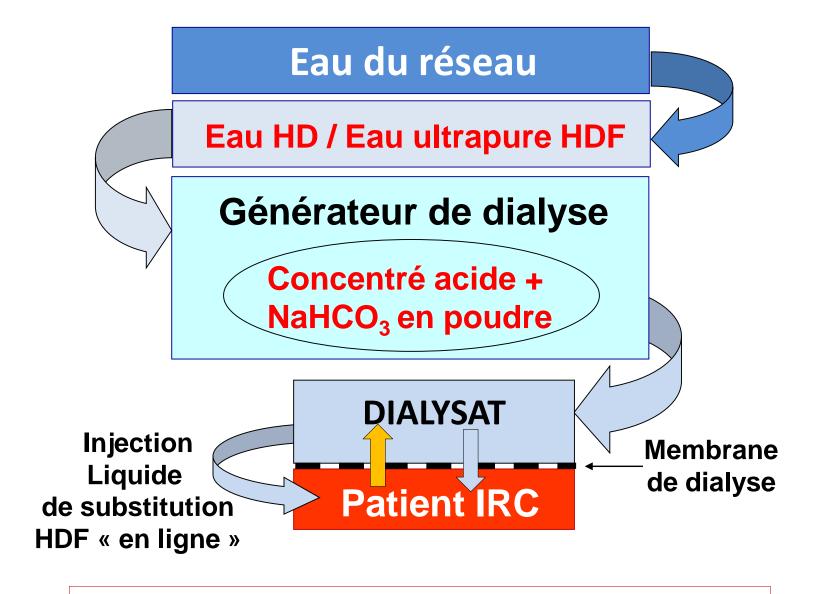


## Association des Techniciens de Dialyse 25<sup>ème</sup> Session de formation NANTES – 17 et 18 novembre 2016

Traitement d'eau en dialyse Quels risques et comment les prévenir ?

Alain RAGON alain.g.ragon@gmail.com



#### Nature du défi

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

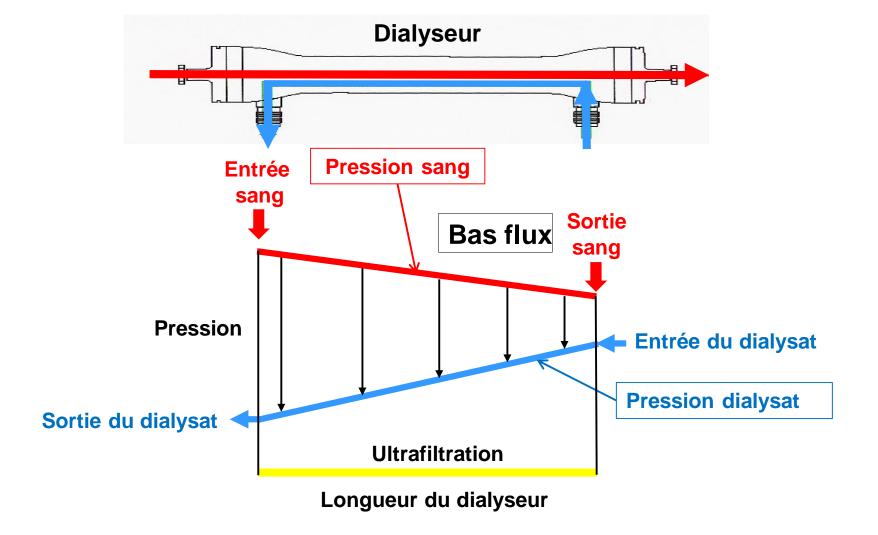
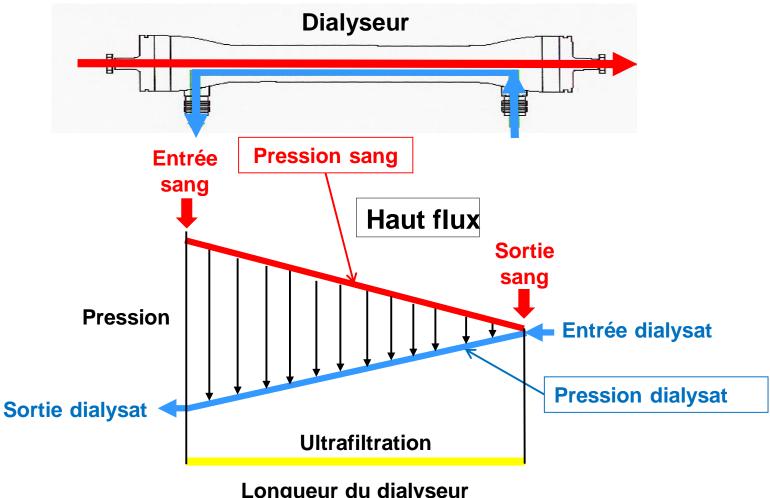
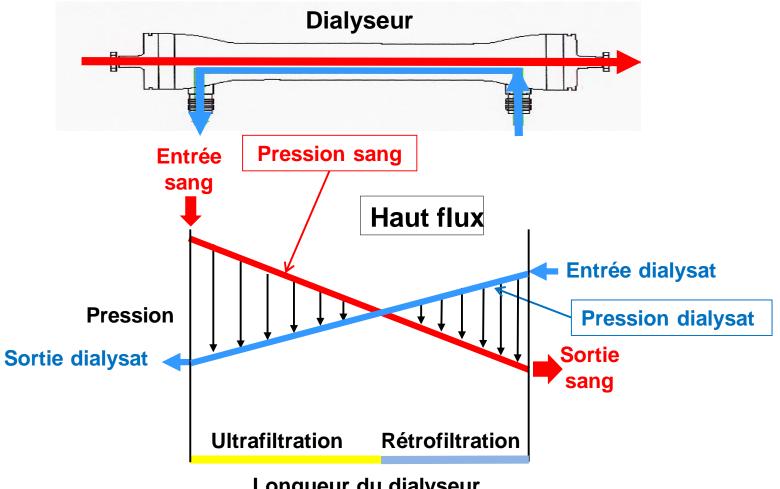


