

**UNIVERSITE DE NANTES ANNEE 2003**

**MEMOIRE D ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

**THESE POUR LE DIPLOME D ETAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE**

**NOM :**

Robinot-Bertrand-Briot, Virginie

**TITRE DE LA THESE :**

Etude comparative des dialyseurs à membrane synthétique  
commercialisés en France

**DIRECTEUR DE LA THESE :**

M. Gaël Grimandi, Chef de Service Pharmacie Centrale,  
Arsenal, CHU Nantes

# SOMMAIRE

<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>8</b>
<b>Partie I : LA DIALYSE .....</b>	<b>9</b>
I. L'insuffisance rénale chronique .....	9
1. Les fonctions du rein normal .....	9
2. L'insuffisance rénale chronique terminale .....	9
II. Les méthodes de substitution .....	10
1. La transplantation rénale .....	10
2. La dialyse.....	11
2.1 . La dialyse péritonéale.....	11
2.2 . L'hémodialyse .....	12
2.2.a . Représentation schématique de l'hémodialyse.....	12
2.2.b . La problématique de l'épuration des molécules de poids moléculaire différents.....	13
2.2.c . Les mécanismes utilisés.....	13
▪ La diffusion .....	13
▪ La convection .....	14
▪ L'adsorption .....	14
2.3 . Le matériel nécessaire .....	15
2.3.a . Le dialyseur .....	15
2.3.b . Le générateur de dialyse.....	15
2.3.c . Les lignes à sang .....	15
2.3.d . Le dialysat .....	15
2.3.e . L'abord vasculaire .....	16
2.4 . Les différentes techniques d'hémodialyse .....	16
2.4.a . L'hémodialyse conventionnelle.....	16
2.4.b . L'hémofiltration .....	17
2.4.c . L'hémodiafiltration.....	18
2.4.d . La biofiltration.....	19
<b>Partie II : L'HEMODIALYSEUR.....</b>	<b>20</b>
I. Historique.....	20
II. L'architecture d'un dialyseur .....	21
1. Les plaques .....	22
2. Fibres creuses .....	22
III. Fabrication des fibres creuses.....	23
1. Le filage par dissolution .....	23
2. Le filage à chaud.....	24

IV. Evolution de la nature de la membrane .....	24
V. Les performances d'un dialyseur .....	27
1. Coefficient d'ultrafiltration.....	27
2. Les clairances .....	28
2.1 Dialysance .....	28
2.2 . Clairance.....	29
3. Coefficient de tamisage .....	29
3.1 . Définition du coefficient de tamisage.....	29
3.2 . Paramètres associés .....	30
3.2.a . Définition de la courbe de tamisage .....	30
3.2.b . Le cut-off.....	30
<b>Partie III : MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>31</b>
I. Réalisation du questionnaire .....	31
1. Fiche n°1 = Liste des gammes de membranes synthétiques commercialisées .....	31
2. Fiche n°2 = Perméabilité et critères de perméabilité des membranes par gamme ..	31
3. Fiche n°3 = Eléments proposés à chaque gamme de perméabilité.....	32
4. Fiche n°4 = Informations sur chaque dialyseur par gamme de perméabilité .....	32
5. Annexes = Informations diverses .....	33
5.1 . Fichier bibliographie par gamme.....	33
5.2 . Livret Laboratoire.....	33
5.3 . Renseignements chimiques .....	33
6. Synoptique du questionnaire .....	33
II. Envoi de l'enquête .....	34
III. Exploitation des données .....	34
<b>Partie IV : RESULTATS .....</b>	<b>35</b>
I. Situation actuelle du marché des hémodialyseurs en France .....	35
II. Nature et Composition chimique de la fibre .....	38
1. Identifier la composition chimique de la fibre .....	38
2. Comparaison des formules chimiques des polymères constitutifs des membranes et leur classement .....	38
2.1 . Les polymères constitutifs de la membrane .....	38
2.1.a . Les membranes polysulfones ou à base de polysulfone .....	38
2.1.b . L'AN69.....	39
2.1.c . Le PMMA .....	39
2.2 . Les adjuvants de la membrane.....	39
2.2.a . Le PVP .....	40
2.2.b . Le PEI.....	40
III. La géométrie interne de la fibre.....	41
1. Symétrie des membranes .....	41
1.1 . Membranes asymétriques .....	42
1.1.a . Définition.....	42

1.1.b . Caractérisation des membranes asymétriques .....	42
1.2 . Symétrie.....	42
2. Charge de la membrane .....	42
3. Les dimensions de la fibre .....	45
3.1 . L'épaisseur de la fibre .....	45
3.2 . Le diamètre interne de la fibre.....	45
3.3 . La longueur de la fibre .....	45
3.4 . La Porosité.....	46
3.4.a . La taille des pores .....	46
3.4.b . La densité des pores.....	46
3.4.c . La distribution des pores.....	47
IV. Géométrie externe de la membrane à fibres creuses .....	47
1. La composition de la coque .....	47
2. Le matériel d'empotage .....	47
2.1 . Nature de l'empotage.....	47
2.2 . Amélioration des surfaces de contact sang / polyuréthane.....	48
3. Le mode de fixation du capot .....	49
4. La présence de bouchon sur les embouts.....	49
5. Le type d'arrivée des embouts sang .....	50
6. Les éléments favorisant la circulation du sang.....	50
7. Joints en silicone.....	51
8. Les éléments favorisant la circulation du dialysat.....	51
8.1 . Fibres creuses .....	52
8.1.a . Espaceurs de fibres .....	52
8.1.b . Pénétration radiale .....	52
8.1.c . Les torsades de la membrane .....	53
8.2 . Plaques.....	53
V. Les dialyseurs et le mode de stérilisation .....	55
1. Stérilisation aux rayons gamma :	55
2. Stérilisation à la vapeur .....	56
VI. Endotoxines.....	58
VII. Adsorption.....	62
VIII. Le volume d'amorçage .....	66
IX. Les performances .....	67
1. Coefficient d'ultrafiltration.....	67
2. Les clairances .....	67
2.1 Les conditions de détermination.....	67
2.2 . Les molécules de référence.....	68
2.2.a . La créatinine .....	68
2.2.b . L'urée .....	68
2.2.c . Le phosphate .....	68
2.2.d . La vitamine B12 .....	69
2.2.e . L'inuline .....	69
2.2.f . La myoglobine .....	69

3. Coefficient de tamisage .....	69
3.1 . L'utilité de la détermination du coefficient de tamisage de la $\beta_2$ microglobuline .....	69
3.2 . Proposition d'alternative au coefficient de tamisage.....	71
3.2.a . Taux de réduction plasmatique .....	71
3.2.b . Transfert de masse : .....	72
3.3 . La courbe de tamisage .....	72
3.4 . Le cut-off .....	73
3.5 . $K_0A$ , coefficient de transfert de masse .....	73
3.6 . Perte d'albumine en hémodialyse conventionnelle .....	74
X. Classement d'un dialyseur dans une gamme de perméabilité .....	75
1. Mise au point des termes .....	75
2. Critères de classification de perméabilité donnés dans la littérature.....	75
3. Critères de classification de perméabilité donnés par les sociétés lors de l'étude ..	76
3.1 . Basse perméabilité .....	76
3.2 . Moyenne perméabilité .....	77
3.3 . Haute perméabilité.....	78
<b>Partie V : DISCUSSION .....</b>	<b>80</b>
I. les critères techniques.....	80
1. L'adjuvant.....	80
2. La charge .....	81
3. L'épaisseur.....	82
4. La surface .....	82
II. Les critères de performance .....	83
1. Les problèmes liés aux conditions opératoires .....	83
2. L'intérêt de la clairance aux phosphates.....	83
3. L'intérêt de la connaissance des clairances d'autres molécules que celles de référence .....	83
4. L'intérêt du coefficient de tamisage .....	84
5. Controverse sur le coefficient de transfert de masse .....	84
6. Problématique des études cliniques fournies par les sociétés.....	85
III. Les critères liés à la sécurité de la dialyse .....	85
1. Le mode de stérilisation.....	85
2. L'intérêt de la capacité à retenir les endotoxines .....	86
IV. Classement par gamme.....	86
V. Synthèse.....	87
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>88</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>89</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>91</b>

<b>ANNEXES .....</b>	<b>92</b>
Annexe n°1 : Le questionnaire et ses annexes.....	92
FICHE n°1 : Liste des gammes de membranes synthétiques commercialisées .....	92
Fiche n°2 = Perméabilité et critères de perméabilité des membranes par gamme .....	93
Liste n°3 = Eléments proposés à chaque gamme de perméabilité.....	94
Fiche n°4 = Informations sur chaque dialyseur par gamme de perméabilité .....	96
Fichier bibliographie par gamme.....	98
Livret du laboratoire .....	99
ANNEXE n°2 : Liste des sociétés sollicitées pour l'étude.....	104
ANNEXE n°3 : Courrier explicatif et guide de remplissage.....	105
Courrier explicatif .....	105
Guide de remplissage .....	106
ANNEXE n°4 : Base de données .....	109
ANNEXE n°5 : Comparaison des formules chimiques fournies par les sociétés .....	138
Annexe n°6 : Comparaison des structures des membranes en microscopie électronique .....	140
 <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	 <b>142</b>

# LISTE DES ABREVIATIONS

AGE = Advanced Glycation End Products  
FMC = Fresenius Medical Care  
HDF = Hémodiafiltration  
 $K_0A$  = Coefficient de transfert de masse par unité de surface  
 $K_{UF}$  = Coefficient d'ultrafiltration  
IEC = Inhibiteur de l'enzyme de conversion  
IL1 = Interleukine 1  
LPS = Lipopolysaccharides  
MCA = Mononuclear Cell Assay  
NR = Non Renseigné  
PEI = Polyéthylène imine  
PEPA = Polyester-Polymer-Alloy  
PET = Performance Enhancing Technology  
PMMA = Polyméthylméthacrylate  
PTM = Pression transmembranaire  
PVP = Polyvinylpyrrolidone  
TNF  $\alpha$  = Tumor Necrosis Factor  
UF = Ultrafiltration

# INTRODUCTION

En 2002, en France, l'insuffisance rénale chronique terminale touche environ quarante-cinq mille personnes. Un tiers de ces malades a subi une greffe rénale, tandis que les deux autres tiers (dont beaucoup sont en attente de greffe) sont actuellement traités par dialyse. La population souffrant d'insuffisance rénale chronique augmente d'environ sept mille cas par an (1).

Les traitements par dialyse sont des traitements au long cours où le dialyseur va représenter l'élément primordial à savoir assurer la fonction rénale. Le dialyseur occupe une place stratégique au sein du circuit extra-corporel en réalisant l'interface entre le sang et le dialysat. Le choix du dialyseur doit donc être judicieux. Ce choix est difficile car de nombreuses sociétés en commercialisent de différents types, qui de surcroît présentent des membranes similaires. De plus, il n'existe ni normes, ni textes de références, et les laboratoires interprètent librement les capacités d'épuration et les qualités de leurs produits.

Actuellement aucune base de données exhaustive n'a été réalisée. A l'occasion de cette thèse, les sociétés distributrices ont été contactées pour répondre à un questionnaire portant sur les éléments constitutifs des dialyseurs et sur leurs performances. Les objectifs sont de pouvoir classer les dialyseurs au sein d'une base de données d'après des éléments objectifs et non d'après des arguments commerciaux.

Enfin, cette étude doit pouvoir fournir des éléments de réflexion permettant de tirer profit de cette base de données. Elle ne traitera pas des dialyseurs de nature cellulosique, car ce marché est en déclin en France. Elle ne prendra pas en compte les aspects financiers et les problèmes de biocompatibilité.

La première partie de cette thèse décrit les différents systèmes d'épuration extra-rénale et leurs mécanismes. La deuxième partie regroupe les généralités sur le dialyseur (historique, fabrication, structure). La troisième partie décrit la méthode d'obtention des informations destinées à la base de données. Les trois dernières parties concernent le recueil des données et leur exploitation pour sélectionner les caractéristiques techniques les plus pertinentes pour comparer ou effectuer un choix d'un dialyseur.

# Partie I : LA DIALYSE

## I. L'insuffisance rénale chronique

### 1. Les fonctions du rein normal

Les reins sont composés d'un million de néphrons qui constituent l'unité fonctionnelle (69).

Les reins remplissent trois fonctions :

- Excrétion des déchets azotés issus du catabolisme des protéines.

Les reins sont la seule voie d'excrétion possible pour l'urée, la créatinine et l'acide urique qui proviennent de la dégradation des protéines.

- Régulation de l'équilibre hydro-électrolytique.

Les reins éliminent -sous forme d'urine- et contrôlent la réabsorption d'eau, de sodium, de potassium et de phosphore provenant chaque jour de l'alimentation et des métabolismes de l'organisme.

- Une fonction endocrine et métabolique.

Les reins sécrètent des hormones actives qui agissent sur différentes fonctions de l'organisme, telles que le maintien de la pression artérielle par le système rénine-angiotensine, la fabrication des globules rouges grâce à l'élaboration d'érythropoïétine et la fabrication de la  $1\alpha$ -hydroxylase, intervenant dans la synthèse de la vitamine D.

### 2. L'insuffisance rénale chronique terminale

L'insuffisance rénale résulte de la réduction du nombre de néphrons sains fonctionnels entraînant :

- une accumulation des déchets azotés (urée, acide urique, créatinine, toxine urémique),
- des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique.
- des dysfonctionnements endocriniens et métaboliques (hypertension artérielle, anémie, déséquilibre phospho-calcique).

Tant que le nombre de néphrons fonctionnels reste supérieur à 15% de leur capital initial, le maintien de l'homéostasie reste possible. En effet, les néphrons sains résiduels s'hypertrophient et accroissent leur capacité de travail. Au stade avancé de l'insuffisance rénale, la compensation devient incomplète, des altérations biochimiques multiples apparaissent et commencent à entraîner une traduction clinique. L'ensemble des altérations cliniques et biologiques est désigné sous le terme d'urémie ou de syndrome urémique (69). C'est le stade de l'insuffisance rénale chronique terminale.

Différentes méthodes de substitution peuvent alors être envisagées :

⇒ La transplantation rénale.

⇒ La dialyse, traitement palliatif, représentée par deux techniques :

- la dialyse péritonéale,
- l'hémodialyse.

## **II. Les méthodes de substitution**

### **1. La transplantation rénale**

Le seul véritable traitement curatif proposé aux patients atteints d'insuffisance rénale chronique est la greffe de reins. Ceci implique la transplantation par voie chirurgicale d'un rein sain provenant d'un proche parent vivant ou d'un donneur récemment décédé et que le patient soit transplantable. Cependant, il faut parfois attendre longtemps avant de trouver un rein disponible, compatible avec ses propres caractéristiques tissulaires. De plus, on ne peut garantir qu'un rein greffé fonctionnera indéfiniment puisque la durée de vie d'un greffon est maximum de 10 ans (41).

## 2. La dialyse

### 2.1. La dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale est un type de traitement qui s'opère à l'intérieur même de l'organisme. Le sang est épuré par un liquide - appelé dialysat - introduit dans la cavité péritonéale. Cette cavité est recouverte par la membrane péritonéale constituée d'une fine couche de cellules. Cette membrane sert de filtre à travers laquelle les toxines du sang passent dans le liquide de dialyse, jusqu'à équilibration des concentrations. Ce phénomène permet l'élimination des déchets accumulés dans le sang, la régulation de la concentration de ses électrolytes et la lutte contre l'acidose. Le dialysat contient du glucose à forte concentration pour attirer l'eau contenue dans le sang, ce qui permet de contrôler la quantité d'eau dans l'organisme. Le dialysat doit être remplacé plusieurs fois par jour, soit manuellement par le patient, soit à l'aide d'un appareil. Le dialysat est fabriqué par des laboratoires pharmaceutiques et se présente sous forme de poches de différentes contenances. La membrane de dialyse dans ce procédé est toujours le péritoine, membrane naturelle dont les performances se dégradent dans le temps, ce qui explique que les patients soient obligés à terme de changer de technique de dialyse (41).

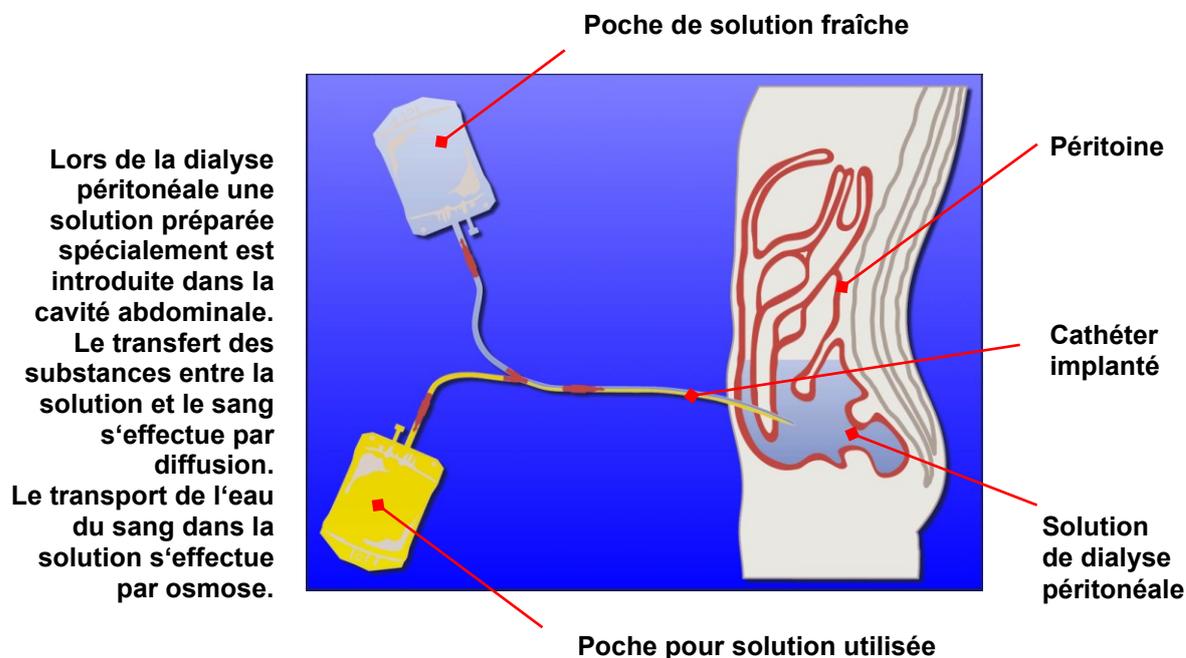


Figure 1 : Schéma de la dialyse péritonéale

## 2.2. L'hémodialyse

Cette méthode consiste en un traitement extracorporel du sang au travers d'un rein artificiel, le dialyseur. Le sang, ponctionné par l'intermédiaire d'une fistule artériovéineuse ou par un cathéter, est alors épuré avant d'être restitué au patient. L'hémodialyse permet l'élimination des déchets azotés et le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique, en revanche, l'hémodialyse ne corrige pas les troubles endocriniens.

### 2.2.a. Représentation schématique de l'hémodialyse

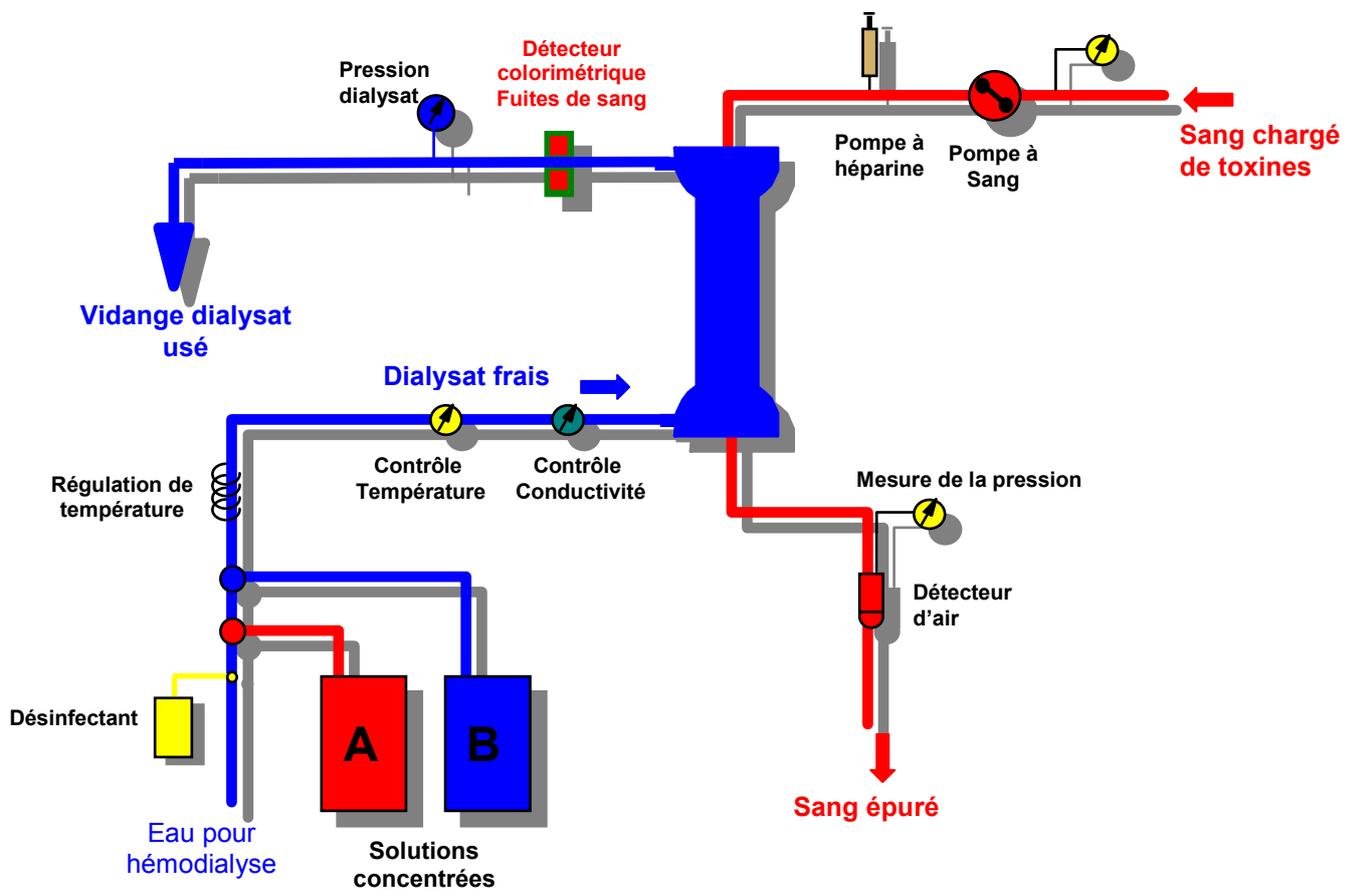


Figure 2 : Représentation schématique de l'hémodialyse

## 2.2.b. La problématique de l'épuration des molécules de poids moléculaire différents

Le syndrome de toxicité urémique est la conséquence de l'accumulation de nombreuses toxines. Au total plus de quatre-vingts molécules ont été incriminées (46). Ces toxines sont de poids moléculaire variable. Le but de l'épuration est de les éliminer toutes. Ces molécules n'ont pas la même cinétique d'épuration suivant leur taille, leur taux de fixation protéique, leur degré d'hydrophilie, leur localisation (intra ou extracellulaire). Ainsi, plusieurs mécanismes sont nécessaires pour épurer le sang de ces différentes molécules.

## 2.2.c. Les mécanismes utilisés

Trois mécanismes physico-chimiques participent à l'épuration sanguine.

### ▪ La diffusion

La diffusion, également nommée, transfert par conduction est le principal système d'épuration intervenant au cours de la dialyse.

La diffusion résulte d'un transport passif de solutés du sang vers le dialysat au travers de la membrane de dialyse sans passage de solvant sous l'effet d'une différence de concentration de part et d'autre de la membrane semi-perméable de dialyse (45).

Pour maintenir la différence de concentration entre les deux milieux, il faut renouveler en continu le sang et le dialysat.

La diffusion dépend de trois facteurs : du gradient de concentration du soluté de part et d'autre de la membrane, de la surface effective de la membrane et des résistances opposées au transfert des solutés.

- Le gradient maximum de concentration est obtenu lorsque le dialysat est dépourvu de solutés. Il peut être maximisé en augmentant le flux sanguin et le flux du dialysat circulants à contre-courant.

- La surface effective est la partie de la surface de la membrane réellement soumise aux échanges. Le facteur limitant de la surface effective de la membrane est le volume sanguin extracorporel tolérable. Celui-ci est de 300ml.

- Il existe une résistance au transfert des solutés. Cette résistance est la somme de plusieurs résistances provenant d'une part du débit du flux sanguin, du débit dialysat et de la géométrie des circuits et d'autre part de la nature et de l'épaisseur de la membrane (31).

Pour augmenter la diffusion, on peut diminuer l'épaisseur. Le facteur limitant devient la résistance mécanique de la membrane.

La vitesse à laquelle une molécule est transférée est inversement proportionnelle à son poids moléculaire. Plus le poids moléculaire du soluté est faible, plus son transfert est rapide.

Pour les solutés de petits poids moléculaire, l'élévation du débit sanguin est le meilleur moyen pour obtenir une augmentation de la clairance de ces petits solutés.

A contrario, pour les solutés de masse moléculaire plus importante, la diffusion est plus lente, et l'augmentation du débit a peu d'influence sur leurs vitesses de transfert.

La diffusion concerne les molécules de poids moléculaire faible et intermédiaire comme par exemple le potassium, l'urée, la créatinine dans le sens sang vers dialysat, et le bicarbonate et le calcium dans le sens dialysat vers sang.

Pour les solutés de masse moléculaire élevée, le phénomène de diffusion est insuffisant pour le transport. Un autre mécanisme entre en jeu : la convection.

#### ▪ **La convection**

La convection résulte d'un transfert simultané d'eau et d'une fraction de soluté. Ce transfert est obtenu grâce à un gradient de pression hydrostatique ou pression transmembranaire (PTM) (24).

Au cours d'une séance de dialyse, ce phénomène est utilisé pour faire perdre de l'eau, donc du poids, au patient. Pour augmenter cette perte d'eau, on peut augmenter la différence de pression en augmentant la pression sanguine (vitesse de la pompe à sang) et en diminuant la pression côté dialysat à l'aide de la pompe de dépression.

La convection concerne surtout les molécules de masse moléculaire moyenne ou élevée (62).

#### ▪ **L'adsorption**

L'adsorption est le troisième mécanisme physique par lequel des solutés peuvent être extraits du sang. Ce mécanisme repose sur différents types d'interactions chimiques ou physiques entre certaines membranes et certains solutés (62). Un soluté peut ainsi voir sa concentration diminuer dans le compartiment sanguin sans qu'elle n'augmente dans le dialysat.

### 2.3. *Le matériel nécessaire*

#### 2.3.a. Le dialyseur

Un dialyseur est constitué d'une membrane semi-perméable au travers de laquelle s'effectuent les échanges entre le sang et le dialysat.

Pendant une séance de dialyse, le sang s'écoule d'un côté de la membrane, pendant que le liquide de dialyse, appelé dialysat, s'écoule de l'autre. A la fin de la séance, le sang contenu dans le dialyseur est restitué au patient qui est ensuite débranché.

#### 2.3.b. Le générateur de dialyse

La séance de dialyse est contrôlée et surveillée par un appareil de dialyse, le générateur de dialyse. Il se compose d'un moniteur sanguin et d'un générateur de dialysat. Le moniteur s'assure que le transport sanguin s'effectue en toute sécurité. Il permet de paramétrer les modalités de traitement (perte de poids ou UF, pour ultrafiltration, débit sanguin et débit du dialysat). Le générateur supervise le mélange de l'eau traitée avec les concentrés de sels minéraux pour former le dialysat, et contrôle que la composition chimique de ce dernier est adéquate. Le générateur réchauffe le bain de dialyse jusqu'à la température prescrite (en général 37°C) avant de le faire circuler dans le dialyseur.

#### 2.3.c. Les lignes à sang

Les lignes à sang véhiculent le sang du patient vers le dialyseur (ligne artérielle) et du dialyseur vers le patient (ligne veineuse).

#### 2.3.d. Le dialysat

Ce liquide de fabrication extemporanée est obtenu en mélangeant dans des proportions précises de l'eau, une solution concentrée d'électrolytes acides, glucosée ou non, et une solution tampon (en général composée de bicarbonate). Le dialysat est destiné à neutraliser l'acidité du sang de l'insuffisant rénal et à apporter les minéraux nécessaires aux équilibres sanguins. L'eau de dialyse est obtenue après traitement de l'eau potable. Elle est inscrite à la Pharmacopée européenne sous la dénomination suivante « eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse ».

