



# LES FILTRES EN DIALYSE: 70 ANS D'EFFORTS

DR Z. Fumeaux  
Médecin agréée néphrologie GHOL  
Médecin associée néphrologie HUG

# PLAN

- UN PEU D'HISTOIRE
- DEVELOPPEMENT DES DIALYSEURS
- CLASSIFICATION DES DIALYSEURS

Biocompatibilité

Capacité d'épuration

- QUOI POUR QUI?
- COMPLICATIONS

# Un peu d'histoire

**Romains: Bains très chauds pour laisser passer les toxines**

**1854: Thomas Graham: mot grec « dialysis »  
séparation**



**1913: J.J Abel; L.G. Rowntree; B.B Turner  
Dialyse sur un chien  
Membrane de collodion nitrocellulose  
Hirudine**



# Un peu d'histoire

**1924: Georg Haas: Première dialyse humaine avec système d'Abel et Hirudine purifiée**

**Première dialyse durera 30 min, bien tolérée, mais inefficace**



**1927: commercialisation de la cellophane**



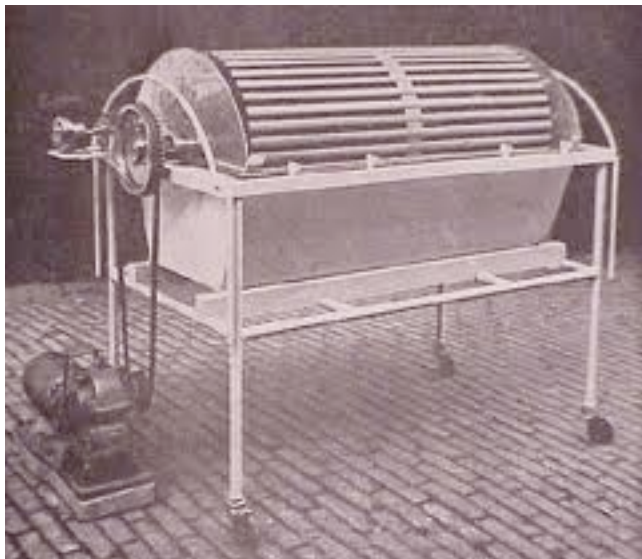
# Un peu d'histoire

**1943: Willem Kolff:      premier rein artificiel fonctionnel**  
**tambour**

**rotatif**

**membrane cellophane**

**héparine purifiée**



# Un peu d'histoire

**1943: Willem Kolff:**

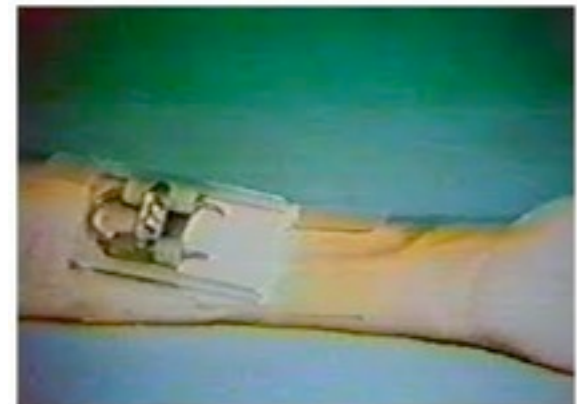


**Accès vasculaire délabrant  
Cas d'IRA seulement**

**1945: première survie par hémodialyse  
pour intoxication: 11 heures de  
dialyse**

**1960: B. Scribner; W:E Quinton:**

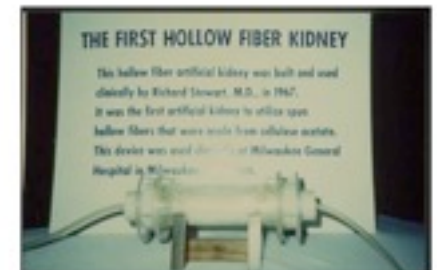
**shunt de scribner pour  
l'accès vasculaire**





# Un peu d'histoire

- 1962: premier centre d'hémodialyse aux USA**
- 1966: Brescia et James Cimino: création de la première fistule**  
**début de l'hémodialyse chronique**
- 1964: tampon du dialysat = acétate de Na**
- 1967: naissance de l'hémofiltration et membrane cellulosique: Amicon**
- 1977: naissance de l'hémodiafiltration**
- 1980: tampon du dialysat = bicarbonate**