Schéma Hémodialyse HD



Longueur du dialyseur

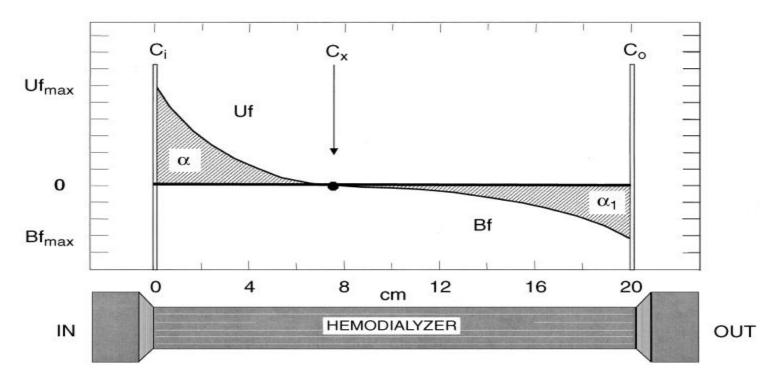
**Schéma Hémodialyse HD** 



Longueur du dialyseur

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

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



Ronco C et al: Hollow fibers in high-flux dialyzers Kidney International, Vol. 58 (2000), pp. 809-817

Le maîtriseur d'ultrafiltration favorise la rétrofiltration pour compenser le volume d'ultrafiltrat éliminé en excès par rapport à la perte de poids recherchée.

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

## Techniques de production de l'eau PPI (eau pour préparations injectables) selon les 3 principales Pharmacopées

- □ Pharmacopée américaine
  - « ... distillation ou un procédé de purification dont l'efficacité démontrée est équivalente ou supérieure à la distillation »
- □ Pharmacopée japonaise
  - « ... distillation ou osmose inverse suivie par une ultrafiltration »
- ☐ Pharmacopée européenne 8<sup>th</sup> Edition 2014
  - « ... distillation uniquement »
  - « Risques de développement progressif d'un biofilm et contamination de l'eau produite par des micro-organismes et/ou des produits bactériens de dégradation »
    - « Illégalité » HD avec rétrofiltration
      - HDF avec liquide de substitution

## Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> Edition 2017

Nouvelle monographie de l'eau PPI en 2017

L'eau PPI est produite à partir d'une eau destinée à la consommation humaine :

- soit par distillation ...
- soit par un procédé de purification équivalent à la distillation.

Une osmose inverse, en simple ou double passage, couplée à d'autres techniques appropriées, comme l'électrodésionisation, l'ultrafiltration ou la nanofiltration.

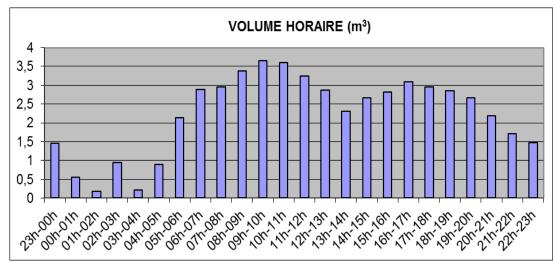
## Pharmacopée Européenne 9ème Edition 2017

#### Monographie de l'eau pour HD reconduite en 2017

- « Monographie donnée à titre d'information »
- L'eau pour hémodialyse est obtenue à partir d'eau potable par :
  - ✓ Distillation
  - √ Osmose inverse
  - √ Échange d'ions
  - ✓ Tout autre procédé approprié.
- « Lorsque de l'eau obtenue par l'une des méthodes décrites ci-dessus n'est pas disponible, de l'eau potable peut être utilisée pour les dialyses à domicile ».

Arrêté du 25 avril 2005 sur les locaux et matériels techniques Art 16 : Hémodialyse à domicile Un osmoseur est disponible pour le traitement d'eau





64 postes HDF en ligne 12 postes IRA

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

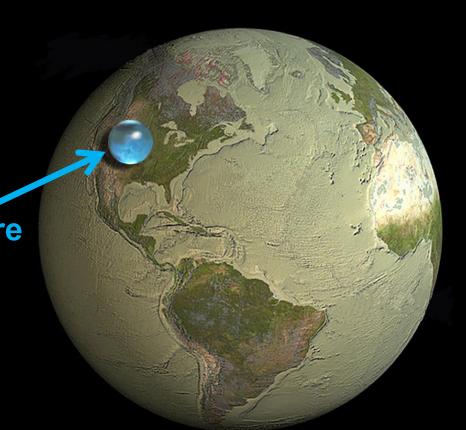
≈ 300 L / séance

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



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

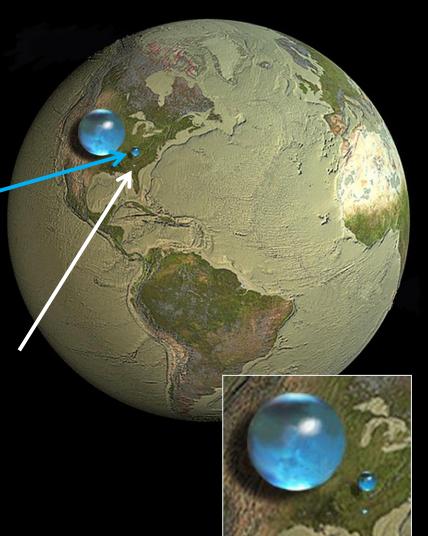
Volume total d'eau sur terre Sphère de 1385 Km de diamètre