### 2.3.e. L'abord vasculaire

La création d'une fistule artério-veineuse au bras du patient ou l'implantation de cathéters permet la mise en place de la circulation extra-corporelle. Cette fistule est réalisée par voie chirurgicale en reliant une artère et une veine, d'où le nom fistule artério-veineuse. Grâce à cette intervention, la veine se dilate sous l'effet de la pression artérielle et le débit sanguin de la veine augmente. Le fonctionnement efficace de la fistule est essentiel au bon déroulement de la dialyse (46).

### 2.4. Les différentes techniques d'hémodialyse

#### 2.4.a. L'hémodialyse conventionnelle

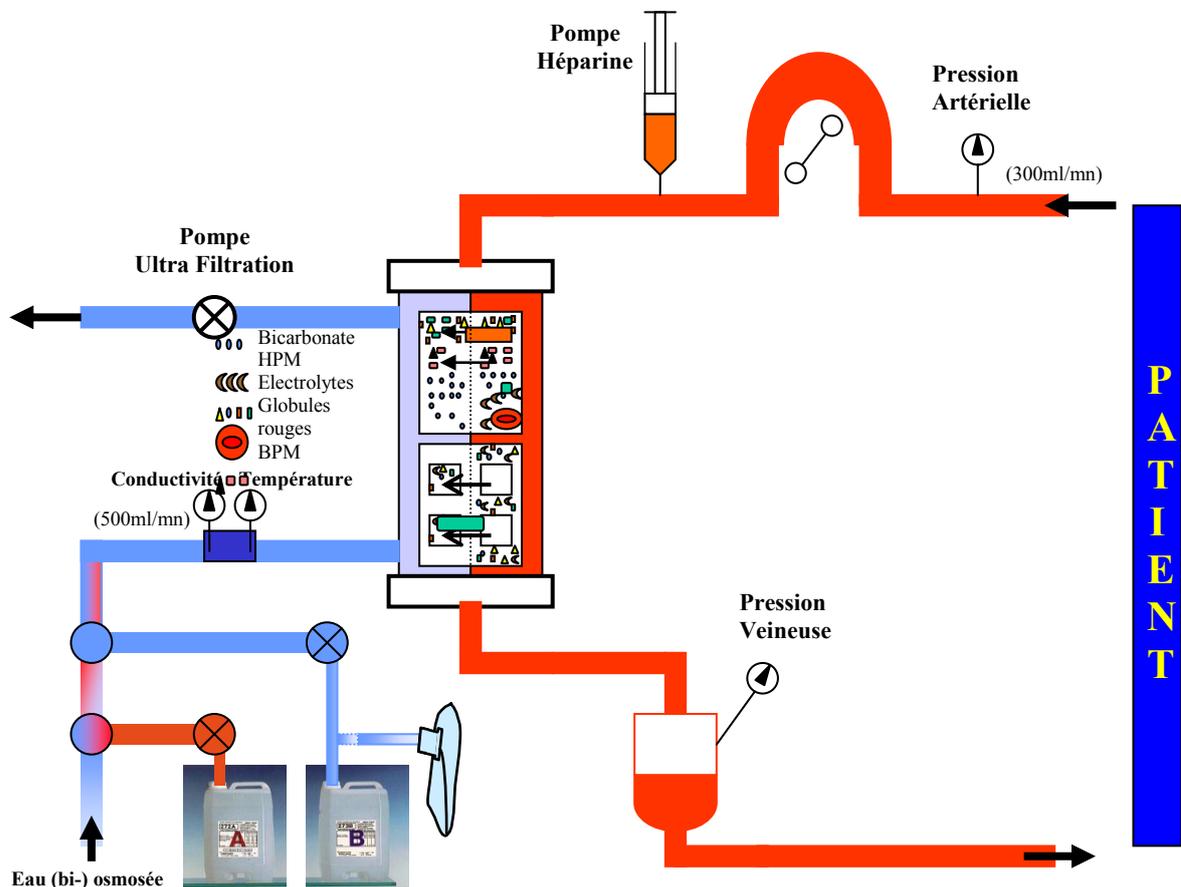


Figure 3 : Schéma de l'hémodialyse

L'hémodialyse conventionnelle utilise essentiellement le transport diffusif. Seules les différences de concentration 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. La seule convection utilisée dans cette technique correspond uniquement à la perte de poids prescrite au patient qui est mise en œuvre par la pompe d'ultrafiltration du générateur de dialyse. 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 (2).

#### 2.4.b. L'hémofiltration

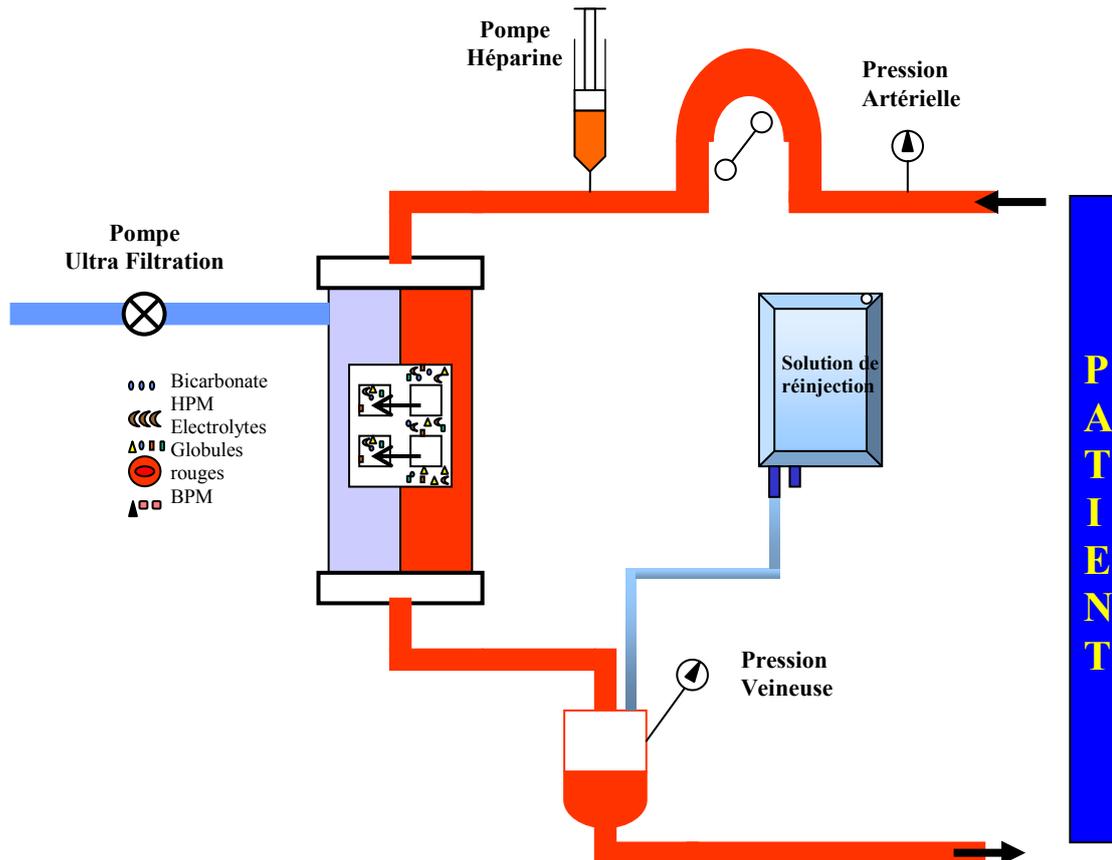


Figure 4 : Schéma de l'hémofiltration

Cette technique utilise exclusivement le transfert convectif. Le principe est basé sur l'ultrafiltration du sang sous l'action d'une pression hydrostatique élevée à travers une membrane semi-perméable à forte perméabilité hydraulique, donnant naissance à un ultrafiltrat. Il n'y a pas d'utilisation de dialysat. La quantité d'ultrafiltrat perdu est importante et il faut compenser cette perte en eau et électrolytes par l'injection au patient d'une solution stérile tamponnée. Le volume à administrer varie aussi en fonction de la perte de poids souhaitée (2). Les séances sont trihebdomadaires et chaque séance dure

entre 2 et 6 heures. Les avantages théoriques de cette technique résident en une meilleure épuration des substances de moyen et haut poids moléculaire, c'est à dire de 5 000 à 20 000 daltons et une stabilité de la tension artérielle. Cette technique n'est plus utilisée pour le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale.

#### 2.4.c. L'hémodiafiltration

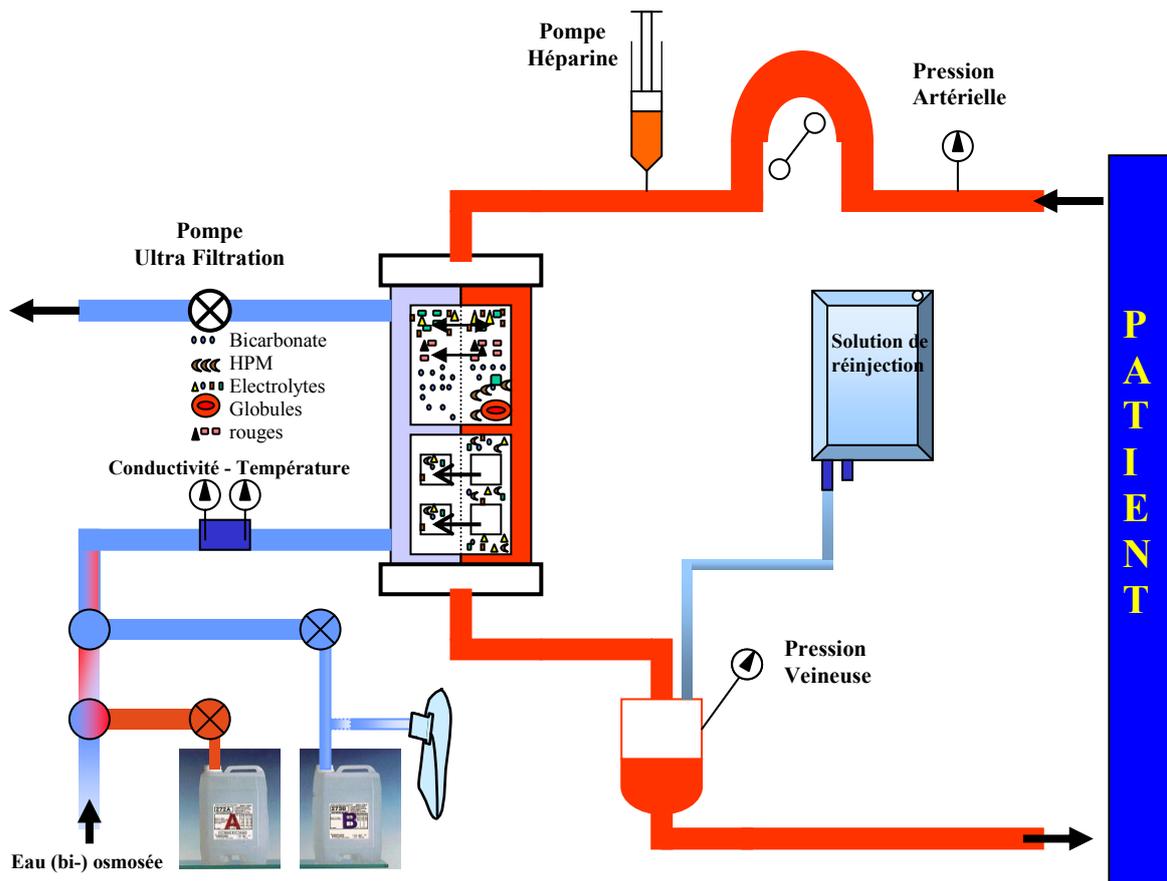


Figure 5 : Schéma de l'hémodiafiltration

L'hémodiafiltration (HDF) associe la composante diffusive de l'hémodialyse et la composante convective de l'hémofiltration. Théoriquement cette méthode permet de mieux épurer les toxines avec un spectre élargi de petit et haut poids moléculaire. Il existe une variante, l'hémodiafiltration on-line, où c'est une solution obtenue par double filtration du dialysat qui est réinjectée au patient et pas la solution tamponnée et exempte d'endotoxines bactériennes utilisée en hémodiafiltration classique (2).

#### 2.4.d. La biofiltration

La biofiltration est une forme spéciale d'hémodiafiltration où le dialysat est dépourvu de tampon. C'est-à-dire qu'il ne contient ni acétate, ni bicarbonate. Les bicarbonates sont apportés par une perfusion isotonique de 6 à 8 litres (41).

Les avantages de cette technique sont une meilleure stabilité cardio-vasculaire et une meilleure correction de l'équilibre acido-basique individualisée à chaque patient.

## **Partie II : L'HEMODIALYSEUR**

### **I. Historique (3 et 14)**

C'est en 1854 que la première membrane semi-perméable fut fabriquée par Thomas Graham à partir de vessie de bœuf. Elle permettait le passage d'une solution hautement concentrée à une solution faiblement concentrée.

Le traitement de l'insuffisance rénale fit un grand pas vers 1900 lorsque, John J. Abel proposa de faire passer le sang à travers un circuit extra-corporel de manière à le filtrer de manière sélective. Il créa un système de dialyse : un long cylindre représentant le rein au centre duquel se trouvait de nombreux tubes de collodion qu'il nomma vividiffusion. Le sang rentrait et sortait par une extrémité et par l'autre rentrait et sortait la solution de dialyse. Il utilisait de l'hirudine comme anticoagulant.

Le système fut amélioré en 1915 par Haas. Il ajouta un recueil de liquide ultrafiltré. L'entrée et la sortie du dialysat se faisaient sur le corps du cylindre. Il est reconnu comme le premier médecin à avoir effectué une dialyse sur un patient humain.

Dans les années 30, Necheles utilisa une membrane péritonéale de mouton mais elle se distendait et il dut la maintenir avec un grillage. Le volume de la membrane s'en trouva diminué alors que la surface en contact avec le sang s'en trouva augmentée.

Puis les matériaux évoluèrent et l'acétate de cellulose fut découvert en 1937. Dans les années 40, Kolff et Berk utilisèrent cette découverte pour créer le rein à tambour rotatif. Cet hémodialyseur se composait d'un tube de cellophane de 30m de long avec un diamètre interne de 25mm, drapé autour d'un cylindre rotatif dans un bain de dialysat stationnaire de 70 à 100l. Sa surface était de deux mètres carrés environ. La séance complète durait 6 heures. Le sang n'était pas sous pression, et circulait grâce à la rotation. Ce système était caractérisé par des pressions transmembranaires basses et une faible ultrafiltration.

En remplaçant la rotation par une pompe à sang, Alwall créa une pression négative, améliorant ainsi le problème de faible ultrafiltration. Il réalisa un rein à tambour vertical. Le tube de cellophane était placé entre deux cylindres stationnaires.

A la fin des années 50, Leonard et Skeggs développèrent un dialyseur à plaques. Deux feuillets de membranes étaient pris en « sandwich » entre deux plaques de caoutchouc. Deux plaques métalliques étaient installées de chaque côté et serrées par des écrous pour éviter les distensions des membranes. Ce rein artificiel réduisait les volumes d'amorçage et les résistances internes. Les pompes à sang devinrent alors inutiles. La surface faisait un mètre carré environ.

Les reins à bobines firent ensuite leur apparition. Ces dialyseurs étaient constitués d'une ou de deux gaines de membrane enroulées transversalement autour d'un support cylindrique soutenu par un treillis semi-rigide opposant une grande résistance à la progression du sang et du dialysat. La circulation du dialysat devait se faire à débit élevé, de l'ordre de 20 à 30l/min. La perte de charge du circuit sanguin étant très importante, elle imposait l'emploi d'une pompe à sang occlusive et provoquait une ultrafiltration obligatoire. Les ruptures membranaires étaient fréquentes à cause des fortes pressions appliquées pour vaincre les résistances du circuit. Aujourd'hui, les dialyseurs en bobine sont abandonnés.

F.Kill développa un dialyseur à plaques parallèles, dont la membrane était en cuprophane.

En 1960, Quinton et Scribner réalisèrent un shunt artério-veineux permettant des circuits extra-corporels répétés et un accès plus facile. Le traitement par dialyse chronique apparut et fut amélioré par Cimino et Brescia grâce à la création de la fistule artério-veineuse .

La même année, Steward découvrit et développa les dialyseurs capillaires. L'entrée et la sortie du sang étaient positionnées à chaque extrémité du rein. Les extrémités étaient prises dans un ruban en silicone.

## **II. L'architecture d'un dialyseur**

La membrane de dialyse constitue l'élément central du dialyseur. De part et d'autre de la membrane existent deux compartiments liquidiens : l'un contenant le liquide de dialyse, l'autre le sang du malade acheminé au dialyseur par une pompe. L'ensemble est entouré d'une coque plastique cylindrique rigide constituant le dialyseur. De la disposition de la membrane au sein du dialyseur découlent certaines des caractéristiques des membranes. La membrane peut être disposée sous forme de plaques ou de fibres creuses.

## 1. Les plaques

Les plaques sont un sandwich de quinze à cinquante-sept feuillets de polymère constituant une superposition de chenaux sanguins et de dialysat. Les chenaux sanguins sont délimités par deux feuillets de membrane se rejoignant à chacune des extrémités du corps du dialyseur. Les chenaux de dialysat sont maintenus par des plaques intercalaires de plastique permettant une répartition homogène de la circulation (15). Le sang circule du haut vers le bas entre les feuillets, le dialysat lui circule à contre-courant (41). Aucun matériau d'empotage n'est nécessaire puisque les membranes et les plaques de support sont assemblées par pression de manière à éviter toute communication entre les deux compartiments et toute fuite (39). Le cadre des dialyseurs à plaques est en polyéthylène basse densité ou en acrylobutadiène styrène. Les plaques sont en polyéthylène basse densité et les raccords en polyéthylène haute densité. Sur le marché français, seule la société Hospal commercialise une gamme de dialyseur à plaques. Il s'agit de la gamme Crystal ST.

## 2. Fibres creuses

La disposition en fibres creuses -ou capillaires- est la plus utilisée de nos jours. Il s'agit d'une juxtaposition de 7 300 à 16 900 faisceaux de minces fibres capillaires creuses agencées de façon symétrique, enserrées à leurs deux extrémités dans un bloc de résine. L'ensemble est contenu dans une coque plastique cylindrique rigide. Les fibres creuses s'ouvrent à chacune de leurs extrémités dans des chambres coniques ou têtes destinées à recevoir du sang. Le diamètre externe des fibres varie de 300 à 350 $\mu\text{m}$ , et, le diamètre interne de 200 à 250 $\mu\text{m}$ . Le sang circule à l'intérieur des fibres tandis que le dialysat s'écoule à contre-courant à l'extérieur des capillaires.

Le bloc de résine joue le rôle de joint et sert à maintenir en place les fibres. Il assure la tenue mécanique des compartiments sanguins et dialysats. Ce bloc de résine est généralement désigné sous le terme de poting, le plus souvent constitué du polyuréthane (20).

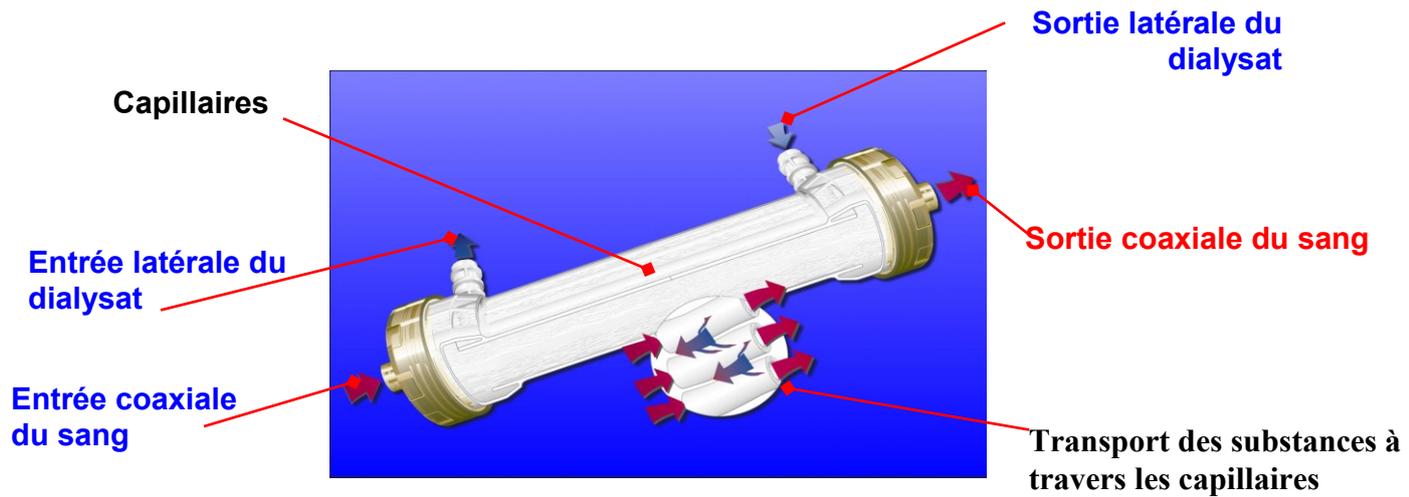


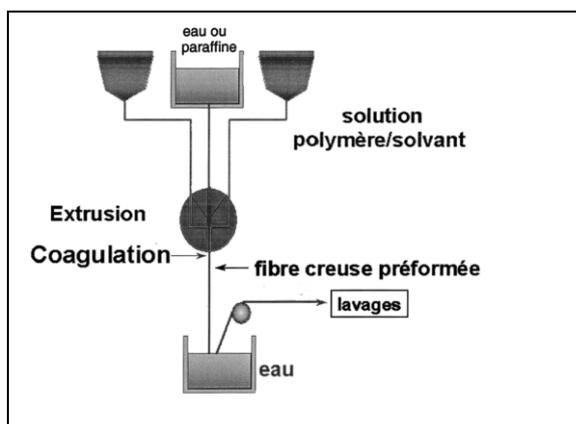
Figure 6 : Schéma d'un dialyseur à fibres creuses

La structure en plaques disparaît au profit de la structure en fibres creuses car les modifications industrielles des caractéristiques géométriques des fibres creuses peuvent être obtenues facilement en variant le nombre de fibres, leurs longueurs, leurs diamètres internes.

### III. Fabrication des fibres creuses

Deux méthodes existent pour obtenir des membranes semi-perméables à fibres creuses : le filage par dissolution, et le filage à chaud. Le principe est le même et se déroule en six étapes : formation de la solution polymérique, filage, coagulation, extraction de solvant, stabilisation, séchage (16).

#### 1. Le filage par dissolution

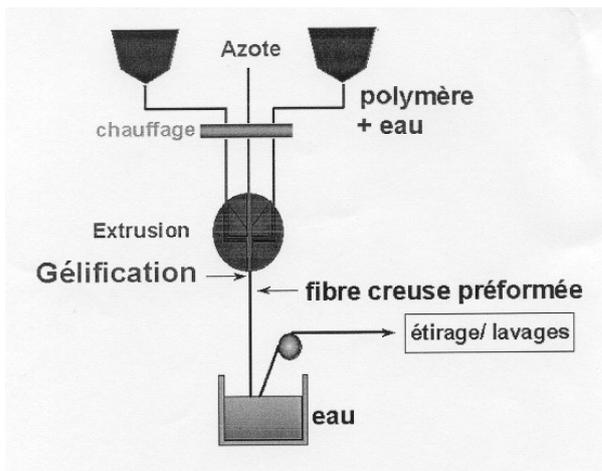


Le polymère ou le co-polymère est dissous dans un solvant avec des adjuvants qui diminuent la solubilité. Cette solution est transformée en fibre creuse à l'aide d'une filière annulaire à un seul trou. Un liquide de centrage contenant un solvant chimique ou un mélange de solvants chimiques est utilisé pour former la fibre creuse.

Figure 7 : Fabrication par filage par dissolution d'une fibre creuse

La fibre creuse passe ensuite dans un bain de coagulation contenant soit de l'eau, soit un mélange de solvants. Puis, la fibre subit un lavage pour éliminer les traces de solvant. Enfin, la fibre subit une replastification par un mélange de glycérol et d'alcool. Il reste toujours du liquide de centrage que certains fabricants éliminent avec des fluorocarbones comme le fréon après l'assemblage partiel des fibres.

## 2. Le filage à chaud



**Figure 8 : Fabrication par filage à chaud d'une fibre creuse**

Le mélange de polymères est fondu. Le centre de la fibre est maintenu ouvert par un flux d'azote et un refroidissement par air remplace le bain de coagulation. La fibre est rendue semi-perméable dans des bains d'eau chaude et de glycérine. L'avantage de ce processus est qu'il n'y a aucune adjonction de produit chimique.

## IV. Evolution de la nature de la membrane

La représentation en forme d'arbre proposé par Lysaght et modifiée par Klinkmann et Vienken, retrace l'évolution des membranes mises sur le marché depuis les débuts de la dialyse (35).



biocompatibilité a été démontrée (23, 29, 73), et, actuellement, la tendance du marché est au remplacement des membranes cellulosiques par les membranes synthétiques. C'est pourquoi l'étude ne porte que sur les membranes synthétiques.

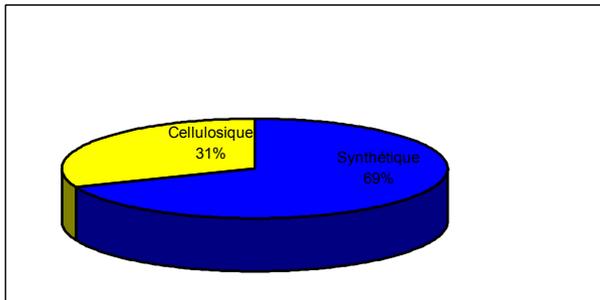


Figure 10 : répartition du marché français des hémodialyseurs en 2002 en fonction de la nature de la membrane. (données fournies par la Société Fresenius)

## V. Les performances d'un dialyseur

Tant en ce qui concerne l'extraction des solutés que l'extraction d'eau par ultrafiltration, les performances des dialyseurs doivent être mesurables afin de permettre la comparaison des dialyseurs entre eux et afin de prévoir leur rendement. Trois paramètres de mesure caractérisent les performances des dialyseurs: coefficient d'ultrafiltration, clairance, coefficient de tamisage.

### 1. Coefficient d'ultrafiltration

Le coefficient d'ultrafiltration est une propriété physique propre à chaque membrane. Ce coefficient définit la capacité de transfert d'eau par unité de temps pour une membrane donnée (46).

$$UF_{\text{coeff}} = Q_{\text{UF}} / \text{PTM}$$

$UF_{\text{coeff}}$  = coefficient d'ultrafiltration en ml/h/mm Hg

$Q_{\text{UF}}$  = débit d'ultrafiltration en ml/min

PTM = pression transmembranaire en mm Hg

En hémodialyse, le coefficient d'ultrafiltration représente la quantité d'ultrafiltrat extraite par heure pour 1mm Hg de pression transmembranaire. Il est désigné sous différentes appellations : pente à l'eau ou pente d'ultrafiltration.

## 2. Les clairances

La clairance rénale détermine l'efficacité avec laquelle les reins éliminent une substance du plasma sanguin (31).

$$\text{Clr} = (\text{Cu} \cdot \text{Du}) / \text{Cs}$$

Clr = clairance rénale en ml/min

Cu = concentration de la substance étudiée dans l'urine en mmol/l

Du = diurèse en ml/min

Cs = concentration de la substance étudiée dans le sang en mmol/l

Par analogie avec la clairance rénale, le transfert d'un soluté donné à travers une membrane de dialyse peut être exprimé par une clairance transmembranaire.

La clairance est un paramètre important pour apprécier les performances des dialyseurs.

### 2.1 *Dialysance*

Autrefois, le terme de dialysance était utilisé à la place du terme de clairance, car la concentration à l'entrée du dialysat de la substance à analyser n'était pas toujours égale à zéro. Ceci était dû à la pratique courante de réutilisation des dialyseurs (31).

$$\text{Dia} = \text{Qs}(\text{CA} - \text{CV}) / (\text{CA} - \text{CD})$$

Dia = dialysance en ml/min

Qs = débit sanguin exprimé en ml/min

CA = concentration de la substance à l'entrée du dialyseur en mmol/l

CV = concentration de la substance à la sortie du dialyseur en mmol/l

CD = concentration de la substance dans le bain de dialyse à l'entrée du dialyseur en mmol/l

## 2.2. Clairance

La clairance représente le volume de sang totalement épuré d'une substance considérée par unité de temps. La clairance est exprimée en ml/min (24).