# Développement des dialyseurs

1. Tambours rotatifs
2. Bobines
3. Plaques parallèles
4. Fibres creuses



# Développement des dialyseurs

## 1. Tambours rotatifs

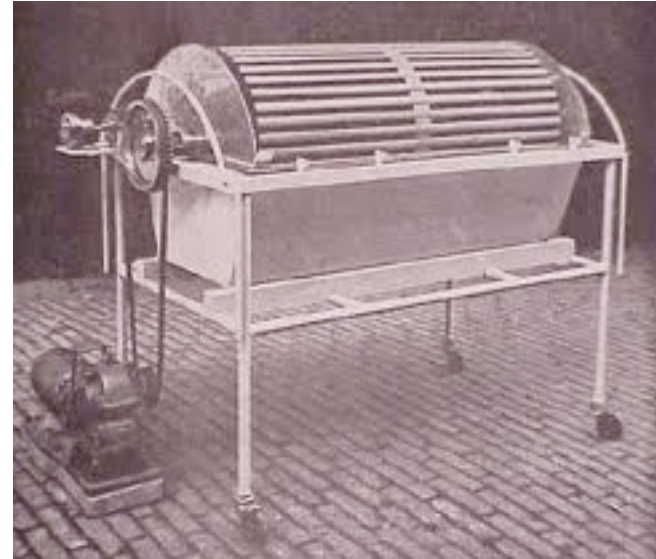
### Années 40

Bac de cellophane (30-40m)

Tubes en caoutchouc pour le sang

Canules

bain eau chaude avec couvercle en plexiglas pour  
contrôler la chaleur, connections en plastique



# Développement des dialyseurs

## 2. Bobines: « twin coil dialyzer »

Année 50: Dr Kolff

Tubes concentriques, entourés d'une membrane, avec des couches séparées de fibre glace, dont le cœur était une boîte de jus d'orange!

Début du contrôle de l'UF



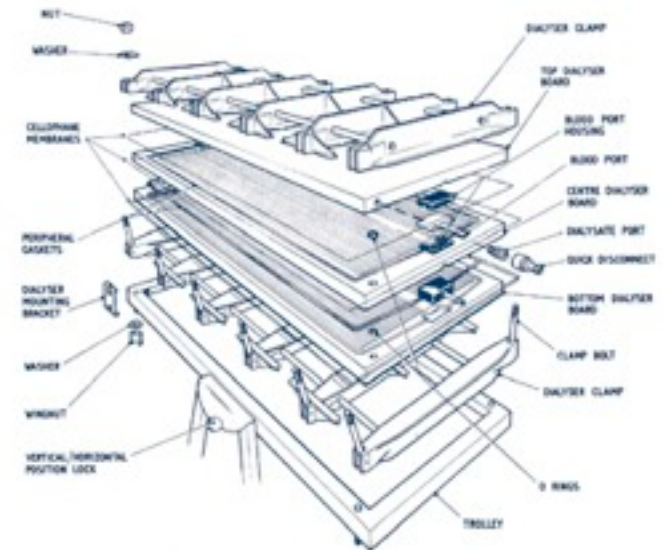
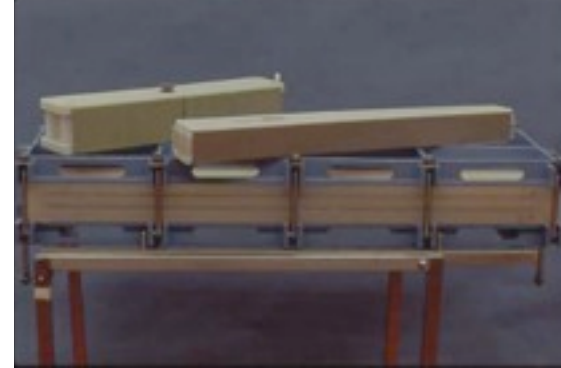
# Développement des dialyseurs

## 3. Plaques parallèles

### Années 60

Compartiments parallèles enfermant de fines membranes.

