprimée par le rapport Kt/V où K est la clairance de l'urée, t le temps de dialyse et V le volume de distribution de l'urée.

Kt/V est relié et dérivé des modèles de la pharmacocinétique de la concentration sanguine de l'urée durant la séance de dialyse (40).

La valeur du Kt/V, appelée dose de dialyse, pour assurer une épuration de bonne qualité devrait être supérieure à 1,2 ou 1,3 et devrait être mesurée tous les mois selon les recommandations américaines (38,39,41). Il s'agit d'une dose minimale et non optimale. Fixer la dose optimale nécessiterait des études de survie et une évaluation de la qualité de vie des patients, données non disponibles à l'heure actuelle. Des variations considérables existent selon les pays et les centres sur la dose de dialyse délivrée pour les patients.

Selon les experts de notre groupe, la dose de dialyse proposée par les Américains est inférieure aux doses utilisées en Europe et plus particulièrement en France. Nous n'avons retrouvé aucune recommandation ou consensus d'experts français ou européens.

### **Clairance de molécules de plus grand poids moléculaire**

La  $\beta_2$  microglobuline ( $\beta_2m$ ) de poids moléculaire de 11800 daltons, circule dans l'espace extracellulaire et sa valeur sérique normale est de 1-3mg/l. Dans l'IRCT on note une corrélation inverse entre le taux circulant de la  $\beta_2m$  et la filtration glomérulaire (42).

Depuis 1985, la  $\beta_2m$  est considérée comme un composant important dans la formation des dépôts amyloïdes dans les articulations (1). L'amylose survient après une durée de dialyse de 10 à 20 ans et est marquée cliniquement par l'apparition d'un syndrome du canal carpien et des douleurs articulaires dues à des synovites articulaires (10).

L'hormone parathyroïdienne sert également de marqueur pour l'épuration des molécules de moyen poids moléculaire. L'augmentation de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne (PTH) peut induire des manifestations multiples : douleur osseuse, fracture, retard de croissance,

déformation du squelette, rupture tendineuse, arthrite et préarthrite, prurit, hypertension artérielle, encéphalopathie, neuropathie, cardiomyopathie (1).

### **Statut nutritionnel du patient**

La dialyse stimule le catabolisme protidique (43). La mesure du PCR (Protein Catabolic Rate) permet d'estimer le catabolisme des protides de l'organisme entre deux séances de dialyse. Il correspond à l'apport protidique quotidien et devrait être de 1,2 g/kg/j pour maintenir une balance azotée positive chez le patient hémodialysé (38,39). Le nombre optimal de jours durant lesquels il faut mesurer l'apport nutritionnel n'est pas standardisé. La morbidité et la mortalité des patients hémodialysés sont influencés par ce paramètre (37). D'autres paramètres permettent également de mesurer le statut nutritionnel du patient, comme le taux des lipides avant séance de dialyse ou encore l'albuminémie et la préalbuminémie.

### **Tolérance**

La tolérance des techniques de dialyse, indépendamment de la pathologie sous-jacente, se mesure par des paramètres à court et à long terme. Les patients soumis à la dialyse sont sujets à un risque substantiel de mort prématurée et de morbidité accrue (44). Ainsi le programme ESRD (End Stage Renal Disease) entrepris aux Etats-Unis depuis 1988 indique que 66% des patients âgés de 45 à 64 ans survivent après 2 ans de traitement et que les jours d'hospitalisation sont en moyenne de 14 à 16,1 journées par an.

Une amélioration de la tolérance des techniques de dialyse se mesure à court terme sur les paramètres suivants :

- fréquence des effets indésirables durant la séance de dialyse, c'est-à-dire des épisodes d'hypotension symptomatiques, des céphalées, des nausées et vomissements, des crampes musculaires, du prurit et des manifestations allergiques ;
- nombre et durées des hospitalisations ;
- incidence des réactions fébriles et des infections.

A moyen et long terme, des indicateurs tels l'hypertension et l'anémie sont à suivre. Les complications cardio-vasculaires sont la première cause de décès des patients hémodialysés (13,45). Le traitement de l'hypertension artérielle et de l'anémie sont ainsi des facteurs déterminants pour lutter contre cette mortalité cardio-vasculaire qui représente 40 à 50 % de la totalité des décès chez les dialysés (13).

Comme dans la plupart des pathologies chroniques, la survie du patient est un index-clé de l'adéquation du traitement (46). Par ailleurs, étant donné la lourdeur du traitement, une quantification subjective par le patient et l'utilisation d'échelles standardisées de mesure de la qualité de vie sont des indicateurs importants pour évaluer la tolérance.

Les infections sont une cause du décès dans 15 à 30 % des cas (13,45). Aussi, dans le cas de la dialyse « en ligne », la qualité microbiologique du liquide de substitution fabriqué en continu *in situ* doit être considérée. Une analyse de la qualité du circuit de production du liquide de substitution est menée par :

- la mise en culture des filtres ;
- la recherche d'endotoxines dans le liquide de substitution.

### VI.1.2. Études retenues

L'analyse de la méthodologie de chacune des études est en annexe 2.

**Tableau 9.** Etudes retenues pour l'évaluation clinique

<b>Types d'études</b>	<b>Critères de sélection</b>	<b>Etudes retenues : année de publication (ID)</b>
Comparatives randomisées	Randomisation et méthodologie explicitées, prospective	- Li, 1997 (47) - Wizeman, 2000 (48)
Comparatives non randomisées	Méthodologie décrite, prospective	- Kerr, 1992 (17) - Altieri, 1997 (14)
Non comparatives Prospectives	Caractère prospectif explicité, méthodologie décrite	- Canaud, 1989 (49) - Canaud, 1994 (50) - Pizzarelli, 1998 (21) - Zehnder, 1999 (15) - Maduell, 1999 (51)

---

**Tableau 10.** Caractéristiques des études prospectives retenues pour l'évaluation clinique.

Auteur année, référence	Méthodologie	Critères d'évaluation : efficacité/ sécurité	Sécurité microbiologique
<b>Études comparatives randomisées</b>			
Wizemann, 2000 (48)	Etude randomisée  Patients traités 3 mois par HD puis randomisés dans 2 groupes parallèles de traitement : HDF « en ligne » <i>versus</i> HD  44 patients  Suivi de 2 ans	Efficacité : $\beta_2$ microglobuline, AGE*  Tolérance : pression artérielle, recherche d'hypotension artérielle durant les séances.	Non
Li, 1997 (47)	Etude comparative randomisée en 4 groupes de traitement : - 3 séances HD/sem; - 2 séances HD + 1prédilution HF/sem; - 2 séances HD + 1prédilution HDF/sem; - 2 séances HD + 1postdilution HDF/sem  40 patients (10 par groupe de traitement)  4 mois de suivi	Stabilité cardio-vasculaire de l'HF et HDF « en ligne » : PA* pré et pendant les séances, hypotension orthostatique durant les séances  Efficacité : Kt/V*, $\beta_2$ m*, $\alpha$ 1m*, PTH*	Incidence réactions fébriles  Cultures du sang et de l'infusât
<b>Études comparatives non randomisées</b>			
Kerr, 1992 (17)	Etude comparative de l'HDF « en ligne » et de l'HD Traitement séquentiel débutant par 6 mois d'HD suivi de 12 mois d'HDF « en ligne »  20 patients  18 mois de suivi	Clairance petites et moyennes molécules ( urée, créatinine, Ca, Ph, protéines totales, $\beta_2$ m*, Kt/V*, PCR*)  Surveillance cardiovasculaire PA* pré et postséances  Nombre de jours d'hospitalisation	Non
Altieri, 1997 (14)	Etude multicentrique comparative : prédilution UF « en ligne » <i>versus</i> HD à haut débit  Traitement séquentiel  23 patients  9 mois de suivi	Evaluation clinique : recueil des effets indésirables pendant et entre les séances  Efficacité : Kt/V*, PCR*, $\beta_2$ m*	Non
<b>Études longitudinales</b>			
Canaud, 1989 (49)	Suivi de l'HDF « en ligne »  12 patients soit âgés atteints d'athérosclérose soit non compliants Durée moyenne de suivi 13,6 mois (6-31)	Efficacité de la dialyse (Kt/V*, PCR*)  Tolérance clinique, recherche réactions pyrogéniques	Cultures filtres après chaque séance, Recherche d'endotoxines

Auteur année, référence	Méthodologie	Critères d'évaluation : efficacité/ sécurité	Sécurité microbiologique
Canaud, 1994 (50)	Suivi de cohorte de 24 mois  38 patients	Efficacité : Kt/V*, PCR*, $\beta_2m^*$  Recherche réactions pyrogéniques	Cultures filtres journalières (après 3 séances),  Recherche journalière d'endotoxines avant la première séance
Maduell, 1999 (51)	Etude HDF « en ligne »  37 patients  HD préalable à l'étude 1 an	Efficacité : Kt/V*, PTH*, $\beta_2m^*$ , PCR*, hémoglobine  Tolérance : effets indésirables et PA *	Culture mensuelle
Pizzarelli, 1998 (21)	Etude d'HDF « en ligne » précédée d'une période d'hémodialyse de contrôle d'un an minimum  13 patients  Suivi de $26 \pm 9$ mois	Tolérance clinique des séances et entre les séances, mortalité  Suivi biochimique mensuel : PTH*, Al*, $\beta_2m^*$ , CRP*, $\alpha_2m^*$  Suivi tous les 6 mois : radio osseuse, Kt/V*, PCR*	Analyse mensuelle de la qualité de l'eau de substitution : culture, recherche d'endotoxines
Zehnder, 1999 (15)	Etude comparative : postdilution HDF « en ligne » <i>versus</i> HD à haut flux  16 patients 1 semaine d'HD à haut flux suivi après un <i>wash-out</i> de 4 semaines par 1 semaine d'HDF « en ligne », pas de <i>cross-over</i>  Le protocole a été réalisé avec une membrane de $1,6 m^2$ puis répété avec une membrane de $2,4 m^2$	Efficacité : épuration des molécules de petits et moyens poids moléculaires : urée, $\beta_2m^*$	Non

\*  $\alpha_1m$  :  $\alpha_1$  microglobuline  
 \*  $\beta_2m$  :  $\beta_2$  microglobuline  
 \*  $\alpha_2m$  :  $\alpha_2$  microglobuline  
 \* AGE : advanced glycosylated peptides  
 \* Al : aluminium  
 \* Ca : calcium  
 \* HD : hémodialyse

\* HDF : hémodiafiltration  
 \* HF : hémodiafiltration  
 \* Kt/V : dose de dialyse  
 \* PA : pression artérielle  
 \* PCR : protein catabolic rate  
 \* Ph : phosphore  
 \* PTH : hormone parathyroïdienne

### VI.1.3. Méthodologie générale des études

#### — Grille d'analyse

L'application de critères stricts de sélection des études :

- objectifs clairement définis ;
- étude comparative prospective et randomisée ;
- calcul du nombre de patients en fonction d'une hypothèse de départ ;
- critères détaillés d'inclusion et de non-inclusion ;
- analyse statistique adaptée ;
- analyse en intention de traiter ;

ne permet de retenir aucune des études de la bibliographie.

Les critères *a minima* ont donc été :

- la description de la méthodologie ;
- la précision des objectifs ;
- la reprise et l'analyse, dans les résultats, de tous les critères de suivi.

#### — Résultats et commentaires

En appliquant la grille d'analyse, neuf études cliniques prospectives ont été retenues. Une seule étude de l'équipe Wizeman (48) a été réalisée en comparant deux groupes parallèles de traitement sur 2 années, mais n'a inclus que 23 patients dans le groupe HDF «en ligne» et 21 patients dans le groupe HD. L'autre étude randomisée réalisée par Li (47) a utilisé une méthodologie différente puisque 4 groupes de traitement n'incluant chacun que 10 patients ont été suivis durant une durée plus courte, de 4 mois. Dans le premier groupe, les patients étaient traités par 3 séances d'HD, dans les 3 autres groupes une séance d'HD était substituée soit par une séance d'HF en prédilution, soit par une séance d'HDF en prédilution ou encore par une séance d'HDF en postdilution.

Les biais retrouvés en nombre élevé dans les études retenues sont les suivants :

- la méthodologie des études a été menée en groupes prospectifs randomisés comparatifs parallèles en utilisant la technique de dialyse de référence, l'HD, comme comparateur dans une seule étude (48). Les études sont le plus fréquemment soit des études prospectives de cohortes, soit des études instituant un traitement séquentiel par HD suivi de « dialyse en ligne » ;  
le statut des patients dialysés étant fluctuant dans le temps et dépendant d'un nombre élevé de facteurs, l'imputabilité des résultats ainsi obtenus à une nouvelle technique est difficile ;
- aucune étude n'a décrit les hypothèses testées. Le calcul du nombre de patients nécessaires pour la vérifier n'a en conséquence jamais été réalisé. Les critères de jugement n'étaient pas hiérarchisés avec un critère principal de jugement et des critères de jugement secondaires. Comme les études ont été de courte durée, le suivi a porté sur des paramètres biochimiques d'adéquation de la dialyse et non pas sur la qualité de vie du patient, le taux de survie et les



complications à long terme du traitement. La durée de suivi des patients est variable, allant d'un suivi d'une semaine (15) à 26 mois (21). L'impact sur la morbidité et la mortalité d'une nouvelle technique de dialyse nécessite certainement des études de plus longue durée. La tolérance a été suivie sur des critères multiples. Une seule étude, de Li (47), a évalué de manière plus spécifique la stabilité cardio-vasculaire mais le nombre de patients par groupe de traitement n'était que de 10. Les critères de tolérance n'étaient pas ajustés. La sécurité microbiologique n'était pas analysée dans 4 études sur les 9 retenues. Aucune analyse de la qualité de vie des patients, subjective ou par une échelle validée, n'a été menée :

- les études sont toutes, sauf celle d'Altieri (14), monocentriques. La question du potentiel d'inclusion plus restreint et du biais de sélection d'une population représentative du centre et non de la population des dialysés en général peut être soulevée ;
- les critères de sélection des patients manquent dans la majorité des publications. Les critères d'inclusion et de non-inclusion ne sont pas décrits. Le biais de sélection des patients ne peut donc être écarté dans la lecture des résultats ;
- les études sont peu puissantes car elles incluent un nombre peu élevé de patients ;
- l'analyse statistique est rarement décrite. Les sorties d'essai avec leurs causes ne sont pas relevées.

Le niveau de preuve des études est faible étant donné leur mauvaise qualité méthodologique. Cet ensemble de biais rend l'extrapolation des résultats difficile.

## VI.2. Résultats d'efficacité

Les résultats ci-dessous ne peuvent en aucun cas être considérés comme des preuves d'efficacité dans la mesure où aucune étude ne satisfait aux prérequis méthodologiques nécessaires.

### VI.2.1. Dose de dialyse

Dans la seule étude randomisée en deux groupes parallèles, HDF « en ligne » *versus* HD réalisée par Wizemann (48), la dose de dialyse était fixée et identique dans les deux groupes. Les études cliniques montrent en moyenne une amélioration de 10 à 15 % du Kt/V de l'urée, en utilisant l'HDF « en ligne » (cf. *tableau 11*). L'amélioration de l'épuration de l'urée est due en partie à l'augmentation du flux sanguin toléré durant l'HDF « en ligne » selon Kerr (17). Néanmoins, dans une étude comparant l'HDF « en ligne » et l'HD à haut débit, l'équipe de Zehnder (15) n'a trouvé aucune amélioration de la clairance de l'urée ou de la créatinine par la technique d'HDF « en ligne » alors que les flux de dialysat étaient plus élevés. Les auteurs imputent cette différence de résultats par rapport aux publications antérieures à la différence de méthodes de mesures effectuées directement dans l'ultrafiltrat dans leur étude et non pas dans le sang. Par ailleurs, Zehnder estime que l'utilisation de flux d'ultrafiltration élevés entraîne une

augmentation de la viscosité sanguine avec obstruction partielle des capillaires de la membrane limitant l'efficacité de l'HDF « en ligne ».

Pour Maduell (51) le passage d'un traitement par HDF conventionnelle (1-3l/h) à de l'HDF « en ligne » (6-12l/h) a permis une amélioration de 15 % du Kt/V. L'auteur explique ces résultats par l'augmentation du volume infusé de l'ordre de 18 litres par séance, permis par l'utilisation d'un liquide de substitution fabriqué « en ligne » et l'augmentation du débit sanguin. Dans cette étude la durée des séances et le dialyseur étaient les mêmes que pour la dialyse conventionnelle qui précédait l'étude.