La clairance est déterminé à un instant t et est toujours inférieure au débit sanguin.

$$Cl = Q_s (CA - CV) / CA$$

Cl = clairance en ml/min

Q<sub>s</sub> = débit sanguin en ml/min

CA = concentration sanguine à l'entrée du dialyseur (artérielle) en mmol/l

CB = concentration sanguine à l'entrée du dialyseur (veineux) en mmol/l

## 3. Coefficient de tamisage

### 3.1. Définition du coefficient de tamisage

Le coefficient de tamisage, ou sieving coefficient, ou coefficient de transmittance, se définit comme la capacité de rétention d'une membrane pour un soluté. Il s'exprime sans unité.

Ce ration est défini par la relation suivante :

$$T = \text{concentration du soluté dans le dialysat} / \text{concentration du soluté dans le plasma}$$

- Si T = 1, alors il y a eu passage total de la molécule à travers la membrane. En général, ce cas de figure s'observe pour les petites molécules.
- Si T = 0, alors il y a absence d'épuration de la molécule à travers la membrane. Cette valeur de coefficient est recherchée pour l'albumine.
- Si T = 0,7, alors 70% des molécules se retrouvent dans le dialysat.

Ce coefficient est défini pour une membrane donnée et pour un soluté donné.

### 3.2. Paramètres associés

#### 3.2.a . Définition de la courbe de tamisage

Le tamisage est un processus physiologique ayant lieu dans les glomérules intacts du rein. Toutes les membranes semi-perméables (comme la membrane glomérulaire) peuvent être décrites à l'aide d'une courbe de tamisage, où les coefficients de tamisage s'échelonnent de 1 à 0, selon la taille des solutés.

#### 3.2.b . Le cut-off

Le seuil de coupure, ou cut-off, d'une membrane est défini par le poids moléculaire pour lequel le coefficient de tamisage est de 0,1, c'est-à-dire lorsque seulement 10% d'un soluté passent la membrane par ultrafiltration (19).

Il semble impossible d'apprécier convenablement les performances d'un dialyseur sans avoir au préalable défini ses caractéristiques techniques.

## **Partie III : MATERIEL ET METHODE**

Le but de ce travail est la création d'une base de données permettant d'analyser les différents dialyseurs disponibles sur le marché français et de fournir une aide au choix pharmaceutique.

### **I. Réalisation du questionnaire**

La création de la base de données a été réalisée à partir d'un questionnaire. Le questionnaire, validé par un néphrologue, comprend les items mis en avant par des sociétés, les éléments scientifiques connus et les critères permettant de classer les dialyseurs.

La grille comprend cent cinquante critères répartis dans quatre fiches et une annexe (*Cf: Annexe n°1*).

#### 1. Fiche n°1 = Liste des gammes de membranes synthétiques commercialisées

Cette fiche comporte le nom du laboratoire, le nom des différentes gammes du laboratoire, les références des hémodialyseurs par nom de gamme et de perméabilité. Elle est destinée à offrir une vision globale des différentes gammes commercialisées par chaque laboratoire.

#### 2. Fiche n°2 = Perméabilité et critères de perméabilité des membranes par gamme

Ces éléments doivent permettre de connaître les gammes de perméabilité du laboratoire, la justification de ce classement. Elle comprend un item relatif à l'évolution des gammes dans le futur.

### 3. Fiche n°3 = Eléments proposés à chaque gamme de perméabilité

De nombreux items sont à renseigner :

- structure chimique de la fibre
- structure interne de la fibre
- charge de la fibre côté sang
- géométrie de la fibre
- éléments favorisant la circulation du dialysat
- épuration par adsorption
- rétention des endotoxines
- environnement de la fibre
- mode de stérilisation
- agent de remplissage
- conditions de rinçage du dialyseur
- température de conservation du dialyseur

Tous ces éléments permettent de caractériser un hémodialyseur indépendamment de la surface de sa membrane.

### 4. Fiche n°4 = Informations sur chaque dialyseur par gamme de perméabilité

Il s'agit de connaître les performances des dialyseurs.

- Clairances avec des conditions d'évaluation standard (Débit Sanguin à 200ml/min et Débit Sanguin à 300ml/min)
- $K_oA$ , coefficient de transfert de masse par unité de surface de : urée, créatinine, phosphates, vitamines B12
- cut-off ou point de coupure
- coefficient de tamisage de la  $\beta_2$ microglobuline
- coefficient de tamisage de l'albumine
- possibilité d'utiliser le dialyseur en HDF
- analyse de la perte protéique si HDF

## 5. Annexes = Informations diverses

### 5.1 . *Fichier bibliographie par gamme*

Les éléments cités pour justifier les items demandés peuvent être argumentés par des données bibliographiques dont les références sont saisies par la société sur ce fichier.

### 5.2. *Livret Laboratoire*

Ce livret a été créé afin de permettre aux laboratoires d'apporter des commentaires écrits et des explications supplémentaires sur les critères abordés dans le questionnaire, de définir d'autres paramètres en précisant leur intérêt pour le dialyseur et leurs éléments de comparaison avec la concurrence.

### 5.3. *Renseignements chimiques*

Le laboratoire devra fournir :

- la formule chimique de chaque polymère
- la position des différents polymères
- la formule chimique de l'adjuvant
- le schéma ou la photo de la fibre

## 6. Synoptique du questionnaire



## **II. Envoi de l'enquête**

En août 2002, le questionnaire a été adressé à douze sociétés (*Cf: Annexe n°2*) accompagné d'un courrier et d'un guide explicatif (*Cf: Annexe n°3*).

Il a été demandé aux sociétés de bien accuser réception des différents documents.

Les sociétés devaient remplir et retourner le questionnaire début septembre 2002.

Un e-mail de relance a été effectué fin septembre pour les sociétés n'ayant pas répondu.

## **III. Exploitation des données**

Les réponses au questionnaire ont été regroupées dans un seul fichier informatique. Cette base de données ainsi créée a servi à l'analyse des réponses et à la comparaison des dialyseurs entre eux.

## **Partie IV : RESULTATS**

Sur les douze sociétés interrogées, dix ont répondu à l'étude.

Les sociétés Medicologo et Nephrotek n'ont pas renseigné le questionnaire. A notre connaissance, la société Medicologo commercialise cinq dialyseurs et la société Nephrotek commercialise trois dialyseurs.

Les sociétés Hemodia et Baxter ont répondu au questionnaire mais pendant l'exploitation des données ces deux sociétés ont cessé de commercialiser leurs dialyseurs à membrane synthétique.

Par ailleurs, pendant l'exploitation des données, la société Biocorp a mis un terme à la distribution des produits du fabricant Helbio, mais elle a pris en charge la distribution des dialyseurs fabriqués par la société Nipro. Ainsi, les membranes commercialisées par Biocorp ne rentrent pas dans l'étude.

### **I. Situation actuelle du marché des hémodialyseurs en France**

L'analyse des questionnaires met en évidence la commercialisation quatre-vingt-douze références de dialyseurs à membrane synthétique sur le marché français sans compter les dialyseurs pour lesquels les sociétés n'ont pas répondu ou ont été exclu.

Sept sociétés distribuent ces dispositifs médicaux : Bellco/Sorin, Fresenius, Gambro, Hemotech, Hospal, Meditor, Theradial ont répondu au questionnaire.

Les fibres sont produites dans les trois pays suivants : Allemagne, France, Japon.

Les sociétés Hospal, Fresenius et Gambro développent, fabriquent et commercialisent leurs propres hémodialyseurs.

Les hémodialyseurs sont classés en gamme par les sociétés. Ces gammes correspondent à un type de membrane et à une technique de production. Chaque gamme se décline en plusieurs références en fonction de leur classe de perméabilité (basse, moyenne et haute) et de leur surface. (Cf : Tableau n°1)

Les sociétés Bellco/Sorin, Fresenius, Gambro et Hemotech ne commercialisent que des membranes de type polysulfone qu'elles déclinent en plusieurs gammes de dialyseurs.

Les sociétés Bellco/Sorin et Gambro possèdent chacune une gamme. Ces gammes sont divisées chacune en sous gamme suivant la classe de perméabilité (Rapido BLS 5, Rapido BLS 7, Rapido BLS 8 / Poluflux S, Polyflux L, Polyflux H).

La société Fresenius dispose de deux gammes de production qui sont respectivement Hemoflux et FX. La différence entre les deux gammes de chez Fresenius réside dans l'amélioration de la circulation du dialysat et du sang au sein du dialyseur.

La société Hemotech propose deux gammes : APS et Albrane. La différence essentielle entre ces deux gammes est la répartition en pourcentage du polymère adjuvant servant à contrôler l'hydrophilie de la membrane.

La société Hospal commercialise deux types de membranes dont une polysulfone. Elle met à disposition la membrane AN69 sous forme de plaques (Crystal ST) et sous forme de fibres creuses (Nephral ST). Elle décline la membrane polysulfone en deux sous gammes suivant la perméabilité (Arylane M, Arylane H).

La société Meditor commercialise deux types de membranes dont une polysulfone. Elle propose deux gammes pour la membrane PMMA (BK et B3A) et une gamme pour la membrane en polysulfone (BS-U).

La société Théradiol commercialise la membrane PEPA en deux sous gammes (FLY et FLX) suivant la présence ou l'absence d'adjuvant.

Le marché des dialyseurs est en constante évolution, avec chaque année la création de nouvelles gammes : Albrane (Société Hemotech) en 2002, Helixone (Société Fresenius) en 2002, FLY (Société Theradiol) en 2003. Les objectifs industriels visent à l'amélioration des dialyseurs déjà existants sur le marché.

Nom de la société distributrice en France	Type de membrane	Nom de la gamme	Nom de la sous gamme	Niveau de perméabilité attribué par la société	Fabricant fibre	Fabricant dialyseur	Date mise sur le marché
Bellco/Sorin	Polysulfone	Rapido	BLS 5	Basse	Membrana	Bellco SPA	2001
Bellco/Sorin	Polysulfone	Rapido	BLS 7	Moyenne	Membrana	Bellco SPA	2002
Bellco/Sorin	Polysulfone	Rapido	BLS 8	Haute	Membrana	Bellco SPA	1999
Fresenius	Polysulfone	Hemoflow	HPS	Basse	FMC	FMC	1995
Fresenius	Polysulfone	Hemoflow	HFS	Haute	FMC	FMC	1984
Fresenius	Polysulfone	FX	Low Flux	Basse	FMC	FMC	2002
Fresenius	Polysulfone	FX	Haut Flux	Haute	FMC	FMC	2000
Gambro	Polysulfone	Polyflux	L	Basse	Gambro	Gambro	1999
Gambro	Polysulfone	Polyflux	S	Haute	Gambro	Gambro	1996
Gambro	Polysulfone	Polyflux	H	Haute	Gambro	Gambro	2003
Hemotech	Polysulfone	APS		Haute	Asahi Medical	Asahi Medical	1997
Hemotech	Polysulfone	ALBRANE		Haute	Asahi Medical	Asahi Medical	2002
Hospal	AN69	Nephral ST		Haute	Hospal	Hospal	1998
Hospal	Polysulfone	Arylane	H	Haute	Hospal	Hospal	1997
Hospal	Polysulfone	Arylane	M	Moyenne	Hospal	Hospal	1995
Hospal	AN69	Crystal ST		Haute	Hospal	Hospal	1998
Meditor	PMMA	BK	F	Haute	Toray	Toray	1997
Meditor	PMMA	BK	U	Haute	Toray	Toray	1989
Meditor	PMMA	B3	A	Moyenne	Toray	Toray	1997
Meditor	Polysulfone	BSU		Haute	Toray	Toray	1999
Theradial	PEPA	FLX		Haute	Nikkiso	Nikkiso	1998
Theradial	PEPA	FLY		Haute	Nikkiso	Nikkiso	2003

**Tableau 1 : Sociétés distributrices et fabricants de membranes synthétiques ayant répondu et caractéristiques de leurs gammes**

## II. Nature et Composition chimique de la fibre

### 1. Identifier la composition chimique de la fibre

Les noms commerciaux des membranes ne reflètent pas systématiquement la réelle nature chimique la fibre. Afin de déterminer celle-ci, il a donc été demandé aux différentes sociétés le nom du ou des polymères composant la fibre mais aussi leur formule chimique. Si la fibre est un alliage de plusieurs polymères, le pourcentage de chacun de ces polymères doit être précisé. Pour compléter l'étude, la société devait, le cas échéant, indiquer la présence de l'adjuvant et donner sa formule chimique, son pourcentage et sa répartition dans le polymère.

### 2. Comparaison des formules chimiques des polymères constitutifs des membranes et leur classement

#### 2.1. *Les polymères constitutifs de la membrane*

##### 2.1.a . Les membranes polysulfones ou à base de polysulfone

Les membranes suivantes ont été classées dans la famille des polysulfones suivant la norme IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) NF ISO 1043 (80).

Les caractéristiques de la famille des polysulfones sont

- présence d'un ou deux radicaux sulfonyles ( $\text{SO}_2$ )
- présence de deux cycles aromatiques séparés par un oxygène.

La formule chimique des polysulfones des sociétés, Fresenius, Hemotech, et Meditor est identique (*Cf: Annexe n°5*).

La formule chimique des polyarylethersulfones des sociétés Gambro et Hospal et du polyethersulfone de la société Bellco/Sorin est identique (*Cf: Annexe n°5*).

Le PEPA est classé d'après sa formule chimique dans la famille des dérivés des polysulfones car il résulte d'un alliage de deux polymères dont l'un dérive du polysulfone.

Les membranes polysulfone des sociétés Hospal, Hemotech, Fresenius, Bellco/Sorin sont constituées de ce seul polymère hydrophobe rendu hydrophile par adjonction de PVP (Cf : Tableau n°2).

La membrane polysulfone de la société Gambro est mélangée à un autre polymère, la polyamide (de 0,5 à 1% répartie du coté sang de la fibre), polymère également hydrophobe. Son ajout permet une meilleure rétention des endotoxines pouvant provenir du dialysat. Cette membrane est également rendue hydrophile par ajout de PVP (Cf :Tableau n°2).

La membrane PEPA, commercialisée sous la gamme FLX, de la société Théradiol est un copolymère de polyarylate et de polyethersulfone dont les proportions sont estimées à 50/50. Cette membrane est hydrophobe. La société Theradiol commercialise la membrane PEPA rendue hydrophile par l'adjonction de PVP. IL s'agit de la gamme FLY ( Cf : Tableau n°2).

#### 2.1.b. L'AN69

La membrane AN69 de la société Hospal est un copolymère d'acrylonitrile (91%) et de méthallyl sulfonate de sodium (9%) (Cf : Tableau n°2 et *Annexe n°5*). La membrane est considérée comme hydrophile.

#### 2.1.c. Le PMMA

La membrane en PMMA de la société Meditor est composée d'un seul polymère hydrophobe le poly-(méthacrylate de méthyle) (Cf : Tableau n°2 et *Annexe n°5*).

### 2.2. *Les adjuvants de la membrane*

Parmi les membranes étudiées, seul deux adjuvants ont été répertoriés. Pour certaines membranes, c'est le PVP (polyvinylpyrrolidone), pour d'autres c'est le PEI (polyéthylène imine). Enfin, certaines membranes n'ont pas d'adjuvant ( Cf :Tableau n°2).

### 2.2.a. Le PVP

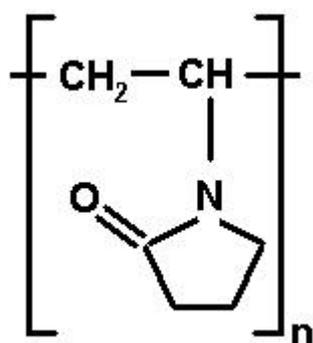


Figure 11 : Formule chimique du PVP

Le PVP est associé au polymère pour augmenter l'hydrophilie de la membrane, et, donc, en améliorer les performances - notamment en terme de diffusion. Plus la part de PVP est importante, plus la membrane est hydrophile.

La quantité de PVP côté sang influe sur la charge de la membrane.

Le pourcentage -massique- du PVP par rapport au polymère constitutif de la fibre n'est mentionné que pour les gammes des membranes Arylane (société Hospal) et FLY (société Théradiol). Ce pourcentage est inférieur à 1% pour l'Arylane, et est de 0,03% pour la FLY. Les autres sociétés considèrent que ce rapport relève du secret industriel.

La répartition du PVP dans l'épaisseur de la membrane est un paramètre important. Lors de son adjonction, le PVP est réparti dans toute la membrane, créant ainsi des microdomaines hydrophiles au sein de la matrice hydrophobe. Cette structure présente une analogie avec le glomérule rénal. La membrane PEPA de la gamme FLY fait exception car le PVP est présent uniquement à la surface de la membrane en contact avec le sang.

### 2.2.b . Le PEI

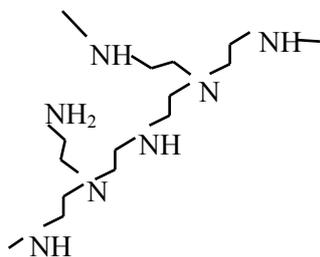


Figure 12 : Formule chimique du PEI

Le PEI est un polycation ajouté au copolymère d'acrylonitrile et de méthallyl sulfonate de sodium par la société Hospal pour prévenir l'activation de la phase contact menant à la génération de bradykinine par les charges négatives de surface de l'AN69. De plus, ce polymère permet la fixation de l'héparine sans lui ôter son action anticoagulante.

Nom du laboratoire	Nom de membrane donné par la société	Nom du ou des polymères composant la fibre	Nom de l'adjuvant	Position de l'adjuvant	Classification suivant IUPAC
Bellco/Sorin	DIAPES®	polyéthersulfone	PVP	Egalement distribué	Polysulfone
Fresenius	Frésenius Polysulfone®	Polysulfone	PVP	Egalement distribué	Polysulfone
Gambro	Polyamide S®	Polyamide / polyaryéthersulfone	PVP	Egalement distribué	Polysulfone
Hemotech	Polysulfone	Polysulfone	PVP	Egalement distribué	Polysulfone
Hospal	AN69®	Copolymère d'acrylonitrile (AN) et de méthallyl sulfonate de sodium (MAS)	Polyéthylène Imine (PEI)	Côté sang	AN69
Hospal	Arylane®	Polyarylethersulfone	PVP	Réparti dans toute l'épaisseur de la fibre, mais plus particulièrement en surface pour augmenter l'hydrophilie de la membrane	Polysulfone
Meditor	PMMA®	Polyméthyl-méthacrylate	aucun		PMMA
Meditor	Toraypolysulfone®	polysulfone	PVP	Egalement distribué	Polysulfone
Theradial	PEPA® (FLX)	polyarylate-polyéthersulfone	aucun		Polysulfone
Theradial	PEPA® (FLY)	polyarylate-polyéthersulfone	Polyvinylpyrrolidone	Paroi interne de la fibre	Polysulfone

**Tableau 2 : Nature et composition chimique des polymères et adjuvants des membranes des sociétés ayant répondu.**

### III. La géométrie interne de la fibre

#### 1. Symétrie des membranes

La symétrie d'une membrane est indépendante de la nature chimique des polymères, mais elle dépend du procédé de fabrication. Une même membrane a donc la potentialité d'être symétrique ou asymétrique (54).

## 1.1. Membranes asymétriques

### 1.1.a. Définition

Une membrane est dite asymétrique si les pores côté dialysat (à l'extérieur de la fibre) sont plus larges que ceux du côté sang (à l'intérieur de la fibre) (54).

### 1.1.b. Caractérisation des membranes asymétriques

Les membranes asymétriques sont composées de deux voire de trois couches. La surface en contact avec le sang est appelée peau. C'est une couche dense et fine, idéale pour la diffusion. La couche, ou, les couches côté dialysat sont plus poreuses. Elles servent de soutien et permettent de résister aux pressions transmembranaires élevées. Ces couches externes sont également responsables de la rétention des endotoxines.

Toutes les membranes en polysulfone et la PEPA sont asymétriques. L'asymétrie est donc un critère caractéristique d'une membrane en polysulfone.

L'observation de coupes de fibres creuses en microscopie électronique fait ressortir des différences très nettes de structure entre les membranes polysulfone des différentes sociétés. La couche extérieure peut avoir une structure en doigts de gants, spongieuse ou alvéolaire (*Cf: Annexe n°6*).

## 1.2. Symétrie

Une membrane est dite symétrique si la taille des pores est identique de part et d'autre de la membrane. Le diamètre des pores peut être uniforme dans toute l'épaisseur de la membrane ou séparée par une structure interne différente (exemple : AN69). Les membranes symétriques sont essentiellement représentées par les membranes cellulosiques. Cependant, deux sociétés proposent des hémodialyseurs à membrane symétrique : AN69 (Société Hospal) et PMMA (Société Meditor) (54).

## 2. Charge de la membrane

Une membrane acquiert une charge lorsqu'il y a dissociation ou quaternisation des groupements ioniques qui la composent pendant son immersion dans de l'eau, des solutions électrolytiques ou du sang (15).

Les charges négatives proviennent de la dissociation des groupements acides carboxyliques ou sulfoniques. Les charges positives proviennent de la quaternisation des groupements amines.

La charge globale de la membrane dépend donc de la balance entre ces différents groupements dissociés ou quaternisés.

Les membranes polysulfone sont électriquement neutres.

Les membranes suivantes ont une charge négative : AN69, PMMA, PEPA.

La charge négative de la membrane PEPA la différencie des autres membranes polysulfones.

Ces charges électriques affectent considérablement les capacités de transport transmembranaire. Elles sont modifiées au cours de la séance de dialyse par le phénomène d'adsorption des molécules présentes dans le sang (15).

Une membrane dont la balance globale est négative freine la diffusion des protéines à cause du phénomène d'adsorption (15). A l'inverse, la neutralité permet d'éviter d'atteindre le seuil énergétique critique de la membrane. Il y a donc moins d'interactions possibles avec les cellules ou les protéines lorsque la membrane est neutre (76).

Mahiout et al. montrent que la présence des charges négatives induit un phénomène d'adsorption plus important avec la membrane AN69 qu'avec une membrane en polysulfone (44).

La nature ionique de l'interaction avec la membrane et son milieu rend le phénomène d'adsorption d'une part sensible aux conditions du milieu, comme le pH et d'autre part plus sélective.

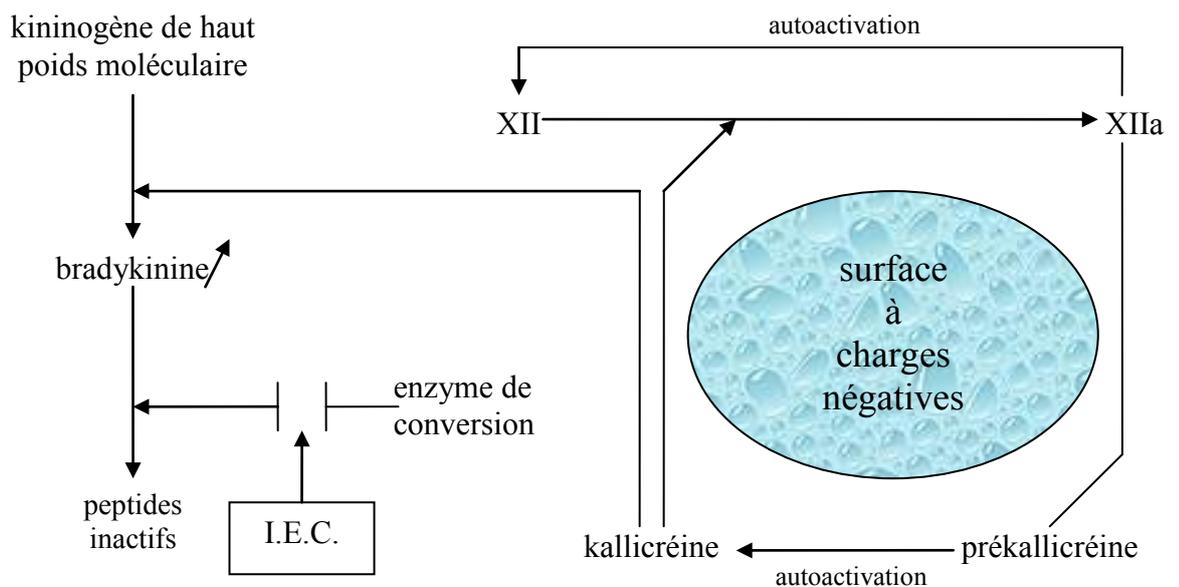
Le pH du milieu sanguin peut faire varier la forme ionisée des protéines circulantes ou de la membrane modifiant ainsi les taux d'adsorption (55). Mahiout et al. montrent que l'adsorption du facteur XII sur AN69 est réduite d'un facteur 10 lorsque le pH augmente de 7,4 à 11 (44).

Cette charge négative sur l'AN69 est responsable d'une part d'une activation de la coagulation par le facteur XII et d'autre part des cas d'hypersensibilité observés lors de la prise de médicament inhibiteur de l'enzyme de conversion (60).

En effet, en présence d'une surface chargée négativement comme l'AN69, le facteur XII s'adsorbe, change de conformation, fait apparaître un site enzymatique (FXIIa) permettant le clivage de la prékallitréine en kallitréine. La kallitréine agit en retour sur le

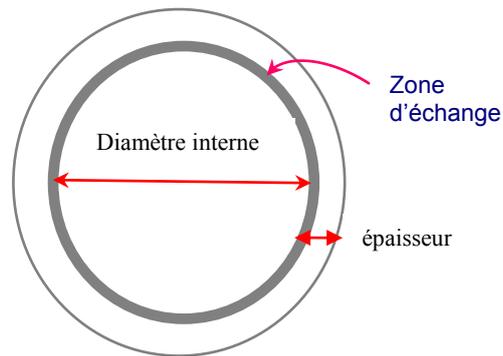
facteur XII et entraîne une amplification du phénomène. Le facteur XIIa déclenche une cascade de réactions allant jusqu'à la fabrication de thrombine, entraînant ainsi des problèmes de coagulation chez le patient.

La kallibréine va hydrolyser le kininogène en kinines, dont la plus importante est la bradykinine. La bradykinine est une substance bronchospastique et vasodilatatrice puissante qui induit par ailleurs le relargage d'histamine, ce qui la rend responsable de réactions anaphylactiques graves. La synthèse de la bradykinine est inhibée par l'enzyme de conversion. Lors de la prise d'antihypertenseur de la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le taux de bradykinine augmente et le risque de réactions anaphylactiques augmente (44) (Cf : figure 13). Ce type de réaction devrait être moindre avec la membrane AN69 ST (Hospal) qui a reçu un traitement de surface par l'ajout de PEI (70).



**Figure 13 : Mécanisme des réactions anaphylactiques induites par les membranes chargées négativement chez les patients traités par IEC (70).**

### 3. Les dimensions de la fibre



**Figure 14 : Représentation de l'intérieur d'une fibre creuse**

#### *3.1. L'épaisseur de la fibre*

L'épaisseur des fibres creuses varie de 20 $\mu$ m (dialyseur de la gamme B3A, société Meditor) à 50 $\mu$ m (dialyseur de la gamme Arylane, société Hospal).

#### *3.2. Le diamètre interne de la fibre*

Le diamètre interne des fibres varie de 185 $\mu$ m (dialyseur de la gamme FX, société Fresenius) à 215 $\mu$ m (dialyseur de la gamme Arylane, société Hospal).

La réduction du diamètre interne de la fibre entraîne une réduction du volume sanguin contenu à l'intérieur de chaque fibre. Le volume d'amorçage s'en trouve réduit.

De plus, le diamètre interne de la fibre conditionne la perte de charge côté sang. La réduction du diamètre interne augmentera le phénomène de diffusion et de convection permettant l'amélioration des performances des dialyseurs.

#### *3.3. La longueur de la fibre*

La longueur de la fibre varie de 195mm (dialyseur de la gamme BSU, société Meditor) à 346mm (dialyseur de la gamme FLX, société Théradiol). On ne peut augmenter indéfiniment la longueur de la fibre. Car, plus cette dernière est longue, plus la perte de charge diminue et plus le phénomène de rétrofiltration devient important.

### 3.4. La Porosité

La porosité de la fibre résulte de la phase de précipitation lors de la fabrication. La porosité est définie par la taille des pores, leur densité et leur distribution.