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

Une fraction encore plus faible de l'eau douce est accessible

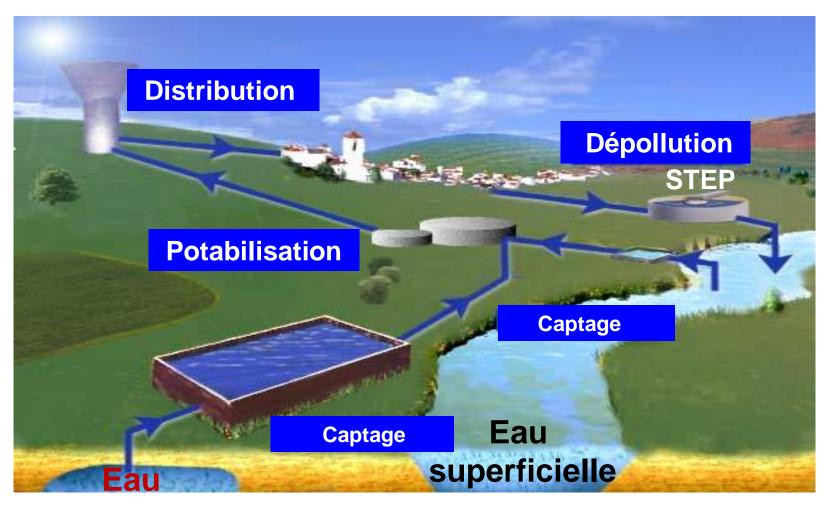
Sphère de 60 km de diamètre



## Les ressources en eau douce sont :

- √ faiblement disponibles
- √ de plus en plus polluées

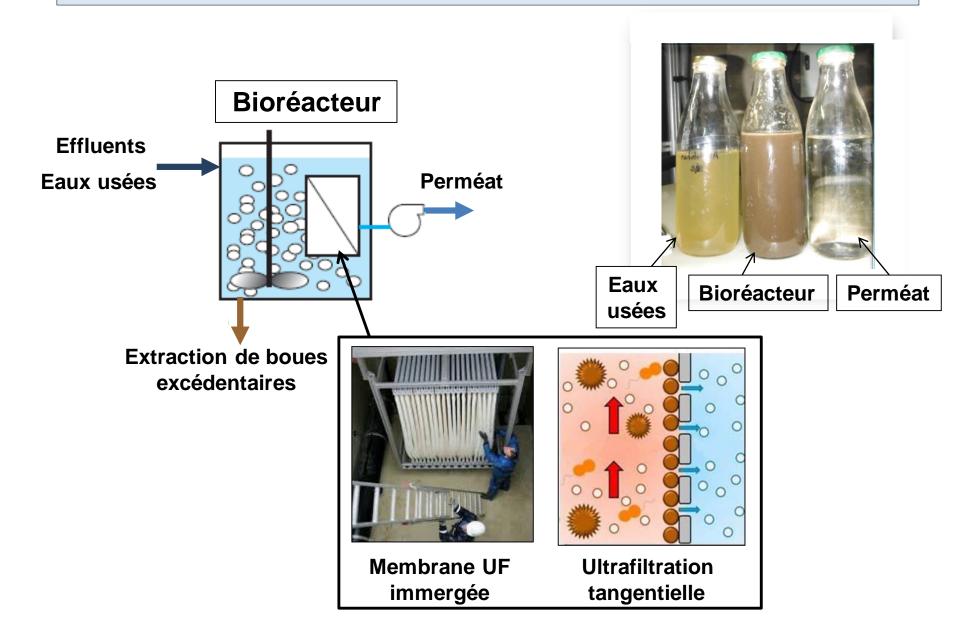
Quels contaminants faut-il éliminer pour garantir une qualité optimale de l'eau HD?



souterraine

Le recyclage des ressources en eau

#### Traitements d'effluents par Bioréacteur à membrane immergée



#### Fréquence annuelle de contrôle de l'eau à la ressource

Débit en m³/jour	Population desservie	RP	RS	RS add
< 10 m³/jour	0 à 49 habitants	1/5	1/2	
10 à 99 m³/jour	50 à 499 habitants	1/5	1	
100 à 1999 m³/jour	10 000 habitants	1/2	2	4
2000 à 5999 m³/jour	20 000 habitants	1	3	8
6000 à 19 999 m³/jour	30 000 à 100 000 habitants	2	6	12
> 20 000 m³/jour	> 100 000 habitants	4	12	12

#### Contrôle sanitaire des eaux d'un réseau de distribution

**RP**: eau d'origine souterraine **RS**: eau d'origine superficielle

RS add: contrôles supplémentaires (pesticides, métaux lourds ...) pour l'eau d'origine superficielle (Arrêté Janvier 2010)