Pour Li (47) dans une étude de 4 mois, la substitution d'une séance d'HDF ou d'HF « en ligne » à une séance d'HD sur les trois séances hebdomadaires n'a pas permis d'améliorer l'épuration de l'urée et de la créatinine.

Dans l'étude d'Altiéri (14) comparant l'HD à haut débit à la prédilution HF « en ligne », les Kt/V étaient respectivement de 1,4 (HD) et 1 (preHF). L'équipe explique ces chiffres par le choix de maintenir constants des paramètres telles la machine de dialyse et la qualité du fluide et de la membrane. La question posée par l'équipe est de savoir si à long terme un traitement par HF avec un Kt/V de 1 aura les mêmes résultats de morbidité et mortalité qu'un traitement par HD avec un Kt/V de 1,4.

Dans son étude, Canaud (50) dialyse les patients en HDF « en ligne » avec un Kt/V de 1,6.

La dose de dialyse comme déjà évoquée précédemment (chapitre V.1.1.) est variable d'un centre à l'autre. La dose minimale semble fixée mais la dose optimale ne fait l'objet d'aucun consensus.

Un certain nombre de facteurs influent sur la dose de dialyse tels le choix de la membrane utilisée, le débit sanguin, le débit du dialysat et la durée de la séance de dialyse. Dans quelques études certains de ces paramètres sont fixés (cf. *tableau 11*), permettant une comparaison méthodologiquement plus correcte. Dans les autres études la part de l'amélioration directement imputable à la technique « en ligne » est sujette à discussion.

**Tableau 11.** Valeurs des index de dialyse (Kt/V).

Auteur, année, référence	Nombre de patients (n) Durée moyenne de suivi	Kt/V des techniques « en ligne »	Kt/V du comparateur	Commentaires méthodologiques
Kerr, 1992 (17)	n = 20 6 mois d'HD suivis de 12 mois d'HDF « en ligne »	1,55 ± 0,32 (HDF « en ligne »)	1,41 ± 0,23 (HD)	Données non ajustées
Canaud, 1989 (49)	n = 12 patients âgés et athérosclérotiques ou non compliants  13,6 mois de suivi en moyenne (6-31)	1,4 à 1,5		Pas de comparatif
Canaud, 1994 (50)	n = 38  24 mois	1,61 ± 0,01		Pas de comparatif
Li, 1997 (47)	n = 40  4 mois	0,96 ± 0,24 (prédilution HF)  1,28 ± 0,40 (prédilution HDF)  1,41 ± 0,41 (postdilution HDF)	0,94 ± 0,19 (HD)	Données non ajustées
Altieri, 1997 (14)	n = 23  9 mois	1,08 ± 0,19 (prédilution HF « en ligne »)	1,41 ± 0,26 (HD à haut débit)	Données non ajustées
Pizzarelli, 1998 (21)	n = 13 26 ± 9 mois	1,23 ± 0,16	1,06 ± 0,4 (HD)	Données non ajustées
Maduell, 1999 (51)	n = 37 1 an	1,52 ± 0,2 à 12 mois (HDF « en ligne »)	1,35 ± 0,2 (HDF conventionnelle)	Données non ajustées

Dans la mesure des restrictions méthodologiques déjà évoquées, la majorité des études cliniques semblent indiquer une amélioration de la clairance des petites molécules en utilisant des techniques de dialyse avec production de liquide de substitution « en ligne ».

## VI.2.2. Épuration des molécules de moyen et grand poids moléculaires

### **$\beta_2$ microglobuline**

L'évolution du taux sérique de la  $\beta_2$  microglobuline est le paramètre le plus fréquemment utilisé. L'amylose imputée en partie à la  $\beta_2$  m est une complication de la dialyse qui augmente avec le vieillissement de la population dialysée.

Les différentes études mesurant les taux sériques de la  $\beta_2$ m montrent une réduction des taux circulants au cours d'une séance d'HDF ou d'HF « en ligne » (*tableau 12*) par rapport à l'HD.

Wizemann (48) dans une étude sur deux groupes de traitement parallèles, HDF « en ligne » *versus* HD, a trouvé une diminution de 27 % du taux de  $\beta_2$  microglobuline pour l'HD et de 88 % en HDF « en ligne ». Chaque groupe de traitement incluait une vingtaine de patients suivis durant deux années.

Canaud (50) a ainsi mesuré une diminution moyenne de la réduction du taux sérique de  $\beta_2$ m de 70 % par session d'HDF « en ligne », estimant l'épuration à 300 mg/séance, et de 64 % dans une autre étude (49).

Zehnder (15) trouve également une meilleure épuration de la  $\beta_2$ m et du phosphate en modifiant le traitement de l'HD à haut flux en HDF « en ligne », alors que cette amélioration n'était pas retrouvée pour les molécules de petit poids moléculaire.

Dans l'étude réalisée par Maduell (51) le passage d'un traitement par HDF conventionnelle (1-3 l/h) à de l'HDF « en ligne » (6-12 l/h) a permis une réduction de 12 % des taux circulants de  $\beta_2$ m.

Néanmoins, si la meilleure réduction des taux sériques de  $\beta_2$ m par séance semble acquise, la recherche de la persistance de la diminution des taux circulants de  $\beta_2$ m entre les séances de dialyse donne des résultats contrastés. Ainsi, Kerr (17) n'a montré aucune diminution significative de la concentration avant dialyse de la  $\beta_2$ m même après 6 mois d'HDF « en ligne », alors que l'épuration durant les séances d'HDF était significativement améliorée par rapport à l'HD. Les résultats de l'étude de Li (47) vont dans ce sens également avec une diminution durant la séance de taux sériques de  $\beta_2$ m et de PTH plus marquée avec l'HF et l'HDF « en ligne » par rapport à l'HD sans que des taux sériques significativement plus bas aient pu être maintenus entre les séances, alors que pour Canaud (49) les taux sériques de  $\beta_2$ m restent plus bas que lors du traitement par HD chez les mêmes patients après un suivi en moyenne de 13 mois.

Altieri (14) après 3 mois d'HD à haut débit a passé ses patients en prédilution HF « en ligne ». Il ne trouve une amélioration significative des taux sériques de  $\beta_2$ m qu'après trois mois de pré-HF « en ligne » :  $27,1 \pm 14,7$  mg/dl *versus*  $22,9 \pm 4,9$  mg/dl.

Ces études montrent que les techniques « en ligne » diminuent la  $\beta_2$ m après les séances de dialyse, mais le maintien d'un taux significativement abaissé entre les séances reste discuté. Les limites méthodologique des études ne permettent pas d'affirmer ces résultats.

Les auteurs supposent que ces diminutions de la  $\beta_2$  m peuvent prévenir ou du moins reculer l'apparition de l'amylose, mais aucune étude de suivi à long terme n'a encore permis de le vérifier, l'amylose apparaissant après une vingtaine d'années de dialyse.

**Tableau 12.** Taux sériques de  $\beta_2$  microglobuline (mg/l).

Auteur, année, référence	Technique « en ligne »	Autres techniques	Commentaires méthodologiques
Kerr, 1992 (17)	HDF Prédialyse : $30,5 \pm 2,5$ Postdialyse : $11,4 \pm 3,9$	HD Prédialyse : $32,6 \pm 1,6$ Postdialyse : $14,6 \pm 4,9$	Données non ajustées
Li, 1997 (47)	Prédilution HF Prédialyse : $98,1 \pm 43,8$ Postdialyse : $54,9 \pm 26,2$  Prédilution HDF Prédialyse : $95,6 \pm 38,9$ Postdialyse : $49,7 \pm 22,5$  Postdilution HDF Prédialyse : $65,3 \pm 28,1$ Postdialyse : $29,7 \pm 12,6$	HD Prédialyse : $90,9 \pm 30,3$ Postdialyse : $93,8 \pm 36,8$	Données non ajustées
Altieri, 1997 (14)	Prédilution HF :  Valeurs moyennes après 6 mois de traitement : $22,45 \pm 4,0$	Valeurs moyennes au début de l'étude : $27,10 \pm 14,7$	Données non ajustées
Pizzarelli, 1998 (21)	$22,4 \pm 5,1$	HD depuis 1 an au minimum $27,9 \pm 9,3$	Données non ajustées

### PTH

Les études concernant l'épuration de la PTH sont moins nombreuses et moins décrites que pour la  $\beta_2$  microglobuline.

Les taux sériques de PTH sont diminués durant les séances de dialyse « en ligne » de 55 à 56 % en moyenne dans l'étude de Li (47). Cette étude n'a duré que 4 mois et n'a substitué par une séance de dialyse « en ligne » qu'une séance d'HD sur les 3 hebdomadaires. Elle ne permet pas de conclure que les techniques de dialyse « en ligne » maintiennent un taux circulant bas de PTH.

Dans l'étude menée par Altieri (14) les taux de PTH ne sont pas significativement différents entre l'HDF « en ligne » et l'HD après 26 mois de suivi en moyenne.

Le manque d'études et leur faible niveau de preuve ne permettent pas là encore de conclure.

### **Statut nutritionnel**

Le PCR (Protein Catabolic Rate) est directement corrélé au Kt/V et dépend donc de la perméabilité de la membrane utilisée (17).

Altieri (14) dans son étude comparant l'HD à haut débit et la prédilution HF avec production « en ligne » du liquide de substitution note que le PCR peut être maintenu, bien que durant le traitement par prédilution HF « en ligne » la dose de dialyse ait été plus faible. L'équipe estime que c'est la meilleure épuration des molécules de haut poids moléculaire qui influence le métabolisme des protéines.

Dans son étude Canaud (50) dialyse les patients en HDF « en ligne » avec un Kt/V de 1,6 pour éviter un régime protidique. Le PCR des patients durant cette étude s'échelonnait de 1,06 à 1,25 g/kg/jour.

Pour les autres paramètres biochimiques et hématologiques, équilibre acide-base ou phosphocalcique par exemple, les différences entre les techniques de HD et HDF « en ligne » ne sont pas marquées (17).

Le statut nutritionnel du patient n'a souvent été qu'un critère secondaire imparfaitement exploré. Les études ne permettent aucune conclusion.

## **VI.3. Résultats de tolérance**

Peu d'études cliniques ont été réalisées prenant la tolérance comme objectif principal. Les effets indésirables survenus durant les séances de dialyse ont été recueillis selon la surveillance standard des séances et n'ont pas toujours été définis préalablement dans la description de l'étude. Certaines études se sont attachées plus étroitement à la surveillance cardio-vasculaire (17,47). Aucune étude de suivi à long terme n'a été menée pour mesurer l'incidence des complications de la dialyse et la survie des patients. Certaines études citent dans leurs résultats l'amélioration du confort du patient mais sans préciser l'échelle de mesure de qualité de vie utilisée. Ces résultats fondés sur des critères de jugement non explicites n'ont pas été retenus.

### **Réactions fébriles**

Les chiffres publiés sur le taux de réactions pyrogéniques s'élèvent, selon la surveillance nationale des Etats-Unis (52) et dans le cas de non réutilisation des dialyseurs, à 13 % dans les centres utilisant des dialyseurs à haut flux et 15 % dans les centres utilisant des dialyseurs standards.

Dans une première étude de cohorte incluant 12 patients sur une période de trois ans, Canaud (49) a décrit 6 réactions fébriles sévères chez 4 patients. Dans deux cas la réaction était due à une contamination du cathéter de dialyse, la recherche diagnostique dans les quatre autres cas suggérait une infusion de pyrogènes. Dans une étude ultérieure, la même équipe (50) n'a relevé aucune réaction pyrogénique durant 11856 séances d'HDF « en ligne ». L'auteur estime l'incidence des réactions pyrogéniques à 0,3 %, cela représentant six réactions fébriles sur une période d'un an (53).

Li (47) trouve une incidence de réactions pyrogéniques similaires entre les 4 groupes de traitement suivis durant 4 mois (n = 40) : HD, HF «en ligne », prédilution HDF «en ligne » et postdilution HDF «en ligne ». Les résultats manquent de puissance, chaque groupe de traitement n'incluant que 10 patients sur une durée d'évaluation courte.

Pizzarelli (21) n'a relevé aucune réaction pyrogénique cliniquement significative pendant 2 415 séances d'HDF «en ligne » réalisées sur une période de 6 ans.

Altiéri (14) sur une période plus courte de 6 mois, n'a trouvé aucune réaction fébrile durant 1591 séances de prédilution HF «en ligne ».

Aucune pathologie infectieuse grave pouvant être imputée à l'injection de liquide de substitution «en ligne » n'a été rapportée dans 4 études sur les 9 retenues. Néanmoins, ces résultats ont été recueillis dans un nombre de centres très restreints et chez peu de patients.

### **Anémie**

Wizemann (48) dans son étude randomisée réalisée en deux groupes de traitement parallèles, n'a pas noté d'amélioration significative de l'anémie ni de diminution des doses d'érythropoïétine entre le groupe HD et le groupe HDF «en ligne » sur une durée de suivi de 2 ans.

Dans une étude réalisée chez 37 patients (51), le passage d'un traitement d'HDF avec membrane à haute perméabilité d'une durée moyenne de 34 mois à un traitement par HDF «en ligne », a permis une amélioration significative de l'anémie. Les derniers 6 mois de traitement par HDF avec membrane de haute perméabilité ont été pris comme valeur initiale de contrôle. L'hémoglobémie est ainsi passée de  $10,66 \pm 1,1$  g/dl au temps de base à  $11,2 \pm 1,6$  g/dl à 6 mois. Dans le même temps le taux d'hématocrite passait de  $32,2 \pm 2,9$  % à  $33,9 \pm 4,8$  %. Les valeurs d'hématocrite et d'hémoglobine se sont élevées progressivement pour se stabiliser après le quatrième mois de traitement par HDF «en ligne ». Les auteurs soulignent que les doses d'érythropoïétine ont pu être progressivement et significativement diminuées à partir du troisième mois de traitement par HDF «en ligne ».

Dans l'étude de Pizzarelli (21) l'hémoglobémie n'était pas plus modifiée lors du traitement par HDF «en ligne » par rapport à un groupe contrôle traité par HD conventionnelle.

Kerr (17) dans une étude incluant 20 patients pour un traitement séquentiel de 6 mois d'HD suivi de 12 mois d'HDF «en ligne » n'a montré aucune amélioration significative de l'anémie durant la période HDF «en ligne ».

Au vu du nombre restreint d'études disponibles et compte tenu de l'inadéquation des schémas expérimentaux, il n'est pas possible de statuer sur l'effet des techniques «en ligne » sur l'anémie.

### **Cardio-vasculaire**

Le développement de l'HF et l'HDF «en ligne » a été fondé en partie sur l'attente d'une meilleure stabilité cardio-vasculaire. Les complications aiguës cardio-vasculaires les plus fréquentes durant les séances de dialyse, indépendamment de la pathologie sous-jacente, sont les hypotensions symptomatiques. La physiopathologie de ces manifestations n'est pas élucidée et fait intervenir de multiples facteurs, entre autres les résistances périphériques, les catécholamines sanguines, la production réactionnelle d'interleukine-1 (17,47). Des mesures invasives du volume intravasculaire ont montré que lors des hypotensions survenant en cours de

dialyse tout profil volémique se retrouvait. Le patient était soit euvolémique, hypovolémique ou encore hypervolémique (39).

La majorité des patients traités par hémodialyse avec du bicarbonate comme tampon tolèrent bien leurs séances selon certains auteurs (54). De fait il est difficile de connaître l'incidence de la survenue d'hypotensions en cours de séance qui pour un même patient est fluctuante dans le temps.

Dans la seule étude randomisée en 2 groupes de traitement parallèles, Wizemann (48) n'a trouvé aucune différence sur la pression artérielle mesurée avant la séance de dialyse dans le groupe HDF « en ligne » comme dans le groupe HD sur un suivi de deux ans. La consommation de traitement antihypertensif dans cette même étude était similaire dans les deux groupes de traitement.

Li (47) n'a trouvé aucune différence d'incidence des hypotensions interdialyses dans les 4 groupes de traitement suivis durant 4 mois (HD, HF « en ligne », prédilution HDF et postdilution HDF « en ligne »).

Dans un essai mené par Canaud (50) la survenue d'hypotensions orthostatiques nécessitant une injection de solution saline était inférieure à 1% chez des patients âgés avec des flux de dialyse élevés.