#### 3.4.a . La taille des pores

Le diamètre des pores, exprimé en Angströms, est le facteur qui détermine le passage des substances en fonction de leur poids moléculaire. Ainsi des pores de faible diamètre définissent des membranes basse perméabilité et inversement. Le diamètre des pores est proposé par certaines sociétés comme un critère de différenciation entre les membranes de basse perméabilité et de haute perméabilité.

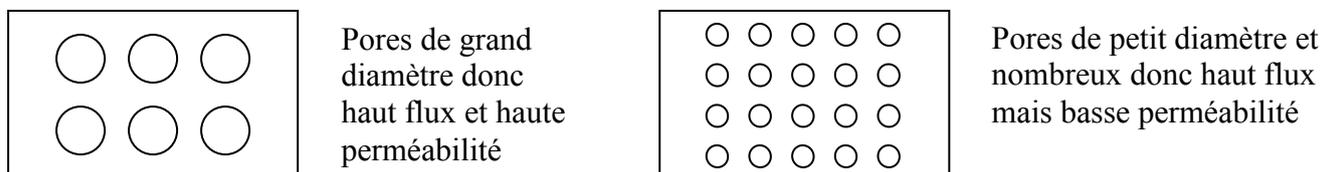
La taille des pores varie de 0,7 à 200Å selon les renseignements obtenus.

#### 3.4.b . La densité des pores

Cette densité s'exprime en nombre de pores par unité de surface. La densité indique la fraction du volume de la membrane ouvert au flux du solvant.

Une membrane avec un petit nombre de pores de grande taille est adaptée au transfert convectif de substances de haut poids moléculaire mais non à la diffusion de petites molécules. Cette membrane a un haut flux (Cf : figure 13).

Une membrane avec de nombreux pores de petite taille assure une bonne diffusion des petites molécules, mais pas le transfert des grosses molécules. Pourtant cette membrane possède également un haut flux (Cf : figure 13).



**Figure 15 : Influence de la taille et de la densité des pores sur le flux et la perméabilité**

### 3.4.c . La distribution des pores

La répartition idéale des pores est une courbe de type gaussienne avec un faible écart type. Par ailleurs, il aurait fallu que les sociétés fournissent pour chaque membrane, le pourcentage des pores ayant la taille spécifiée. Pour garantir une prévisibilité et une reproductibilité de l'épuration des molécules épurées, il faut que ce pourcentage soit le plus élevé possible.

## IV. Géométrie externe de la membrane à fibres creuses

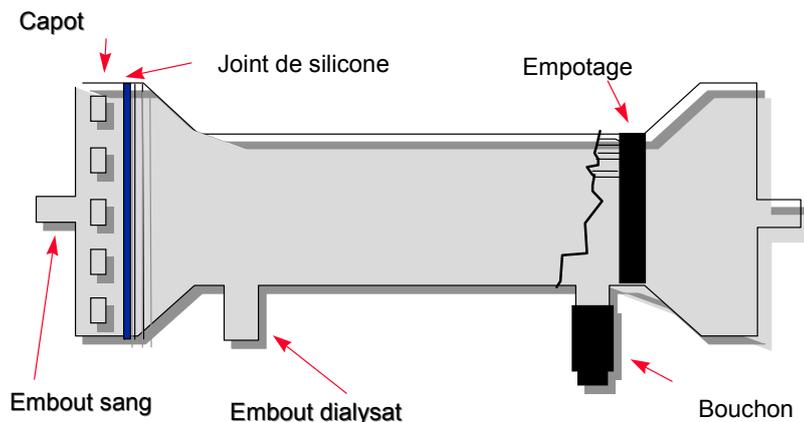


Figure 16: géométrie externe d'un dialyseur à fibres creuses

### 1. La composition de la coque

Les matériaux utilisés sont le polycarbonate, le polystyrène, le polypropylène ou le butadiène styrène.

### 2. Le matériel d'empotage

#### 2.1. *Nature de l'empotage*

L'empotage, dont le rôle consiste à maintenir en place les fibres, est constitué de polyuréthane. Le polyuréthane possède une haute affinité pour l'oxyde d'éthylène et le relargue progressivement, majorant ainsi les réactions d'hypersensibilité (20).

L'isocyanate, qui entre dans la composition du polyuréthane, est également connu pour être un haptène et entraîner des réactions d'hypersensibilité.

La société Hospal précise que les polyuréthanes utilisés dans ses dialyseurs sont de type aliphatiques ; ils ne présentent pas de cycles benzéniques aromatiques. La société Hospal utilise comme isocyanates des HMDI (méthyl di isocyanates hydrogénés), qui ne peuvent former des MDA (méthyl di amines), comme c'est le cas avec les polyuréthanes aromatiques, connus pour présenter un risque oncogène.

## 2.2. Amélioration des surfaces de contact sang / polyuréthane

Le matériel d'empotage est en contact direct avec le sang et peut être responsable de risque de coagulation. Deux sociétés ont amélioré cette surface de contact afin de limiter les problèmes de thrombogénicité.

La société Hospal a mis au point une technique appelée laquage des têtes sang. Le laquage supprime les aspérités de la surface du polyuréthane en la rendant plus lisse, améliorant ainsi l'hémocompatibilité. Ce laquage aboutit à une diminution des risques de coagulation et à une chute moindre des plaquettes, prouvée par une étude interne à la société.

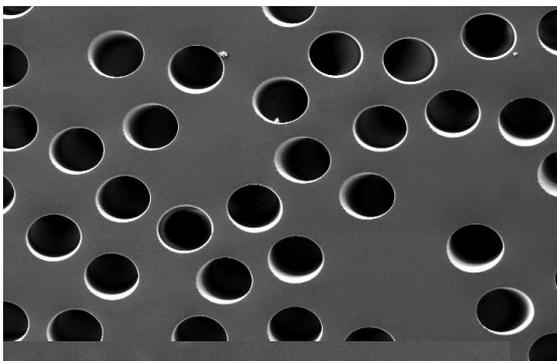


Figure 17 : Tête de sang laquée (hémodialyseur Hospal)

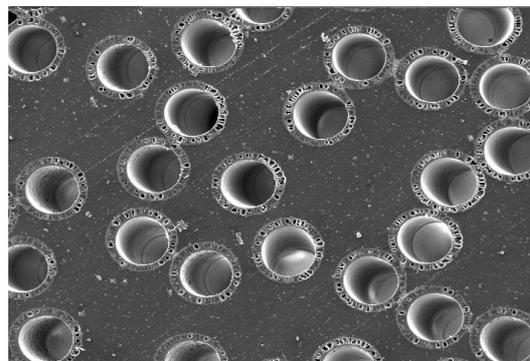


Figure 18 : Tête de sang non laquée (hémodialyseur Hospal)

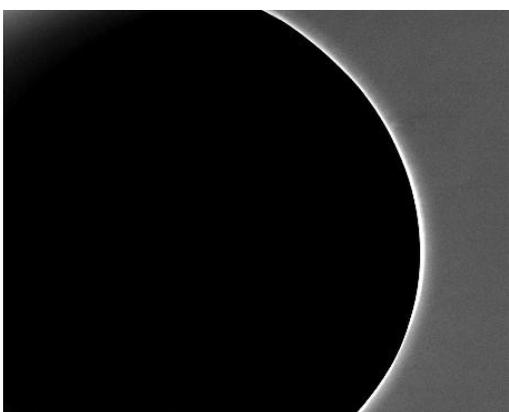


Figure 19 : Aggrandissement d'une tête de sang laquée

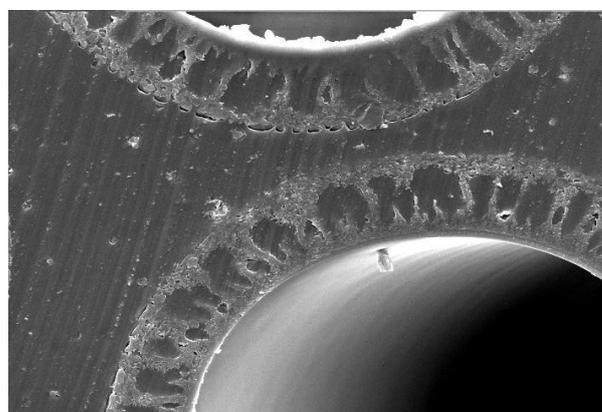
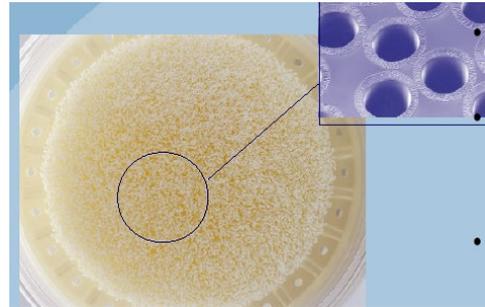


Figure 20 : Aggrandissement d'une tête de sang non laquée

La société Gambro utilise dans son procédé de fabrication un tranchage du polyuréthane de l'ordre du micron. Ce tranchage permet l'obtention d'une surface parfaitement lisse, sans cannelure ni aspérité.



**Figure 21 : Coupe de la surface de contact sang / polyuréthane (hémodialyseur Gambro)**

### 3. Le mode de fixation du capot

Le capot peut-être vissé, collé ou soudé.

La société Hospal utilise de la colle (chlorure de méthylène) pour la fixation de son capot. La société ne donne aucune information sur la toxicité de ce produit.

La tendance du marché s'oriente vers une soudure par ultrasons ou par laser évitant l'adjonction de colle.

### 4. La présence de bouchons sur les embouts

La présence de bouchons assure une protection maximale des entrées sang et dialyseur. Le dialyseur déballé est gardé stérile jusqu'à la connection des lignes sang et dialysat. En fin de dialyse, leur utilisation permet d'assurer l'étanchéité parfaite du circuit avant de le jeter.

A l'exception de la société Gambro qui ne protège que les embouts sang, les autres sociétés utilisent des bouchons protecteurs côté sang et côté dialysat. Deux sociétés précisent la nature de leur bouchon. La société Théradiol utilise des bouchons en latex, tandis que la société Meditor utilise des bouchons en élastomère.

### 5. Le type d'arrivée des embouts sang

L'arrivée du sang dans le dialyseur, comme l'indique le schéma n°16, peut-être réalisée dans l'axe des fibres. La tendance du marché s'oriente vers une entrée latérale du sang (société Hospal et Fresenius). De plus, la société Fresenius améliore la répartition du sang dans les fibres par un mouvement rotatif obtenu par la forme en hélice du capot, prévenant ainsi les passages préférentiels et réduisant les risques de coagulation.



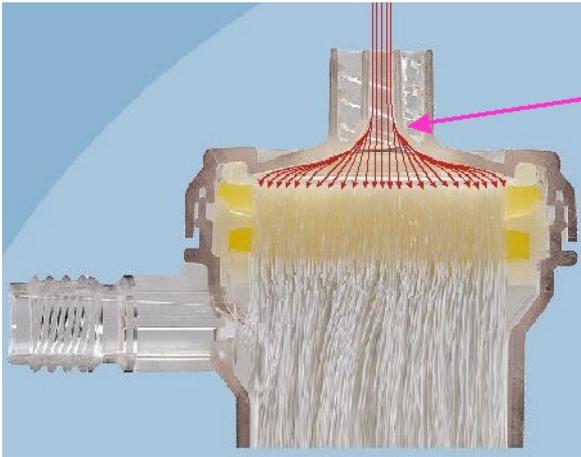
**Figure 22 : Capot en forme d'hélice et entrée latérale du sang (hémodialyseur Fresenius)**

### 6. Les éléments favorisant la circulation du sang

Ces éléments sont destinés à prévenir les passages préférentiels qui diminuent les performances ou les rendent inhomogènes.

La société Fresenius renforce la densité du faisceau de capillaires pour donner une entrée systématique homogène.

La société Hospal améliore le montage de ces fibres, évitant un flux trop laminaire. L'amélioration a été prouvée par JY Bosc et al. (10).



**Figure 23 : Géométrie améliorée des têtes sang (hémodialyseur Gambro)**

La société Gambro améliore la géométrie des têtes sang de ses dialyseurs en réduisant les zones de stagnation du sang dans les têtes. Kaiser et al. montrent une diminution du volume sanguin résiduel à l'intérieur du dialyseur et une augmentation des clairances de l'urée et de la  $\beta_2$ microglobuline, dues à l'amélioration de la géométrie des têtes de dialyse (32).

### 7. Joints en silicone

Toutes les sociétés utilisent des joints en silicone. L'utilisation de joint permet d'interdire tout contact entre le sang et la colle. Il a été démontré que des particules de silicone relarguées dans la circulation sanguine sont phagocytées et stockées par les macrophages entraînant l'activation du métabolisme de l'acide arachidonique avec libération de leucotriènes. Ces particules de silicone ont été incriminées dans certaines hépatites granulomateuses et dans certaines nécroses dermiques (6).

### 8. Les éléments favorisant la circulation du dialysat

Les performances de la plupart des dialyseurs tendent à décliner au cours de la séance de dialyse. Ceci est dû à l'existence de zones sans flux à l'intérieur du compartiment de dialysat. Pour y remédier, les sociétés utilisent dans la fabrication des dialyseurs de nouvelles techniques.

## 8.1. *Fibres creuses*

### 8.1.a. Espaceurs de fibres

La société Bellco/Sorin utilise un procédé intitulé PET® (Performance Enhancing Technology). Il permet l'association des fibres capillaires avec des multifilaments espaceurs. Ces espaceurs optimisent la forme des fibres évitant qu'elles ne s'agglomèrent et facilitent leur assemblage. Ils améliorent ainsi l'échange entre sang et dialysat et augmentent les performances des dialyseurs.



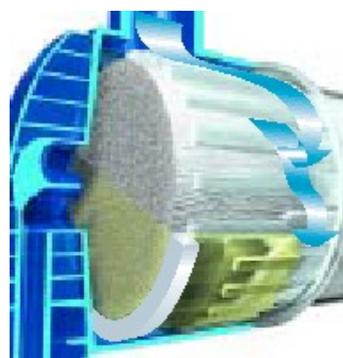
**Figure 24 : Multifilaments espaceurs insérés entre les fibres capillaires (hémodialyseur Bellco/Sorin)**

Günther et al. démontrent une meilleure distribution des flux dans le secteur sanguin par NMR spectroscopie lors de la fabrication des fibres par PET® process et une augmentation des clairances de 6,4% pour l'urée, 6,2% pour la créatinine et 4,8% pour la vitamine B12 (22). Ce procédé garantit également une stabilité de la structure du faisceau de fibres, notamment lors des traitements thermiques.

Les sociétés Hospal et Meditor utilisent un procédé voisin, incorporant au faisceau de fibres des filaments pleins.

### 8.1.b . Pénétration radiale

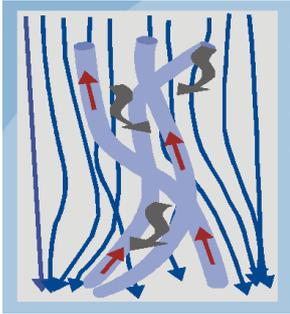
La société Fresenius, pour la nouvelle gamme FXclass, propose un nouveau design avec en terminaison de coque une structure en doigts de gant favorisant la pénétration du dialysat de manière radiale uniforme au sein du faisceau de fibres.



**Figure 25 : Pénétration radiale du dialysat autour du faisceau de fibres**

### 8.1.c. Les torsades de la membrane

Tous les dialyseurs de la société Fresenius et les nouvelles gammes de polyflux L et H de la société Gambro possèdent des microondulations hélicoïdales des fibres donnant un mouvement d'enroulement permettant une meilleure distribution du liquide de dialyse par rapport à un flux laminaire.



**Figure 26 : Mouvements ondulatoires du sang à l'intérieur des capillaires**



**Figure 27 : Fibres ondulées**

### 8.2 . Plaques

La gamme Crystal ST possède des micro-canaux en zigzag au niveau des plaques supports des compartiments sang et dialysat, favorisant un brassage du sang en 3D et un meilleur renouvellement des couches au contact de la membrane, augmentant les échanges par diffusion

Nom de la société distributrice en France	Nom de la gamme	Nom commercial de la membrane donné par la société	Composition de la coque	Matériel d'empotage	Avec ou sans joint de silicone	Vissé, collé ou soudé	Si collé, type de colle	Type d'arrivée des embouts sang	Autre élément favorisant la circulation du sang	Présence de bouchon sur embout côté sang	Présence de bouchon sur embout côté dialysat	Éléments favorisant la circulation du dialysat
Belco/Sorin	Rapido	Diapes	Polycarbonate	Polyuréthane	Avec	Soudé		Luer lock blood port - standard	NR	Oui	Oui	Fibres ondulées + filaments PET
Fresenius	Hemoflux	Polysulfone	Polypropylène	Polyuréthane	Avec	soudé		Arrivée latérale - Hélice dans le capot	NR	Oui	Oui	Ondulations traditionnelles
Fresenius	FX	Polysulfone	Polypropylène	Polyuréthane	Avec	Soudé		Arrivée latérale - Hélice dans capot	NR	Oui	Oui	Microondulations hélicoïdales
Gambro	Polyflux L et H	Polyamide S	Polycarbonate	Polyuréthane	Avec	Soudé		Entrée distale, géométrie optimisée des têtes sang	NR	Oui	Non	Géométrie des embouts dialysat et microondulations des fibres
Gambro	Polyflux S	Polyamide S	Polycarbonate	Polyuréthane	Avec	Soudé		Entrée distale, géométrie optimisée des têtes sang	NR	Oui	Non	Géométrie des embouts dialysat
Hemotech	APS et Albrane	Polysulfone	Polymère styrène butadiène	Polyuréthane	Avec	Soudé		verticaux, dans le sens des fibres pour un circuit rectiligne	NR	Oui	Oui	NR
Hospal	Nephral ST	AN69	Polycarbonate	Polyuréthane	Sans	Collé	Chlorure de méthylène	Longitudinale	NR	Oui	Oui	NR
Hospal	Arylane	Polysulfone	Polycarbonate	Polyuréthane	Sans	Collé	Chlorure de méthylène	Latérale	Laquage des surfaces sur les têtes sang	Oui	Oui	NR
Hospal	Crystal ST	AN69	Polycarbonate	sans	NR	NR	NR	NR	NR	Oui	Oui	NR
Meditor	BK et B3	PMMA	Polystyrène	Polyuréthane	Avec	Collé		Luer	Géométrie du capot adaptée aux hauts débits	Oui	Oui	Espaceurs de fibres
Meditor	BS-U	Polysulfone	Polystyrène	Polyuréthane	Avec	Vissé et soudé		Luer	Géométrie adaptée aux hauts débits	Oui	Oui	Espaceurs de fibres
Théradial	FLX et FLY	PEPA	Polycarbonate	Polyuréthane	NR	Vissé et soudé		Axe de la fibre	NR	Oui	Oui	Fibres ondulées

Tableau 3 : Géométrie externe des dialyseurs des sociétés (coque, empotage, ...) et éléments favorisant la circulation du sang et du dialysat

## V. Les dialyseurs et le mode de stérilisation

La stérilisation des dialyseurs est obligatoire et ne doit ni dégrader les matériaux constitutifs, ni laisser de résidu susceptible d'être relargué dans le sang.

En France, deux modes de stérilisation sont appliqués aux dialyseurs : les rayons gamma et la vapeur d'eau. Dans les années 1970, la grande majorité des dialyseurs était stérilisée à l'oxyde d'éthylène, le reste était stérilisé par les rayons gamma. Depuis la tendance s'est inversée et l'oxyde d'éthylène a été supplanté par les rayons gamma. Et, plus aucun dialyseur à membrane synthétique commercialisé en France n'est stérilisé par l'oxyde d'éthylène. Par ailleurs, le mode de stérilisation par la vapeur d'eau est apparu.

### 1. Stérilisation aux rayons gamma :

L'irradiation par les rayons gamma produit une excitation moléculaire détruisant l'ADN des microorganismes. Il n'y a pas de réactivité générée car l'énergie produite n'est pas assez forte pour radio-activer les éléments.

Cette méthode de stérilisation est reproductible et facile à mettre en œuvre. Les hémodialyseurs peuvent être stérilisés dans leur emballage. Ils sont utilisables sans délai par opposition à ceux stérilisés à l'oxyde d'éthylène où une étape de désorption est nécessaire à cause de l'absorption d'oxyde d'éthylène par les membranes (20).

Les rayons gamma peuvent altérer la structure des membranes et peuvent entraîner une diminution de leurs performances (67).

Les rayons gamma peuvent engendrer des changements visibles de la couleur de la résine d'emportage et la dégrader en composés toxiques et cancérigènes. Ce risque cytotoxique a été prouvé par Shintani H et Nakamura (61). Ils ont montré *in vitro* la production d'une substance cancérigène, le 4,4'méthylènedianiline, après irradiation du polyuréthane. La production de 4,4' méthylènedianiline est dose dépendante. Le 4,4' méthylènedianiline n'est pas retrouvée après stérilisation par la vapeur.

Bommer confirme cette cytotoxicité. Il met en culture des cellules animales au contact des éluats de deux dialyseurs capillaires ; l'un stérilisé à la vapeur, l'autre aux rayons gamma. Il observe une cytotoxicité de l'éluat du dialyseur stérilisé aux rayons gamma et une absence de cytotoxicité de l'éluat du dialyseur stérilisé à la vapeur (8) .

Des études montrent une diminution du pH du liquide de remplissage des hémodialyseurs stérilisés aux rayons gamma (58).

Les sociétés Hospal, Bellco/Sorin ont recours à la stérilisation gamma.

Les sociétés Meditor, Hemotech, Théradial utilisent une variante, la stérilisation gamma humide, pendant laquelle, les dialyseurs sont stérilisés en présence d'un agent de remplissage qui présente plusieurs avantages : maintien des fibres, meilleure répartition de l'agent stérilisant, rinçage important du dialyseur évitant le risque de relargage de résidus de fabrication en cours de dialyse. L'agent de remplissage n'est pas un additif chimique, mais de l'eau. Cette eau est, selon les sociétés, de l'eau pour préparation injectable, de l'eau purifiée, de l'eau distillée. La société Hemotech fournit une étude interne indiquant que ce mode de stérilisation en milieu humide induit moins de contaminations particulières que la stérilisation gamma simple, ou la stérilisation par la vapeur d'eau.

## 2. Stérilisation à la vapeur

La stérilisation à la vapeur est réalisée à 121°C pendant 20 minutes dans un autoclave. Ce mode de stérilisation est reproductible. Contrairement à la stérilisation gamma, les hémodialyseurs ne sont pas stérilisables par vapeur dans leurs cartons de conditionnement. Contrairement aux hémodialyseurs stérilisés par l'oxyde d'éthylène, les hémodialyseurs stérilisés à la vapeur sont utilisables sans délai. D'après Shintani H et Bommer, ce type de stérilisation ne génère pas de composés toxiques ou cancérigènes (8, 61). Ce mode de stérilisation n'est pas applicable à tous les matériaux. La vapeur transforme la membrane sur le plan physico-chimique et peut provoquer la dégradation des polymères. Les sociétés Bellco/Sorin et Gambro utilisent la stérilisation vapeur à 121°C pendant 20 minutes (autoclavage).

La société Fresenius a développé pour sa membrane polysulfone une stérilisation particulière à la vapeur. Il s'agit d'une stérilisation par flux de vapeur d'eau (vapeur en ligne). Un flux continu de vapeur à 121°C circule dans les deux compartiments, sang et dialysat, pendant 15 minutes au moins. Ce mode n'altère pas les propriétés physico-chimiques du polysulfone et respecte ses performances diffusives. Les dialyseurs de la société Fresenius sont donc commercialisés sans agent de remplissage. Par ailleurs, la stérilisation par flux de vapeur présente l'avantage d'éliminer les particules résiduelles de fabrication.

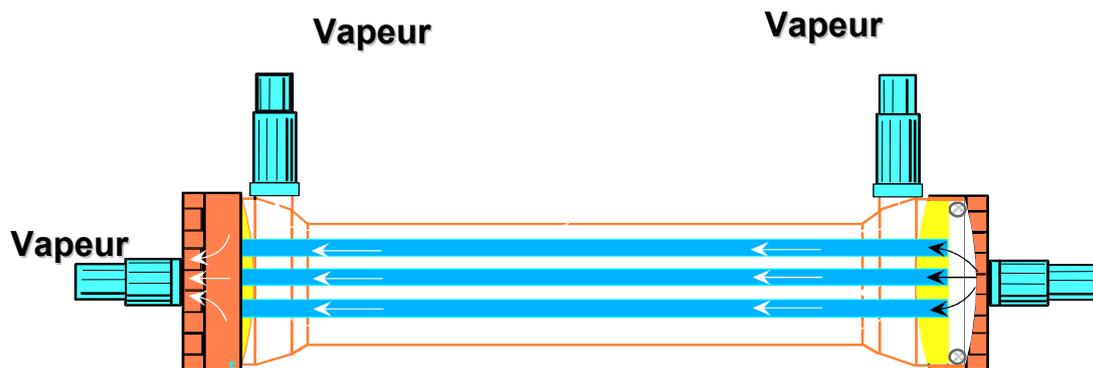


Figure 28 : Stérilisation vapeur fluente appliquée à la membrane polysulfone Fresenius

Nom de la société distributrice en France	Nom commercial de la membrane donné par la société	Stérilisation	Agent de remplissage	Nom de l'agent de remplissage
Bellco/Sorin	Diapes	gamma	Sans	
Bellco/Sorin	Diapes	vapeur	Sans	
Fresenius	Polysulfone	vapeur	Sans	Sans
Gambro	Polyamide	Autoclavage	Sans	Sans
Hemotech	Polysulfone	Gamma humide	Avec	eau purifié
Hospal	AN69	gamma	Sans	Sans
Hospal	Polysulfone	gamma	Sans	Sans
Meditor	PMMA	Gamma humide	Avec	Eau pour préparation injectable
Meditor	Torayolysulfone	Gamma humide	Avec	Eau pour préparation injectable
Theradial	PEPA	Gamma humide	Avec	eau distillée

Tableau 4 : Les membranes, leurs modes de stérilisation et leurs modalités de remplissage.

## VI. Endotoxines

Le tableau ci-dessous récapitule les réponses des sociétés sur la capacité de rétention des endotoxines de leurs membranes.

Nom de la société distributrice en France	Nom de la gamme	Type de membrane	Symétrique ou asymétrique	Nombre de couches	Rétention d'endotoxines	Réduction logarithmique	Utilisation de la fibre pour commercialisation d'ultrafiltre
Bellco/Sorin	Rapido	Polysulfone	Asymétrique	3	NR	NR	NR
Fresenius	Hemoflux et FX	Polysulfone	Asymétrique	2	Oui	Totale	oui, filtre Diasafe®
Gambro	Polyflux L	Polysulfone	Asymétrique	3	Oui	> 10 <sup>4</sup> (endotoxines) > 10 <sup>7</sup> (bactéries)	Oui
Hemotech	APS	Polysulfone	Asymétrique	3	Oui	NR	Oui, non commercialisé en France
Hemotech	ALBRANE	Polysulfone	Asymétrique	3	Non	NR	NR
Hospal	Nephral ST	AN69 ST	Symétrique	NR	Non		Non
Hospal	Arylane	Polysulfone	Asymétrique	3	Oui	NR	Non
Hospal	Crystal ST	AN69 ST	Symétrique	NR	Non		Non
Meditor	BK et B3	PMMA	Symétrique	NR	Oui	NR	NR
Meditor	BS-U	Polysulfone	Asymétrique	3	Oui	NR	Non
Theradial	FLX et FLY	Polysulfone	Asymétrique	3	Oui	Maximale	Oui, non commercialisé en France

Tableau 5 : Rétention d'endotoxines par les dialyseurs et leur utilisation en tant qu'ultrafiltre en fonction de leur structure interne.

La société Hospal ne revendique aucune rétention d'endotoxines pour sa membrane AN69 ST.

La société Meditor revendique pour sa membrane en PMMA une capacité d'adsorption sans pour autant en préciser la réduction logarithmique.

La société Bellco/Sorin n'a pas renseigné cet item pour sa membrane polysulfone.

Toutes les autres sociétés distributrices de membranes de la famille des polysulfones revendiquent une capacité de rétention. Seule la société Gambro mentionne une réduction logarithmique supérieure à 10<sup>4</sup> sans pour autant préciser la méthodologie utilisée.

La commercialisation d'une membrane en tant qu'ultrafiltre pour l'hémodiafiltration on-line atteste de sa capacité à retenir les endotoxines. En France, deux

sociétés Fresenius et Gambro commercialisent leur membrane polysulfone en tant qu'ultrafiltre.

La société Theradial utilise en tant qu'ultrafiltre une membrane PEPA modifiée. Mais, la société ne précise pas plus avant les modifications effectuées. Cet ultrafiltre n'est pas commercialisé en France.