### Les exigences de qualité de l'eau potable

#### □ <u>Limite de qualité</u>

Valeur qui ne doit pas être dépassée pour un composé dont la présence dans l'eau peut induire des risques pour la santé

- Plomb < 10 µg/L</p>
- Nitrates < 50 mg/L</li>
- Pesticides < 0.1 μg/L par pesticide</li>
   et < 0.5 μg/L pour la totalité des pesticides (environ 300)</li>

#### □ Référence de qualité

Valeurs témoins du bon fonctionnement des installations de traitement d'eau

- Calcium valeur optimale de la dureté 15 TH (60 mg/L Calcium)
- Aluminium : 200 μg/L

#### Exemple de toxicité chimique provenant de l'eau HD

#### Taux d'Aluminium trop élevé dans l'eau HD

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

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

- 1993 Portugal Région de l'Alentejo
   Région ensoleillée > 4000 h/an
- Décembre 1992 à Février 1993 **Y** eau réservoirs niveau record
  concentration particules en suspension



- Utilisation de grandes quantités de sulfate aluminium comme agent floculant
- Pas d'information des centres HD

#### Exemple de toxicité chimique provenant de l'eau HD

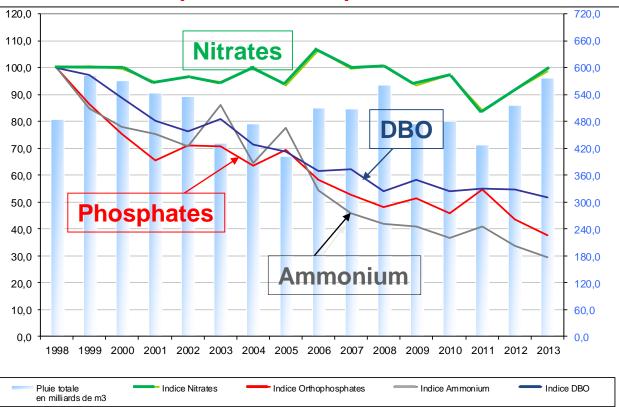
#### Intoxication par l'Aluminium

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

#### Nitrates et développement des algues vertes



## Evolution de la pollution des cours d'eau par des macropolluants



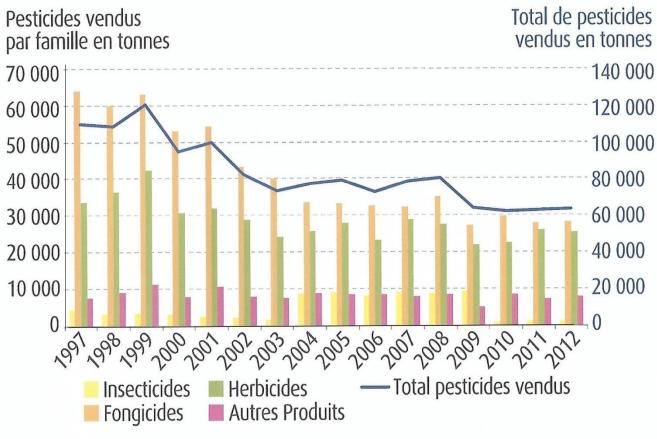
- DBO : Demande Biologique en Oxygène
   Quantité d'oxygène nécessaire à la décomposition des matières organiques
- Ammonium : Excès azote toxique Indicateur de pollution chimique
- Phosphates : engrais et traitement des eaux usées

## Evolution des quantités de pesticides vendus de 1997 à 2012



#### **Pesticides**

- Fungicides
- Herbicides
- Insecticides

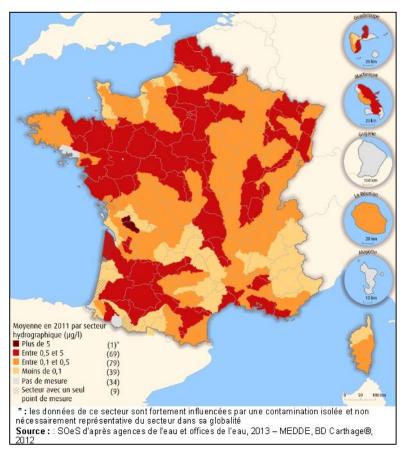


Champ: France métropolitaine.

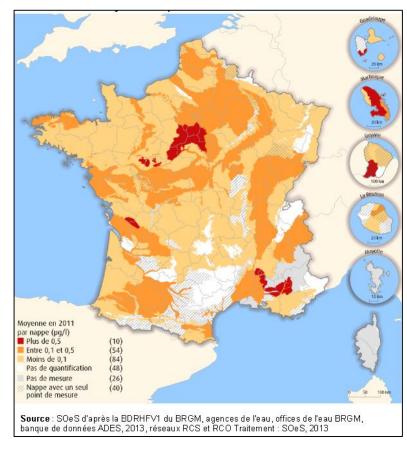
Sources: SSP; Union des industries pour la protection des plantes. Traitements: SOeS, 2014