Dans l'étude menée par l'équipe d'Altieri (14) le passage chez 23 patients d'un traitement par HD à haut débit à un traitement par HF prédilution « en ligne » a permis une diminution significative des épisodes mensuels d'hypotension durant les séances : 61 % des patients présentaient au moins un épisode hypotensif mensuel dans la séquence HD *versus* 39 % pour la prédilution HF. Par ailleurs, Altieri note une diminution significative de l'utilisation de solutions salines durant les séances dans la phase de traitement par prédilution HF « en ligne ». Le pourcentage de traitement hypertenseurs était significativement différent dans les deux phases de traitement : 48 % durant le traitement par HD à haut débit et 37 % durant la pré-Hf « en ligne ». Altieri ne peut établir les facteurs contribuant à une meilleure stabilité cardiovasculaire en prédilution HF « en ligne » par rapport à l'HD à haut débit. Il ne peut écarter la possibilité que cette amélioration soit due au ralentissement du flux d'épuration de l'urée ou à une différence de température du liquide de substitution mais écarte une meilleure biocompatibilité comme cause possible, les membranes et la qualité du dialysat ayant été constantes.

Ces résultats sont retrouvés par Pizzarelli (21) chez 13 patients suivis en moyenne durant deux ans d'HDF « en ligne ». Ces patients ont présenté 9,7 % d'hypotension symptomatiques ayant nécessité une solution correctrice *versus* 15,1 % durant l'HD, méthode de dialyse antérieure. Aucune différence concernant la pression artérielle entre les séances de dialyse et les traitements antihypertenseurs n'est retrouvée en faveur de l'HDF « en ligne » dans cette même étude.

Kerr (17) a mesuré les pressions artérielles (PA) avant et après les séances de dialyse chez 20 patients. Ainsi, il n'a pas démontré de différence en ce qui concerne les PA en HDF « en ligne » durant 12 mois par rapport à l'HD durant 6 mois de suivi. L'auteur ne s'est pas intéressé aux variations de la pression artérielles durant les séances. L'inclusion de patients stables sur le plan cardio-vasculaire dans cette étude n'aurait pas permis selon les auteurs de montrer une différence entre les deux techniques.



Dans l'étude de l'équipe Maduell (51), sur les 37 patients entrant dans l'étude 32 % avaient une hypertension artérielle nécessitant un traitement antihypertenseur, pour 18 d'entre eux en traitement HDF conventionnel. Après 12 mois d'HDF « en ligne » deux patients gardaient une hypertension artérielle et 11 étaient traités par hypertenseur. Malheureusement les résultats sont partiellement décrits et ne permettent pas une analyse critique.

Différents paramètres comme la durée de traitement, le type de membrane, la température sanguine, le tampon utilisé et d'autres, entrent en jeu dans la stabilité hémodynamique du dialysé. Une difficulté majeure est de contrôler les différentes variables pour connaître le rôle exact joué par la technique de dialyse (54). Bien qu'un certain nombre d'études trouvent une fréquence des hypotensions symptomatiques diminuées au cours des séances de dialyse « en ligne » (14,21,50), et une diminution de l'hypertension et des traitements antihypertenseurs, ces études n'ont pas inclus un nombre suffisamment élevé de patients dans des études randomisées comparatives avec l'HD avec un suivi de long terme et n'ont pas ajusté ce paramètre, pour permettre de statuer sur la supériorité hémodynamique des techniques de dialyse « en ligne ».

### **Journées d'hospitalisation**

Peu d'études ont évalué l'impact de l'utilisation des techniques de dialyse « en ligne » sur les journées d'hospitalisation.

Dans une étude réalisée en deux groupes parallèles, HD *versus* HDF « en ligne » (48), aucune différence n'était notée dans le nombre de jours d'hospitalisation sur une période de deux ans.

Dans l'étude de Kerr (17), les journées d'hospitalisation ont été comptabilisées durant le traitement séquentiel de 6 mois en HD et les derniers 6 mois en HDF « en ligne », la durée totale en HDF « en ligne » ayant été de 12 mois. Une différence est notée en faveur du groupe HDF « en ligne » qui compte 26 journées d'hospitalisation *versus* 76 jours pour le groupe HD. Si on élimine les hospitalisations pour problème d'accès vasculaire, la différence est de 17 jours d'hospitalisation pour l'HDF « en ligne » *versus* 41 dans le groupe HD. L'auteur ne conclut pas à la supériorité du traitement HDF « en ligne » du fait du petit nombre de patient inclus dans l'étude (20 patients) et de la faible durée de l'étude qui a comparé la morbidité sur une durée de 6 mois. Il est à souligner également que cette étude n'a pas été réalisée en deux groupes parallèles mais en traitement séquentiel.

En conclusion, les données sont insuffisantes pour démontrer une différence entre les techniques. Une étude randomisée avec 2 groupes parallèles et comparables de longue durée pourrait apporter la réponse à la question de la meilleure tolérance de l'HDF « en ligne ».

### **Effets indésirables**

Altieri dans une étude multicentrique (14) a recueilli systématiquement chez 18 patients les symptomatologies durant et entre les séances d'HD à haut débit et prédilution HF « en ligne » pendant 3 mois pour chaque phase de traitement. Durant les séances, les auteurs notent une diminution significative des épisodes d'arythmie cardiaque, des crampes musculaires, des céphalées et des nausées pendant la phase de traitement par HF « en ligne ». Les symptômes signalés et notés entre les séances sont également significativement moins présents dans la phase HF « en ligne » en ce qui concerne les crampes, les arthralgies, les céphalées et la fatigue. Par ailleurs, l'impression subjective d'amélioration du bien-être des patients est mentionnée dans une étude sans évaluation selon une échelle ou un questionnaire prédéfini (49).

### **Durée de la dialyse**

Un objectif affiché par les premiers utilisateurs des techniques « en ligne » était de diminuer la durée des séances de dialyse en maintenant l'efficacité du traitement. Dans une étude multicentrique, Altieri (14) a montré une durée de traitement en prédilution HF « en ligne », en moyenne  $211 \pm 27$  min, diminuée par rapport à l'HD en flux élevé,  $238 \pm 8$  min. La définition du critère de durée de dialyse n'a pas été donnée dans cet essai. Les différents paramètres qui vont influencer sur cette durée ne sont pas discutés. Ces biais ne permettent pas de conclure sur l'influence de la technique de dialyse sur la durée des séances.

En pratique selon le groupe de travail, la durée des séances ne doit pas être raccourcie car cela peut avoir un effet néfaste notamment sur le contrôle de la pression artérielle et le rétablissement de la balance sodée. Cette nécessité de ne pas raccourcir la durée des séances est précisée dans la circulaire n° 2000-311 du 7 juin 2000 (30).

### **Survie**

Pizzarelli (21) dans une étude de cohorte de l'HDF « en ligne » réalisée en 6 ans avec un suivi moyen de 2 ans par patient, note une mortalité de 11,5 % dans le groupe étudié alors que la mortalité est de 9,1 % chez les autres patients du centre dialysés par HD. Les décès étaient dus à une pathologie cancéreuse et un cas de mort subite. L'auteur n'explique pas cette différence et par ailleurs la faible puissance de l'essai et le fait que l'étude ne soit pas randomisée en groupes parallèles comparables ne permettent pas de conclure.

Les résultats sur la survie des techniques « en ligne » ainsi que les outils de mesure, font encore défaut ainsi que la mesure standardisée de la qualité de vie des patients.

## **VI.4. Sécurité d'utilisation**

La principale limite à la diffusion des techniques de dialyse « en ligne » est la nécessité d'injecter au patient de grandes quantités d'un liquide dont la qualité, notamment la qualité microbiologique, n'est prouvée que sur des prélèvements réalisés *a posteriori*. Les principes de la pharmacopée stipulent que les liquides injectés au patient sont de qualité pharmaceutique, ce qui implique que le caractère stérile et apyrogène a été prouvé *a priori*.

La présence d'agents microbiologiques ou de leurs produits de dégradation entraîne selon certains auteurs (52,55,56) en plus du risque d'infection, une réaction inflammatoire chronique augmentant la morbidité à long terme. Les endotoxines dérivant des débris des bactéries Gram négatives peuvent stimuler les systèmes de défense immunitaire avec induction de cytokines proinflammatoires.

Les centres ayant mis en place la fabrication de liquide de substitution « en ligne » à partir du liquide de dialysat se sont attachés à attester sa sécurité d'utilisation en procédant à des analyses microbiologiques et à la recherche systématique de réactions fébriles chez les patients traités (cf. chapitre V.3.). Néanmoins, parmi les contaminants de l'eau peuvent se retrouver des substances non détectées par les méthodes conventionnelles, peut être non dénuées de risques pour le dialysé.

### Culture des filtres

La qualité bactériologique de l'infusât fabriqué « en ligne » est évaluée en cultivant les filtres du circuit de fabrication situés immédiatement avant le point de perfusion. Le degré de contamination bactérienne est exprimé en nombre de colonies par membrane (CFU/membrane) et l'identification des germes demande un délai de plusieurs jours. Seules 2 études sur les 9 retenues ont procédé à la culture des filtres.

Canaud a réalisé (50) la culture, sur milieu pauvre R2A, de 3952 filtres parmi lesquels 61 étaient positifs (1,5 %). Il est à noter que ces filtres étaient changés tous les jours après 3 séances consécutives. Dans 99,03 % des cas la contamination était inférieure à 10 CFU/membrane alors que dans les 0,97 % restants, la contamination était significative et a nécessité une désinfection spéciale de la machine d'HDF.

Pour une autre étude (49) de la même équipe, la culture des filtres sur milieu standard a été positive dans 2,4 % des cas. Aucune culture positive n'avait entraîné une réaction fébrile.

**Tableau 13.** Résultats des cultures.

Auteur, année, référence	Nombre de cultures et milieu	Pourcentage de cultures positives	Germes détectés
Canaud, 1989 (49)	1960 (correspondant à 42 m3 de liquide de substitution)  sur milieu pauvre (R2A)	2,4	55,3 % staphylococcus sp. 36,2 % pseudomonas spp. 8,5 % divers
Canaud, 1994 (50)	3952 (468 m3 de liquide de substitution)  sur milieu standard (agar)	1,5	38,9 % pseudomonas spp. 35,2 % bacillus spp. 3,7 % micrococcus spp. 1,9 % corynebacterium spp. 20,4 % divers

Dans une étude multicentrique (55) incluant six centres et 30 machines de dialyse, ayant duré six mois, l'objectif principal était la sécurité microbiologique du liquide de substitution fabriqué « en ligne ». Un prélèvement mensuel était réalisé avant le premier filtre, après ce premier filtre, correspondant à l'eau ultrafiltrée, et après le deuxième filtre, c'est-à-dire dans le liquide de substitution proprement dit. L'eau avant le premier filtre était fréquemment contaminée (1-895 CFU/ml) par une microflore essentiellement Gram-négative, pseudomonas spp se retrouvant le plus fréquemment. Dans cette même étude, 16 sur 239 prélèvements après le premier filtre et 10 prélèvements sur 236 du liquide de substitution étaient contaminés par des staphylocoques résultant pour l'auteur d'une contamination secondaire. L'intégralité des résultats n'est pas disponible et rend l'exploitation difficile.

### **Recherche d'endotoxines dans le liquide de substitution**

La mesure des endotoxines semble la méthode la plus sensible pour mesurer le risque de contamination bactériologique. Les bactéries sont trop grosses pour passer les membranes des filtres mais certains de leurs produits de dégradation peuvent le faire et provoquer une réaction inflammatoire (55). La méthode généralement utilisée est la réaction chromogénique du Limulus Amoebocyte Lysate (LAL) dont le seuil de détection varie selon les techniques de 0,25 à 0,015 UI/ml.

Les deux études ayant suivi ce critère montrent un taux d'endotoxines en dessous du seuil détectable, dans le liquide de substitution fabriqué « en ligne ». Ainsi, dans l'étude de Canaud (50), le taux d'endotoxines était en dessous du seuil détectable en recherche journalière systématique avant chaque première session sur une période de deux ans. Cela a également été le cas dans l'étude menée par Pizzarelli (21) qui a suivi 13 patients sur une durée globale de 6 ans sans que le taux d'endotoxines passe au-dessus du seuil de détection de 0,25 UI/ml.

Le faible nombre d'études ayant inclus la culture des filtres et la recherche d'endotoxines ne permet pas de conclure à l'innocuité du liquide de substitution fabriqué « en ligne ».

## **VI.5. Discussion des résultats cliniques**

Le manque d'études cliniques et leur faiblesse méthodologique est dû selon le groupe de travail à la faible diffusion des techniques de dialyse « en ligne ». Celles-ci n'ont été développées que par un nombre restreint d'équipes à cause du manque de classification juridique du liquide de substitution fabriqué « en ligne » et du fait de la nécessité d'investissements à faire, de la surveillance et de l'assurance qualité à mettre en place.

Selon les études l'épuration des molécules de bas poids moléculaire, mesurée par le Kt/V, est améliorée de 10 à 15 % par rapport à la dialyse conventionnelle. Cette amélioration est essentiellement due à l'augmentation des volumes d'infusion qui ne sont plus limités en pratique par la production « en ligne » du liquide de substitution. Néanmoins l'étude réalisée par l'équipe de Zehnder (15) ne montrait pas d'amélioration de l'épuration de l'urée et de la créatinine en passant d'une technique d'HD à haut flux à de l'HDF « en ligne » en passant d'un flux de dialysat de 500ml/min à 800ml/min. Cette étude montre que cette augmentation des flux a certainement des limites. Par ailleurs, ces processus de transport interagissent (16) et ainsi la clairance par diffusion et celle par convection ne s'additionnent pas.

L'objectif affiché dans le développement des techniques « en ligne » était également une meilleure épuration des molécules de moyen et haut poids moléculaire par une amélioration de la convection. Le taux de  $\beta_2$  microglobuline utilisé le plus fréquemment pour quantifier l'épuration de ces molécules, semble diminué durant les séances d'HDF « en ligne ». La cinétique particulière de la  $\beta_2$  microglobuline avec un rebond du taux sérique postdialytique va faire remonter ce taux à son niveau antérieur. Le maintien d'un taux circulant de  $\beta_2$  microglobuline significativement abaissé entre les séances de dialyse reste discuté. Selon le groupe de travail la fréquence ou la durée des séances serait le facteur principal à prendre en

compte. Le registre de transplantation et de dialyse de Lombardie (10) a estimé, dans une étude de cohorte de 6444 dialysés, la diminution du risque relatif de chirurgie pour syndrome du canal carpien de 42 % lors d'un traitement convectif (HDF ou HF) par rapport à l'HD conventionnelle. Il n'était pas précisé si les techniques étaient utilisées avec production « en ligne » de liquide de substitution, si les groupes étaient comparables et si la covariable était ajustée. L'amélioration de l'épuration de la  $\beta_2$ m peut être obtenue par l'utilisation des membranes de haute perméabilité (10,42). L'HDF « en ligne » permettrait d'accentuer cette épuration.

Certains paramètres biochimiques parmi le grand nombre de paramètres suivis, semblent plus améliorés par les techniques « en ligne » qu'en dialyse conventionnelle dans les études retenues. Néanmoins ces résultats sont fondés sur des études de faible niveau de preuve ne permettant pas d'affirmer une meilleure efficacité des techniques de dialyse avec production de liquide de substitution « en ligne » par rapport à la dialyse conventionnelle. Par ailleurs les critères utilisés dans les essais cliniques sont des critères biochimiques. L'impact clinique d'une amélioration de ces critères n'est pas connu (17). Les essais ont assuré un suivi de courte durée, or la majorité des complications de la dialyse surviennent plus tardivement et n'ont pas été évaluées. L'amélioration du taux de survie n'a pas été recherchée.

Il est intéressant de noter que dans la seule étude prospective (48) comparant en deux groupes de traitement parallèles l'HDF « en ligne » et l'HD, aucune différence significative n'était notée, à part une meilleure épuration de la  $\beta_2$  microglobuline. Les auteurs expliquent ce manque de différence par un traitement HD très performant ayant utilisé la même membrane et du dialysat « ultrapur ».

En ce qui concerne la tolérance des techniques de dialyse « en ligne », les données là encore sont insuffisantes pour démontrer des différences par rapport à l'HD. Les résultats des études cliniques sont contrastés, certaines montrant une meilleure tolérance cardio-vasculaire en cours de séance, une diminution de l'hypertension entre les séances et de la consommation d'anti-hypertenseurs, une diminution de la symptomatologie intradialyse et d'autres études ne trouvant aucune différence significative. L'amélioration de l'anémie et la diminution des doses d'érythropoïétine étaient inconstantes. Les études étant réalisées sur une courte durée, aucune donnée à long terme de morbidité et de mortalité n'est disponible. L'impact sur l'apparition des signes d'amylose de la meilleure épuration de la  $\beta_2$  microglobuline n'a pas été mesuré.