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude du transfert d'endotoxines ou du transfert d'autres produits bactériens du dialysat vers le compartiment sanguin au cours de la dialyse.

Les bactéries Gram négatif sont les principaux contaminants des eaux de dialyse. En principe les membranes semi-perméables empêchent le passage des ces bactéries du dialysat vers le sang du malade. En revanche, les débris issus de la lyse bactérienne franchissent facilement les membranes de dialyse. Le tableau n° 6 présente les substances dérivées de la lyse des bactéries Gram négatif avec leur poids moléculaire correspondant (4). Les endotoxines, principaux composants de la paroi bactérienne, sont responsables d'effets indésirables dont un effet pyrogène chez les dialysés. Ces effets indésirables sont médiés par l'activation de l'interleukine 1 (IL1) et du tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ). Les endotoxines ne sont pas les seuls dérivés de la lyse bactérienne à entraîner des effets indésirables ; il a été démontré que les peptidoglycans activent également des cytokines (IL1, TNF $\alpha$ ...) responsables de l'état inflammatoire (9).

Endotoxines (lipopolysaccharide =LPS) (> 100 kD)
Fragment de LPS contenant lipid A (2 à 4 kD)
Autres fragments de LPS (< 8 Kd)
Peptidoglycans (1 à 20 kD)
Muramylpeptide (0,4 à 1 kD)
Exotoxines (20 à 50 kD)
Fragments d'endotoxine (< 5 kD)
Autres

Tableau 6 : Substances bactériennes provenant de la lyse des bactéries Gram négatif (4)

Le guideline sur la qualité du dialysat publié par la revue Nephrology Dialysis and Transplantation recommande la détection d'endotoxines par le LAL test (17).

Une controverse existe car le LAL test ne détecte pas tous les agents bactériens comme nous montre le tableau n°7. En effet, les peptidoglycans ne sont pas détectés par ce test. Un nouveau test, le Mononuclear Cell Assay (MCA), qui évalue la sécrétion des cytokines IL1 ou TNF $\alpha$  à partir des monocytes stimulés par les débris bactériens, possède

une plus grande sensibilité comme indiqué dans tableau n°7 (4). Certains auteurs comme Pereira et al. mentionnent que seul les essais *in vitro*, réalisés avec le MCA test en présence de plasma ou de sang total, ont une réelle pertinence (53). Ils ont montré qu'en présence d'une solution saline, il y a une sous-estimation ou une sur-estimation du passage d'endotoxines au travers des membranes de dialyse. Ceci est dû à l'absence de la Lipopolysaccharide Binding Protein (LBP) qui lie le lipide A du LPS via le récepteur CD 14 des monocytes –ce qui stimule la synthèse de l'IL1 et du TNF $\alpha$ - et à l'absence du Bactericidal Permeability Increasing factor (BPI) qui neutralise les effets biologiques des LPS.

Substances bactériennes	Limulus amoebocyte lysate assay (LAL)	Mononuclear cell assay <i>in vitro</i> cytokine-induction (MCA)
LPS (> 100 kD)	+	+
Avec Lipid A	+	+
Fragments de LPS (2 à 4 kD)	-	+
Autres fragments de LPS (< 8 kD)	-	+
Peptidoglycans (1 à 20 kD)	-	+
Muramylpeptides (0,4 à 1 kD)	-	+
Endotoxines (20 à 50 kD)	-	+
Exotoxines (< 5 kD)	-	+
Autres	-	+

**Tableau 7 : Substances bactériennes pyrogènes et leurs sensibilités de détection suivant le test utilisé (4)**

Le passage des endotoxines peut se produire au cours de la dialyse selon deux mécanismes distincts :

La rétrofiltration correspond au passage des composants du dialysat vers le sang. Elle se produit lorsque la pression du dialysat devient supérieure à la pression sanguine. Ce phénomène se situe surtout en sortie de dialyseur (19). La rétrofiltration se produit avec tous les dialyseurs capillaires et augmente avec la perméabilité de la membrane.

La rétrodiffusion correspond au passage de contaminants à travers la membrane du dialysat vers le sang par simple différence du gradient de concentration.

Selon Pereira le mode de transfert des endotoxines est un mode uniquement diffusif (53). D'autres études ont montré des risques d'exposition aux endotoxines dûs à leur transfert au travers des membranes à haute perméabilité secondaire à la rétrofiltration (7, 66).

La rétention des endotoxines par les membranes de dialyse s'effectue selon deux mécanismes : le piégeage physique des endotoxines dans la membrane par adsorption, et, la formation de liaisons chimiques entre les LPS hydrophiles et les polymères hydrophobes.

La capacité à retenir les endotoxines est un critère mis en avant par les sociétés. Il n'existe aucune méthodologie référencée. Ce point n'est pas abordé dans le projet de norme ISO/DIS 8637 (77).

Les laboratoires commercialisant les polysulfones ont expliqué la rétention des endotoxines par la structure asymétrique et la présence de plusieurs couches membranaires. En effet, des pores de faible diamètre à l'intérieur de la fibre favorisent la diffusion, et des pores de diamètre plus important à l'extérieur de la fibre favorisent l'adsorption des endotoxines. La société Fresenius fournit un argument supplémentaire, à savoir la fixation chimique des lipides A sur les sites hydrophobes du polysulfone (75). L'asymétrie de la membrane ne dépend pas du polymère constitutif, mais de la phase de précipitation. Ainsi, tous les polysulfones n'ont pas la même capacité à fixer les endotoxines. Bommer montre que suivant le fabricant du polysulfone à haut flux, des comportements différents vis-à-vis du passage transmembranaire d'endotoxines sont observés (5).

Lonneman a mis en évidence un passage de débris cellulaires au travers d'une membrane en cuprophane lors d'une contamination du dialysat par une solution d'*Escherichia coli* (43). Ce passage a été révélé par un MCA test.

Lonneman a réalisé la même étude avec des membranes à haut flux (triacétate de cellulose, polyacrylonitrile (PAN), polysulfone et polyamide). Ses résultats sont les suivants. La polyamide et le polysulfone sont imperméables aux filtrats de culture d'*Escherichia coli*, de *Pseudomonas alcaligenes* et de *Pseudomonas maltophilia*. Le PAN est uniquement perméable à *Pseudomonas maltophilia*. Le triacétate est perméable aux filtrats de culture d'*Escherichia coli*, de *Pseudomonas alcaligenes* et de *Pseudomonas maltophilia* (43).

Grâce à des LPS radiomarqués, Laude-Sharp mettent en évidence une adsorption faible sur le cuprophane et beaucoup plus importante sur une membrane en polysulfone (38).

Bommer et al. prouvent la sécurité de la F60 en polysulfone grâce à un système *in vitro* de recirculation de lipopolysaccharides et de lipide A (7). Dans un sens comme dans l'autre, aucun transfert n'a été observé après 10 heures de circulation d'une solution saline.

Cette étude a mis en évidence une baisse du taux de LPS dans le dialysat. Cette diminution s'explique par l'adsorption.

Lonneman et al. confirment ces résultats par la comparaison de deux polysulfones après une contamination bactérienne importante du dialysat. Ils ne retrouvent pas d'endotoxines dans le compartiment sanguin, et les taux de IL1 et TNF $\alpha$  n'ont pas varié après dialyse (42).

S.K. Bowry compare *in vitro* le transfert d'endotoxines du dialysat vers le sang pour trois polysulfones. Le Diapes de la société Bellco/Sorin montre un passage significatif d'endotoxines après 30 minutes, ce qui n'est pas le cas du polysulfone de la société Frésenius (11).

## **VII.Adsorption**

L'adsorption est un mode d'épuration à part entière. Aussi, il est important de connaître les capacités d'adsorption pour une membrane donnée.

L'observation de l'adsorption fait appel à l'examen en microscopie électronique et à la SDS-PAGE method.

La capacité d'adsorption d'une membrane vis-à-vis de protéines dépend de la possibilité de la protéine à pénétrer plus ou moins profondément dans la masse de la membrane, mais aussi du type d'interactions pouvant se produire entre la membrane et la protéine. Les réactions entre charges positives et négatives et les forces de Van Der Waals entrent en jeu (62).

Une adsorption importante peut provoquer colmatage et entraîner une chute significative des performances durant la séance de dialyse.

De plus, une adsorption importante peut aussi provoquer une perte protéique massive induisant un affaiblissement immunitaire pour le patient.

Nom de la société distributrice en France	Type de membrane	Symétrique ou asymétrique	Nombre de couches	Charge de la fibre côté sang	Epuration par adsorption	Cotation de l'épuration par adsorption
Bellco/Sorin	Polysulfone	Asymétrique	3	Neutre	Non	
Fresenius	Polysulfone	Asymétrique	2	Neutre	Oui	1
Gambro	Polysulfone	Asymétrique	3	Neutre	Oui	1
Hemotech	Polysulfone	Asymétrique	2	Neutre	Non	
Hospal	AN69	Symétrique	NR	Négative	Oui	3
Hospal	Polysulfone	Asymétrique	3	Négative	Non	
Meditor	PMMA (B3A)	Symétrique	NR	Négative	Oui	2
Meditor	PMMA (BK)	Symétrique	NR	Négative	Oui	3
Meditor	polysulfone	Asymétrique	3	Neutre	Non	
Theradial	PEPA	Asymétrique	3	Négative	Oui	3

**Tableau 8 : Les membranes : leur structure interne, leur charge, leur capacité d'adsorption**

Les sociétés Bellco/Sorin, Hemotech, Hospal et Meditor ne revendiquent aucune capacité d'adsorption pour leur membrane en polysulfone.

Les sociétés Fresenius et Gambro revendiquent une faible capacité d'adsorption pour leur membrane en polysulfone tout en précisant que cette adsorption ne participe pas de manière significative à l'épuration. Ces sociétés cotent l'adsorption de leur membrane en polysulfone en niveau 1.

L'épuration des molécules pour une membrane en polysulfone s'effectue principalement selon les modes diffusif et convectif. La membrane en polysulfone est peu ou pas adsorptive, ce qui peut s'expliquer par sa structure asymétrique en trois couches. La couche côté sang est constituée de nombreux pores de petite taille empêchant la pénétration des substances dans la masse limitant ainsi les interactions à la peau interne. Il existe néanmoins au cours de la séance de dialyse une adsorption en surface responsable de la formation d'une couche dense appelée « protein-cake ». Ce phénomène est inévitable et existe quelle que soit la nature de la membrane (70). Cette adsorption de surface augmente l'épaisseur de la membrane entraînant une diminution de la diffusion. Par ailleurs, l'adsorption de surface peut bloquer les pores présents à la surface de la membrane, ce qui

affecte négativement la capacité de tamisage de la membrane. La diminution de la capacité de tamisage est matérialisée par le déplacement vers la gauche de la courbe de tamisage (schéma 24). La diminution de la capacité de tamisage retentit aussi sur le transport par convection qui devient alors plus faible et inconstant (19).

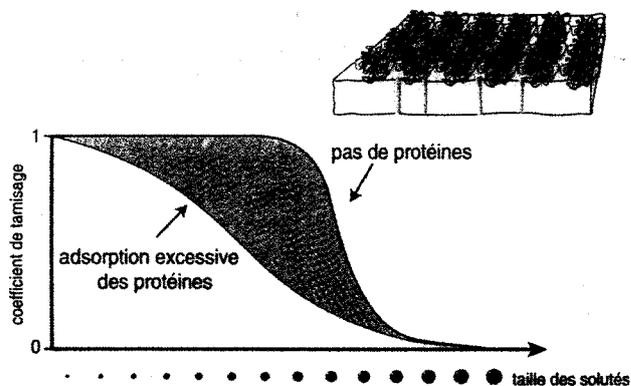


Figure 29 : Courbe de tamisage déplacé vers la gauche par adsorption des protéines (19)

La membrane PMMA est adsorbante. La société Meditor cote différemment ses deux gammes de PMMA. La cotation d'adsorption de la gamme B3-A est de deux, celle de la gamme BK est de trois. La société explique cette différence par la taille des pores qui est plus importante pour la gamme BK. La société ne fournit aucune référence bibliographique.

La membrane AN69 est adsorbante. La société Hospal cote cette adsorption à trois. La structure en hydrogel de la membrane augmente la surface nominale efficace du dialyseur et permet une pénétration des substances dans toute la masse de la membrane.

La membrane PEPA est adsorbante. La société Théradiol cote cette adsorption à trois. La PEPA se démarque des autres membranes en polysulfone par sa capacité d'adsorption.

La différence de capacités d'adsorption des membranes est retrouvée dans la littérature.

Kandus et al. démontrent *in vivo* la capacité d'adsorption de l'AN69 par rapport à une membrane en polysulfone (33). Le patient est dialysé par une membrane cellulosique bas flux (Cuprophane) connue pour activer fortement le complément. Avant de lui être restitué, le sang du patient passe « au contact » soit de la membrane AN69, soit d'une membrane en polysulfone (figure n°28). La comparaison des dosages de C3a et C5a en amont et aval permet d'apprécier l'adsorption. Avec l'AN69, la concentration de C3a et de

C5a est réduite de près de moitié après les 4 heures de séance, ce qui n'est pas le cas de l'autre membrane en polysulfone, qui ajoute même sa propre activation à celle provoquée par le cuprophane (figure n°29).

L'adsorption de ces deux protéines est bénéfique car ce sont des médiateurs de la réaction inflammatoire.

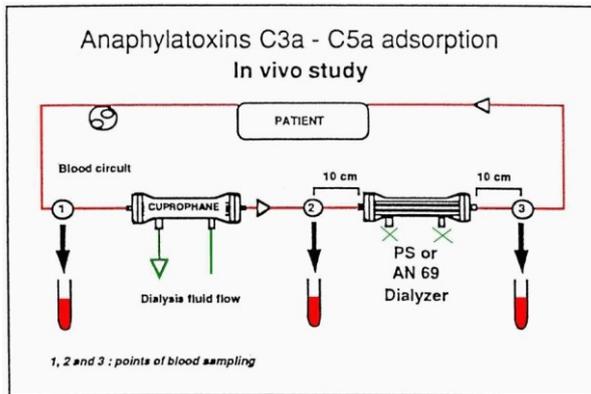


Figure 30 : Montage réalisé par Kandus et al. pour réaliser l'expérience

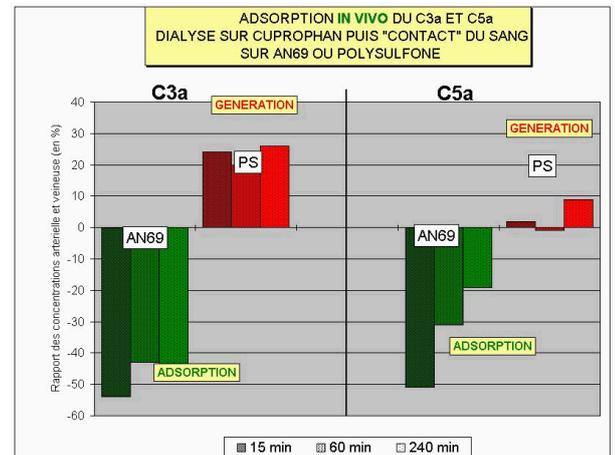


Figure 31 : Résultats graphiques de l'expérience

Pascual et al. ont montré *in vitro* que la membrane AN69 a une capacité d'adsorber une quantité importante de facteur D, environ 80%. Alors qu'aucune adsorption n'est observée sur une membrane cellulosique (52). La cinétique de l'adsorption du facteur D par la membrane AN69 est représentée par la courbe figure n°60.

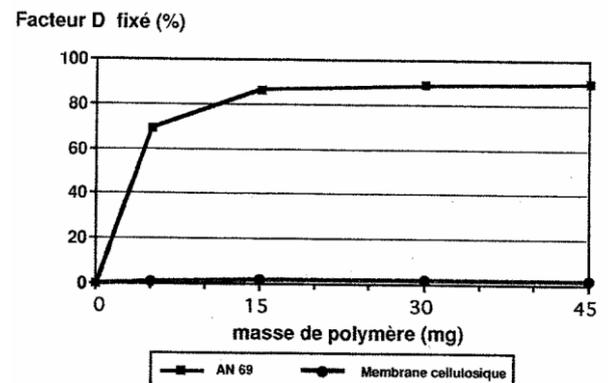


Figure 32 : Adsorption du facteur D radiomarqué sur la membrane AN69

L'adsorption de l'érythropoïétine a été étudiée *in vitro* par Mori (48). Il montre l'existence d'une adsorption pour les cinq membranes suivantes : PMMA, PAN, EVAL, PS et Curophan. Cette adsorption est plus marquée pour la membrane en PMMA. Il n'y a aucune trace d'érythropoïétine dans l'ultrafiltrat pour les cinq membranes confirmant que l'élimination provient de l'adsorption.

Suivant les membranes, l'adsorption peut être sélective ou non. Moachon et al. démontrent que l'adsorption par le PMMA est non spécifique, contrairement à l'adsorption

par l'AN69 dont l'adsorption est spécifique (47). En effet, pour le PMMA, la part des protéines totales fixées à la membrane représente 35% de celles retrouvées dans le plasma, contre 1,3% pour l'AN69.

Des adsorptions de  $\beta_2$ microglobuline, de protéines du complément, d'érythropoïétine, d'IgG, de fibrinogène, d'anti-coagulants, de cytochrome C, de lysozyme, de rétinol, d'endotoxines, de kininogènes, de facteur XI, de facteur D, d'IL1, de TNF $\alpha$ , de facteur XII, de  $\beta_2$ microglobuline ont été démontrées avec la membrane AN69 (70). Ces différentes adsorptions de protéines sur la membrane peuvent être bénéfiques ou préjudiciables.

### **VIII. Le volume d'amorçage**

Le volume d'amorçage représente un paramètre important pour le clinicien. Chez les enfants et les patients souffrant d'anémie ou d'instabilité cardiovasculaire, le volume extrait de la circulation systémique pour alimenter le circuit extra-corporel peut provoquer de graves déséquilibres. Ainsi, le volume d'amorçage doit être le plus faible possible. Pour ce faire, il est préférable d'utiliser des dialyseurs à fibres creuses dont le compartiment sanguin est non compliant plutôt que des dialyseurs à plaques. Néanmoins, le volume d'amorçage est moins important que le volume représenté par les lignes de sang. Le volume d'amorçage est lié à la surface du dialyseur. Plus la surface augmente, plus le volume d'amorçage est important. Pour une surface de  $0,7\text{m}^2$ , le dialyseur F4 HPS de la société Frésenius nécessite un volume d'amorçage de 42ml, dans la même gamme le dialyseur F8 HPS nécessite un volume d'amorçage de 114ml pour  $1,8\text{m}^2$  (Cf: *Annexe n°4*).

Le rapport entre le volume d'amorçage et la surface est un paramètre permettant d'apprécier du volume mort du dialyseur. Ce rapport doit être optimisé afin d'obtenir le maximum de performance (57).

## IX. Les performances

### 1. Coefficient d'ultrafiltration

Le coefficient d'ultrafiltration est représentatif de la perméabilité hydraulique de la membrane et permet une classification des membranes selon deux groupes : les membranes de haute et de basse perméabilité.

Il dépend de la porosité. Il augmente avec la surface de la membrane.

La détermination de ce coefficient dépend aussi de plusieurs facteurs liés au patient dont le taux d'hématocrite, la viscosité sanguine et la teneur en protéines.

Le coefficient d'ultrafiltration est un critère important pour orienter le choix du dialyseur par le clinicien en fonction de la perte de poids souhaitée, en fonction de la durée de la séance et en fonction de la PTM appliquée.

Le coefficient d'ultrafiltration varie selon les dialyseurs de 10 à 78ml/h/mm Hg.

### 2. Les clairances

#### 2.1 *Les conditions de détermination*

Les clairances déterminées *in vitro* ne sont pas le reflet des clairances obtenues *in vivo*.

La clairance équivaut à un débit d'épuration de la molécule pour une membrane. Elle reflète la capacité d'épuration diffusive de la membrane si elle est déterminée avec un débit d'ultrafiltration nul. Il a donc été demandé aux sociétés de fournir les clairances avec un coefficient d'ultrafiltration égal à zéro afin d'apprécier uniquement le phénomène diffusif de la membrane pour les solutés considérés.

Le débit de dialysat demandé pour la détermination des clairances est de 500ml/h. C'est le débit le plus couramment utilisé en hémodialyse conventionnelle.

Par ailleurs, il a été demandé aux sociétés de déterminer les clairances à deux débits sanguins différents : 300ml/h (débit le plus couramment utilisé en hémodialyse conventionnelle) et 200ml/h (débit le plus souvent utilisé par les sociétés dans leurs plaquettes publicitaires). Les autres paramètres de détermination sont ceux demandés par la

norme EN 1283 : protides à 60g/l et hémocrite à 32%, conditions se rapprochant au maximum de la composition du sang (78).

## 2.2. *Les molécules de référence*

Il est primordial d'avoir pour chaque dialyseur le profil d'épuration des protéines de poids moléculaire faible et élevé. Les clairances fournies par les sociétés pour les différentes molécules demandées sont répertoriées en *Annexe n°4*.

### 2.2.a . La créatinine

La créatinine est un déchet du métabolisme des cellules musculaires. Chaque individu produit chaque jour une quantité de créatinine proportionnelle à sa masse musculaire. La quantité produite est constante pour un individu et ne dépend pas de son régime. Le rein normal élimine cette molécule. La valeur de la créatinine sanguine est de 60 à 120 $\mu$ mol/l. La créatinine diffuse rapidement à travers les membranes de dialyse. Si la dialyse est efficace la valeur passe de 1350 $\mu$ mol/l à des valeurs inférieures à 450 $\mu$ mol/l en fin de séance. La créatinine est considérée comme un marqueur des molécules de faible poids moléculaire.

### 2.2.b . L'urée

L'urée est également un marqueur des molécules de faible poids moléculaire. L'urée provient de la dégradation des protides. Plus l'alimentation est riche en protides plus la quantité d'urée formée est grande. Le rein normal élimine l'urée produite. L'urée est une petite molécule qui diffuse rapidement et facilement à travers la membrane du rein artificiel. La concentration normale de l'urée dans le sang est d'environ 5mmol/L. La plupart des patients en dialyse ont une concentration pré-dialytique de 35mmol/l.

### 2.2.c . Le phosphate

Chez le patient atteint d'insuffisance rénale chronique, la baisse de la filtration glomérulaire du phosphate induit une hyperphosphatémie. Cette hyperphosphatémie entraîne des dépôts vasculaires de phosphate de calcium, ce qui stimule la sécrétion de parathormone, et diminue la sécrétion rénale de calcitrol et abaisse

la fraction ionisée du calcium sanguin. Il en résulte une hyperparathyroïdie. L'apport de phosphates peut être réduit par un régime alimentaire pauvre en phosphates. Toutefois, la nécessité d'un apport protéique rend nécessaire l'utilisation de chélateurs du phosphate. La clairance du phosphate est déterminée à cause des répercussions cliniques qu'il peut entraîner.

#### 2.2.d . La vitamine B12

La vitamine B12 de poids moléculaire 1 350 daltons est le marqueur le plus utilisé *in vitro* pour caractériser l'épuration des moyennes molécules d'un dialyseur mais sa forte fixation aux protéines plasmatiques la rend peu pratique *in vivo*.

#### 2.2.e . L'inuline

L'inuline est également étudiée comme marqueur des moyennes molécules mais réclame une méthodologie non pratique en clinique.

#### 2.2.f . La myoglobine

La myoglobine a été utilisée comme marqueur des molécules de poids moléculaire moyen. Aucune société n'a mesuré sa clairance.

### 3. Coefficient de tamisage

#### 3.1. *L'utilité de la détermination du coefficient de tamisage de la $\beta_2$ microglobuline*

Le degré de perméabilité d'une membrane pour la  $\beta_2$ microglobuline est un critère important depuis 1985, date à laquelle la  $\beta_2$ microglobuline a été incriminée comme étant un composant important dans la formation des dépôts amyloïdes dans les articulations. La  $\beta_2$ microglobuline est un peptide de 11 800 daltons, présent sur la membrane de nombreuses cellules et appartenant au système d'histocompatibilité HLA. Elle est physiologiquement éliminée par filtration glomérulaire. Elle circule dans l'espace extracellulaire et sa concentration sérique normale est de 1 à 3mg/l. Chez l'insuffisant rénal, sa concentration est multipliée par cinquante, voire par cent. Cette accumulation plasmatique après défaut d'épuration engendre des dépôts par polymérisation sous forme de fibrilles au niveau de multiples organes, et en particulier, au niveau des articulations, ce qui entraîne une

amylose. Aussi, le syndrome du canal carpien est fréquent après une durée de 10 à 20 ans de dialyse. La pathogénèse de l'amylose est schématisée figure n°33.

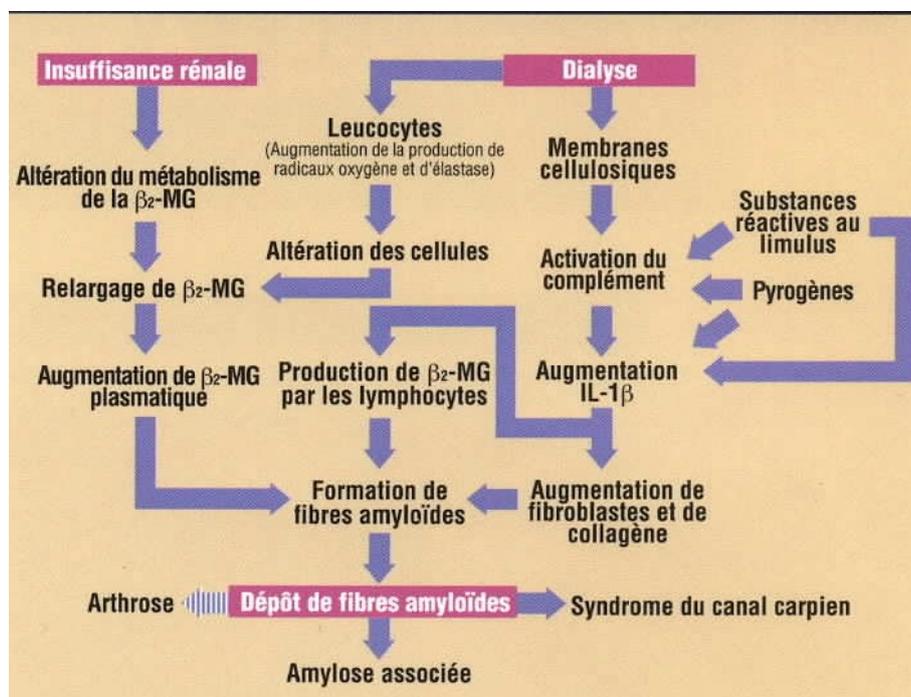


Figure 33 : Hypothèse sur la pathogénèse de l'amylose associée (34)

Quelques études prouvent le bénéfice d'une meilleure épuration de la  $\beta_2$ microglobuline (27). Koda et al. montrent que le remplacement des dialyseurs bas flux par des dialyseurs haut flux entraîne une réduction du taux de mortalité et de l'incidence du syndrome du canal carpien. Ils attribuent ce résultat à l'amélioration de l'élimination des moyennes molécules comme la  $\beta_2$ microglobuline (36). Küchle et al. montrent que l'utilisation de membranes haute perméabilité abaisse le taux de  $\beta_2$ microglobuline, par comparaison avec les patients traités avec un dialyseur de basse perméabilité (37). Après 6 ans de traitement, 80% des patients traités avec des membranes basse perméabilité montrent un syndrome du canal carpien tandis que ceux traités avec des membranes haute perméabilité ne présentaient aucun symptôme.

En cas de dialyse au long cours, il faut donc éliminer au maximum la  $\beta_2$ microglobuline.

C'est une protéine de poids moléculaire moyen. Par conséquent son épuration est réalisée par convection ou adsorption selon la nature de la membrane. L'épuration par diffusion est minime (30). Ainsi, la recherche du coefficient de tamisage de la

$\beta_2$ microglobuline a peu d'intérêt pour les membranes basse perméabilité où le mécanisme de filtration majoritaire est la diffusion.

Les membranes adsorbantes ne sont pas non plus concernées par ce paramètre car, le coefficient de tamisage ne reflète qu'une partie de l'épuration.

En effet, une concentration faible d'une substance dans le dialysat n'indique pas forcément une absence d'épuration de la substance considérée. La molécule peut se trouver retenue dans l'épaisseur de la membrane.