#### **Concentrations moyennes en pesticides**

#### Dans les cours d'eau en 2011

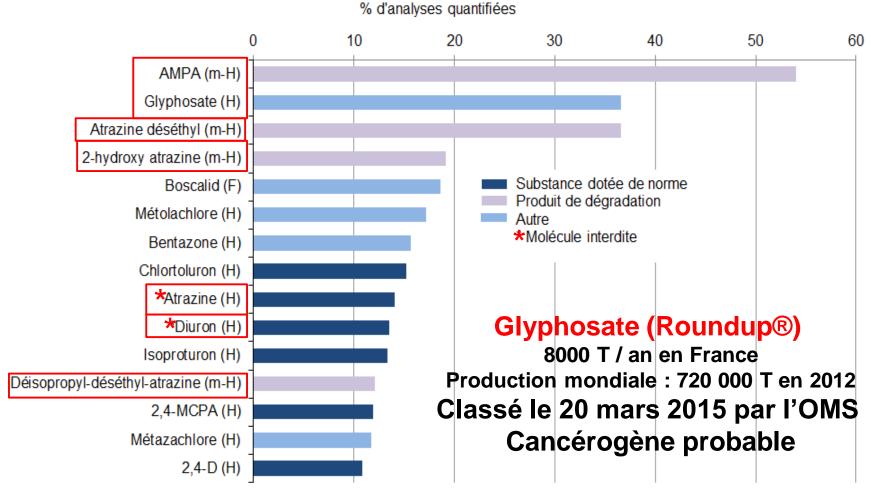


#### Dans les eaux souterraines en 2011



- > 5 μg/L : eau réglementairement impropre à la fabrication d'eau potable
- 0,5 μg/L : eau impropre à la consommation humaine.

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



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

\* Atrazine : Herbicide interdit en 2003 - 3 métabolites

\*Diuron: Herbicide interdit en 2008

## Pesticides : Exemple du ROUNDUP® principal herbicide mondial commercialisé depuis 1973



Roundup ®
Effet herbicide par destruction
des membranes cellulaires

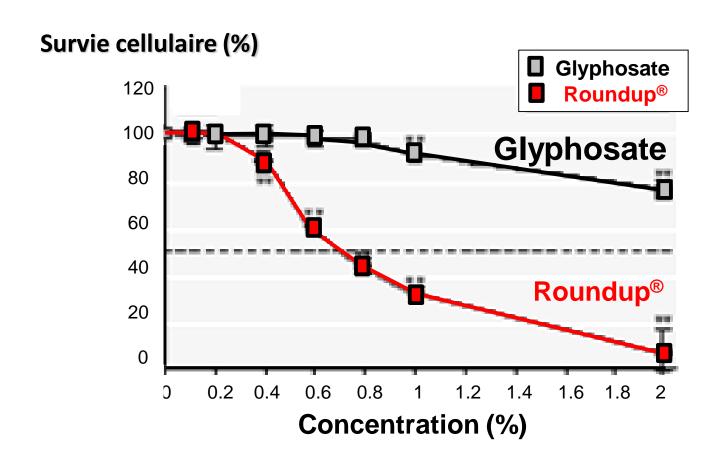


Haricots de soja génétiquement modifiés pour résister à l'herbicide Roundup ®

## **ROUNDUP®** = Glyphosate + adjuvants

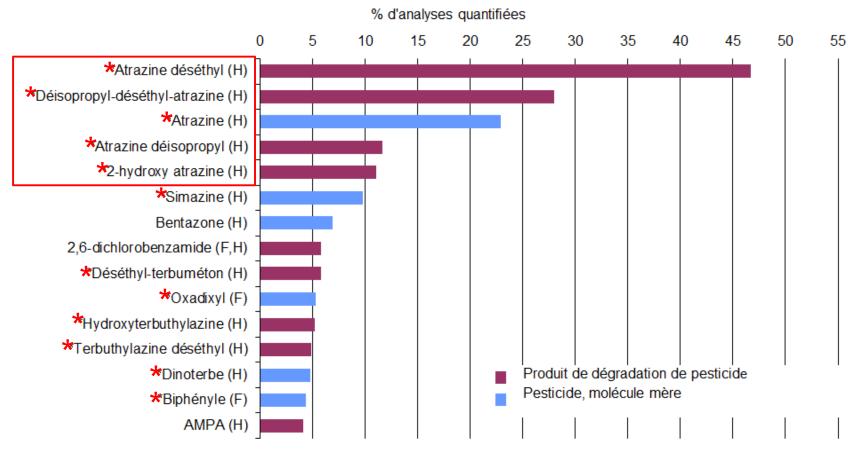
Essai de toxicité sur le Glyphosate molécule active du ROUNDUP®

## Effets du Glyphosate et du Roundup sur la survie de cellules embryonnaires humaines



Benachour.N, Seralini G.E - Chem Res Toxicol 2009: 22; 97-105

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



#### **→** Pesticide ou produit de dégradation de pesticide interdit

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

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

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

Atrazine: Perturbateur endocrinien – mime les oestrogènes Liens entre Atrazine et cancers (Seins, Prostate) 38 000 T / an aux USA

## **DISTILBENE** ® : diéthylstilbestrol – oestrogène de synthèse Prescrit de 1950 à 1977 aux femmes enceintes / fausse couche

- 1959 : Interdit aux USA pour les élevages de poulets
- 1971 : Effet tératogène Malformations génitales chez 30% des enfants : cancers, infertilité, fausse couche Interdit aux USA chez la femme enceinte
- 1977 : Interdit en France chez la femme enceinte

1ère génération : 160 000 femmes traitées entre 1950 et 1977

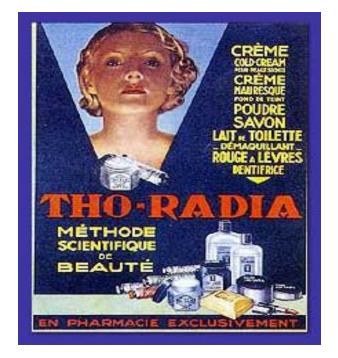
#### 2ème génération

160 000 femmes et hommes à risques de 32 à 59 ans Femme: Cancers génital, infertilité Homme: infertilité

#### 3ème génération

Homme nés de mères exposées in utéro Malformation des voies urinaires (hypospadia) Conséquences en 2016 ?