Pour la sécurité d'utilisation du liquide de substitution fabriqué « en ligne », les études ne révèlent pas de difficultés majeures dans les centres expérimentateurs qui ont su mettre en place un traitement d'eau de qualité et une assurance qualité pour la maintenir. La sécurité microbiologique n'a été explorée que dans la moitié des études retenues. La gestion de ce risque dans de nouveaux centres doit faire poser la question des procédures d'assurance qualité à mettre en place :

- enquête préalable sur la qualité de l'eau, celle-ci dépendant du type de forage, en surface ou en profondeur, du site géographique et des variations saisonnières et épisodiques ;
- périodicité du changement de filtre dont les performances diminuent avec le temps et l'usage ;

- surveillance de la qualité de l'eau : circuit nécessaire, désinfection ;
- nécessité de l'implication d'une équipe pluridisciplinaire (néphrologues, pharmaciens, ingénieurs, hygiénistes, services administratifs...).

La qualité microbiologique du dialysat ne doit pas faire occulter la qualité physico-chimique du dialysat dont les études n'ont pas tenu compte. Ainsi les contaminants chimiques dont les plus connus sont l'aluminium, les métaux, les pesticides peuvent avoir des effets cliniques à court ou plus long terme. Par ailleurs, parmi les contaminants de l'eau peuvent se retrouver des substances non détectées par les méthodes conventionnelles. Les implications cliniques d'un grand nombre de contaminants de l'eau sur la santé des hémodialysés qui y sont exposés par un contact sanguin répété et prolongé, ne sont pas connues à l'heure actuelle.

## VII. ANALYSE ECONOMIQUE

*Les mots en italique sont définis dans le glossaire économique présenté en annexe 3.*

Les coûts supportés par les organismes d'assurance maladie pour la prise en charge des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale augmentent avec le nombre de patients dialysés. Selon le rapport de l'IGAS (Inspection Générale des affaires Sociales) publié en 1994 (8), le nombre de patients dialysés en France serait passé de moins de 5 000 en 1975 à 12 980 en 1982 et 19 500 en 1990. Aujourd'hui, le nombre de patients dialysés dépasserait 26 000 (7). L'augmentation du nombre de patients dialysés, due au vieillissement de la population, à la meilleure survie des patients hypertendus, diabétiques ou présentant d'autres pathologies conduisant à une IRC, entraîne une hausse de la part des remboursements de ce type de traitement dans les dépenses de santé.

Le principal intérêt de la technique de dialyse «en ligne » selon les utilisateurs et les fabricants de ce type de machine est d'ordre financier. La littérature économique a été analysée afin de vérifier cet argument. L'évaluation des coûts de la technique de dialyse avec production «en ligne » du liquide de substitution doit se faire en comparaison des coûts des autres techniques de dialyse. Cependant, aucune étude comparant directement l'HD, l'HF ou l'HDF classique aux techniques «en ligne » n'a pu être dégagée de la recherche documentaire. En revanche, une estimation imprécise du coût de l'hémodialyse a pu être menée, celle-ci étant dépendante des points de vue à partir desquels les études ont été conduites. Dans une perspective de comparaison, seules les études portant sur les traitements réalisés en centre ont été retenues dans la mesure où la mise en œuvre de la dialyse «en ligne » nécessite un système de traitement d'eau et la présence d'un néphrologue, celle-ci ne peut donc être réalisée à domicile. Par ailleurs, une réflexion en termes de surcoût a pu être menée afin d'identifier les paramètres influençant de façon déterminante les dépenses liées à la mise en œuvre de la technique «en ligne ».

Il est important de replacer cette analyse dans le contexte plus global de la prise en charge de l'IRCT en France. Dans ce cadre, au-delà de la comparaison entre les modes de dialyse, il faut évoquer la transplantation rénale. Cependant, il ne s'agit pas de mettre en concurrence

directement la dialyse et la transplantation, dans la mesure où il s'agit de deux méthodes complémentaires pour le traitement d'une même pathologie. En effet, après une transplantation rénale, et à plus ou moins long terme, les patients sont souvent amenés à retourner en dialyse. Dans une perspective de réduction des coûts liés à la prise en charge de l'IRCT en France et d'amélioration de la qualité de vie des patients, la transplantation rénale apparaît comme une alternative à encourager. Les moyens mis en œuvre pour favoriser le prélèvement d'organes pourraient être largement compensés par le bénéfice qui en résulterait non seulement pour les patients mais aussi au niveau économique.

### **VII.1. Les facteurs à prendre en compte dans l'analyse des coûts**

Les relations entre les patients, leur néphrologue et les services de dialyse se construisent souvent sur le long terme et peuvent parfois manifester des intérêts divergents. Les patients font confiance au spécialiste pour le choix de la technique de dialyse et pour le lieu de prise en charge. Les patients, bien informés sur leur état de santé, ne le sont pas nécessairement sur les différentes techniques de dialyse disponibles. La contrainte financière qui s'impose aux centres de dialyse peut se traduire par une sélection des patients en meilleur état de santé qui requièrent moins de soins et nécessitent d'être entourés par moins de personnel (57), et par la recherche des techniques les moins coûteuses. La technique d'HDF « en ligne » s'est développée dans cet objectif. L'avantage économique supposé de la technique « en ligne » a été souvent avancé, notamment par rapport à l'HDF classique et plus rarement par rapport à l'HD conventionnelle. La comparaison des coûts entre les différentes techniques est cependant difficile étant donné le peu de données disponibles sur ce sujet. Aucune étude économique ne permet d'appuyer cette hypothèse. Dans ce chapitre, nous avons essayé de mettre en évidence l'ensemble des coûts à prendre en compte pour établir cette comparaison.

Au-delà des dépenses de matériel, un certain nombre d'éléments sont à prendre en compte lorsqu'on cherche à évaluer les coûts de l'une ou l'autre technique d'EER tels que : les dépenses de personnel médical et non médical, l'amortissement du matériel, les dépenses de médicaments (y compris l'EPO, les antihypertenseurs, les antibiotiques, l'héparine...), les dépenses de consommables et les frais liés à la logistique médicale (stérilisation, hygiène, archives...).

De plus, il faut prendre en considération les coûts des prestations médico-techniques effectuées pour les malades dans les établissements en dehors des séances d'hémodialyse (interventions chirurgicales pour pose de cathéter ou fistule, examens de laboratoires, examens radiologiques...), les coûts de blanchisserie et de restauration, les coûts de logistique non médicale (administration, services assimilés) et de structure (bâtiments), les dépenses en eau et en électricité, rapportés à la journée ou à la séance.

D'autres dépenses peuvent être intégrées : les coûts de certains médicaments ou de certains soins prescrits en dehors de l'hôpital (58).

Enfin, les coûts de transports, particulièrement élevés dans le cas de la dialyse en centre, doivent être pris en compte. Une des particularités du traitement de l'IRCT en centre est de nécessiter le déplacement du patient de façon régulière (en moyenne trois fois par semaine) de son domicile vers le centre de traitement. Les coûts associés à ces déplacements varient en 60

fonction de la distance parcourue et du moyen de transport utilisé (véhicule sanitaire léger, ambulance, taxi, rarement véhicule personnel) (59).

Il n'a pas été possible ici de valoriser l'ensemble de ces coûts qui dépendent d'un grand nombre de facteurs, et notamment de la structure de soins dans laquelle sont traités les patients et des patients eux-mêmes. Par exemple, les moyens techniques utilisés tels que le générateur ou les membranes varient en fonction des caractéristiques des patients pris en charge, des choix thérapeutiques des médecins néphrologues et des considérations financières. De même, les charges d'amortissement marquent les efforts et les choix d'investissement réalisés par chaque structure dans le domaine des équipements à caractère médical, technique ou autre. Elles reflètent également l'organisation générale du service, à travers le taux de rotation des patients sur un même poste d'hémodialyse. Les dépenses logistiques et hôtelières représentent un ensemble très divers qui varie en fonction des choix et des performances de gestion des structures d'une part, et des contraintes d'environnement d'autre part (prix des locaux, repas donné au patient...). De façon plus globale, la capacité et le niveau d'activité du service ont des répercussions importantes sur les coûts supportés par la structure (8).

Au-delà des *coûts directs* engendrés par le traitement, des *coûts indirects* doivent être considérés et notamment les coûts liés à l'arrêt de travail, même si le vieillissement de la population des patients dialysés en réduit l'importance. Il paraît évident que ces coûts, différents selon l'activité et l'âge des patients, sont non négligeables étant donné les conséquences du traitement sur la qualité et le mode de vie des patients et de leur entourage. La mise en place d'un traitement d'épuration extrarénale présente des contraintes importantes : fortement consommateur de temps, astreignant et asthéniant, il entraîne une réorganisation de la vie quotidienne du patient et souvent de ses proches. La perte de bien-être, les conséquences de la maladie et du traitement sur le moral des patients et de leur entourage peuvent également être valorisées. Ces *coûts intangibles*, rarement pris en compte, sont pourtant souvent importants dans le cas d'une telle maladie chronique.

Le mode de valorisation de l'ensemble de ces coûts, directs et indirects, et la *perspective* à partir de laquelle ils sont calculés sont bien entendu essentiels. Aucune étude présentant une méthodologie rigoureuse et prenant en compte l'ensemble des coûts engendrés par les différentes techniques de dialyse n'a pu être identifiée.



## **VII.2. Comparaison des coûts de la technique avec production en ligne du liquide avec les autres techniques de dialyse**

### VII.2.1. Le coût de la dialyse

#### — *Du point de vue de l'Assurance Maladie*

Dans le rapport de l'IGAS (8), le coût de la dialyse a été évalué selon la technique de dialyse utilisée et les modalités de prise en charge des patients (dialyse en centre ou hors centre). Les résultats présentés dans ce rapport, d'une part, ne prennent pas en compte l'ensemble des éléments constituant les soins apportés aux personnes dialysées et d'autre part, portent sur des zones géographiques limitées ce qui rend impossible leur extrapolation à la France entière. Seule une estimation approximative de la dépense engendrée par les soins liés à la dialyse pour l'assurance maladie peut donc être donnée. A la demande de l'IGAS, une étude a été réalisée auprès des caisses primaires d'assurance maladie de Toulouse et de Nantes, portant respectivement sur 262 patients dialysés de décembre 1993 à mars 1994 et sur 107 patients dialysés de janvier à avril 1994. Les données recueillies ont permis d'évaluer l'ensemble des soins dispensés à la population sélectionnée, à l'exclusion de ceux dispensés par les établissements financés par dotation globale : séances de dialyse en centre hospitalier, hospitalisation publique, consultations externes à l'hôpital. Pour les personnes dialysées dans les CHR de Toulouse et de Nantes, le coût des séances de dialyse a été estimé directement, avec une valorisation au tarif préfectoral : l'hypothèse de 2 500 F par séance a été retenue. En revanche, les frais d'hospitalisation publique et de consultations externes n'ont pu être inclus, ce qui entraîne sans doute une sous-estimation du résultat final.

Les informations obtenues ont été comparées avec les estimations de coûts réalisées dans deux études antérieures et portant sur un plus petit nombre de patients : une étude menée par Chanut auprès de 59 malades en 1989 (60) et une étude menée par la Sanesco auprès de 134 patients en 1992. Au final, l'IGAS estime que le montant des dépenses engagées par l'assurance maladie pour les soins aux personnes dialysées s'élèverait en moyenne à 400 000 F par an et par patient pris en charge dans un centre, 250 000 F par an et par patient pris en charge en autodialyse et 210 000 F lorsque le patient est en dialyse à domicile (hémodialyse ou dialyse péritonéale) (8). Ces résultats sont à considérer avec prudence. Seule une étude prenant en compte l'ensemble des coûts directs et indirects générés par la dialyse en France pourrait fournir des résultats fiables.

Les frais de transport représentent une part importante du coût de traitement de l'insuffisance rénale chronique. L'étude réalisée à la demande de l'IGAS dans les CPAM de Toulouse et de Nantes entre 1993 et 1994 rapporte en effet un coût moyen annuel allant de 46 200 F à 60 800 F par patient pris en charge en centre. Plus de 70 % des patients utilisent le véhicule sanitaire léger comme mode de transport. Dans le reste des cas, il s'agit de l'ambulance, du taxi ou du véhicule personnel (8).

Dans son étude publiée en 1997, Jacobs a souligné le manque d'information fiable pour évaluer le coût de la dialyse en France et la sous-estimation des différentes données disponibles (61). Jacobs a repris les résultats présentés dans diverses publications. Concernant la population de dialysés en France, Jacobs a comparé les données du rapport de l'IGAS de 1994 aux informations fournies par l'EDTA en 1993 et par la FEHAP pour la même année. Les estimations de coûts des différents modes de dialyse ont été reprises du rapport d'activité 1993 de l'AURA qui prenait alors en charge plus de 1 000 dialysés à Paris et en région parisienne. Les données présentées dans le Livre Blanc sur le système de santé et d'assurance maladie paru en 1994 ont par ailleurs permis d'estimer le montant des dépenses de santé consacrées à la dialyse (62). Le premier obstacle à l'évaluation précise de ces dépenses est le manque de données fiables concernant le nombre de dialysés en France selon les différents modes de prise en charge. En effet, les chiffres divergent selon les sources. Par exemple, Jacobs a mis en évidence une différence de 25 % entre le nombre de patients en autodialyse recensés par l'IGAS par rapport au nombre rapporté par la FEHAP, respectivement de 2 920 et 3 645. Par ailleurs, pour l'IGAS le nombre de patients dialysés en centre s'élevait à 14 100 alors que pour l'EDTA, celui-ci atteignait 15 110.

Le mode de financement de la dialyse en France varie selon le secteur, public ou privé, ce qui rend difficile l'évaluation précise des dépenses engagées dans ce domaine. Dans le secteur public, le montant des dépenses liées aux traitements de la dialyse, exceptés les frais de transport, est inclu dans le budget global. En revanche, dans le secteur privé, les remboursements sont fixés par négociation et ne comprennent ni les honoraires médicaux, ni les examens d'imagerie ou de laboratoire, ni les produits sanguins, ni les frais de transport (61). Un budget additionnel spécifique est affecté à l'EPO. Selon Jacobs, qui s'est fondé sur le rapport de l'AURA, le montant minimum annuel du remboursement des traitements pour la dialyse s'élevait en 1993 à 361 610 F pour 156 séances dans le secteur public (2 318 F par séance) et à 220 885 F pour 156 séances d'hémodialyse dans le secteur privé (1 416 F par séance). La plus large part des remboursements pour la dialyse en centre privé ou public est consacrée aux dépenses de personnel (entre 44 et 51 %) et aux fournitures médicales (environ 30 %).

— *Point de vue de l'hôpital et données PMSI*

Sur le peu d'études disponibles, la majorité se fonde sur des *coûts nominaux* et non des *coûts réels*. La différence entre ces deux types de coûts est pourtant souvent importante. L'estimation du montant des dépenses consacrées à la dialyse en France par le système de santé a pu être dégagée, mais en aucun cas elle ne peut être considérée comme une évaluation du prix de revient d'une séance de dialyse pour les différents offreurs de soins.

Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) permet aux établissements de santé d'évaluer et d'analyser leur activité. Cette analyse est fondée sur le recueil systématique et le traitement automatisé d'une information médico-administrative minimale et standardisée. Certaines données concernant la dialyse ont pu être extraites des bases PMSI pour 1999. Il s'agit de l'activité des établissements, de la répartition des diagnostics principaux et associés et de la part de différents actes classants relatifs au GHM (Groupe Homogène de Malade) 680 « épuration extrarénale ». Un acte classant marque une

différenciation statistique de consommation de ressources. Sa mention sur le Résumé d'Unité Médicale est indispensable car elle influe sur l'affectation du séjour dans le GHM adéquat au moment du groupage.

Une présentation détaillée de l'outil PMSI et de la classification en GHM est présentée en annexe 5.