La société Hospal s'appuie sur l'étude de Floege et al. pour démontrer ce phénomène. Floege et al comparent l'évolution du coefficient de tamisage de la  $\beta_2$ microglobuline d'une polysulfone et de l'AN69 au cours d'une séance de dialyse (18). Deux cinétiques différentes sont observées. La membrane en polysulfone possède une cinétique décroissante (de moins en moins de  $\beta_2$ microglobuline passe la membrane) à l'inverse de l'AN69. Lorsque les capacités d'adsorption de la  $\beta_2$ microglobuline de la membrane AN69 sont saturées, alors le transfert diffusif a lieu et la cinétique croît. De même, Stein et al. démontrent que le coefficient de  $\beta_2$ microglobuline augmente au cours de la dialyse pour la membrane PEPA. Le coefficient de tamisage de la  $\beta_2$ microglobuline croît de 0,2 à 0,6 en 30 minutes (65).

Par conséquent, les sociétés commercialisant des membranes adsorbantes utilisent la notion de taux de réduction à la place du coefficient de tamisage.

### *3.2. Proposition d'alternative au coefficient de tamisage*

#### *3.2.a . Taux de réduction plasmatique*

La clairance est une valeur instantanée qui ne traduit mal la quantité totale de molécules épurée en fin de dialyse. C'est pourquoi les sociétés préfèrent se référer à un autre paramètre pour apprécier l'efficacité de l'épuration : le taux de réduction plasmatique de la molécule. Ce taux correspond au pourcentage d'extraction de la molécule obtenu au cours d'une dialyse. Le temps de dialyse est variable suivant les sociétés. Certaines sociétés le substituent au coefficient de tamisage de molécules adsorbées par leurs membranes adsorbantes. La méthode d'obtention de réduction plasmatique n'est pas normalisée.

### 3.2.b . Transfert de masse :

Certaines sociétés distributrices utilisent également la notion de transfert de masse pour caractériser l'épuration des molécules au travers d'une membrane. Le transfert de masse d'une molécule équivaut à la quantité de la molécule que l'on retrouve dans le dialysat en milligrammes. La méthode d'obtention de ce coefficient n'est pas normalisée.

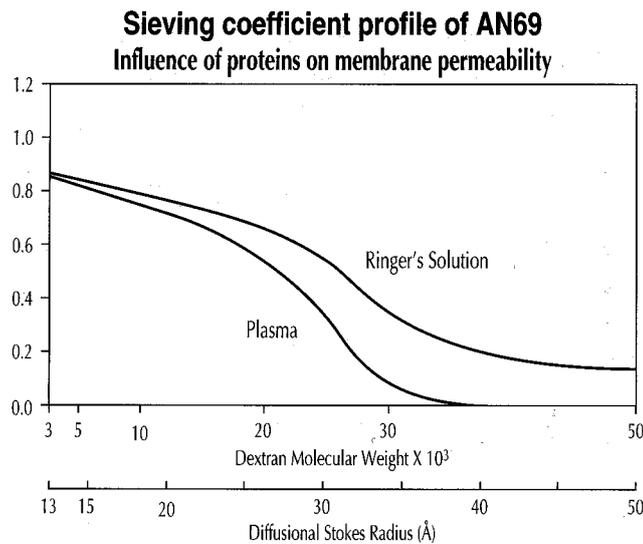
### 3.3. La courbe de tamisage

Au niveau d'une membrane de dialyse, les solutés de faibles poids moléculaires ont un coefficient de tamisage proche de un, quelle que soit la nature de la membrane. Lorsque le poids moléculaire des solutés augmente, la valeur du coefficient de tamisage décroît progressivement, mais de manière différente selon la membrane utilisée.

Plus le coefficient de tamisage est élevé, plus l'élimination du soluté est importante.

Le coefficient de tamisage de l'albumine de toute membrane est plus élevé que celui de la membrane basale glomérulaire.

Une membrane ne possède pas la même courbe de tamisage pour un soluté, *in vitro* dans du sérum salé, et *in vivo* en présence de protéines. En effet, Henderson et al. constatent avec l'AN69 que, plus la protéine considérée est grosse, plus la diminution du coefficient de tamisage *in vivo* est importante par rapport à la diminution du coefficient de tamisage avec une solution de Ringer (26).



**Figure 34 : Influence du milieu utilisé pour la détermination du sieving coefficient appliqué sur l'AN69.**

Il faut être attentif aux conditions dans lesquelles les mesures de détermination du coefficient de tamisage sont réalisées. Aucun référentiel n'existe, d'où la difficulté de comparer les coefficients de tamisage de deux membranes différentes. De plus, les sociétés fournissent peu de précisions sur leurs conditions de mesures, ce qui nuit à la comparaison des membranes.

### 3.4. Le cut-off

Le cut-off est étroitement lié à la taille des pores. Plus les pores sont larges et uniformes, plus le cut-off est important. Mais les pores doivent être suffisamment petits pour éviter l'élimination de l'albumine (19).

Cette définition est reprise par les sociétés hormis pour la société Hospal qui définit son cut-off comme le point de coupure totale. La société Fresenius utilise ce critère pour classer ses membranes basses et hautes perméabilité.

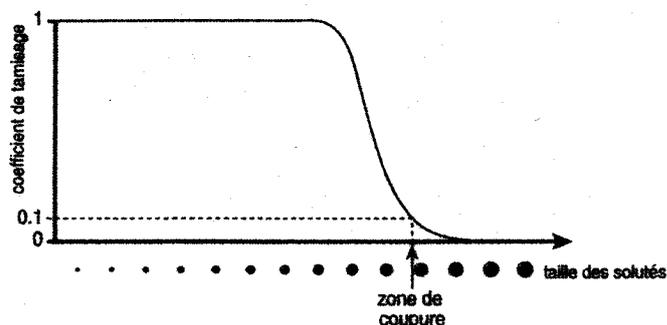


Figure 35 : Représentation schématique du cut-off (zone de coupure) (19)

D'après la base de données, la zone de coupure se situe entre 1 500 et 70 000 daltons suivant le type de membrane.

### 3.5. $K_0A$ , coefficient de transfert de masse

Le facteur  $K_0A$  d'une molécule représente le coefficient de transfert de masse par unité de surface et permet de caractériser l'efficacité d'un dialyseur et d'une membrane spécifique par rapport à leurs capacités d'épuration d'une molécule donnée.

Ce coefficient se calcule grâce à la formule suivante :

$$K_0A = Q_s \frac{Q_s}{1 - Q_s / Q_d} \times \ln \frac{1 - K / Q_d}{1 - K / Q_s}$$

$K_0A$  = coefficient de transfert de masse en ml/min/m<sup>2</sup>       $Q_s$  = débit sanguin en ml/min

$K$  = clairance en ml/min       $Q_d$  = débit du dialysat en ml/min

Ce facteur, à l'inverse des clairances, permet la comparaison directe des dialyseurs indépendamment des débits dialysat et sang. Le  $K_0A$  permet également des comparaisons indépendamment des surfaces utilisées. Ce coefficient est un concept nouveau créé par Ronco et est utilisé essentiellement pour l'urée ce qui explique que les sociétés n'ont pas tout renseigné (57).

### 3.6. Perte d'albumine en hémodialyse conventionnelle

Le but de la dialyse est d'obtenir une élimination des molécules jusqu'à 60 000 daltons sans perte d'albumine comme le fait le rein.

Le coefficient de tamisage fournit un ordre de grandeur de la perte en albumine. Le dosage d'albumine dans le dialysat est un meilleur critère pour quantifier la perte réelle au cours de la dialyse. Toujours est-il qu'aucune norme ne donne les seuils acceptables de la perte en albumine. De plus, il n'existe aucun référentiel décrivant la méthode de quantification de l'albumine, ce qui rend les comparaisons difficiles. Certaines sociétés (Gambro, Hemotech et Théradiol) donnent un taux en gramme par séance mais ne précisent pas le temps de celle-ci. Ces données ne sont pas comparables.

Il faut contrôler cette perte d'albumine surtout pour les membranes avec un cut-off proche ou supérieur à celui de l'albumine, c'est-à-dire proche de 60 000 daltons. Or, cela n'est pas systématiquement possible comme pour les dialyseurs BK F (société Meditor). Aucune donnée n'est renseignée sur les pertes protéiques pour un cut-off de 70 000.

Terki et al. analysent la perte d'albumine sur onze dialyseurs. Il quantifie cette fuite par un dosage réalisé directement sur le dialysat à l'aide d'un anti-sérum spécifique en immunoturbidimétrie (68). Il trouve de grandes différences entre les membranes, allant d'une perte de 1g pour le PEPA jusqu'à une perte de 8g pour l'acétate de cellulose lors d'une séance de 4 heures.

## **X. Classement d'un dialyseur dans une gamme de perméabilité**

### 1. Mise au point des termes

Pour qualifier les dialyseurs, les sociétés distributrices emploient indifféremment les termes de flux, perméabilité et efficacité. Or, chaque terme a sa propre signification.

- Flux : mesure de la capacité d'ultrafiltration du dialyseur. La classification en dialyseur bas et haut flux repose sur le coefficient d'ultrafiltration ( $K_{uf}$ ) (11).
- Perméabilité : mesure de la clairance des molécules de poids moléculaire moyen comme la  $\beta_2$ microglobuline. La classification en dialyseur basse et haute perméabilité repose sur la clairance à la  $\beta_2$ microglobuline (11).
- Efficacité : mesure de la clairance à l'urée. La classification en dialyseur basse et haute efficacité repose sur la valeur du  $K_{0A_{urée}}$  (57).

### 2. Critères de classification de perméabilité donnés dans la littérature

A ce jour, aucune définition précise des classes de perméabilité n'a été normalisée. Les critères de classification de la perméabilité des dialyseurs ne sont pas référencés et sont donc aléatoires. Les classifications retrouvées dans la littérature sont les suivantes.

Ronco propose une classification des dialyseurs basée sur leurs performances (57).

- dialyseurs à basse perméabilité ayant un coefficient d'ultrafiltration inférieur à 10ml/h/mm Hg et une épuration négligeable de molécules comme la  $\beta_2$ microglobuline.

- dialyseurs à moyenne perméabilité ayant un coefficient d'ultrafiltration compris entre 10 et 20ml/h/mm Hg et une épuration relative de molécules comme la  $\beta_2$ microglobuline.
- dialyseurs à haute perméabilité ayant un coefficient d'ultrafiltration supérieur à 10ml/h/mm Hg et une épuration des molécules comme la  $\beta_2$ microglobuline.

La norme 21 CFR 876.5820 de la Food and Drugs Administration (FDA) décrit l'hémodialyseur « conventionnel » comme un dispositif médical permettant le transfert d'eau et de soluté entre le sang et un dialysat au travers d'une membrane semi-perméable et ayant un coefficient d'ultrafiltration inférieur ou égal à 12ml/h/mm Hg. La FDA estime qu'un contrôleur d'ultrafiltration n'est pas indispensable (79).

La norme 21 CFR 876.5860 de la FDA décrit l'hémodialyseur à « haute perméabilité » comme un dialyseur permettant une perte plus importante de molécules de haut poids moléculaire et ayant un coefficient d'ultrafiltration supérieur à 12ml/h/mm Hg. L'utilisation d'un contrôleur d'ultrafiltration est indispensable (79).

Le projet de norme ISO/DIS 8637 n'aborde pas ce point. Aucune définition de la perméabilité n'est donnée, ni aucune classification des hémodialyseurs (77).

### 3. Critères de classification de perméabilité donnés par les sociétés lors de l'étude

Les sociétés classent les dialyseurs en gammes de perméabilité. Trois niveaux de perméabilité sont référencés : haute, moyenne et basse perméabilité.

#### *3.1. Basse perméabilité*

Trois sociétés (Bellco/Sorin, Fresenius et Gambro) commercialisent des membranes basse perméabilité. Treize dialyseurs basse perméabilité sont disponibles sur le marché français d'après cette étude.

Nom de la société	Nom de la gamme	Coefficient d'ultrafiltration ml/h/mm Hg	Clairance de la $\beta_2$ microglobuline <i>in vivo</i> ml/min	Coefficient de tamisage de $\beta_2$ microglobuline	Taille des pores en Å	Autres éléments : % de réduction de la $\beta_2$ microglobuline.
Bellco/Sorin	Rapido BLS 5	10 à 17	NR	0,2	3 à 7	
Gambro	Polyflux L	9,5 à 16	NR	0,1	30	16% +/- 5,9
Fresenius	HPS	4,3 à 11,1			10	
	FX bas flux	12 à 14			18	

**Tableau 9 : Membranes basse perméabilité et leurs caractéristiques de classification**

Les valeurs données par les trois sociétés pour le coefficient d'ultrafiltration sont dans un intervalle relativement proche. Le coefficient de tamisage de la  $\beta_2$  microglobuline est donné que par deux sociétés (Bellco/Sorin et Gambro) et est faible. La société Fresenius ne renseigne pas ce paramètre ni celui de la clairance *in vivo* à la  $\beta_2$  microglobuline, considérant que les membranes à basse perméabilité n'épurent pas la  $\beta_2$  microglobuline. Aucune société n'indique la clairance *in vivo* à la  $\beta_2$  microglobuline.

A partir des données fournies par les sociétés et synthétisées dans le tableau n°9, les membranes de basse perméabilité sont caractérisées par :

- ⇒ un coefficient d'ultrafiltration inférieur à 20,
- ⇒ un faible coefficient de tamisage de la  $\beta_2$  microglobuline,
- ⇒ une taille des pores inférieure à 30Å.

Les membranes basse perméabilité épurent que faiblement les molécules de poids moléculaire moyen.

### 3.2. Moyenne perméabilité

Trois sociétés (Bellco/Sorin, Hospal, Meditor) commercialisent des membranes de moyenne perméabilité. Douze dialyseurs moyenne perméabilité sont disponibles sur le marché français d'après cette étude.

Nom de la société	Nom de la gamme	Coefficient d'ultrafiltration ml/h/mm Hg	Clairance de la $\beta 2$ microglobuline <i>in vivo</i> ml/min	Coefficient de tamisage de $\beta 2$ microglobuline	Taille des pores en Å	Autres éléments : % de réduction de la $\beta 2$ microglobuline.
Bellco/Sorin	Rapido BLS7	55 à 72	NR	0,7	5 à 10	
Hospal	Arylane M	15,4 à 23	NR	NR	NR	15 à 20%
Meditor	B3 A	8,8 à 11	NR	Sans objet	25	33%

**Tableau 10 : Membranes moyenne perméabilité et leurs caractéristiques de classification**

L'écart entre les coefficients d'ultrafiltration est important. La clairance à la  $\beta 2$  microglobuline n'est renseignée pour aucune société. A partir des données fournies par les sociétés et synthétisées dans le tableau n°10, aucune conclusion ne peut être tirée quant à la caractérisation des membranes de moyenne perméabilité du fait de l'hétérogénéité des réponses.

### 3.3. Haute perméabilité

Nom de la société	Nom de la gamme	Coefficient d'ultrafiltration ml/h/mm Hg	Clairance de la $\beta 2$ microglobuline <i>in vivo</i> ml/min	Coefficient de tamisage de $\beta 2$ microglobuline	Taille des pores en Å	Autres éléments : % de réduction de la $\beta 2$ microglobuline.
Bellco/Sorin	Rapido BLS8	51 à 80	NR	0,7	50 à 100	
Hospal	Nephral ST / Crystal ST	33 à 65	NR	0,75	100 à 200	50 à 75 %
	Arylane H	58 à 88	NR	0,75	100 à 200	50 à 70 %
Meditor	BK-U	26 à 40	NR	Sans objet	60	55 à 75 %
	BK-F	16 à 26	NR	Sans objet	100	55 à 75 %
	BS-U	47 à 52	74	0,7 à 0,8	27	
Gambro	Polyflux S	53 à 83	50	0,63	60	
	Polyflux H	52 à 78	NR	0,7	60	
Fresenius	HFS	20 à 55	NR	0,65	30	
	FX haut flux	20 à 73	NR	0,8	33	
Hemotech	APS	36 à 60	170	0,8	80	
	Albrane	36 à 43	170	0,8	75	
Theradial	FLX	28 à 50	>20	0,88	100	
	FLY	41 à 63	NR	0,94	100	

**Tableau 11: Membranes haute perméabilité et leurs caractéristiques de classification**

Toutes les sociétés étudiées commercialisent des membranes de haute perméabilité. Soixante-neuf dialyseurs de haute perméabilité sont disponibles sur le marché français d'après cette étude.

La clairance de la  $\beta_2$  microglobuline *in vivo* n'est que très peu renseignée par les sociétés. La taille des pores est importante pour la plupart des membranes. Le coefficient de tamisage de la  $\beta_2$  microglobuline est important mais n'est pas applicable pour la membrane en PMMA (société Meditor). Les valeurs données du coefficient de tamisage de la  $\beta_2$  microglobuline pour les membranes AN69 (société Hospal) et PEPA (société Theradial) devraient être accompagnées des conditions opératoires.

A partir des données fournies par les sociétés et synthétisées dans le tableau n°11, les membranes de haute perméabilité sont caractérisées par :

- ⇒ un coefficient d'ultrafiltration supérieur à 20ml/h/mm Hg,
- ⇒ un coefficient de tamisage de la  $\beta_2$ microglobuline supérieur à 0,6,
- ⇒ un diamètre des pores supérieur à 30Å.

Les membranes haute perméabilité épurent les molécules de poids moléculaires moyen.

# Partie V : DISCUSSION

Le questionnaire porte sur trois types de critères :

- les critères techniques,
- les critères de performance,
- les critères de sécurité.

Néanmoins, ne seront développés dans cette partie que les critères sujets à controverse et ceux pour lesquels l'attention doit être portée lors du choix du dialyseur.

## I. les critères techniques

### 1. L'adjuvant

Certaines sociétés considèrent le PVP comme un polymère constitutif de la fibre. Les autres sociétés le considèrent comme simple adjuvant. Afin d'acquérir les propriétés diffusives, le polysulfone, hydrophobe, est rendu hydrophile par mélange avec du PVP. Dans la base de données établie pour cette thèse, le PVP a été classé parmi les adjuvants du polysulfone.

Le PVP est connu pour provoquer des chocs anaphylactiques, chocs biologiquement induits chez le chien par une augmentation de la concentration en histamine (72).

Des études de toxicité ont été réalisées pour la membrane PEPA de la société Théradiol par Hoshina (28). Chez le chien, l'injection du liquide de rinçage du dialyseur n'induit aucune augmentation de la concentration en histamine. Aucune trace de PVP n'est retrouvée au niveau de l'eau extraite du dialyseur après 4 heures à 70°C.

La société Meditor, pour la membrane en polysulfone de la gamme BSU, indique une élution du PVP non détectable de ses dialyseurs par rapport à d'autres polysulfones commercialisés, mais cette donnée n'est pas référencée.

Il n'existe aujourd'hui aucune étude toxicologique sur l'homme pour le PVP. Ainsi, le principe de précaution impose que l'exposition humaine au PVP doit être minimisée.

Comme il a été évoqué ci-dessus, l'adjuvant est une substance potentiellement toxique. Or, plus le pourcentage de cet adjuvant est important, plus le phénomène de relargage est important. Ainsi, le pourcentage du PVP résulte du compromis entre une

hydrophilie idoine et une sécurité d'emploi optimale. Il est important que le pourcentage de PVP au sein de la membrane soit bien spécifié par les sociétés distributrices.

## 2. La charge

La neutralité des membranes en polysulfone est un atout par rapport aux membranes de polarité négative. En effet, la charge négative des membranes induit une activation du facteur XII, responsable d'une hypercoagulabilité, plus marquée encore avec la membrane AN69. Par ailleurs, des réactions d'hypersensibilité sont observées avec les membranes anioniques lorsque les patients sont traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Comme pour l'hypercoagulabilité, ce phénomène d'hypersensibilité est plus marqué avec l'AN69 ; ceci a été confirmé par une enquête multicentrique menée sur 6 mois dans l'ouest de la France (63). La société Hospal, qui commercialise l'AN69, démontre que c'est le potentiel de surface, nommé potentiel zêta, qui est à l'origine de ces phénomènes. Les membranes négatives n'ont pas toutes le même potentiel zêta. Le potentiel de surface de l'AN69 est de  $-70\text{mV}$ , celui du PMMA est de  $-25\text{mV}$ , ce qui corrobore le fait que les patients traités par la membrane en PMMA sont moins sujets à ces phénomènes. Renaux et al. ont montré l'impact de ce potentiel zêta sur la concentration en kallikréine et la formation de bradykinines comme nous le montre le tableau n°27 (55).

Membrane	Zeta potential <i>mV</i>	Plasma kallikrein <i>U/liter</i>	BK generation <i>fmol/ml</i>
AN69	$-70 \pm 5$	$60 \pm 15$	32100 (26500–41200)
PANDX	$-60 \pm 4$	$80 \pm 20$	28983 (22600–36150)
PMMA	$-25 \pm 2$	$10 \pm 5$	130 (50–250)
CT	$-20 \pm 2$	$<5$	65 (25–100)
CUP	$-10 \pm 1$	$<5$	78 (25–150)
PS	$-5 \pm 1$	$<5$	62 (25–120)

**Figure 36 : Corrélation entre le potentiel zêta des membranes et le taux de formation en kallikréine et bradykinine**

### 3. L'épaisseur

La perméabilité aux solutés est proportionnelle au rapport entre le coefficient de diffusion et l'épaisseur de la membrane. La réduction de l'épaisseur entraîne une amélioration des clairances par minimisation de la résistance au transport des molécules. La différence de 5 $\mu$ m entre l'épaisseur de la F40S (40 $\mu$ m) et de la FX 40S (35 $\mu$ m) de la société Fresenius induit une augmentation des clairances. La clairance de l'urée passe de 165ml/min à 170ml/min, et, la clairance de la créatinine passe de 140ml/min à 144ml/min.

On ne connaît pas les techniques de détermination de l'épaisseur des membranes par les sociétés. Il faudrait savoir si la mesure est réalisée en milieu humide ou non. En milieu humide, il faut tenir compte du fait que la membrane gonfle à cause de son pouvoir hydrophile ce qui entraîne une diminution du diamètre interne des fibres pouvant atteindre 20% (50).

### 4. La surface

La surface de la membrane dépend du nombre de fibres de la membrane, de la longueur des fibres et du diamètre interne de la fibre. Aucune méthode officielle de détermination de la surface des membranes n'existe. Les conditions opératoires varient selon les sociétés, ce qui peut conduire à surestimer les surfaces d'échange.

En effet, certaines sociétés déterminent le diamètre de la fibre en milieu humide, d'autres en milieu sec. De même, pour déterminer la longueur de la fibre, certaines sociétés prennent en compte la distance totale entre les deux extrémités de la fibre, d'autres retranchent l'épaisseur de l'empotage à la distance totale entre les deux extrémités de la fibre, estimant, à juste titre, que l'empotage ne participe pas à l'épuration sanguine (57).

## **II. Les critères de performance**

### 1. Les problèmes liés aux conditions opératoires

En l'absence de référentiel normatif, les données fournies par les sociétés sur les clairances de leurs dialyseurs sont déterminées dans des conditions opératoires diverses, ce qui perturbe les comparaisons. Certaines sociétés n'indiquent pas le coefficient d'ultrafiltration, ce qui perturbe encore plus la comparaison des clairances.

Le fait d'imposer les conditions opératoires permet à notre base de données de comparer les performances des dialyseurs entre eux.

### 2. L'intérêt de la clairance aux phosphates

Une étude récente menée par Chauveau montre que les caractéristiques des dialyseurs n'influencent pas l'épuration des phosphates (13). Les phosphates sont surtout intracellulaires et leur épuration suit une cinétique biphasique. En début de dialyse, la décroissance est rapide et correspond à l'élimination des phosphates disponibles dans le compartiment extracellulaire (sanguin). Puis, pendant la dialyse, la décroissance stagne correspondant à l'équilibrage des phosphates entre les compartiments intra et extracellulaire. Quel que soit le dialyseur, la quantité de phosphates épurés lors d'une séance de 3 à 4 heures de dialyse équivaut à la quantité de phosphates disponibles. Pour obtenir une augmentation de l'épuration des phosphates, il faut augmenter le temps de dialyse.

### 3. L'intérêt de la connaissance des clairances d'autres molécules que celles de référence

De nouvelles toxines urémiques de poids moléculaires moyens ont été décrites depuis la théorie de la notion de toxicité urémique (56).

L'accumulation dans le sang des dialysés de peptides à caractères immunosuppresseurs (granulocyte inhibitory protein et degranulation inhibiting protein) inhibant le métabolisme des polynucléaires a été décrite. Leur accumulation affaiblit la réponse immunitaire des dialysés aux infections. Il est intéressant de connaître les

clairances de ces molécules d'un point de vue fondamental mais ces clairances sont d'un intérêt moindre en clinique (21).

Le diabète est très souvent concomitant avec la dialyse. L'hyperglycémie amène à une augmentation de protéines liées, appelées AGE, issues de la glycosylation non enzymatique des protéines. Ces AGE, de poids moléculaires 2 000 à 6 000 daltons, augmentent la perméabilité vasculaire, provoquent des altérations tissulaires et sont impliqués dans la pathogénèse de l'artériosclérose. Il paraît intéressant de connaître la cinétique d'épuration de ces AGE. Le comportement des membranes vis-à-vis des AGE est aujourd'hui étudié par plusieurs sociétés (12, 64, 71).

Le facteur D, de poids moléculaire 24 000 daltons, est une protéase qui est le facteur limitant de la voie alterne du complément, car il catalyse la formation du C3a. Ainsi, le facteur D contribue à long terme à une modification de la réponse immunitaire. Par ailleurs, il accélère l'athérosclérose. La clairance du facteur D est mentionnée par certaines sociétés comme les sociétés Gambro et Hospal. Cette molécule est représentative des molécules de poids moléculaire moyen et possède l'avantage d'être un marqueur de l'activation du complément.

#### 4. L'intérêt du coefficient de tamisage

Ce coefficient n'est pas représentatif des membranes adsorbantes. Les sociétés commercialisant des membranes adsorbantes parlent de pourcentage de réduction. En effet, une sous-estimation du coefficient de tamisage est possible s'il est déterminé au début de la séance de dialyse. Le pourcentage de réduction n'étant défini nulle part, les comparaisons entre dialyseurs sont difficiles.

#### 5. Controverse sur le coefficient de transfert de masse

Le coefficient de transfert de masse de l'urée ( $K_0A$ ) est la mesure de la capacité maximale d'épuration de l'urée par un dialyseur donné. Ce coefficient est considéré comme un paramètre indépendant et constant quelles que soient les conditions opératoires de sa mesure. Pourtant, plusieurs études prouvent que ce coefficient dépend des conditions opératoires (25, 40, 51). Ces études démontrent que ce coefficient est indépendant du flux

sanguin mais augmente avec le flux du dialysat Ainsi, la comparaison des dialyseurs, indépendamment des débits, au moyen de ce paramètre est remise en cause.

#### 6. Problématique des études cliniques fournies par les sociétés

Les études cliniques fournies par les sociétés pour valider leurs résultats sont, la plupart du temps, parcellaires. De plus, ces études portent sur un faible nombre de patients et sur des périodes de courte durée. Les études cliniques comparent leurs membranes synthétiques au cuprophane. Or, leur supériorité est acquise. Rares sont les études comparant les membranes synthétiques entre elles.

### **III. Les critères liés à la sécurité de la dialyse**

#### 1. Le mode de stérilisation

La membrane en polysulfone supporte les deux modes de stérilisation. La société Bellco/Sorin indique que le choix du mode de stérilisation (stérilisation gamma ou stérilisation à la vapeur) n'influence pas les clairances de ses dialyseur (*Cf: Annexe n°4*). Il faut néanmoins s'assurer que la société Bellco/Sorin détermine les clairances de ses dialyseurs sur le produit fini, c'est-à-dire après stérilisation.

Très peu d'études s'intéressent à l'impact des différentes méthodes de stérilisation sur les membranes. De plus, les études existantes comparent la stérilisation à l'oxyde d'éthylène et la stérilisation vapeur sur une membrane type polysulfone (59). Les conclusions sont les suivantes : pas de différence significative des clairances des molécules de faible poids (urée, créatinine, phosphate) et absence d'effet sur la biocompatibilité (leucopénie, production d'élastase, génération de C5a). Ward et al. montre pour Polyflux17 un coefficient de tamisage de la  $\beta_2$ microglobuline de 0,6 pour la stérilisation à l'oxyde d'éthylène et de 0,75 pour une stérilisation à la vapeur (74). Müller et al. montrent une supériorité de la stérilisation vapeur par rapport à l'oxyde d'éthylène sur la membrane polysulfone de Fresenius (49).