Klip.H et col – LANCET 2002 :vol 359 :9312 :p1081-1082 Brpuwers.M et col – Hum Reprod 2006 :21 (3)666-9







L'eau radioactive « chez soi »

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



Caruaru
350 000 habitants
Etat de Pernambouc
Brésil
Février 1996



### Centre hémodialyse A

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

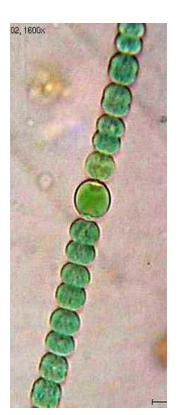
#### Centre hémodialyse B

- 47 patients
- 0 décès

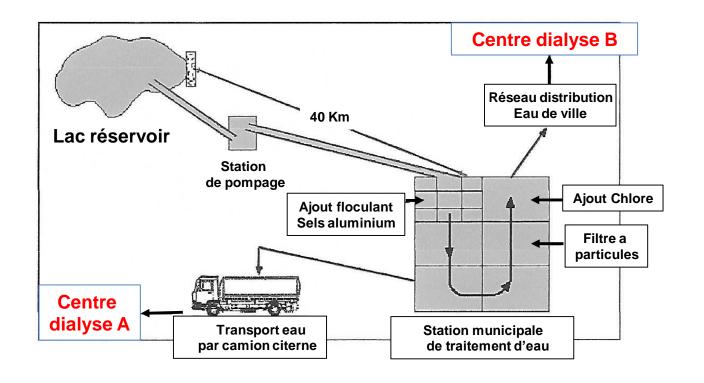








#### Contamination par Algues bleu – vert ou Cyanobactéries



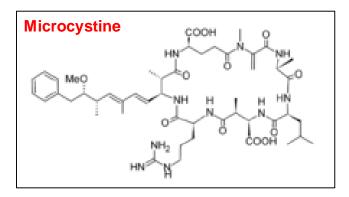
**Cyanobactéries** 

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

### Cyanobactérie

Production de 2 toxines : microcystine et cylindrospermopsine

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



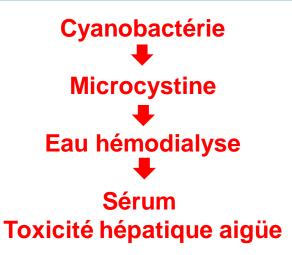
#### 2001 - Brésil

Cyanobactéries et microcystine recherchées dans eau potable

#### **Centre Dialyse A**

**Traitement eau** 

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



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

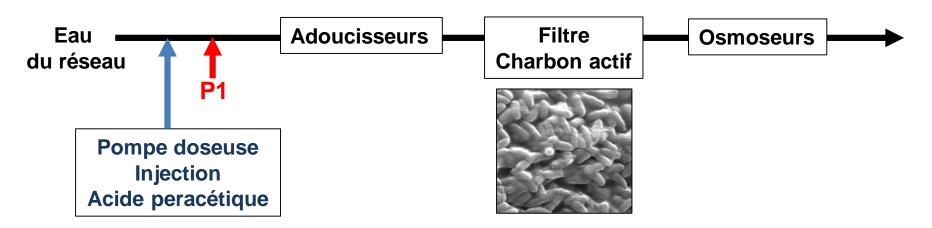
#### Hypothèse

Libération microcystine par lyse cyanobactéries par excès de Chlore

#### Faut-il désinfecter un prétraitement ?

## Circuit de traitement d'eau pour hémodialyse : mais où se cache le Bacille pyocyanique ?

S.Ducki, N.Francini, MF. Blech Néphrologie & Thérapeutique 1 (2005) 126-130



- Pics de contamination trimestriel par Bacille Pyocyanique en P1
- Désinfection trimestrielle du prétraitement par pompe doseuse
- Acide peracétique de la pompe contaminé par B. Pyocyanique
- Pompe déconnectée et nettoyée après chaque usage