**Tableau 14.** Données générales pour le GHM 680 en 1999.

	<b>Base publique</b>	<b>Base privée</b>	<b>Total</b>
Nombre total de séances	1 176 352	957 511	2 133 863
Age moyen	63,38	63,40	63,39
Ecart-type de l'âge	15,96	14,99	
Nombre moyen d'actes	1,26	2,02	1,64
Nombre moyen d'actes classants	1,018	1,54	1,28
Nombre moyen d'actes non classants	0,08	0,48	0,28
Nombre moyen de diagnostics associés	0,97	4,53	2,75

Source : bases PMSI publiques et privées (site internet : [www.le-pmsi.fr](http://www.le-pmsi.fr))

**Tableau 15.** Répartition des diagnostics principaux – GHM 680.

<b>Code</b>	<b>Libellé</b>	<b>%</b>
<i>Base publique</i>		
Z49.1	Dialyse extracorporelle ou SAI*	86,75
Z49.0	Soins préparatoires en vue d'une dialyse	11,78
Z49.2	Dialyses, NCA**	1,48
<i>Base privée</i>		
Z49.1	Dialyse extracorporelle ou SAI	98,86
Z49.2	Dialyses, NCA**	1,11

\* SAI : Sans Autre Indication

\*\* NCA : Non Classé Ailleurs

Source : bases PMSI publiques et privées (site internet : [www.le-pmsi.fr](http://www.le-pmsi.fr))

**Tableau 16.** Répartition des diagnostics associés – GHM 680.

Code	Libellé	%
<i>Base publique</i>		
N18.0	Insuffisance rénale terminale	33,50
N18.9	Insuffisance rénale chronique, SAI*	7,50
N18.8	Insuffisance rénale chronique, NCA	3,42
I10	Hypertension essentielle	2,47
Z99.2	Dépendance envers une dialyse rénale	2,00
I12.0	Néphropathie hypertensive, avec insuffisance rénale	1,84
I15.1	Hypertension secondaire à d'autres atteintes rénales	1,56
I70.2	Athérosclérose des artères distales	1,18
B18.2	Hépatite virale chronique C	1,11
E10.7	DID**, avec complications multiples	1,09
I20.9	Angine de poitrine, SAI	1,06
<i>Base privée</i>		
N18.0	Insuffisance rénale terminale	15,93
Z99.2	Dépendance envers une dialyse rénale	5,18
I10	Hypertension essentielle	3,88
N18.9	Insuffisance rénale chronique, SAI	2,59
I12.0	Néphropathie hypertensive, avec insuffisance rénale	2,52
I15.1	Hypertension secondaire à d'autres atteintes rénales	1,35
I70.2	Athérosclérose des artères distales	1,12
Z86.7	Antécédent personnel de maladie de l'appareil circulatoire	1,10
Z87.1	Antécédent personnel de maladie de l'appareil digestif	1,05
D63.8	Anémie avec autres maladies chroniques classées ailleurs	1,04
N08.3	Glomérulopathie avec diabète sucré	1,03

\* SAI : Sans Autre Indication

\*\* DID : Diabète sucré Insulino-Dépendant

Source : bases PMSI publiques et privées (site internet : [www.le-pmsi.fr](http://www.le-pmsi.fr))

**Tableau 17.** Répartition des actes classants – GHM 680.

Code	Libellé	%
<i>Base publique</i>		
N122	Séance d'hémodialyse en dehors de l'insuffisance rénale aiguë	94,82
N185	Biofiltration sans acétate	1,74
D172	Dialyse péritonéale continue ou hémodiafiltration continue	1,22
<i>Base privée</i>		
N122	Séance d'hémodialyse en dehors de l'insuffisance rénale aiguë	88,99
N164	Hémodiafiltration	2,43
N121	Séance d'hémodialyse pour insuffisance rénale aiguë	146

Source : Bases PMSI publiques et privées (site internet : [www.le-pmsi.fr](http://www.le-pmsi.fr))

Le PMSI concerne l'activité de court séjour de tous les établissements de santé, publics ou privés, mais ne s'applique encore, à des fins d'allocations de ressources, qu'aux seuls établissements financés par dotation globale, hors les hôpitaux locaux. Les cliniques privées sont également astreintes à produire les résumés de séjour. En 1999, plus de 900 cliniques en ont fait la transmission à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) qui a ainsi pu constituer une base de plus de 6 millions d'enregistrements.

L'utilisation des indicateurs issus du PMSI à des fins d'analyse d'activité nécessite quelques précautions et une bonne connaissance des erreurs potentielles susceptibles d'influer sur la qualité (fiabilité et validité) des données. On distingue trois grandes catégories d'erreurs :

- les erreurs rencontrées lors du recueil de l'information administrative, susceptibles de fausser la comptabilisation des séjours et la représentation de la contribution des services à la prise en charge des patients hospitalisés ;
- les erreurs liées au recueil des informations médicales susceptibles d'aboutir au classement des séjours dans des GHM non représentatifs de la réalité ou ininterprétables. Ces problèmes sont d'origines multiples : inattention, manque de connaissances médicales, méconnaissance des règles de codage ambiguës, mauvaise qualité des informations à coder, erreurs d'utilisation des nomenclatures ;
- les erreurs liées à l'interprétation des indicateurs issus des GHM, interprétation qui doit tenir compte à la fois de la sémantique des GHM et des règles de regroupement des séjours hospitaliers (63).

Ces erreurs potentielles rendent difficile l'utilisation des données PMSI. Par ailleurs, concernant la dialyse, il faut souligner que les données présentées dans les tableaux ci-dessus correspondent aux séances de dialyse dans le cadre de la CM 24 « séances et séjours de moins de 24 heures ». Les séances de dialyse réalisées dans le cadre d'une hospitalisation ne sont pas comptabilisées. Le GHM 680 ne représente donc pas la totalité des séances de dialyse effectuées dans les établissements. Par exemple, un autre GHM correspond à l'insuffisance rénale avec dialyse (GHM 470) et recense les hospitalisations pour une insuffisance rénale et au cours desquelles au moins une séance de dialyse a été réalisée.

La description médicalisée du produit hospitalier, couplée à la comptabilité analytique hospitalière, permet le calcul de coûts de référence par GHM constituant l'échelle nationale des coûts (Cf annexe 5). Ainsi, l'utilisation du PMSI par les tutelles permet de moduler les budgets alloués aux établissements selon leur activité. Il constitue également un outil de gestion interne pour ces établissements.

En 2000, les données issues de l'échelle nationale des coûts pour le GHM 680 étaient les suivantes :

**Tableau 18.** Données de l'échelle des coûts relatifs – GHM 680.

<b>Données générales</b>	
Age moyen des patients	64,5
Pourcentage de patients de 80 ans et plus	9,9
<b>Coûts par poste de dépenses (en Francs par séance)</b>	
Dépenses de salaires médecins	14
Dépenses de salaires soignants	76
Dépenses de salaires des autres personnels	27
Dépenses de consommables médicaux (médicaments, sang, prothèses, implant, petit matériel...)	38
dont consommations directes	27
Dépenses d'amortissement, de maintenance et de logistique médicale	8
Dépenses de laboratoire	84
Dépenses de bloc	16
Dépenses d'anesthésie	1
Dépenses de radiologie	12
Dépenses d'exploration fonctionnelle	4
Dépenses de dialyse	1601
Dépenses de radiothérapie	
Dépenses d'autres actes <sup>1</sup>	0
Dépenses d'actes à l'extérieur	4
Dépenses de restauration	42
Dépenses de blanchisserie	29
Dépenses de gestion générale et logistique autre	498
Amortissement, bâtiment et frais financiers	115
Coût échelle <sup>2</sup>	2452
Coût total <sup>3</sup>	2567

Source : CTIP (Centre de Traitement de l'Information du PMSI), Échelle Nationale des Coûts par GHM – (site internet : [www.le-pmsi.fr](http://www.le-pmsi.fr))

<sup>1</sup> Smur, urgences, kinésithérapie, etc.

<sup>2</sup> Coût pris en compte pour le calcul de l'échelle des points ISA (hors amortissement des bâtiments et frais financiers). La durée de séjour prise en compte pour les affectations à la journée étant la DMS de la base nationale, ce chiffre ne correspond pas à la somme des postes des dépenses constituant le coût des séjours de l'ENC.

<sup>3</sup> Coût échelle + amortissement des bâtiments et frais financiers.

**Tableau 19.** Données de l'échelle des coûts relatifs – GHM 680.

<b>Consommation de ressources</b>	
Nombre de B de laboratoire	68
Nombre d'ICR <sup>4</sup> de bloc	0
Nombre d'ICR d'anesthésie	0
Nombre d'ICR de radiologie	0
Nombre d'ICR exploration fonctionnelle	0
Nombre d'ICR de dialyse	32,2

Source : CTIP (Centre de Traitement de l'Information du PMSI), Échelle Nationale des Coûts par GHM (site internet : www.le-pmsi.fr)

Une étude française a cherché à évaluer le coût de l'hémodialyse chronique au sein de l'hôpital d'Avignon en prenant en compte les données de la comptabilité analytique et en les confrontant aux informations fournies par le PMSI. Dans cette étude réalisée en 1993, les auteurs ont donc croisé les données médicalisées avec celles de la comptabilité analytique pour définir un coût par séance d'hémodialyse (58). La méthode utilisée dans cette étude repose sur le calcul de la valeur du point ICR (Indice de Coût Relatif) dans l'établissement. Dans le système PMSI, l'indice de coût relatif, propre à chaque acte médical, est assorti d'un coefficient préétabli et donné par le catalogue des actes médicaux. Deux ICR sont définis pour l'hémodialyse : ICR 39 pour l'hémodialyse dans l'insuffisance rénale aiguë ou IRCT en situation de repli et ICR 30 pour les autres séances d'hémodialyse chronique. Ainsi, pour l'année 1993, le nombre de séances d'hémodialyse « aiguë » et chronique a été multiplié par le coefficient correspondant pour définir le nombre total de points ICR. Le total des dépenses directement liées à l'hémodialyse fourni par la comptabilité analytique a été divisé par le nombre de points ICR ainsi défini pour calculer la valeur du point ICR. Pour l'établissement d'Avignon, ce point ICR était de 42,25 F. Le coût d'une séance d'hémodialyse pour IRCT s'élevait alors à 1 268 F et celui d'une séance HD pour insuffisance rénale aiguë (IRA) ou IRCT en situation de repli s'élevait à 1 648 F. Ce coût intégrait les dépenses de personnel médical et non médical, l'amortissement du matériel, les dépenses de médicaments (y compris l'érythropoïétine), les dépenses de consommables et les frais engagés par la logistique médicale (stérilisation, hygiène, archives, Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales). En ajoutant le coût des prestations médico-techniques effectuées pour les patients en dehors des séances d'hémodialyse, les coûts de blanchisserie, de restauration, les coûts d'administration et de structure, le coût global d'une séance d'hémodialyse pour IRCT s'élevait à 2 156 F par séance. Dans cette étude, les auteurs indiquaient que les composantes les plus importantes du coût étaient d'abord essentiellement les salaires, et notamment les salaires non médicaux, puis les consommables et les médicaments (58). Les frais de transport n'étaient pas inclus dans l'analyse, n'étant pas à la charge de l'hôpital. Pour 3 séances par semaine, c'est-à-dire 156 séances par an, le coût global hospitalier annuel de l'hémodialyse pour IRCT s'élevait à 336 336 F par patient.

<sup>4</sup> ICR : Indice de Coût Relatif : indicateur de consommation de ressources, permettant de positionner les actes les uns par rapport aux autres.

Dans le cadre du rapport de l'IGAS, une étude a été menée auprès de certaines DRASS afin d'estimer le prix de revient d'une séance de dialyse selon les structures. Concernant l'hémodialyse en centre, 14 services ont fourni des prix de revient complets. Cependant, compte-tenu de l'hétérogénéité des méthodes utilisées, seuls des ordres de grandeur ont pu être dégagés (8). Sur 7 centres hospitaliers, le prix de revient d'une séance d'hémodialyse varie de 1 569 F à 2 335 F. Pour les 3 centres hospitaliers régionaux, ce prix de revient varie de 2 010 F à 3 046 F. Enfin, concernant les 3 centres privés, le prix de revient varie de 1 510 F à 1 678 F.

Dans le *tableau 20*, un récapitulatif des évaluations de coûts de la dialyse, selon différents points de vue, est présenté.

**Tableau 20.** Récapitulatif des données de coûts.

		Coût par patient et par an	Coût par séance
<i>Point de vue de l'Assurance maladie</i>			
IGAS, 1994 (8)		400 000 F	2 564 F
Jacobs, 1993 (61)	Secteur public	361 610 F	2 318 F
	Secteur privé	220 885 F	1 416 F
<i>Point de vue de l'hôpital</i>			
L'échelle des coûts relatifs, 2000 (site internet : <a href="http://www.le-pmsi.fr">www.le-pmsi.fr</a> )		400 452 F	2 567 F
Pollini, 1998 (58)		336 336 F	2 156 F
DRASS	Centres hospitaliers	244 764 F – 364 260 F	1 569 F – 2 335 F
IGAS, 1994 (8)	Centres hospitaliers régionaux	313 560 F – 475 176 F	2 010 F – 3 046 F
	Centres privés	235 560 F – 261 768 F	1 510 F – 1 678 F

Les données présentées dans ce tableau récapitulatif doivent être considérées avec prudence et ne peuvent être directement comparées. Elles reflètent les résultats d'études utilisant des méthodologies différentes et portant souvent sur des zones géographiques précises. Par ailleurs, les résultats étaient souvent présentés soit en coût par séance soit en coût par patient et par an. Dans le tableau, les calculs pour présenter les deux résultats ont été faits sur la base de 156 séances par patient et par an.

— *Point de vue du patient*

La *perspective* à partir de laquelle est calculé le coût d'un traitement ou d'une stratégie médicale est essentielle. Concernant la dialyse, dans les rares études disponibles, le point de vue du patient n'est pas abordé.

Les ressources engagées par l'Assurance Maladie ou les établissements pour traiter un malade atteint d'IRC ne reflètent pas le montant des coûts supportés par le patient. Et notamment, comme nous l'avons vu dans les coûts à prendre en compte, les coûts indirects et les coûts intangibles ne sont pas valorisés.



## VII.2.2. La dialyse avec production en ligne du liquide de substitution

Les données fournies dans cette partie ne sont pas issues de la littérature. Avec l'aide des industriels, certains coûts ont pu être estimés. Il faut savoir que les informations ainsi rapportées ne sont fournies qu'à titre indicatif et doivent être considérées avec prudence.

Le prix des poches de réinjection entraînerait un surcoût de l'HDF classique par rapport à la dialyse « en ligne ». Cependant, d'autres éléments sont à prendre en compte pour une évaluation précise des coûts engagés pour chacun des modes de dialyse. Une analyse plus détaillée des coûts induits par les différentes techniques nuance cette hypothèse.

Une liste du matériel et des consommables nécessaires pour les différentes techniques a été établie dans le *tableau 21*.

**Tableau 21.** Matériel et consommables nécessaires pour les différentes techniques de dialyse

<b>Matériel et consommables</b>
Générateur
Filtre
Aiguilles à fistule
Kit de branchement et débranchement
Ligne artérielle et veineuse
Dialyseur
Ligne de réinjection du liquide de substitution
Poches d'amorçage et de restitution
Concentrés acides
Concentré bicarbonate
Désinfectant
Dispositifs médicaux divers (perfuseur et seringue connectée à la ligne à héparine de la ligne artérielle)
<b>Médicaments</b>
Poches de réinjection
Héparine/HBPM
Chlorure de sodium
Chlorure de potassium

Il est impossible de valoriser l'ensemble des coûts à prendre en compte. Seul un raisonnement en termes de surcoût potentiel peut être mené.

Trois industriels dominant actuellement le marché de la dialyse : Baxter, Fresenius et Gambro, mais seuls Gambro et Fresenius proposent des appareils utilisant la technique de la dialyse « en ligne ».

Dans l'analyse, seule l'HDF est considérée, l'HF « en ligne » étant très peu utilisée.

Les prix des générateurs utilisés pour la technique « en ligne » de Gambro et Fresenius présentés dans le *tableau 22* sont des prix tarifs. Il s'agit de prix fixés par les industriels eux-mêmes et qui servent de base de négociations avec les centres.

**Tableau 22.** Générateurs. Prix tarif 2000

	Prix unitaire HT (en Francs)
<b>Fresenius</b>	
4008 H – version de base	186 000,00
Option HDF "on line"	35 000,00
<b>Gambro</b>	
Générateur AK 200 ULTRA	215 000,00

Ces prix sont des prix catalogue fixés par les industriels eux-mêmes et qui servent de base de négociations avec les centres

Les filtres utilisés dans la technique « en ligne » sont coûteux et ont une durée d'utilisation réduite (*tableau 23*).