Il a été démontré que le mode de stérilisation peut modifier les performances des dialyseurs. Le mode de stérilisation influence la biocompatibilité car il peut provoquer des

risques d'hypersensibilité et de cytotoxicité. L'impact du mode de stérilisation est un critère de choix. La stérilisation vapeur lorsqu'elle est réalisable est à privilégier.

## 2. L'intérêt de la capacité à retenir les endotoxines

L'eau servant à la fabrication du dialysat provient de l'eau potable ayant subi un traitement. La garantie d'un dialysat exempt d'endotoxines est impossible. Les sociétés fournissent des études concernant la rétention d'endotoxines par les membranes. Il n'est pas possible à l'heure actuelle de comparer la rétention d'endotoxines par les dialyseurs car aucune standardisation n'existe ; la méthode et les conditions opératoires des essais varient d'une société à l'autre.

## **IV. Classement par gamme**

Au cours de ces trente dernières années, la notion de perméabilité s'est substituée à la notion de flux.

La classe de moyenne perméabilité peut être considérée comme un moyen commercial par les sociétés pour distribuer des dialyseurs de moindre coût avec des performances équivalentes ou légèrement inférieures.

Devant le faible nombre de réponses à l'item « clairance in vivo de la  $\beta_2$ microglobuline », il apparaît que ce critère ne nous permet pas la classification en gamme de perméabilité.

Cette étude permet une classification des perméabilités selon :

⇒ le coefficient d'ultrafiltration,

⇒ le coefficient de tamisage de la  $\beta_2$ microglobuline, pour les membranes non adsorbantes. Le taux de réduction plasmatique pourra se substituer à ce coefficient pour les membranes adsorbantes dès que celui-ci sera défini officiellement.

⇒ le transfert de masse de l'urée,

⇒ la taille des pores,

⇒ le cut-off,

⇒ l'absence ou non de passage d'albumine,

Critère de classification	Basse perméabilité	Haute perméabilité
le coefficient d'ultrafiltration	< 20 ml/h/mm Hg	≥ 20 ml/h/mm Hg
le coefficient de tamisage de la $\beta_2$ microglobuline (membrane non adsorbante)	< 0,5	≥ 0,5
le transfert de masse de l'urée	≤600 ml/min/m <sup>2</sup>	>600 ml/min/m <sup>2</sup>
la taille des pores	≤30 Å	>30 Å
le cut-off	≤20000 daltons	> 20000 daltons
Coefficient de tamisage de l'albumine	0	>0

**Tableau 12 : Proposition de classification des dialyseurs en haute ou basse perméabilité.**

## V.Synthèse

D'après l'étude réalisée sur les dialyseurs du marché français, quatre types de membranes existent avec des propriétés physico-chimiques différentes. La charge négative de la membrane PEPA et sa forte capacité à adsorber permettent de la séparer de la famille des polysulfones. La membrane PEPA est donc considérée comme un autre type de membrane que celui de la famille des polysulfones.

Type de membrane	les Polysulfones	AN69	PMMA	PEPA
Composition chimique ( polymère constitutif / adjuvant)	Famille des polysulfone + PVP	copolymère d'acrylonitrile et de méthallyl sulfonate de sodium + PEI	polyméthylmethacrylate	Famille des polysulfones +/- PVP
Caractère (hydrophile ou hydrophobe)	Hydrophile	Hydrophile	Hydrophobe	Hydrophobe / hydrophile
Charge	Neutre	Négative	Négative	Négative
Asymétrie / Symétrie	Asymétrique	Symétrique	Symétrique	Asymétrique
Aspect de la structure	Microporeuse avec peau interne	Hydrogel à structure dense	Microporeuse	NR
Caractère d'adsorption	Non adsorbante	Adsorbante	Adsorbante	Adsorbante
Mode de stérilisation	Stérilisable vapeur / gamma	Stérilisation gamma	Stérilisation gamma	Stérilisation gamma
Rétention endotoxines	Oui	Non	Oui	Oui
Gammes	Possibilité basse / haute perméabilité	Haute perméabilité uniquement	Haute perméabilité uniquement	Haute perméabilité uniquement

**Tableau 13 : Les différentes membranes et leurs caractéristiques disponibles sur le marché français d'après l'étude.**

# CONCLUSION

La création de la base de données a représenté un important travail. Elle reflète l'état actuel du marché. Cet outil est adaptable et peut être mis à jour suivant l'apparition ou le retrait de dialyseurs. Par ailleurs, elle permet de suivre l'évolution des caractéristiques de ces derniers.

Les laboratoires ont dû se plier rigoureusement au questionnaire pour pouvoir fournir des données comparables sur les clairances. Mais, pour d'autres items, la comparaison n'est pas encore possible parce que les données sont obtenues par des méthodes non codifiées. De plus, la classification en perméabilité par les sociétés est aléatoire et revêt un caractère commercial. Certaines sociétés revendiquent même une très haute perméabilité pour leur membrane, ce qui a peu de sens. Ceci est dû à l'absence de normes. Aussi, les partenaires de dialyse devraient intervenir pour harmoniser les essais justifiant les propriétés des dialyseurs, et établir les bases de la classification en perméabilité.

Le choix d'un dialyseur repose sur le choix d'une membrane, sur des critères de performance, des critères techniques et des critères de sécurité. Les nouveaux designs limitent les problèmes de coagulation, la membrane doit être stérilisée avec une technique qui n'altère pas ses propriétés et doit pouvoir retenir les endotoxines afin de pallier à la variation de la qualité du dialysat qui n'est pas toujours maîtrisée...

Aujourd'hui, cette base représente un outil irremplaçable pour orienter le choix d'un dialyseur. Cependant, il faut rappeler que le dialyseur fait l'objet d'une prescription au même titre qu'un médicament. A un patient donné correspond un dialyseur précis, un type de dialyse et une séance de dialyse. Le néphrologue se trouve confronté à faire son choix entre un dialyseur le plus polyvalent possible ou un dialyseur adapté à chaque type de patient. Mais, ce ne seront que les données cliniques consécutives à la dialyse qui pourront dire si le dialyseur est adapté au patient. Ces données cliniques post dialyse sont la résultante des performances du dialyseur, mais font aussi intervenir la notion de biocompatibilité. Cette biocompatibilité sera encore mieux abordée qu'en connaissance des caractéristiques techniques des dialyseurs.

Le choix d'un dialyseur doit être le fruit d'une réflexion où le néphrologue doit tenir une place prépondérante.

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma de la dialyse péritonéale	11
Figure 2 : Représentation schématique de l'hémodialyse	13
Figure 3 : Schéma de l'hémodialyse	16
Figure 4 : Schéma de l'hémofiltration	17
Figure 5 : Schéma de l'hémodiafiltration	18
Figure 6 : Schéma d'un dialyseur à fibres creuses	24
Figure 7 : Fabrication par filage par dissolution d'une fibre creuse	24
Figure 8 : Fabrication par filage à chaud d'une fibre creuse	24
Figure 9 : Représentation de l'évolution des membranes selon Klinkman	26
Figure 10 : répartition du marché français des hémodialyseurs en 2002 en fonction de la nature de la membrane	27
Figure 11 : Formule chimique du PVP	40
Figure 12 : Formule chimique du PEI	40
Figure 13 : Mécanisme des réactions anaphylactiques induites par les membranes chargées négativement chez les patients traités par IEC influence de la taille et densité des pores sur le flux et la perméabilité	44
Figure 14 : Représentation de l'intérieur d'une fibre creuse	45
Figure 15 : Influence de la taille et de la densité des pores sur le flux et la perméabilité	46
Figure 16 : Géométrie externe d'un dialyseur à fibres creuses	47
Figure 17 : Tete de sang laquée (hémodialyseur hospal)	48
Figure 18 : Tete de sang non laquée (hémodialyseur Hospal)	48
Figure 19 : Aggrandissement d'une tête de sang laquée	48
Figure 20 : Aggrandissement d'une tete de sang non laquée	48
Figure 21 : Coupe de la surface de contact sang / polyuréthane (hémodialyseur Gambro)	49
Figure 22 : Capot en forme d'hélice et entrée latérale du sang (hémodialyseur Fresenius)	50
Figure 23 : Géométrie améliorée des têtes sang (hémodialyseur Gambro)	51
Figure 24 : Multifilaments espaceurs insérés entre les fibres capillaires (hémodialyseur Bellco/Sorin)	52
Figure 25 : Pénétration radiale du dialysat autour du faisceau de fibres (hémodialyseur Fresenius)	52
Figure 26 : Mouvements ondulatoires du sang à l'intérieur des capillaire	53

Figure 27 : Fibres ondulées	53
Figure 28 : Stérilisation vapeur fluente appliquée à la membrane polysulfone Fresenius	57
Figure 29 : Courbe de tamisage déplacé vers la gauche par adsorption des protéines	64
Figure 30 : Montage réalisé par Kandus et al. pour réaliser l'expérience	65
Figure 31 : Résultats graphique de l'expérience	65
Figure 32 : Adsorption du facteur D radiomarké sur la membrane AN69	65
Figure 33 : Hypothèse sur la pathogénèse de l'amylose associée	70
Figure 34 : Influence du milieu utilisé pour la détermination du sieving coefficient appliqué à l'AN69	72
Figure 35 : Représentation schématique du cut-off (zone de coupure)	73
Figure 36 : Corrélation entre le potentiel zêta des membranes et le taux de formation en kallikréine et bradykinine	81

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Sociétés distributrices et fabricants de membranes synthétiques ayant répondu et caractéristiques de leurs gammes.....	37
Tableau 2 : Nature et composition chimique des polymères et adjuvants des membranes des sociétés ayant répondu. ....	41
Tableau 3 : Géométrie externe des dialyseurs des sociétés (coque, empotage, ....) et éléments favorisant la circulation du sang et du dialysat .....	54
Tableau 4 : Les membranes, leurs modes de stérilisation et leurs modalités de remplissage. ....	57
Tableau 5 : Rétention d'endotoxines par les dialyseurs et leur utilisation en tant qu'ultrafiltre en fonction de leur structure interne.....	58
Tableau 6 : Substances bactériennes provenant de la lyse des bactéries Gram négatif .....	59
Tableau 7 : Substances bactériennes pyrogènes et leurs sensibilités de détection suivant le test utilisé (4) .....	60
Tableau 8 : Les membranes : leur structure interne, leur charge, leur capacité d'adsorption .....	63
Tableau 9 : Membranes basse perméabilité et leurs caractéristiques de classification .....	77
Tableau 10 : Membranes moyenne perméabilité et leurs caractéristiques de classification	78
Tableau 11: Membranes haute perméabilité et leurs caractéristiques de classification .....	78
Tableau 12 : Proposition de classification des dialyseurs en haute ou basse perméabilité.	87
Tableau 13 : Les différentes membranes et leurs caractéristiques disponibles sur le marché français d'après l'étude.....	87

# ANNEXES

## Annexe n°1 : Le questionnaire et ses annexes

*FICHE n°1 : Liste des gammes de membranes synthétiques commercialisées*

<b>LABORATOIRE :</b>
----------------------

### LISTE DES GAMMES DE MEMBRANES SYNTHETIQUES COMMERCIALISEES

<b>GAMME DE LA MEMBRANE :</b>
-------------------------------

	NOM DE LA GAMME	REFERENCES PRODUIT
<b>BASSE PERMEABILITE</b>		
<b>MOYENNE PERMEABILITE</b>		
<b>HAUTE PERMEABILITE</b>		

<b>GAMME DE LA MEMBRANE :</b>
-------------------------------

	NOM DE LA GAMME	REFERENCES PRODUIT
<b>BASSE PERMEABILITE</b>		
<b>MOYENNE PERMEABILITE</b>		
<b>HAUTE PERMEABILITE</b>		

<b>GAMME DE LA MEMBRANE :</b>
-------------------------------

	NOM DE LA GAMME	REFERENCES PRODUIT
<b>BASSE PERMEABILITE</b>		
<b>MOYENNE PERMEABILITE</b>		
<b>HAUTE PERMEABILITE</b>		

<b>GAMME DE LA MEMBRANE :</b>
-------------------------------

	NOM DE LA GAMME	REFERENCES PRODUIT
<b>BASSE PERMEABILITE</b>		
<b>MOYENNE PERMEABILITE</b>		
<b>HAUTE PERMEABILITE</b>		

Fiche n°2 = Perméabilité et critères de perméabilité des membranes par gamme

**PAR GAMME**

<b>NOM DE LA GAMME GENERALE</b>		
<b>LABORATOIRE</b>		
<b>FABRICANT</b>	FIBRE	
	DIALYSEURS	

GAMME DE PERMEABILITE	BASSE PERMEABILITE	NOM DE LA GAMME	
		DATE DE MISE SUR LE MARCHE	
	MOYENNE PERMEABILITE	NOM DE LA GAMME	
		DATE DE MISE SUR LE MARCHE	
	HAUTE PERMEABILITE	NOM DE LA GAMME	
		DATE DE MISE SUR LE MARCHE	

JUSTIFIER LE(S) ELEMENT(S) DE REFERENCE PERMETTANT VOTRE CLASSEMENT DANS LA GAMME DE PERMEABILITE	VALEURS DES ELEMENTS DE REFERENCE POUR LA BASSE PERMEABILITE	UF		
		CLAIRANCE de la B2 microglobuline <i>in vivo</i>		
		COEFFICIENT DE TAMISAGE de la B2 microglobuline		
		TAILLE DES PORES		
		AUTRE ELEMENT	Nom	
			Valeur	
	VALEUR DES ELEMENTS DE REFERENCE POUR LA MOYENNE PERMEABILITE	UF		
		CLAIRANCE de la B2 microglobuline <i>in vivo</i>		
		Coefficient de tamisage de la B2 microglobuline		
		TAILLE DES PORES		
		AUTRE ELEMENT	Nom	
			Valeur	
	VALEURS DES ELEMENTS DE REFERENCE POUR LA HAUTE PERMEABILITE	UF		
		CLAIRANCE de la B2 microglobuline <i>in vivo</i>		
		COEFFICIENT DE TAMISAGE de la B2 microglobuline		
		TAILLE DES PORES		
		AUTRE ELEMENT	Nom	
			Valeur	

Liste n°3 = *Eléments proposés à chaque gamme de perméabilité*

**PAR GAMME DE PERMEABILITE**

LABORATOIRE

NOM DE LA GAMME DE PERMEABILITE

TYPE DE PERMEABILITE

NATURE DE LA FIBRE

NOM DE LA

FIBRE


STRUCTURE CHIMIQUE DE LA FIBRE	NOM DU OU DES POLYMERES COMPOSANT LA FIBRE		
	FORMULE CHIMIQUE DE CHAQUE POLYMERE		REPONDRE SUR POWERPOINT ET NOMMER LA DIAPO "Formule chimique de chaque polymère"
	REPARTITION DE CHAQUE POLYMERE EN %		
	POSITION DES DIFFERENTS POLYMERES		REPONDRE SUR POWERPOINT ET NOMMER LA DIAPO "Position des différents polymères"
	NOM DE L'ADJUVANT (ex : PVP, ...)		
	FORMULE CHIMIQUE DE L'ADJUVANT		REPONDRE SUR POWERPOINT ET NOMMER LA DIAPO "Formule chimique de l'adjuvant"
	% de L'ADJUVANT		
	POSITION DE L'ADJUVANT : Dans l'épaisseur de la fibre ou côté sang en surface		
	POSITIONNEMENT DE TOUS LES COMPOSANTS		REPONDRE SUR POWERPOINT ET NOMMER LA DIAPO "Positionnement de tous les composants"
STRUCTURE INTERNE DE LA FIBRE	SYMETRIQUE OU ASYMETRIQUE		
	SI ASYMETRIQUE	NOMBRE DE COUCHES	
		DESCRIPTION DE CHAQUE COUCHE	
		SCHEMA OU PHOTO DE LA FIBRE	REPONDRE SUR POWERPOINT ET NOMMER LA DIAPO "Photo (ou schéma) de la structure interne asymétrique de la fibre"
	INTERET DE CHAQUE COUCHE	INSCRIRE LA REPONSE DANS WORD	
CHARGE DE LA FIBRE	COTE SANG		
GEOMETRIE DE LA FIBRE	EPAISSEUR		
	DIAMETRE INTERNE		
	TAILLE DES PORES EN ANGSTROM COTE SANG		
	DENSITE DES PORES		
	HOMOGENEITE	% DES PORES A LA TAILLE DEFINIE	
ECART TYPE DE LA DIMENSION DES PORES			
ELEMENTS FAVORISANT LA CIRCULATION DU DIALYSAT	Fibres ondulées / Présence de filaments / Autre		

EPURATION PAR ADSORPTION	OUI / NON			
	SI OUI COTATION : faible = 1, moyenne = 2, forte = 3			
RETENTION D'ENDOTOXINES	OUI/NON			
	SI OUI NIVEAU DE RETENTION : réduction logarythmique			
	BIBLIOGRAPHIE			
	SI OUI utilisation de la fibre pour commercialisation d'ultrafiltre : oui/non			
ENVIRONNEMENT DE LA FIBRE	COMPOSITION DE LA COQUE			
	MATERIEL D'EMPOTAGE			
	MODE FIXATION DU CAPOT	AVEC OU SANS JOINT DE SILICONE		
		VISSE, COLLE OU SOUDE		
		SI COLLE TYPE DE COLLE		
	ELEMENTS FAVORISANT LA CIRCULATION DU SANG	TYPE D'ARRIVEE DES EMBOUTS SANG		
		AUTRES		
	PRESENCE DE BOUCHON SUR EMBOUT	COTE SANG	oui/non	
COTE DIALYSAT		oui/non		
MODE DE STERILISATION	ETO / AUTOCLAVAGE / VAPEUR CIRCULANTE / IRRADIATION BETA / IRRADIATION GAMMA			
AGENT DE REMPLISSAGE	Avec OU sans			
	SI AVEC, LEQUEL			
	RECHERCHE DE CYTOTOXICITE	OUI / NON		
		BIBLIOGRAPHIE		
CONDITIONS DE RINCAGE DU DIALYSEUR	VOLUME MINIMUM NECESSAIRE			
	APPLICATION D'UNE UF ?	OUI / NON		
TEMPERATURE DE CONSERVATION DU DIALYSEUR				

Fiche n°4 = Informations sur chaque dialyseur par gamme de perméabilité

**PAR TYPE DE DIALYSEUR DE LA GAMME DE PERMEABILITE**

LABORATOIRE	
NOM DE LA GAMME GENERALE	
NOM DE LA GAMME DE PERMEABILITE	
NOM DU DIALYSEUR	
NOM DE LA FIBRE	

REFERENCE	
TYPE DE PERMEABILITE	
SURFACE	
COEFFICIENT D'ULTRAFILTRATION EN mL/h x 100 mm Hg	
LONGUEUR DE LA FIBRE	
NOMBRE DE FIBRES	
VOLUME D'AMORCAGE	

PERFORMANCES	CLAIRANCES	AVEC LES CONDITIONS D'EVALUATION SUIVANTES	UF = 0	-
			HEMAOCRITE 32%	-
		PROTIDES 60 g/L	-	
		TEMPERATURE 37°C	-	
	DS à 200mL/mn		UREE	
			CREATININE	
			PHOSPHATE	
			VITAMINE B12	
			B2 MICRO-GLOBULINE	
			INULINE	
			MYOGLOBINE	
	DS à 300mL/mn		UREE	
			CREATININE	
			PHOSPHATE	
			VITAMINE B12	
			B2 MICRO-GLOBULINE	
			INULINE	
			MYOGLOBINE	
		<b>Si non réponse aux conditions d'évaluation ci-dessus, répondez ci-dessous :</b>		
	AUTRES CONDITIONS D'EVALUATION		DS EN mL/mn	
			UF	
			HEMAOCRITE	
			PROTIDES	
	RESULTATS DANS VOS CONDITIONS D'EVALUATION PARTICULIERES		TEMPERATURE	
			UREE	
			CREATININE	
			PHOSPHATE	
			VITAMINE B12	
			B2 MICRO-GLOBULINE	
		INULINE		
		MYOGLOBINE		

	<b>KoA</b>	UREE		
		CREATININE		
		PHOSPHATES		
		VITAMINE B12		
	CUT-OFF : POINT DE COUPURE EN DALTONS			
COEFFICIENT DE TAMISAGE DE LA B2 MICROGLOBULINE				
<b>PERFORMANCES</b>	COEFFICIENT DE TAMISAGE DE L'ALBUMINE			
	UTILISATION DU DIALYSEUR EN HDF		OUI/NON	
	ANALYSE DE LA PERTE PROTEIQUE SI HDF	SI HDF CONDITIONS OPERATOIRES EN BAS DEBIT (volume de reinjection < 15l)	BIBLIOGRAPHIE	
			DUREE DE DIALYSE	
			DEBIT DE REINJECTION	
			DEBIT DIALYSAT	
			DEBIT SANG	
			PERTE PROTEIQUE TOTALE (g/L)	
	ANALYSE DE LA PERTE PROTEIQUE SI HDF	SI HDF CONDITIONS OPERATOIRES EN HAUT DEBIT (volume de reinjection > 15l)	BIBLIOGRAPHIE	
			DUREE DE DIALYSE	
			DEBIT DE REINJECTION	
			DEBIT DIALYSAT	
			DEBIT SANG	
			PERTE PROTEIQUE TOTALE (g/L)	

*Fichier bibliographie par gamme*

**LABORATOIRE**

--

Thème :	
Votre référence notée dans la cellule :	
Bibliographie :	

Thème :	
Votre référence notée dans la cellule :	
Bibliographie :	

Thème :	
Votre référence notée dans la cellule :	
Bibliographie :	

Thème :	
Votre référence notée dans la cellule :	
Bibliographie :	

Thème :	
Votre référence notée dans la cellule :	
Bibliographie :	

**ECHO :**  
**ETUDE COMPARATIVE**  
**MEMBRANES SYNTHETIQUES**

**LIVRET DU LABORATOIRE**

**RESPONSABLE :** NOM :  
TELEPHONE :  
PORTABLE :  
E-mail :  
ADRESSE :

NOM  
TEL  
PORTABLE  
E-MAIL

**PARTICIPANTS**

## **I LISTE DES GAMMES DE MEMBRANES SYNTHETIQUES COMMERCIALISEES**

*Commentaires par gamme :*

### **II PAR GAMME**

#### **A. COMMENTAIRE SUR FABRICANT ET DISTRIBUTEUR**

- 1) Nom du fabricant
- 2) Pays de production de la fibre
- 3) Commentaires

#### **B. COMMENTAIRE PAR GAMME DE PERMEABILITE SUR LE CRITERE DATE DE MISE SUR LE MARCHE ET LES PROJETS D'EVOLUTION**

#### **C. COMMENTAIRES SUR LES VALEURS DES ELEMENTS DE REFERENCE PERMETTANT VOTRE CLASSEMENT DANS LA GAMME DE PERMEABILITE**

Le but de ce commentaire est d'essayer de définir des critères objectifs permettant de classer un dialyseur dans une gamme de perméabilité.

### **III PAR GAMME DE PERMEABILITE**

*Commentaires par thème à propos de votre produit et son intérêt vis à vis de la concurrence pour tous les critères cités.*

## **D. NATURE ET NOM DE LA FIBRE**

## **E. STRUCTURE CHIMIQUE DE LA FIBRE**

- 1) Le nom du ou des polymères composant la fibre
- 2) La formule chimique de chaque polymère
- 3) La répartition de chaque polymère en %
- 4) La position des différents polymères
- 5) Le nom de l'adjuvant et sa formule chimique
- 6) Le pourcentage de l'adjuvant
- 7) La position de l'adjuvant
- 8) Le positionnement de tous les composants

## **F. LA STRUCTURE INTERNE DE LA FIBRE**

- 1) Symétrie / asymétrie des membranes
- 2) Caractérisation des membranes asymétriques

*Nombre de couches*

*Description de chaque couche*

*Intérêt de chaque couche +++*

## **G. LA CHARGE ELECTRIQUE DE LA FIBRE COTE SANG**

- 1) Intérêt de la charge électrique +++

## **H. LA GEOMETRIE DE LA FIBRE**

- 1) L'épaisseur de la fibre
- 2) Le diamètre interne de la fibre

*Intérêt du diamètre interne +++*

3) La taille des pores en Angström

*Intérêt de la taille des pores +++*

4) La densité des pores

5) L'homogénéité du diamètre des pores

*Intérêt pourcentage des pores à la taille définie +++*

*Intérêt de l'écart-type à la moyenne de la dimension des pores +++*

## **I. LES ELEMENTS FAVORISANT LA CIRCULATION DU DIALYSAT**

### **J. L'EPURATION PAR ADSORPTION**

1) Définition de l'adsorption +++

2) Commentaire

### **K. RETENTION D'ENDOTOXINES**

### **L. ENVIRONNEMENT DE LA FIBRE**

1) La composition de la coque

2) Le matériel d'empotage

3) Le mode de fixation du capot

4) Les éléments favorisant la circulation du sang

5) La présence de bouchon sur les embouts

### **M. LE MODE DE STERILISATION**

1) Intérêt de votre mode de stérilisation +++

2) Désavantages des autres modes de stérilisation

### **N. AGENT DE REMPLISSAGE ET RINCAGE DU DIALYSEUR**

1) L'agent de remplissage

*Pourquoi un agent de remplissage ?*

*Etudes de cytotoxicité*

2) Les conditions de rinçage du dialyseur

## **O. TEMPERATURE DE CONSERVATION DU DIALYSEUR**

### **IV PAR TYPE DE DIALYSEUR DE LA GAMME DE PERMEABILITE**

#### **A. LA SURFACE**

#### **B. LE COEFFICIENT D'ULTRAFILTRATION**

1) Définition +++

#### **C. LA LONGUEUR DE LA FIBRE**

#### **D. LE NOMBRE DE FIBRE**

#### **E. LE VOLUME D'AMORCAGE**

#### **F. LES PERFORMANCES**

1) Les clairances

*Définition de la clairance +++*

*Commentaire*

2) Le KoA

*Définition du KoA +++*

*Commentaire*

3) Le cut-off ou point de coupure

*Définition du point de coupure +++*

*Commentaire*

4) Le coefficient de tamisage de la B2 microglobuline

*Définition du coefficient de tamisage +++*

*Commentaire*

## **G. PERTE PROTEIQUE DU DIALYSEUR**

1) Quels critères

2) Commentaires

## **COMMENTAIRE GENERAL SUR LE DOSSIER**

## **ANNEXE n°2 : Liste des sociétés sollicitées pour l'étude.**

- Société BELLCO/SORIN
- Société BAXTER
- Société BIOCORP
- Société FRESENIUS
- Société GAMBRO
- Société HEMODIA
- Société HEMOTECH
- Société HOSPAL
- Société MEDICOLOGO
- Société MEDITOR
- Société NEPHROTEK
- Société THERADIAL

## **ANNEXE n°3 : Courrier explicatif et guide de remplissage**

*Courrier explicatif*

**BUT DE CE TRAVAIL :**  
**COMPARAISON DIALYSEURS MEMBRANES SYNTHETIQUES**

A l'heure actuelle de nombreux laboratoires présentent des membranes synthétiques dont certaines sont identiques.

Etant donné le nombre de dialyseurs, et la différence d'approche des laboratoires pour interpréter la capacité d'épuration et les qualités du produit, et l'absence d'éléments comparatifs normés, il nous est apparu indispensable de créer une base de référence qui puisse nous permettre à terme une analyse des différents produits disponibles sur le marché.

Cette approche est de type pharmaceutique. Les critères demandés sont aussi bien techniques que médicaux et nous vous demandons de participer à ce travail en remplissant les documents ci-joint.

Il s'agit d'un dossier informatique qui sera à remplir et à remettre par E-mail à l'adresse suivante : [ballard@echo-sante.com](mailto:ballard@echo-sante.com) pour le lundi **09/09/02**.

Nous vous remercions par avance de l'attention que vous porterez à ce questionnaire, et ce d'autant que l'exactitude de vos réponses sur la qualité de vos produits conditionnera éventuellement nos choix futurs.

Bénédicte ALLARD  
Pharmacien de l'ECHO

## *Guide de remplissage*

Vous êtes aujourd'hui en possession du **dossier « ECHO Etude comparative Membranes synthétiques »**.

Celui -ci comprend :

- Un guide de remplissage
- Un dossier Excel, constitué de 4 fichiers intitulés :
  - o 1- Liste des gammes
  - o 2- Par gamme
  - o 3- Par gamme de perméabilité
  - o 4- Par dialyseur
- Un fichier Word « Livret *Laboratoire* »
- Un fichier Power Point que vous devrez créer.