### Recherche bactériologique sur l'eau pour hémodialyse





My Mulpore

To Re Re

Colonial Object Sales

Filtration du prélèvement d'eau

Filtre à 0,45 µm + Milieu de culture

#### Recommandations: milieux, température, durée incubation

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

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

#### **ISO Commission dialyse**

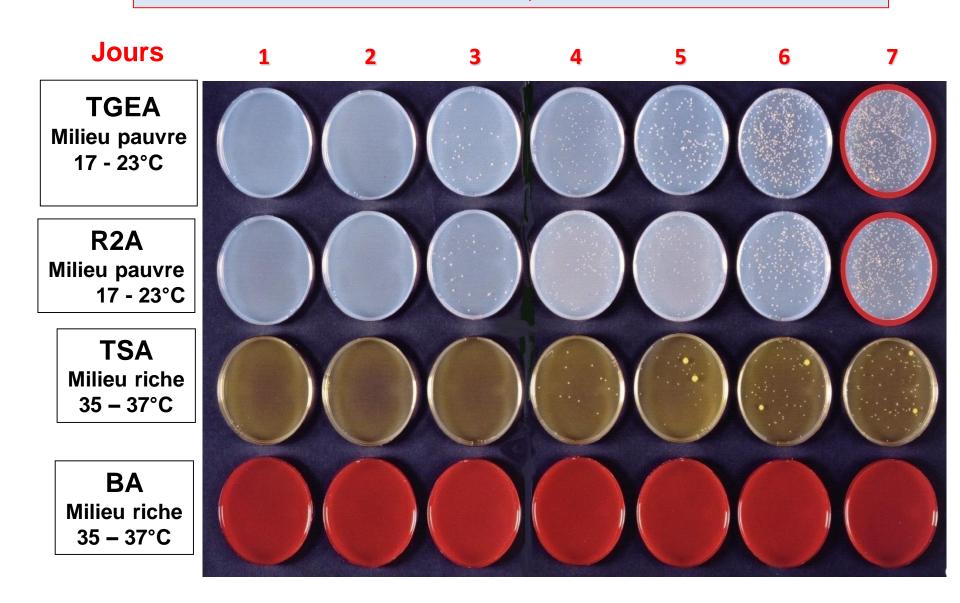
Conditions de culture bactériennes dans eau et dialysat		
Milieux	Pauvre (R2A ou TGEA)	Riche TSA
T°C	Ambiante 17-23°C	35-37°C
Durée incubation	7 jours	48h

Préconisations ISO 23500 - 2014	Contamination maximale	Niveau d'action
	< 100 UFC/mL	50 UFC/mL

#### Arguments en faveur du milieu TSA

- 35 37°C Température réelle du dialysat au plus près du patient
- · Résultat plus rapide pour réagir en cas de dépassement du niveau d'action
- Couverture économique par Medicare et Medicaid que pour TSA

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



### Analyse bactériologique d'un même prélèvement d'eau

<u>Milieu de culture</u>	<u>Incubation</u>	Echantillon UFC/mL
TGEA (Tryptone glucose extract agar)	7 jours à 17°C – 23°C	5600
<b>R2A</b> (Reasoners agar n°2)	5 jours à 28 °C	510
TSA (Tryptic soye agar)	48 heures à 35°C	0

R. Nystrand . J Renal Care 2009 p74-81

# Comparison of techniques for culture of dialysis water and fluid AB. Maltais, KB. Meyer, MC. Foster Hemodialysis International sept 2016

Etude rétrospective de 2011 à 2014 sur 41 centres de dialyse

Eau HD : 681 prélèvements

Dialysat : 593 prélèvements

Culture de tous les prélèvements sur TGEA, R2A et TSA Résultats retenus pour les prélèvements ≥ 50 UFC/mL (niveau d'action)

Conclusions: TSA- 48h comparable à TGEA- 7j et R2A- 7j

pour identifier les prélèvements ≥ 50 UFC/mL

Volumes des prélèvements ?

Minimum filtré : 100mL soit ≥ 5000 UFC sur le milieu de culture !!!

Compromis retenu dans la future modification de la norme ISO 23500 Milieu TSA ne peuvent être utilisés que pour l'HD « standard » TGEA ou R2A préconisés pour HD « standard » et HDF en ligne

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

	BACTERIES	ENDOTOXINES
EDTA – EBPG 2002	< 100 CFU/mL	< 0.25 UI/mL
ISO 23500 – 2014	< 100 CFU/mL	< 0.5 UI/mL
FRANCE - 2007	< 100 CFU/mL	< 0.25 UI/mL
JAPON - 2009	< 100 CFU/mL	< 0.05 UI/mL

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

	BACTERIES	ENDOTOXINES
EDTA – EBPG 2002	< 100 CFU/ L	< 0.03 UI/mL
ISO 23500 – 2011	< 100 CFU/ L	< 0.03 UI/mL
France – 2007	< 100 CFU/ L	< 0.25 UI/mL
JAPAN – 2009	< 100 UFC/ L	< 0.001 UI/mL