**Tableau 23.** Prix des ultrafiltres

	Prix tarif HT (en Francs)
<b>Gambro</b>	
Ultrafiltre U 8000 S	365,00
Ligne Ultrastériset avec ultrafiltre U 2000 S	110,00
<b>Fresenius</b>	
Filtre Diasafe Plus	900,00

Ces prix sont des prix catalogue fixés par les industriels eux-mêmes et qui servent de base de négociations avec les centres

L'ultrafiltre proposé par Fresenius doit être changé toutes les 100 séances. Celui de Gambro doit être changé tous les mois.

Le surcoût par séance d'HDF lié aux poches de réinjection peut varier en fonction du nombre de poches utilisées et de leur prix unitaire. Les poches de réinjection contiennent 5 litres de solution stérile de composition proche de celle du plasma réinjecté au patient durant la séance. Pour une séance, le nombre de poches nécessaires dépend notamment du poids du patient traité. En moyenne, 3 à 5 poches sont utilisées par séance. Selon les fabricants de ces produits, les prix tarifs se situent entre 60 et 130 Francs. Pour une séance, le surcoût lié à l'HDF varierait de 240 F à 520 F si, en moyenne pour une séance, on utilisait 4 poches de 5 litres de 60 F à 130 F chacune.

En dehors des poches de réinjection qui représentent un surcoût pour l'HDF, les consommables et les médicaments cités dans le tableau sont identiques pour les différentes techniques.

Cependant, au-delà du matériel et des médicaments, d'autres éléments peuvent influencer les coûts. En effet, la circulaire du 7 juin 2000 (24) souligne la nécessité pour la technique « en ligne » de réaliser des contrôles réguliers de l'eau, du dialysat et de la solution de substitution. La fréquence des contrôles diffère selon les stades de l'utilisation de la technique « en ligne » : validation ou contrôle de routine (*tableau 25*). Ceux-ci entraînent des coûts supplémentaires importants pour la technique « en ligne ». Ces coûts sont liés à la réalisation des examens microbiologiques nécessaires mais également aux conditions de réalisation de ces examens. Par exemple, tous les deux mois, des tests sur la solution de substitution doivent être effectués sur

20 litres de liquide, après simulation d'une séance d'HDF. Cela nécessite une manipulation de l'échantillon et une prise en charge spécifique pour le transport qui peuvent être coûteuses.

**Tableau 24.** Fréquence des contrôles

	<b>Eau</b>	<b>Dialysat</b>	<b>Liquide de substitution</b>
<b>Validation</b>	4 fois/mois	1fois/mois	2 fois/mois
<b>Contrôle de routine</b>	1 fois/mois minimum 1 litre	1 fois/mois minimum 100 ml	1 fois/mois minimum 50 ml hors séance
<b>Additif</b>		Après chaque intervention technique 100 ml	Tests 1 fois/2 mois Simulation HDF 20 litres

Il n'est pas possible de valoriser le coût de ces contrôles. Selon les experts du groupe de travail, les prix pratiqués par les laboratoires effectuant les analyses diffèrent considérablement. A titre indicatif, les tarifs pratiqués en 1999 par le centre de recherche et de contrôle des eaux de la Mairie de Paris sont de 1 225,10 F pour la recherche d'endotoxines bactériennes (test LAL), de 25,70 F pour celle des bactéries aérobies revivifiables à 22 °C et de 123,20 F pour la recherche de *Pseudomonas aeruginosa*. Il est à noter que des examens supplémentaires peuvent être réalisés et que les coûts liés au déplacement de l'échantillonnage doivent être pris en compte.

Une fois pris en compte, ces paramètres réduisent la différence de coûts entre les techniques classiques et la dialyse « en ligne ». Il faut cependant souligner que ces contrôles ne constituent pas un surcoût direct pour la technique « en ligne », étant donné que pour chaque technique d'hémodialyse, une surveillance de la qualité du système de traitement d'eau est également nécessaire. Cependant, les recommandations pour cette surveillance ne sont pas aussi cadrées.

Par ailleurs, certaines études supposent que la dialyse « en ligne » réduirait les doses d'EPO consommées et diminuerait les temps d'hospitalisation, ce qui aurait une influence directe sur les coûts engagés (64).

Enfin, dans la mesure où le liquide de substitution fabriqué « en ligne » ne répond pas à la définition de la stérilité des prescriptions de la pharmacopée européenne, la diffusion de cette technique peut poser des problèmes en termes de sécurité d'utilisation. Le liquide de substitution fabriqué « en ligne » n'étant ni un médicament, ni un dispositif médical, la question de la responsabilité lors de l'injection de ce produit se pose. Il est alors important de souligner que l'engagement de cette responsabilité peut s'analyser comme un coût implicite élevé.

Il n'est pas possible, avec les données disponibles, de conduire une évaluation en termes de *coût-avantage*, comparant les différentes stratégies de prise en charge des patients atteints d'IRC. Seul ce type d'étude pourrait cependant aider au choix entre les techniques.

Étant donné les répercussions en termes de qualité de vie de l'IRCT, et dans une perspective globale de prise en charge des patients, une analyse *coût-utilité* devrait être menée.

## VIII. CONCLUSIONS

L'étude de la bibliographie n'a pas permis de démontrer une différence significative entre les techniques de dialyse avec fabrication « en ligne » de liquide de substitution par rapport aux techniques d'hémodialyse conventionnelle.

L'épuration de l'urée est améliorée de 10 à 15 % dans la majorité des études avec les techniques de dialyse « en ligne » mais pas dans toutes les études. Par contre la meilleure épuration de la  $\beta_2$  microglobuline par les techniques « en ligne » est retrouvée dans toutes les études. Ces résultats sont des analyses biochimiques qui ne préjugent pas de l'impact clinique de cette meilleure épuration des molécules de moyen et haut poids moléculaire. Malheureusement les études cliniques prospectives sur une longue durée mesurant la morbidité à long terme et la mortalité avec les nouvelles techniques ne sont pas disponibles.

La tolérance des techniques de dialyse avec production « en ligne » du liquide de substitution donne des résultats contrastés selon les études. Pour certaines, une amélioration de la tolérance cardio-vasculaire est notée avec moins d'épisodes d'hypotension durant les séances et une diminution de l'hypertension entre les séances. Une diminution de l'anémie et de la dose d'érythropoïétine est également signalée dans deux études. D'autres essais et notamment la seule étude randomisée en deux groupes de traitement parallèles, HD *versus* HDF « en ligne », ne révèlent aucune différence du taux de survenue des effets indésirables. La qualité de vie des patients n'a jamais été étudiée selon une échelle standardisée et validée.

L'utilisation de liquide de substitution fabriqué « en ligne » à partir du dialysat *ria* entraîné dans les essais aucune majoration du risque infectieux bien que ce liquide ainsi fabriqué ne réponde pas aux normes de la Pharmacopée européenne en matière de stérilité.

Le peu d'études et leur faible niveau de preuve ne permettent pas de conclure à une différence significative d'efficacité ou de tolérance des techniques de dialyse avec fabrication « en ligne » de liquide de substitution par rapport à la dialyse conventionnelle. L'utilisation d'un liquide de substitution fabriqué *in situ* et ne répondant pas aux normes de stérilité doit poser le problème de la sécurité d'utilisation en cas de diffusion de ces techniques de dialyse « en ligne ». A l'heure actuelle, le liquide de substitution n'a aucun statut juridique, n'étant ni un médicament ni un dispositif médical. La circulaire n° 2000-311 du 7 juin 2000 a donné un cadre de fonctionnement mais la question des responsabilités prises par l'équipe soignante et l'établissement de santé reste posée.

Avec l'augmentation du nombre de patients dialysés, la part des dépenses de santé consacrées à la dialyse ne cesse de croître. Le montant des dépenses de santé destinées à la prise en charge de l'IRC en France reste cependant mal connu. Le manque de données fiables concernant le nombre de patients dialysés selon les différentes techniques demeure le principal obstacle à une estimation rigoureuse du coût de la dialyse en France.

Selon les deux sociétés dominant le marché de la dialyse « en ligne », Fresenius et Gambro, et selon les membres du groupe de travail, en 2000 le nombre de patients pris en charge avec la technique « en ligne » est estimé à 1 107 répartis sur 68 sites et sur plus de 400 appareils.

Selon les utilisateurs et des fabricants de cette technique, l'avantage économique de la dialyse « en ligne » par rapport notamment à l'HDF reposerait sur le fait d'éviter l'achat de poches de liquide de substitution. Cependant, aucune publication ne permet de soutenir cette hypothèse. La recherche documentaire n'a dégagé aucune étude économique comparant directement la technique « en ligne » aux autres techniques de dialyse. Seules des estimations du coût de l'hémodialyse en centre ont été présentées, mais celles-ci sont anciennes, imprécises et peu fiables.

Par ailleurs, s'il est possible de lister le matériel et les consommables nécessaires pour chaque technique et notamment pour la technique « en ligne », il est impossible de valoriser l'ensemble des coûts correspondant à chacun des éléments ainsi définis. Par ailleurs, il apparaît que, au-delà des coûts liés à la technique elle-même, de nombreux facteurs sont à prendre en compte pour évaluer les coûts de la dialyse. Parmi les éléments déterminants, le personnel médical et non médical intervient en premier lieu. Par ailleurs, les frais de transport sont élevés, notamment pour les patients dialysés en centre.

Si la dialyse « en ligne » permet de faire l'économie des poches de réinjection par rapport à l'HDF, d'autres éléments spécifiques à cette technique peuvent contrebalancer cet avantage. La nécessité de réaliser des contrôles réguliers de l'eau, du dialysat et de la solution de substitution entraînent des coûts importants. Les prix des filtres et des générateurs sont aussi à ajouter au montant des dépenses requises à la mise en œuvre de cette technique. Il est difficile d'estimer réellement le surcoût réel d'une technique de dialyse par rapport à une autre. Aucune évaluation économique ne permet de conclure sur ce point.

---

## **ANNEXE 1. ANALYSE METHODOLOGIQUE DES ETUDES CLINIQUES**

---

Etude	Type d'étude	Objectif	Population étudiée	Critères d'évaluation	Commentaires
<b>Etudes comparatives randomisées</b>					
Wizemann, 2000 (48)	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Etude randomisée en deux groupes parallèles</li> <li>. Comparant après une phase d'hémodialyse de 3 mois de deux groupes de traitement parallèles : l'HDF* « en ligne » <i>versus</i> l'HD*.</li> <li>. Suivi de deux ans</li> <li>. Utilisation de la même membrane et de dialysat ultrapur ainsi que de la même dose de dialyse dans les deux groupes de traitement</li> </ul>	Efficacité clinique et biochimique de l'HDF* pour éliminer les toxines urémiques	44 patients	β2 microglobuline, AGE, pression artérielle, recherche d'hypotension artérielle durant les séances	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Critères d'inclusion et de non-inclusion non décrits</li> <li>. Analyse statistique non décrite</li> <li>. 38 % de sortie d'essai dans le groupe HDF* « en ligne » et 23 % dans le groupe HD*</li> </ul>
Li, 1997 (47)	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Etude randomisée en quatre groupes de traitement</li> <li>. Groupe A : trois sessions d'HD* par semaine</li> <li>. Groupe B : deux sessions d'HD* et une d'HF* en prédilution/semaine</li> <li>. Groupe C : deux sessions d'HD* et une d'HDF* en prédilution /semaine</li> <li>. Groupe D : deux sessions d'HD* et une d'HDF* postdilution/semaine</li> <li>. Durée de l'étude : quatre mois</li> </ul>	Qualité microbiologique et stabilité cardio-vasculaire des techniques « en ligne »	40 patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Tous les mois : Kt/V*, PTH*, β2 microglobuline</li> <li>. Recherche réactions pyrogéniques pour chaque séance, recherche germes dans sang et infusât</li> <li>. Pression artérielle avant et pendant les séances, recherche d'hypotensions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Critères d'inclusion et de non-inclusion non décrits</li> <li>. Ethique de l'étude non précisée</li> <li>. Temps et méthode de certaines évaluations non précisés</li> </ul>

Etude	Type d'étude	Objectif	Population étudiée	Critères d'évaluation	Commentaires
<b>Etudes comparatives non randomisées</b>					
Kerr, 1992 (17)	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Etude prospective avec deux périodes de traitement séquentiel, six mois d'HD* suivi de 12 mois d'HDF* « en ligne »</li> <li>. Utilisation des mêmes membranes pour les deux périodes et même durée des séances de dialyse</li> </ul>	Etudier la clairance des petites et moyennes molécules, la balance phosphate-calcium et la stabilité cardio-vasculaire	20 patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Tous les mois : biochimie, hémoglobine, Kt/V*, PCR*</li> <li>. Tous les deux mois : <math>\beta_2</math> microglobuline, albumine</li> <li>. Pressions artérielles pré et post séances de dialyse</li> <li>. Nombre de journées d'hospitalisation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Aucune information sur les critères d'inclusion ou de non-inclusion des patients</li> <li>. Multiples critères d'évaluation</li> <li>. Recueil du consentement informé non précisé</li> </ul>
Altieri, 1997 (14)	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Etude multicentrique (8) prospective</li> <li>. Traitement séquentiel, chaque séquence durant 3 mois : <ul style="list-style-type: none"> <li>- phase I : dialyse à haut débit ;</li> <li>- phase II : prédilution HF* « en ligne » ;</li> <li>- phase III : prédilution HF* « en ligne ».</li> </ul> </li> <li>. Utilisation des mêmes machines et membranes pour toutes les phases de traitement</li> </ul>	Impact clinique des méthodes de dialyse en gardant la même machine et la même membrane	23 patients Critères d'exclusions précisés	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Effets indésirables durant les séances de dialyse dont les épisodes d'hypotension artérielle ou d'hypertension artérielle, effets indésirables survenant entre les séances</li> <li>. Kt/V*, PCR*, <math>\beta_2m^*</math></li> <li>. Traitements administrés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Recueil du consentement informé non précisé</li> <li>. Critères d'inclusion non précisés</li> <li>. Traitement séquentiel et non pas comparatif</li> <li>. Multiples critères de jugement</li> <li>. Pas d'analyse en intention de traiter (4 sorties d'essai)</li> </ul>



Etude	Type d'étude	Objectif	Population étudiée	Critères d'évaluation	Commentaires
<b>Etudes longitudinales</b>					
Canaud, 1989 (49)	Etude prospective de cohorte	Résultats de 3 années d'expérience	12 patients soit âgés souffrant d'athérosclérose soit non compliants. les patients non compliants avaient soit une trop grande prise de poids entre les séances (5-10%) soit un apport protéique trop élevé (> 1,2g/kg/jr)	Kt/V*, PCR* Température, culture de membranes, recherche d'endotoxines	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Critères de non-inclusion non précisés</li> <li>. Résultats cliniques donnés sans que les critères aient été définis au préalable</li> <li>. Certains temps d'évaluation des critères non précisés</li> </ul>
Canaud, 1994 (50)	Etude prospective de cohorte	Qualité microbiologique et efficacité de l'HDF* « en ligne »	38 patients précédemment traités par HD* depuis 18 ± 5 mois	Urée, créatinine, β2 microglobuline, Kt/V*, PCR*	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Critères d'inclusion et de non-inclusion non précisés</li> <li>. Méthodologie de l'étude imparfaitement décrite : manque de la durée prévue, critères microbiologiques décrits dans les résultats</li> <li>. Recueil du consentement informé non précisé</li> </ul>
Maduell, 1999 (51)	Etude prospective de cohorte de l'HDF* « en ligne » Durée d'un an	Evaluation biochimique et clinique lors du passage de HDF* à l'HDF* « en ligne »	37 patients	Tous les mois : biochimie, Kt/V*, PCR*, microbiologie de l'eau de dialyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Sélection de la population non précisée</li> <li>. Comparaison avec une période de 6 mois antérieure à l'étude</li> <li>. Critères cliniques non décrits dans la méthode</li> </ul>

Etude	Type d'étude	Objectif	Population étudiée	Critères d'évaluation	Commentaires
Pizzarelli, 1998 (21)	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Etude prospective de cohorte de l'HDF* « en ligne »</li> <li>. Durée des inclusions : 6 ans</li> </ul>	Observation clinique et biochimique	13 patients inclus Suivi en moyenne de 26 ± 9 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Tous les 6 mois : PTH*, aluminium, β2 microglobuline, CRP, complément,</li> <li>. Radiographie osseuse/6mois</li> <li>. Kt/V*, PCR*</li> <li>. Durant chaque séance : recherche de réactions pyrogéniques, pression artérielle, fréquence cardiaque, hypotension symptomatique</li> <li>. Entre les séances : recherche d'insomnies, crampes, démangeaisons, soif</li> <li>. Mortalité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Aucune information sur les critères d'inclusion ou de non-inclusion des patients,</li> <li>. Multitudes de critères d'évaluation</li> <li>. Comparaison de l'HDF* « en ligne » avec l'HD* réalisée sur une période antérieure ne faisant pas partie de l'étude et sans que les caractéristiques du traitement soient décrites.</li> </ul>
Zehnder, 1999 (15)	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Etude prospective comparative en traitement séquentiel : une semaine d'HD* à haut flux suivi après une période de wash-out de 4 semaines d'une semaine d'HDF* « en ligne »</li> <li>. Protocole réalisé avec une membrane de 1,6 m<sup>2</sup> puis répété avec une membrane de 2,4 m<sup>2</sup></li> </ul>	Clairance des petites molécules et de la β2 microglobuline	16 patients	Clairance urée et créatinine, taux de réduction de la β2 microglobuline	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Randomisation ?</li> <li>. Sélection de la population non décrite</li> <li>. Les patients sélectionnés ont-ils participé aux deux études ?</li> <li>. Multiples critères d'évaluation, pas de critère principal</li> <li>. Prise en compte des sorties d'essai non précisée</li> <li>. Ethique de l'étude non précisée</li> </ul>

\* α1m : α1 microglobuline

\* Al : aluminium

\* Kt/V : dose de dialyse parathyroïdienne

\* β2m : β2 microglobuline

\* Ca : calcium

\* PA : pression artérielle

\* α2m : α2 microglobuline

\* HD : hémodialyse

\* PCR : protein catabolic rate

\* AGE : advanced glycosylated peptides

\* HDF : hémodiafiltration

\* Ph : phosphore

\* HF : hémofiltration

\* PTH : hormone

---

## ANNEXE 2 : GLOSSAIRE ECONOMIQUE

---

**COÛT-AVANTAGE (ANALYSE)** [*cost-consequence analysis*] — Méthode d'évaluation économique consistant à relier les coûts d'une stratégie médicale à ses conséquences. Selon que ces conséquences sont exprimées en variables monétaires, physiques ou qualitatives, il pourra s'agir respectivement d'études coût-bénéfice, coût-efficacité ou coût-utilité.