Nous vous conseillons d'imprimer les documents afin de mieux les visualiser avant de remplir pas à pas les différents documents.

### **I le dossier excel**

Le dossier Excel comprend 4 fichiers qui seront à remplir dans l'ordre suivant :

- 1- Liste des gammes
- 2- Par gamme
- 3- Par gamme de perméabilité
- 4- Par dialyseur

Les titres des cellules Excel sont bloqués, seules les cellules auxquelles vous avez accès sont à compléter.

La place laissée pour chaque réponse a été volontairement réduite. Il s'agira donc de répondre par mot clef, chiffres dont l'unité est précisée ou par oui/non dans la colonne E.

Chaque feuille Excel est paramétrée pour pouvoir être facilement imprimée sur un format portrait A4

#### Le fichier « Liste des gammes »

Il s'agit d'avoir une vision globale des différentes gammes de chaque laboratoire.

Ce fichier reprend la liste des gammes de membranes synthétiques commercialisées.

Vous pourrez y inscrire :

- le nom de votre laboratoire
- le nom de vos différentes gammes de membrane
- puis par perméabilité le nom de la gamme et la référence produit.

#### Le fichier « Par gamme »

Il s'agit de connaître vos gammes de perméabilité et les justifications de votre classement ainsi que votre évolution pour le futur.

Le fichier « Par gamme » comprend deux feuilles Excel. Si vous possédez plus de deux gammes, vous pouvez dupliquer les feuilles Excel qui se nommeront « Par gamme », « Par gamme (2) », etc... Il en sera de même pour les fichiers « Par gamme de perméabilité » et « Par dialyseurs ».

Certaines informations apparaissant en titre sur chaque feuille A4, seront à saisir plusieurs fois. Il est important d'y penser car ses informations nous permettent d'identifier rapidement votre produit.

La dernière feuille de ce fichier est intitulée « Bibliographie par gamme ». C'est sur cette feuille que vous pourrez saisir la bibliographie. Il est important de numéroter chacune des cellules réponses faisant référence à une bibliographie.

#### Le fichier « Par gamme de perméabilité »

Il s'agit de connaître les caractéristiques du dialyseur sans tenir compte de sa surface.

Il fonctionne sur le même principe.

N'hésitez pas à dupliquer les feuilles si besoin.

N'oubliez pas de numéroter les cellules faisant référence à de la bibliographie, avant de la saisir sur la dernière feuille de votre classeur Excel.

#### Le fichier « Par dialyseur »

Il s'agit de connaître les performances des dialyseurs.

Il fonctionne sur le même principe.:

## **II LE fichier Word « Livret LABORATOIRE »**

Il a été créé afin de recueillir chacun de vos commentaires et chacune de vos explications supplémentaires

Il vous permet :

- de **commenter** chacun des critères abordés dans Excel
- de donner des **définitions précises** de certains paramètres
- de préciser l'**intérêt de tel ou tel paramètre** pour votre produit et en comparaison des autres produits
- d'ajouter des **références bibliographiques**
- et enfin de **donner votre avis** sur ce travail.

Nous pensons qu'il est raisonnable de ne pas dépasser quinze à vingt lignes de

commentaires par critère, et ce afin de mieux mettre en valeur la pertinence de votre propos.

## **III LE FICHER POWERPOINT**

C'est à vous de le créer. Les cellules Excel concernées y font référence.

Vous pourrez y faire figurer :

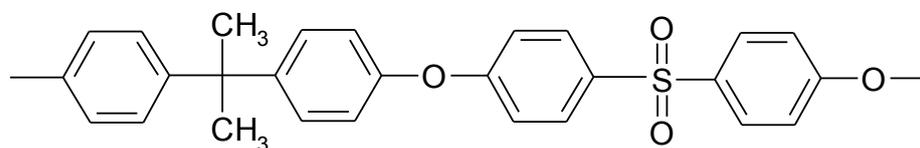
- la formule chimique de chaque polymère
- la position des différents polymères
- la formule chimique de l'adjuvant
- le schéma ou la photo de la fibre
- et d'autres photos ou images si vous le souhaitez

Chaque diapositive reprendra le nom de la cellule Excel correspondante.

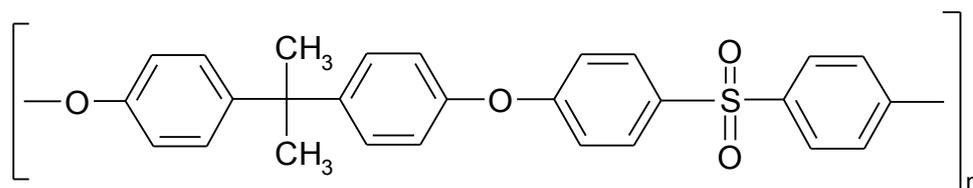
Nous vous remercions de participer à cette étude et espérons que celle-ci permettra à chacun d'entre nous d'avancer dans la connaissance des différents dialyseurs.

## **ANNEXE n°4 : Base de données**

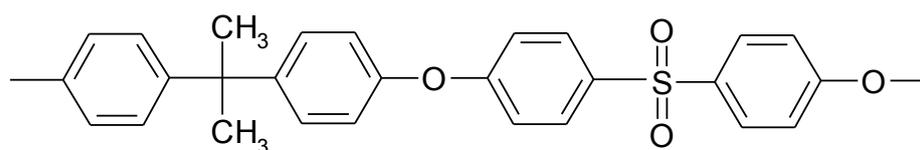
## ANNEXE n°5 : Comparaison des formules chimiques fournies par les sociétés



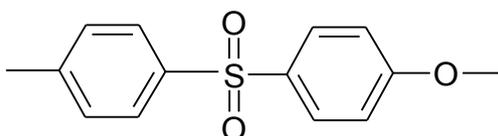
Polysulfone Frésenius



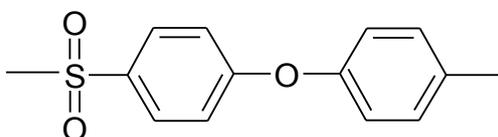
Polysulfone Hemotech



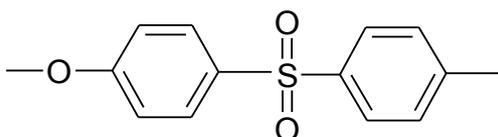
Polysulfone Meditor



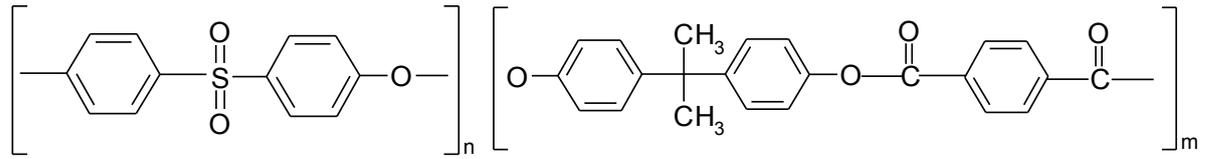
Polyarylethersulfone Gambro



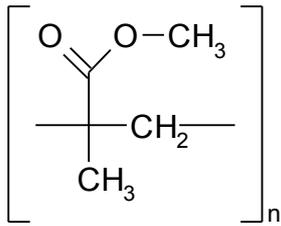
Polyaryethersulfone Hospal



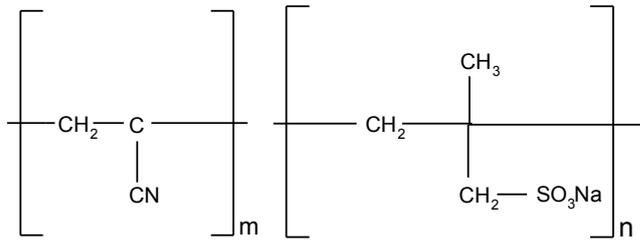
Polyethersulfone Bellco/Sorin



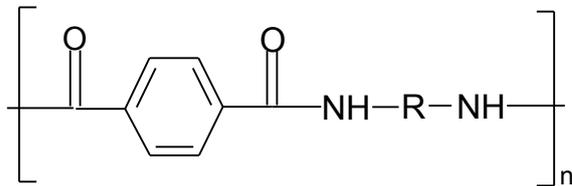
polyarylate –polyethersulfone Théradiol



Polyméthylèneméthacrylate (PMMA) Méditor

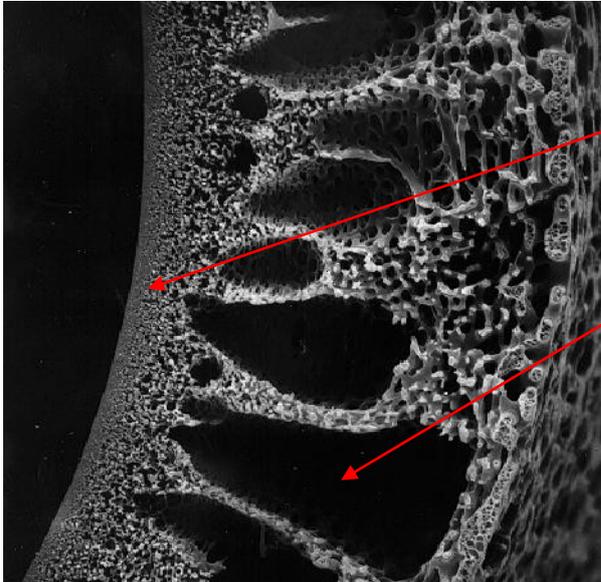


Copolymère d'acrylonitrile et de méthallyl sulfonate de sodium (AN69) Hospal



Polyamide Gambro

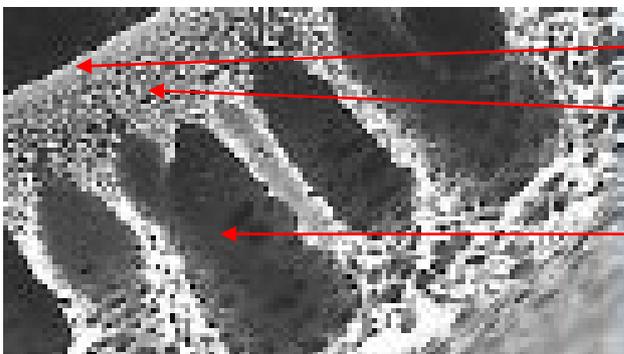
## Annexe n°6 : Comparaison des structures des membranes en microscopie électronique



Première couche = peau interne

Deux et troisième couche à structure alvéolaire et densité plus relâchée = couches de soutien

membrane polysulfone Hospital

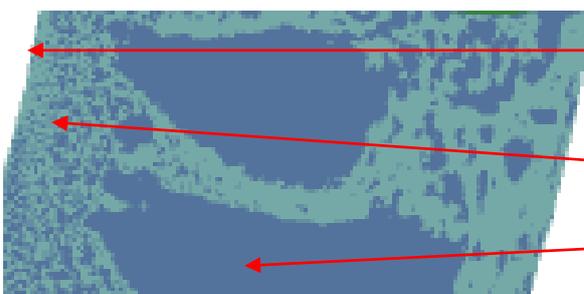


Première couche = peau 1  $\mu\text{m}$

Deuxième couche = structure en éponge 5  $\mu\text{m}$

Troisième couche = structure en canaux 45  $\mu\text{m}$

membrane polysulfone Gambro

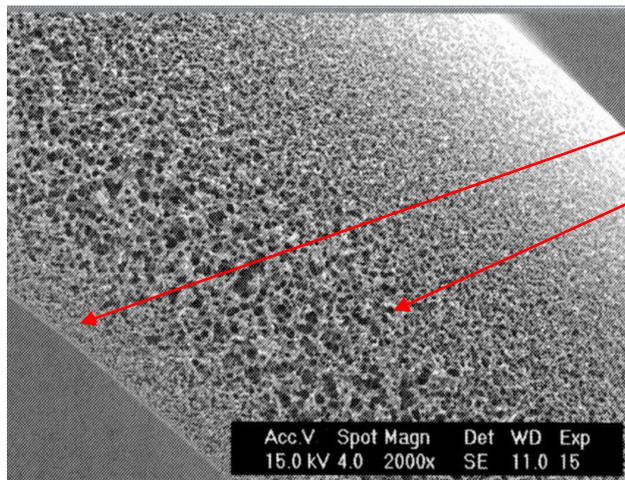


Première couche = peau interne

Deuxième couche = structure spongieuse

Troisième couche = structure en vacuoles

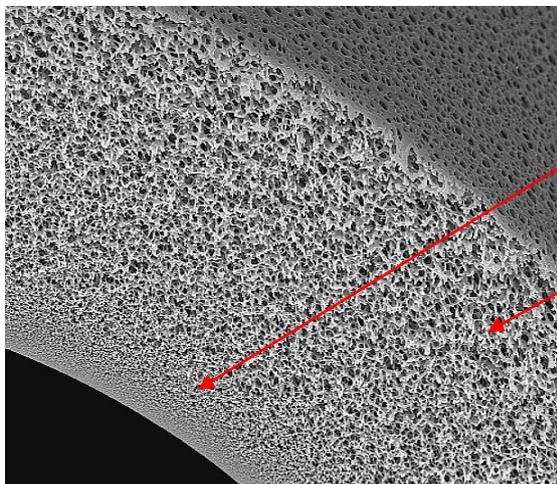
membrane polysulfone Hemotech



couche d'échange = 2 $\mu$ m

couches de soutien (28  $\mu$ m) = Structure en mousse

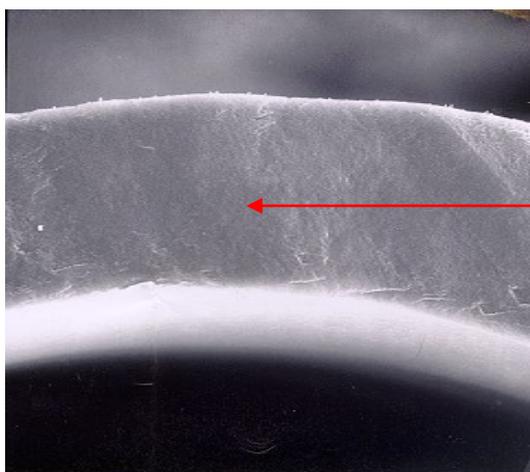
**membrane polysulfone Bellco/ Sorin**



Première couche 1 $\mu$ m

Deuxième couche = structure en éponge 34 à 39 $\mu$ m

**membrane polysulfone Fresenius**



Membrane en hydrogel symétrique

**membrane AN69 Hospal**

Les sociétés Méditor et Théradiol n'ont pas fourni les photos de leurs membranes en microscopie électronique.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. 2002. Paris.
2. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Evaluation de l'hémodilution et l'hémodiafiltration avec production en ligne du liquide de substitution. 2001. Paris.
3. Association Française des Infirmières de Dialyse, Transplantation et Néphrologie. L'infirmière en néphrologie. Clinique pratique et évaluation de la qualité des soins. Masson.1998. Paris.
4. Berland Y, Dialysat et biocompatibilité en hémodialyse. Néphrologie. 1998 ; 19 (6) : 329-334.
5. Bommer J, Becker KP, Urbaschek. Potentiel transfer of endotoxin across high-flux polysulfone membranes. Journal of the american society of nephrology. 1996 ; 7 : 883-888.
6. Bommer J, Gemesa. D, Waldherr R, Kessler J, Ritz E. Plastic filing from dialysis tubing induces protanoid release from macrophages. Kidney Int. 1984 ; 26 : 331-337.
7. Bommer J, Becker KP, Urbaschek R. Endotoxin permeability of highflux polysulfon membranes. ASN 24. 1994.
8. Bommer J, Miltenburger HG, Hoerner V, Kilian S. Cytotoxicity of gamma ray sterilised dialysis devices. ASN. 1994.
9. Bonnie-Schorn E, Grassmann A, Uhlenbusch-korwer, Weber C, Vienken J. Water quality in hemodialysis. Pabst , Lengerich. 1998
10. Bosch JY, Henderson, Colta CK, Ford CA. Kinetics of hemofiltartion clinical characterisation of a new blood cleaning modality. 1997 ; 8 : 494 : 508.
11. Bowry s.k. Dialysis membranes today. International journal of artificial organs. 2002 ; 25 (5): 447-460.
12. Bucala R, Vlassara H. Advanced glycosylation endproducts in diabetic renal disease : Clinical measurement, pathophysiological signficiance, and prospects for pharmacological inhibition. Blood Purif. 1995; 13 : 160-170.

13. Chauveau P, Poignet JL, Kuno T, Bonete R, Kerembrun A, Naret C, Delons S, Man NK, Rist E. Phosphate removal rate : a comparative study of five High-Flux Dialysers. *Nephrol Dial Transplant Suppl.* 1991; 2 : 114-115.
14. Clark WR. Hemodialyzer membranes and configurations : a historical perspective. *Seminars in Dialysis.* 2000 ; 13 (5) : 309-311.
15. De Precigout V. Les membranes de dialyse. *AFIDTN.* 1994 ; 32 : 69-71.
16. DOU L. Etude de la biocompatibilité de membranes de dialyse. Thèse de Biomécanique, Université de la Méditerranée Aix Marseille II, 1997.
17. ERA-EDTA. Section IV. Dialysis fluid purity. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 ; 17 (suppl 7) : 45-62.
18. Floege J, Wilks M, Shaldon S, Koch KM, Smeby LC. *Nephrol Dial Transplant.* 1988 ; 3 : 784-789.
19. Fries E, Nilsson LG. Les caractéristiques des membranes de dialyse actuelles. *AFIDTN.* 1995 ; 38 : 24-29.
20. Gambro. Notice sur la biocompatibilité des dialyseurs. Structures et membranes.
21. Haag-Weber M, Mai B, Cohen G, Horl WR. GIP and DIP : a new view of uraemic toxicity. *Nephrol Dial Transplant.* 1994 ; 9 : 346-347.
22. Gunther C, Ansorge W, Blumich B, Blumler P, Chwatinski C, Bowry S, Lemke HD. Characterisation of a new technique to enhance the clearance performance of modern dialyzers using NMR spectroscopy. *Artificial Organs.* 1999 ; 23 (7) : 140.
23. Hakim RM, Held PJ, Stannard DC, Wolfe RA, Port FK et al. Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1996 ; 50 : 566-570
24. Hamel B, Brandissou S, Granolleras C, Lauret M, Poujol H. Caractéristiques des membranes utilisées en hémodialyse. *Pharm Clin* 1997 ; 16 : 7-12.
25. Hauk M, Kuhlmann MK, Riegel W, Kolher H : In vivo effects of dialysate flow rate on  $Kt/V$  in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000. 35 ; 105-111.
26. Henderson LW, Beans E, Prestidge H, Ford CA, Colton C, Frignon R. Evaluation of hemofiltration membranes. *ASAIO.* 1980; 48.
27. Hornberger JC, Chernew M, Petersen J, Garber M. A Multivariate analysis of mortality and hospital admissions with high-flux dialysis. *J. Am. Soc Nephrol.* 1992 ; 3 : 1227-1237.

28. Hoshina S, Fujimori A. Verification of the safety of the hydrophilic PEPA membrane dialyser NXF 15 and its clinical evaluation. High performane membrane  
Kidney and Dialysis. 1999. 59-63.
29. Ivanovich P, Rosner K. A case for cellulosic membrane hemodialysers. Seminars in  
dialysis. 2000. 13 (6) : 409-411.
30. Jorstad S, Smeby LC, Balstad T et al. Removal, generation and adsorption of  
 $\beta_2$ microglobuline during hemofiltration with five different membranes. Blood  
Purification. 6 : 96-105.
31. Jungers P, Zingraff J, Man NK, Drucke T, Tardieu B. L'essentiel sur  
l'hémodialyse. Masson. 1988. Paris.
32. Kaiser JP, Kutschera D, Schaefer K. Dialyser technology upgrade enables key  
improvements for clinical application : higher performance and less risk for  
clotting. JAm Soc Nephrol. 2001 ; 12 : 267 A.
33. Kandus A, Ponikvar R, Drinovec J, Kladnik S, Ivanovich P. Anaphalatoxins C3a  
et C5a adsorption on polyacrylonitrile membrane of hollow fiber and plate  
dialyzers : an *in vivo* study. Int J Artif Organs. 1990 ; 13 (3) : 176-180.
34. Kitaoka T, Akizawa T. Issues in hemodialysis Therapy. Kidney and Dialysis. 1986  
; 20 : 495-499.
35. Klinkmann H, Vienken J. Membranes for dialysis. Nephrol Dial Transplant. 1995;  
10 (suppl 3) : 39-45.
36. Koda Y, Nichi S, Shigeru M, et al. Switch from conventional to high-flux  
membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of  
hemodialysis patientss. Kindney Int. 1996; 52 : 1096-1101.
37. Kuchle C, Fricke H, Held E, Schiffel H. High-flux hemodialysis postpones clinical  
manifestation of dialysis-related amyloidois. Am. J. Nephrol. 1996 ; 16 : 484 -488.
38. Laude-sharp M, Caroff M, Simard L et al. induction of IL-1 during hemodialysis :  
transmembrane passage of intact endotoxins (LPS). Kidney Int 1990 ; 38 : 1089-94.
39. Ledebø I. La biocompatibilité et la dialyse. 1987. Gambro. Suède.
40. Leyboldt JK, Cheung AK. Increases in mass transfer-area coefficients and urea  
Kt/V with increasing dialysate flow rate are greater for Hight-flux dialyzers. Am J  
kidney diseases. 2001 ; 38 (3) : 575-579.
41. Leroux-Robert C, Charmes J.P, Rince M, Benevent D, Lagarde C. Manuel  
d'hémodialyse. Service de néphrologie hôpital universitaire Dupuytren. Limoges

42. Lonnemann G, Behme TC, Lenzner B, et al. Permeability of dialyzer membranes to TNF $\alpha$ -inducing substances derived from water bacteria. *Kidney Int* 1992; 42 : 61 - 68.
43. Lonnemann G, Bingel M, Floege J, Koch KM, Shaldon S, Dinarello CA. Detection of endotoxin like interleukin-1 inducing activity during *in vitro* dialysis. *Kidney Int* 1988 ; 33 : 29-35.
44. Mahiout A, Shaldon S, Koch KM. Increased adsorption of Hageman factor (FXII) to AN69 dialyser membrane : possible initial mechanism involved in AN69 adverse reaction. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 (9) : 996.
45. Man NK, Caractéristiques des membranes artificielles. *Revue du Praticien*. 1991 ; 41(12) : 1055-1059.
46. Man NK, Zingraff J, Jungers P. L'hémodialyse chronique. Flammarion. 1996. Paris.
47. Manchon et al. *Biomaterials* 2002
48. Mori H, Hiraoka K, Yorifuji R et al. Adsorption of human recombinant erythropoietin on dialysis membranes *in vitro*. *Artif Organs* 1994 ; 18 : 725-728.
49. Müller TF, Seitz M, Eckle I, Lange H, Kolb G. Biocompatibility differences with respect to the dialyser sterilization method. *Nephron*. 1998; 78 : 139-142.
50. Okura et al. *ASAIO*. 1988; 36 : 601-603.
51. Ouseph R, Ward RA. Increasing dialysate flow rate increases dialyser urea coefficients during clinical use. *Am J Kidney Dis*. 2001 ; 37 : 316-320.
52. Pascual M, Schifferli JA. Adsorption of complement factor D by polyacrylonitrile dialysis membranes. *Kidney Int* 1993 ; 43 : 903-911.
53. Pereira BJG, Snodgrass BR, Hogan PJ, King AJ. Diffusive and convective transfer of cytokine-inducing bacterial products across hemodialysis membranes. *Kidney Int*. 1995 ; 47 : 603-610.
54. Raspaud S. Suppléance de la fonction rénale en phase aigüe. *ADPHSO*, 1997 ; 22(4) : 51-54.
55. Renaux JL, Thomas M, Crost T, Loughraieb N, Vantard G. Activation of the Kallikrein-kinin system in hemodialysis : Role of membrane electronegativity, blood dilution, and pH. *Kidney Int*. 1999 ; 55 : 1097-1103.
56. Ringoir S. An update on uremic toxins. *Kidney International*. 1997; 52, suppl 62, S2-S4.
57. Ronco C, Ghezzi PM, Hoenich HA, Delfino PG. Membranes and filters for hemodialysis database 2001. S. Karger Publishers. Switzerland. 2001.

58. Sakai K. Structure and permeability of dialysis membranes sterilized by various methods. *J. Biomat. Appl.* 1989 ; 4 : 71-99.
59. Schaefer RM, Kulzer P, Gilge U, Schaefer L, Heiland A. Clinical evaluation of the new, steam-sterilized polysulfone high-flux dialyser. *Clinical Nephrology.* 1994 ; 42 (Suppl 1) : S21-S25.
60. Schaefer RM, Schaefer L, Horl WH. Anaphylactoid reactions during hemodialysis. *Clinical Nephrology.* 1994 ; 42 (S1) : S44-S47.
61. Shintani H, Nakamura A. Analysis of a carcinogen, 4,4'-methylenedianiline, from thermosetting polyurethane during sterilization. *Journal of analytical toxicology,* 1989 ; 13 : 354-357.
62. Simard L, Donat JM. Le rôle de l'adsorption de la membrane dans les échanges dialytiques. *AFIDTN.* 1995 ; 38 : 30-37.
63. Simon P, Potier J, Thebaud. Facteurs de risque des réactions aiguës d'hypersensibilité en hémodialyse : enquête prospective multicentrique sur six mois dans l'ouest de la France. *Néphrologie.* 1996 ; 17 (3) : 163-170.
64. Smith MD, Mahiout A. In vitro performance characteristics of a high-flux hemodialyzer with a novel polyester-polymer-alloy (PEPA) membrane. *Perfusion.* 2002 ; 17 : 1-5
65. Stein G, Gunther K, Sperschneider et al. Clinical evaluation of a new dialyzer, FLX-12 GW, with a polyester-polymer alloy membrane. *Artificial Organs.* 1993; 17 (5) : 339-345.
66. Stiller S, Mann H, Brunner H : Backfiltration in hemodialysis with highly permeable membranes. *Contrib nephrol.* 1985 ; 46 : 23-32.
67. Takesawa S, Satoh S, Sekiguchi M, Sakai K. Degradation by gamma irradiation of regenerated cellulose membranes for clinical dialysis. *Trans ASAIO.* 1987 ; 33 : 584-7.
68. Treki N, Savoie C, Nassim A et al. Les pertes d'albumine avec les membranes de haute perméabilité sont sous-estimées. *ASN.* 1999.
69. Tortora G.J, Grabowski SR. Principes d'anatomie et de physiologie. De Boeck université. 1994. Canada.
70. Tournier O, Delaunay M. La membrane de dialyse AN69, mars 1995, Hôpital.
71. Vlassara H. Serum advanced glycosylation end products : a new class of uremic toxins? *Blood Purif.* 1994 ; 12 : 54-59.

72. Ymasaki H, Endo K, Saeki K. Plasma histamine and coagulation time of the blood in dogs after administration of different histamine releasers. *Acta Med Okayama* 1969 ; 23 : 453-456.
73. Ypersele de Strihou C. Are biocompatible membranes superior for hemodialysis therapy ? *Kint Int*, 52 ; (suppl 62) : S101-S104.
74. Ward RA, Schimdt B, Samtleben W. Alloying with a heat resistant polymer allows steam sterilization and improves the performance of polyamide membranes. *J am Soc Nephrol*. 1998 ; 9 : 186.
75. Weber C, Linsberger I, Rafiee-Tehrani M, Falkenhagen D : Permeability and adsorption capacity of dialysis membranes to lipid A. *Int J Artif Organs*. 1997. 20 : 144-152.
76. Anonyme. Dossier technique Hemotech .APS, 09/1999.
77. Anonyme. Projet de norme ISO/DIS 8637. Cardiovascular implants and artificial organs. Haemodialysers, haemodiafilters, haemofilters and haemoconcentrators. 2002.
78. Anonyme. Norme EN 1283. Hemodialysers, hemodiafilters, hemofilters, hemoconcentrators, and their extracorporeal circuits. 1996.
79. Anonyme. Code Federal Regulation 21. Gastroenterology-Urology device. 2002.
80. Anonyme. Norme NF ISO 1043. Plastiques symboles et Abréviations. 1989.

## **RESUME DE LA THESE :**

De nombreux dialyseurs présentant des membranes synthétiques similaires sont commercialisés sur le marché français. Les sociétés distributrices interprètent librement les capacités d'épuration et les qualités des produits devant le manque de normes et de références.

Cette thèse a pour objectif de créer une base de données des dialyseurs à membranes synthétiques pour permettre leur comparaison et établir des critères pour un choix pertinent.