#### Etude rétrospective parue en 2015 130 781 Patients dialysés dans 98.9% des centres du Japon (4052 / 4098)

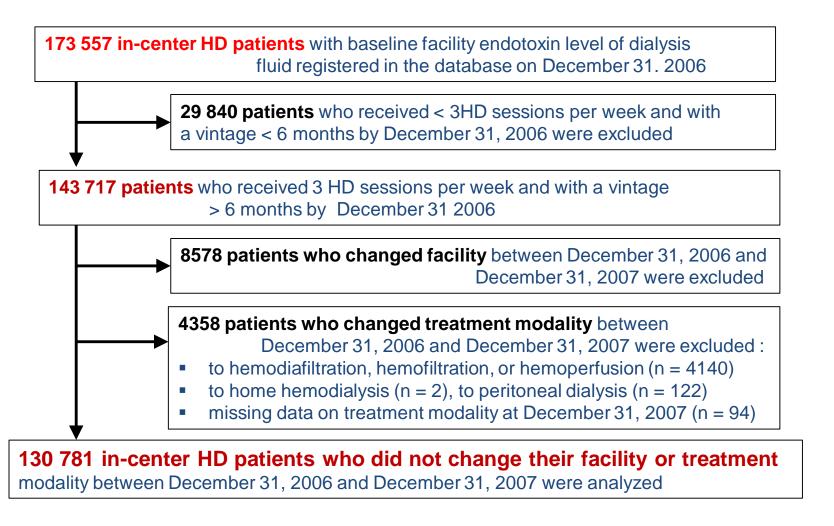
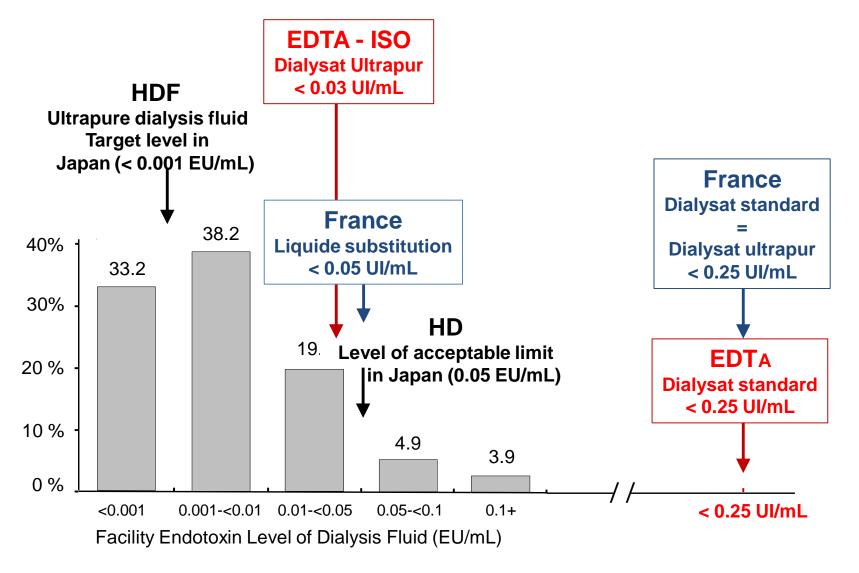
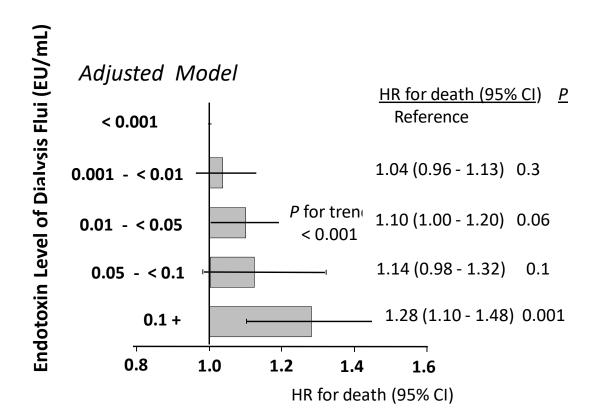


Figure 1. Selection process for analyzed patients using data from the Japan Renal Registry.

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

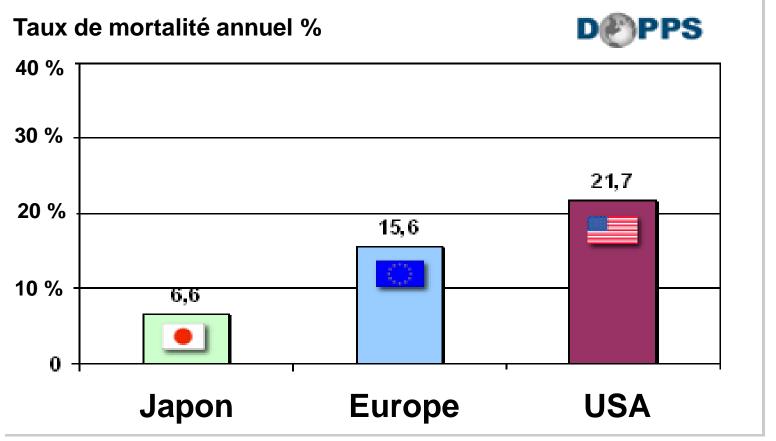


**Figure 2.** Distribution of facility dialysis fluid endotoxin levels. Data relate to in-center hemodialysis patients in Japan.



Espérance de vie et taux endotoxines		
< 0.001	0%	
0.001 à < 0.01	- 4%	
0.01 à < 0.05	- 10%	
0.05 à < 0.1	- 14%	
0.1+	- 28%	

**Figure 3.** Hazard ratio (HR) of all-cause mortality for in-center hemodialysis patients stratified by facility dialysis fluid endotoxin level () adjusted for age, sex, dialysis vintage diabetes mellitus, Kt/V, normalized protein catabolic rate, dialysis sessions duration, serum albumine level, hemoglobin level



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

Risque de mortalité

Augmentation de 28% si le taux d'endotoxines dans le dialysat > 0,1 Ul/ml

#### **Conclusions**

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

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

« Pour tous les centres de dialyse la production en routine d'un dialysat ultrapur est un défi permanent rarement atteint »

« La probabilité du succès réside dans la mise en place d'un système d'assurance qualité qui implique toutes les personnes travaillant dans le domaine de la dialyse (technicien, infirmières, pharmacien, microbiologiste, médecin) et qui appliquent avec rigueur des protocoles de suivi »

EDTA - Guideline NDT (2002)17 (Suppl 7): 42-62

## Merci pour votre attention