- **COÛT-BENEFICE (ANALYSE)** [*cost-benefit analysis*] — Méthode d'évaluation économique consistant à relier les coûts d'une stratégie médicale à ses conséquences exprimées en unités monétaires. Ce type d'étude aide à déterminer des seuils au-delà desquels une action médicale n'est plus socialement justifiée.
- **COÛT-EFFICACITE (ANALYSE)** [*cost-effectiveness analysis*] — Méthode d'évaluation économique consistant à relier les coûts d'une stratégie médicale à ses conséquences exprimées en unités physiques (années de vie sauvées, nombre de malades évités, taux de succès, etc.). Cette analyse est utilisée lorsque les effets des traitements comparés sont de même nature bien que d'intensité différente et sont mesurés à l'aide d'un indicateur unique d'efficacité. Une stratégie est dite coût-efficace lorsqu'il n'est pas possible d'obtenir un résultat supérieur à un moindre coût.
- **COÛT-UTILITE (ANALYSE)** [*cost-utility analysis*] — Méthode d'évaluation économique consistant à relier les coûts d'une stratégie médicale à ses conséquences exprimées en «unités qualitatives». Les études de type coût-utilité complètent les analyses coût-efficacité en pondérant l'indicateur d'efficacité physique par une appréciation de la qualité de vie ou utilité. L'analyse coût-utilité permet d'intégrer simultanément les effets quantitatifs et les effets qualitatifs d'une stratégie en convertissant les données d'efficacité en une unité commune de mesure. Pour passer de la notion d'efficacité à la notion d'utilité, il faut disposer d'une fonction d'utilité. Il faut que le patient concerné par un état de santé donné puisse juger l'utilité que confère, pour lui, le passage d'un état de santé à un autre. Pour cela, il faut qu'il puisse révéler ses préférences face à cet état de santé.

**COÛT DIRECT** [*direct cost*] — Valeur des biens et services qui peuvent être directement imputés à l'action thérapeutique. Il faut distinguer les coûts directs médicaux des coûts directs non médicaux. Les coûts directs médicaux sont l'ensemble des charges financières qui découlent directement de l'action thérapeutique (frais d'hospitalisation, médicaments, examens biologiques et radiologiques, etc). Les coûts directs non médicaux sont provoqués par la maladie ou le traitement mais n'entraînent pas de consommation d'un service médical (frais de transport, surcoût familial lié aux dépenses d'aide au maintien à domicile, etc).

**COÛT INDIRECT** [*indirect cost*] — La notion de coût indirect renvoie aux dépenses non médicales liées à une maladie ou à un traitement, par exemple la valeur du travail

potentiel qu'aurait pu effectuer un patient s'il n'avait pas été malade. Les coûts indirects reflètent la valeur des conséquences qui ne peuvent pas être prises en compte dans les coûts directs de santé (les pertes de revenus dues aux arrêts de travail ou aux pertes de productivité chez le patient et son entourage).

**COÛT INTANGIBLE** [*intangible cost*] — Ils correspondent aux coûts humains et psychologiques des maladies et des interventions thérapeutiques ou préventives. Ces coûts sont liés à la douleur, au stress, aux déficiences physiques intellectuelles, affectives, sociales et, de manière plus générale, à la perte du bien-être et de la qualité de vie ressentie par le patient.

**COÛT NOMINAL** — La valorisation des coûts nominaux consiste à utiliser les tarifs d'un bien ou d'une prestation médicale, fixés de manière administrative. La différence entre les coûts nominaux et les coûts réels est souvent importante. Il s'agit de la méthode de valorisation la plus aisée à mettre en œuvre.

**COÛT REEL** ou **COUT CONSTATE** ou **COUT HISTORIQUE** [*actual cost*] — . Ce coût est obtenu par l'observation directe du processus de production. Pour travailler en coût réel, il est nécessaire de disposer d'une mesure du volume de ressources consommées et du coût unitaire. Cette méthode peut cependant se révéler difficile à utiliser quand il s'agit de travailler sur un grand nombre de malades.

**PERSPECTIVE** [*viewpoint*] — En matière d'étude économique, il est de coutume d'envisager au moins quatre points de vue différents : celui du patient, du prestataire de soins, du financeur et de la société. La réponse à la question initiale posée par l'étude peut varier selon le point de vue adopté.

- Le point de vue du patient consiste à documenter d'éventuelles différences entre des déboursements liés au recours à un mode de prise en charge par rapport à un autre. Il peut s'agir de la famille, des proches et pas seulement de l'individu.
- Si la perspective adoptée est celle du prestataire de soins, il sera nécessaire de procéder à une analyse du coût financier des activités sanitaires.
- Le point de vue du financeur est plus simple : il s'agit d'identifier les changements dans les flux financiers qui le concernent et qui sont liés à une décision de changement dans une stratégie de soins.
- La société, bien que ne constituant pas un agent physique, est utilisée au même titre que l'agent consommateur ou producteur dans l'analyse économique. On s'intéresse dans ce cas à l'intérêt général. L'analyse doit englober l'ensemble des ressources consommées par les divers agents pour la mise en œuvre d'un processus de soins.

D'après :

Auray JP, Beresniak A, Claveranne JP, Duru G.  
Dictionnaire commenté d'économie de la santé.  
*Paris : Masson, 1996.*

Baladi JF.  
Guide pour le processus d'évaluation des coûts. Version 1.0 Santé.  
Ottawa : Office Canadien de Coordination de l'évaluation des technologies de la santé,  
1996.

Beresniak A, Taboulet F, Cros-Fridmann S.  
Comprendre la pharmacoéconomie.  
*Paris : John Libbey Eurotext, 1996.*

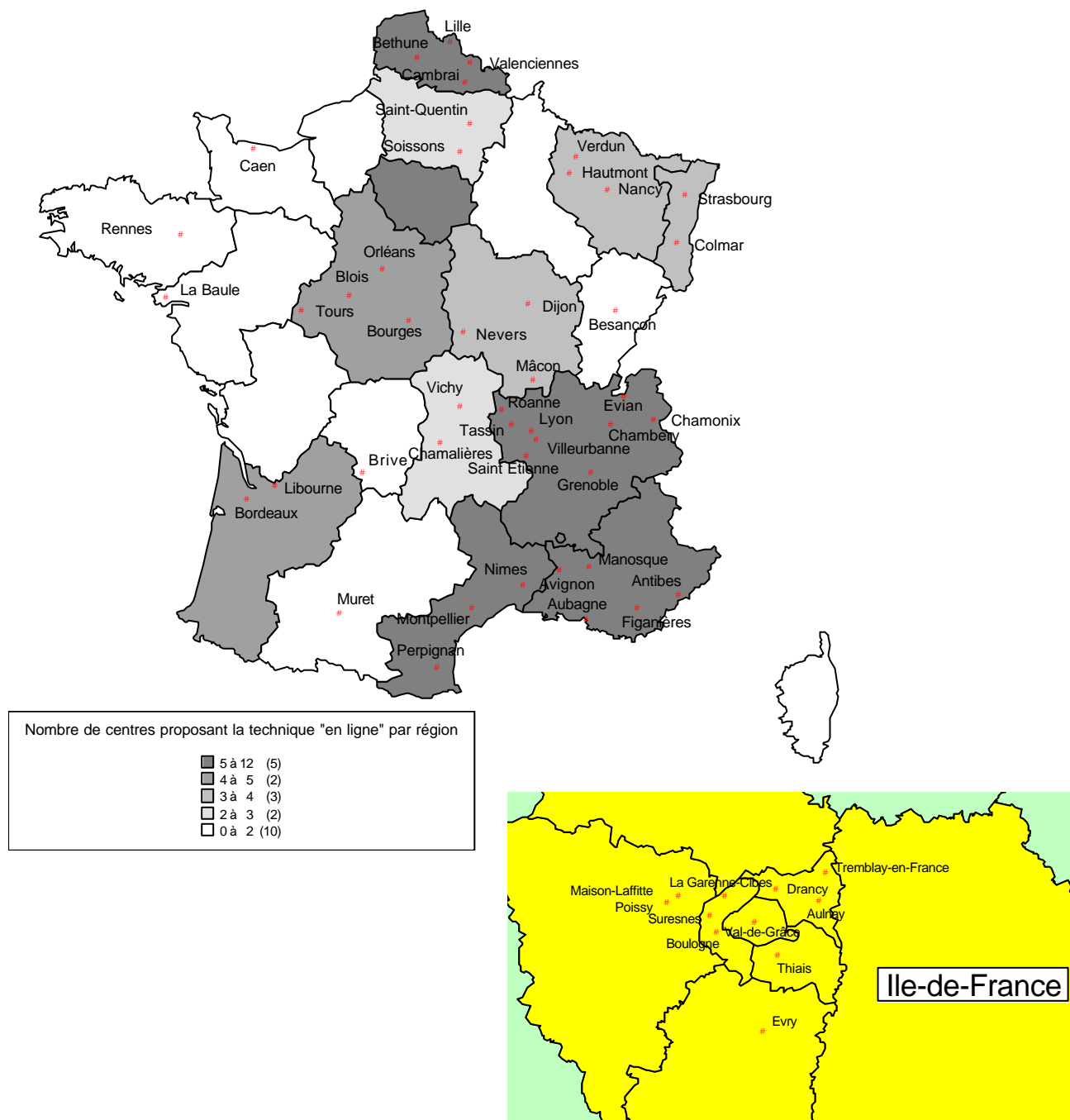
Drummond MF, O'Brian B, Stoddart GL, Torrance GW.  
Methods for the economic evaluation of health care programs.  
*Oxford University press, 1997.*

Matillon Y, Durieux P.  
L'évaluation médicale. Du concept à la pratique.  
*Paris : Flammarion (à paraître).*

Moatti JP.  
L'économie de la santé à la croisée des chemins.  
*Problèmes Econ, 1991 ; 242 :15-7.*

Pouvoirville (de) G.  
L'évaluation économique en santé. Principes : exemple de la cholécystectomie  
laparoscopique.  
*Ann Chir, 1995 ; 49 :881-8.*

## ANNEXE 3 : REPARTITION DES CENTRES DE DIALYSE « EN LIGNE »



---

## **ANNEXE 4 : LES DONNEES PMSI**

---

### *La classification en GHM (65)*

Tout séjour hospitalier M.C.O. (médecine, chirurgie, obstétrique), effectué dans la partie court séjour d'un établissement, fait l'objet d'un compte rendu, c'est le Résumé de Sortie Standardisé (RSS). Le RSS est constitué d'un ou plusieurs Résumé(s) d'Unités Médicales (RUM). Le RUM contient un nombre limité d'informations qui doivent être systématiquement renseignées. Ces informations sont d'ordre administratif et médical. Pour que les informations médico-administratives contenues dans le RUM puissent bénéficier d'un traitement automatisé, elles sont codées selon des nomenclatures et des classifications standardisées : pour le codage des diagnostics, la Classification internationale des maladies (CIM - 10) et pour le codage des actes, le Catalogue des Actes Médicaux (CdAM).

Le CdAM répond à deux objectifs :

- identifier les actes réalisés pendant le séjour du patient ;
- mesurer la consommation de ressources humaines et matérielles pour réaliser cet acte, au moyen d'un Indice de Coût Relatif (ICR) composé de trois sous-indices, un Indice d'Activité Médicale (IAM), un Indice d'Activité Soignante (IAS) et un Indice de Consommation des Ressources Matérielles (ICRM).

Le CdAM est structuré en cinq champs correspondant chacun à un domaine de l'activité médico-technique :

- champ Alpha : actes diagnostiques et thérapeutiques
- champ Bêta : actes d'anesthésiologie
- champ Gamma : actes d'imagerie médicale
- champ Mû : actes de radiothérapie
- champ Oméga : actes de réanimation

Tout RSS est classé dans un Groupe Homogène de Malades (GHM). La classification en GHM est construite selon un arbre de décision qui oriente chaque séjour vers le GHM adéquat. La classification en GHM permet un classement exhaustif et unique : tout séjour est obligatoirement classé dans un seul GHM.

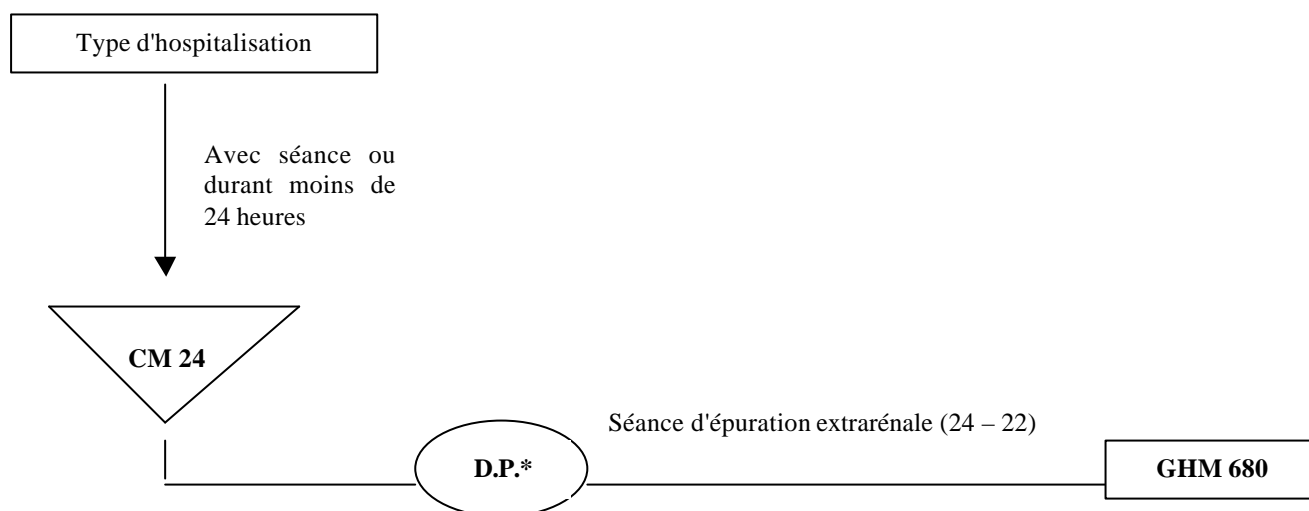
L'objectif de la classification par GHM est de regrouper les séjours de patients qui ont des caractéristiques cliniques proches nécessitant des prestations de type et de niveau statistiquement homogènes, dans des catégories médico-économiques.

Le classement des RSS en GHM s'opère selon l'arbre de décision suivant :

1. Le premier test effectué sur le RSS lors du groupage concerne la durée de séjour et la mention de séance(s). Les séjours de moins de 24 heures (séances, décès, transfert immédiat, pathologies traités en moins de 24 heures) sont classés dans la Catégorie Majeure n° 24.
2. En l'absence de séjour inférieur à 24 heures et de séance(s), le Diagnostic Principal (DP) est testé. Les séjours de plus de 24 heures sont classés dans l'une des 23 Catégories Majeures de Diagnostic (CMD) en fonction du DP contenu dans le RSS.
3. Le troisième test est relatif à la présence d'un acte opératoire classant dans le RSS (repéré dans le CdAM par la lettre Y).
4. D'autres variables interviennent par la suite pour orienter le séjour vers un seul GHM :
  - les complications et/ou morbidités associées (CMA). Ce sont les affections associées au diagnostic principal, les complications de celui-ci ou de son traitement ;
  - l'âge.
5. Certains RSS peuvent être affectés dans la Catégorie Majeure n° 90 (erreurs et autres séjours inclassables).

Il existe 568 GHM et 27 Catégories Majeures.

Dans la catégorie majeure 24 «séances et séjours de moins de 24 heures », l'épuration extrarénale correspond au GHM 680.



\* Diagnostic Principal du RSS



La transmission d'informations médicales à la direction de l'établissement, ou à l'extérieur de celui-ci, s'opère sur la base de données agrégées ou de Résumés de Sortie Anonymes – RSA – obtenus après transformation des RSS.

### ***La base nationale de coût par séjour (66)***

La base nationale de coûts par séjour permet de calculer des coûts de référence par GHM à l'usage de services déconcentrés de l'État et des établissements hospitaliers.

Cette base est constituée à partir d'un échantillon d'établissements hospitaliers publics et PSPH volontaires. Les établissements de cet échantillon indiquent pour chaque séjour MCO :

- les dépenses directes affectables au malade : prothèses, implants, matériel à usage unique coûteux, actes réalisés à l'extérieur ;
- le poids économique des actes réalisés par chaque service médico-technique au cours de l'hospitalisation ;
- le nombre de journées passées par le patient dans chacun des services cliniques fréquentés pendant le séjour.

Parallèlement, ils affectent à chaque service clinique ou médico-économique l'ensemble de leurs charges directes de fonctionnement : salaires des personnels médicaux, des personnels soignants, des autres personnels du service (entretien, secrétariat, encadrement...) afin que les coûts des unités d'œuvre produites par ces services puissent être calculés.

Enfin, ils déterminent le volume des charges à affecter sur les activités logistiques (blanchisserie, restauration, logistique et administration) ainsi qu'à la structure (dépenses d'amortissement des bâtiments, frais financiers, dépenses d'entretien des bâtiments).

Le coût du séjour hospitalier est obtenu en additionnant l'ensemble des coûts rapportables au séjour :

- les dépenses directes affectées au malade ;
- les dépenses d'actes médico-techniques ;
- les dépenses de séjour dans les différentes unités cliniques fréquentées ;
- les dépenses de restauration, de blanchisserie, de logistique et d'administration ;
- les dépenses de structure.

Le modèle de calcul des coûts de référence se distingue des modèles de comptabilité analytique hospitalière par la grande précision qu'il réserve aux dépenses médicales, alors qu'il se contente de regroupements plus grossiers pour tout ce qui concerne la logistique et la structure.

Les données fournies par l'échantillon sont ensuite vérifiées avant d'être traitées par la mission PMSI. L'échelle de coûts par GHM est construite à partir du coût moyen observé

dans la base de données pour chaque GHM. Pour construire l'ENC (Echelle Nationale des Coûts), un redressement de l'échantillon est effectué en pondérant chacun des séjours en fonction de la sur ou sous-représentation de la catégorie d'établissements dont il provient. Le coût de référence par GHM est la moyenne arithmétique redressée après suppression des séjours extrêmes (5 % à droite, 5 % à gauche).

L'ENC est actualisée tous les ans afin de tenir compte des évolutions de la classification GHM, des procédures de soins, des technologies et des coûts.

L'échelle nationale des coûts attribue à chaque GHM un certain nombre de points ISA – Indice Synthétique d'Activité – qui permettent d'évaluer, dans une unité commune, l'activité produite dans le cadre des séjours hospitaliers MCO. En fonction de son nombre de points ISA, chaque GHM se positionne par rapport aux autres sur une échelle de coûts relatifs. Le calcul du budget théorique de l'hôpital se fait en multipliant chacun des séjours par le nombre de points de son GHM. La valorisation se fait ensuite en multipliant le nombre total de points de l'établissement par la valeur, en francs, du point.

---

## REFERENCES

---

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Indications de l'épuration extrarénale chronique terminale. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANDEM; 1996.
2. Durand C. Hémofiltration artério-veineuse continue avec régénération partielle de l'hémofiltrat et réinjection: un nouveau traitement de l'insuffisance rénale. LMM Médecine du Sud-Est 1987;XXIII:11323-30.
3. Landais P, Stengel B, Fumeron C, Jacquelinet C. L'insuffisance rénale terminale traitée en France: épidémiologie et système d'information. Médecine thérapeutique 1998;4:533-42.
4. Fillastre JP. Une mission prioritaire: la prévention, le dépistage précoce, l'identification des facteurs de risque de progression de l'insuffisance rénale chronique. Bull Acad Nat Med 1999;183:79-85.
5. Jungers P, Giraud E, Chauveau P, Geffriaud-Ricouard C, Man NK, Altman JJ, et al. Démographie et incidence de l'insuffisance rénale chronique en Ile-de-France. Néphrologie 1996;17:429-34.
6. Conseil d'Evaluation des Technologies de la Santé du Québec. Hémodialyse et dialyse péritonéale: analyse comparative des rapports coût-efficacité. Montréal: CETS; 1998.
7. Société Francophone de Dialyse. Economie et dialyse. SFD; 1999 Available from: <http://www.sfdial.org/grpecnm/sommaireeco.html>.
8. Inspection Générale des Affaires Sociales. Enquête sur la dialyse rénale. Paris: IGAS; 1994.
9. Fédération des Etablissements Hospitaliers et d'Assistance Privés à but non lucratif. Dialyse à domicile. Dialyse en unité d'autodialyse. Dialyse en centre allégé. Paris: FEHAP; 1997.
10. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. Kidney Int 1999;55:286-93.
11. Donadey A, Legallais C, de Fremont JF, Druésne J, Metayer H, Mendez C. Equipements d'hémodialyse dans le traitement de l'épuration extrarénale. RBM News 1998;20:8-18.
12. Palmier B, Moreau-Gaudry X, Escarment J, Marlier S, Petit D, Stephanazzi J, et al. Epuration extrarénale veino-veineuse de l'adulte. Rappel des notions de base. Cah Anesthésiol 1997;45:63-71.
13. Legrain M, Rottembourg J. Les substituts de la fonction rénale. Orientation technique et logistique du traitement. Ann Med Int 1982;133:611-24.
14. Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG, Bostrom M, Asproni E, Ferrara R, et al. On-line predilution haemofiltration versus ultrapure high-flux hemodialysis: a multicenter prospective study in 23 patients. Blood Purif 1997;15:169-81.
15. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration. A new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. Clin Nephrol 1999;52:152-9.
16. Lebedo I. On-line haemodiafiltration: technique and therapy. Adv Ren Replace Ther 1999;6:195-208.
17. Kerr PB, Argilés A, Flavier JL, Canaud B, Mion CM. Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration. A long-term longitudinal study. Kidney Int 1992;41:1035-40.
18. Canaud B, N'Guyen QV, Bouloux-Polito C, Stec F, Mion C. Hemodiafiltration (HDF) avec production « en ligne » d'infusateur au bicarbonate: 5 ans d'expérience clinique. Néphrologie 1992;13:13-8.

19. Ledebø I. Principles and practice of haemofiltration and haemodiafiltration. *Artif Organs* 1998;22:20-5.
20. Ward RA. On-line haemodiafiltration. *Nieren Hochdruckkr* 1999;28:18-24.
21. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Tetta C, Maggiore Q. Convective treatments with on-line production of replacement fluid: a clinical experience lasting 6 years. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:363-9.
22. Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Thews O. On-line haemodiafiltration with pre- and postdilution: impact on the acid-base status. *Int J Artif Organs* 1998;21:321-7.
23. Pizzarelli F, Maggiore Q. Clinical perspectives of on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:34-7.
24. Circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 2000-311 du 7 juin 2000 relative aux spécifications techniques et à la sécurité sanitaire de la pratique de l'hémofiltration et de l'hémodiafiltration « en ligne » dans les établissements de santé. *Bulletin Officiel Santé Solidarité* 2000;25:285-90.
25. Direction des hôpitaux. Lettre DH/E03 n° 59 du 3 mars 2000 concernant les autorisations relatives à l'activité de soins "traitement de l'insuffisance rénale chronique". *Bulletin Officiel Santé Solidarité* 2000;11:143.
26. Arrêté du 27 juillet 1999 fixant l'indice de besoins pour les appareils de dialyse installés dans les centres de traitement de l'insuffisance rénale chronique des adultes. *Journal Officiel*;6 août 1999;11913.
27. Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux. *Journal Officiel des Communautés Européennes* 1993;L169;12 juillet 1993:1-43.
28. Avenant n° 1 complétant l'accord du 31 mars 1998 relatif à la fixation de l'objectif quantifié national pour l'année 1998. *Journal Officiel* 1998;13 octobre 1998:15465.
29. Accord national entre l'Etat et les organisations nationales représentatives des établissements de santé mentionnés à l'article L.710-16-2 du code de la santé publique relatif aux dispositions prévues à l'article L.162-22-3 du code de la sécurité sociale pour l'année 2000. *Journal Officiel*;4 mars 2000:3433-5.
30. Circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 2000-337 du 20 juin 2000 relative à la diffusion d'un guide pour la production d'eau pour l'hémodialyse des patients insuffisants rénaux. *Bulletin Officiel Santé Solidarité* 2000;29:303-38.
31. Abdelaziz D, Hermelin-Jobet I, Martin P. Conception d'une installation de production d'eau pour hémodialyse. Elaboration d'un système de qualité. Retour d'expérience (1<sup>ère</sup> partie). *ITBM-RBM* 2000;21:164-89.
32. Cappelli G, Perrone S, Ciuffreda A. Water quality for on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:12-6.
33. Société Francophone de Dialyse. Traitement de l'insuffisance rénale chronique au stade ultime. Qualité de l'hémodialyse. SFD; 1999. Available from: <http://www.sfdialorg/grpqlt/sommqual.html>.
34. Cheung AK, Leypoldt JK. The hemodialysis membranes: a historical perspective, current state and future prospect. *Semin Nephrol* 1997;17:196-213.
35. Ledebø I, Nystrand R. Defining the microbiological quality of dialysis fluid. *Artif Organs* 1999;23:37-43.
36. Pirovano D. Regulatory issues for on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:21-3.
37. Kloppenburg WD, Stegeman CA, Hooysschuur M, van der Ven J, de Jong PE, Huisman RM. Assessing dialysis adequacy and dietary intake in the individual hemodialysis patient. *Kidney Int* 1999;55:1961-9.
38. Goldstein MB, Deziel C, Hirsch DJ, Houtt P, Levin A, Sohi P, et al. Clinical practice

- guidelines for the delivery of hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:S287-321.
39. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for hemodialysis dialysis adequacy. NKF; 1997. Available from: [http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/d\\_oqihd.html](http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/d_oqihd.html).
40. Lowrie EG, Chertow GM, Lew NL, Lazarus JM, Owen WF. The urea [clearance x dialysis time] product (Kt) as an outcome-based measure of hemodialysis dose. *Kidney international* 1999;56:729-37.
41. MacLeod A, Grant A, Donaldson C, Khan I, Campbell M, Daly C, et al. Effectiveness and efficiency of methods of dialysis therapy for end-stage renal disease: systematic reviews. *Health Technol Assess* 1998;2:1-166.
42. Lornoy W, Beaus I, Billiow JM, Sierens L, Van Malderen P, D'Haens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta 2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:49-54.
43. Sunder-Plassmann G, Horl WH. Can haemodialysis technique modify the hypercatabolic state? *Ren Fail* 1996;18:395-404.
44. Helgerson SD, McClellan WM, Frederick PR, Beaver SK, Frankenfield DL, McMullan M. Improvement in adequacy of delivered dialysis for adult in-center haemodialysis patients in the United States, 1993 to 1995. *Am J Kidney Dis* 1997;29:851-61.
45. National Institutes of Health. Morbidity and mortality of dialysis. Consensus Statement. NIH; 1999. Available from: [http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/093/093\\_statement.htm](http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/093/093_statement.htm).
46. Charra B, Calemard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992;41:1286-91.
47. Li X, Li M, Liu T, Li L, Duan L, Li Y, et al. Hemofiltration or hemodiafiltration with on-line production of substitution fluid: clinical observation of safety and effectiveness. *Chin Med J* 1997;110:520-5.
48. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:43-8.
49. Canaud B, NGuyen QV, Polito C, Stec F, Mion C. Hemodiafiltration with on-line production of bicarbonate infusate. *Contrib Nephrol* 1989;74:91-100.
50. Canaud B, Flavier JL, Argilés A, Stec F, NGuyen QV, Bouloux C, et al. Hemodiafiltration with on-line production of substitution fluid: long-term safety and quantitative assessment of efficacy. *Contrib Nephrol* 1994;108:12-22.
51. Maduell F, del Pozo C, Garcia H, Sanchez L, Hdez-Jaras J, Albero MD, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1202-7.
52. Lonnemann G. Assessment of the quality of dialysate. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 5):17-20.
53. Canaud B, Leray-Moragues H, Bosc JY, Leblanc M. Ultrafiltration and convective-based dialysis modalities: new trends and applications for renal replacement therapy in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:98-105.
54. Maggiore Q, Pizzarelli F, Dattolo P, Maggiore U, Cerrai T. Cardiovascular stability during haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:68-73.
55. Vaslaki L, Karatson A, Voros P, Major L, Petho F, Ladanyi E, et al. Can sterile and pyrogen-free on-line substitution fluid be routinely delivered? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:74-8.
56. Weber C, Stummvoll HK, Passon S, Falkenhagen D. Monocyte activation and humoral immune response to endotoxins in

patients receiving on-line hemodiafiltration therapy. *Int J Artif Organs* 1998;21:335-40.

57. Farley DO. Competition under fixed prices: effects on patient selection and service strategies by hemodialysis providers. *Med Care Res Rev* 1996;53:330-49.

58. Pollini J, Soutif C, Barnouin F, Briat C, Meulders Q, Teissier M. Evaluation du coût du traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale. Réflexions sur l'intérêt de ce type d'étude et sur le rôle du néphrologue. *Néphrologie* 1998;19:245-53.

59. Devictor B, Soutif C, Berland Y, Bongiovanni I, Delarozière JC, Sambuc R. Optimisation de la régulation des postes de dialyse en Provence-Alpes-Côte d'Azur. *J Econ Méd* 2000;18:101-12.

60. Chanut C, Barnouin F, Benech JM, Bouvier P, Briat C, Hecht M, et al. Evaluation du coût pour l'assurance maladie, des thérapeutiques substitutives de l'insuffisance rénale chronique (IRC). *Rev Epidemiol santé Publ* 1991;39:353-64.

61. Jacobs C. The costs of dialysis treatments for patients with end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12 Suppl 1:29-32.

62. Soubie R, Portos JL, Prieur C. Livre blanc sur le système de santé et d'assurance maladie. Paris: La documentation française; 1994.

63. Université Claude Bernard Lyon 1. Le PMSI pour comparer les hôpitaux : quels indicateurs? Quelles méthodes? Quelle utilisation? Lyon 16-17 juin 2000. Lyon: UCLB; 2000.

64. Bramley R, Rutherford PA. On-line HDF proves to be cost-efficient and to improve clinical symptoms. *Int J Artif Organs* 1999;22:287.

65. Manuel des groupes homogènes de malades. *Bulletin Officiel Santé Solidarité* 1998;98/2 bis.

66. L'échelle nationale de coûts relatifs par groupes homogènes de malades. *Bulletin Officiel Santé Solidarité* 1998;98/3 bis.