Le sang circulait entre les membranes, et le dialysat à contre-courant au travers de supports rigides



# Développement des dialyseurs

## 4. Fibres creuses

### Années 70

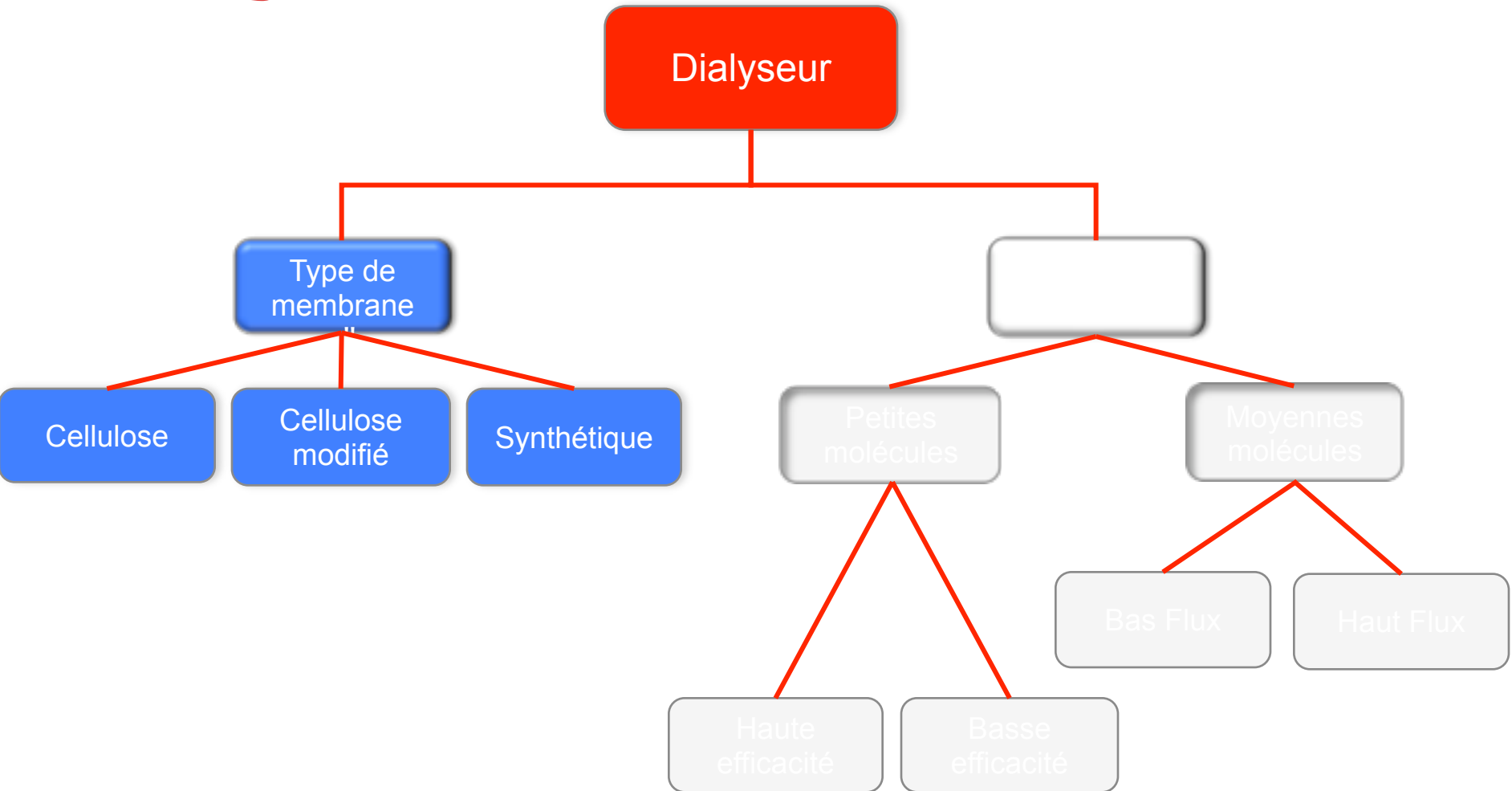
Ensemble de fibres creuses (15000)

Diamètre 200  $\mu$  m, épaisseur 10-40  $\mu$  m

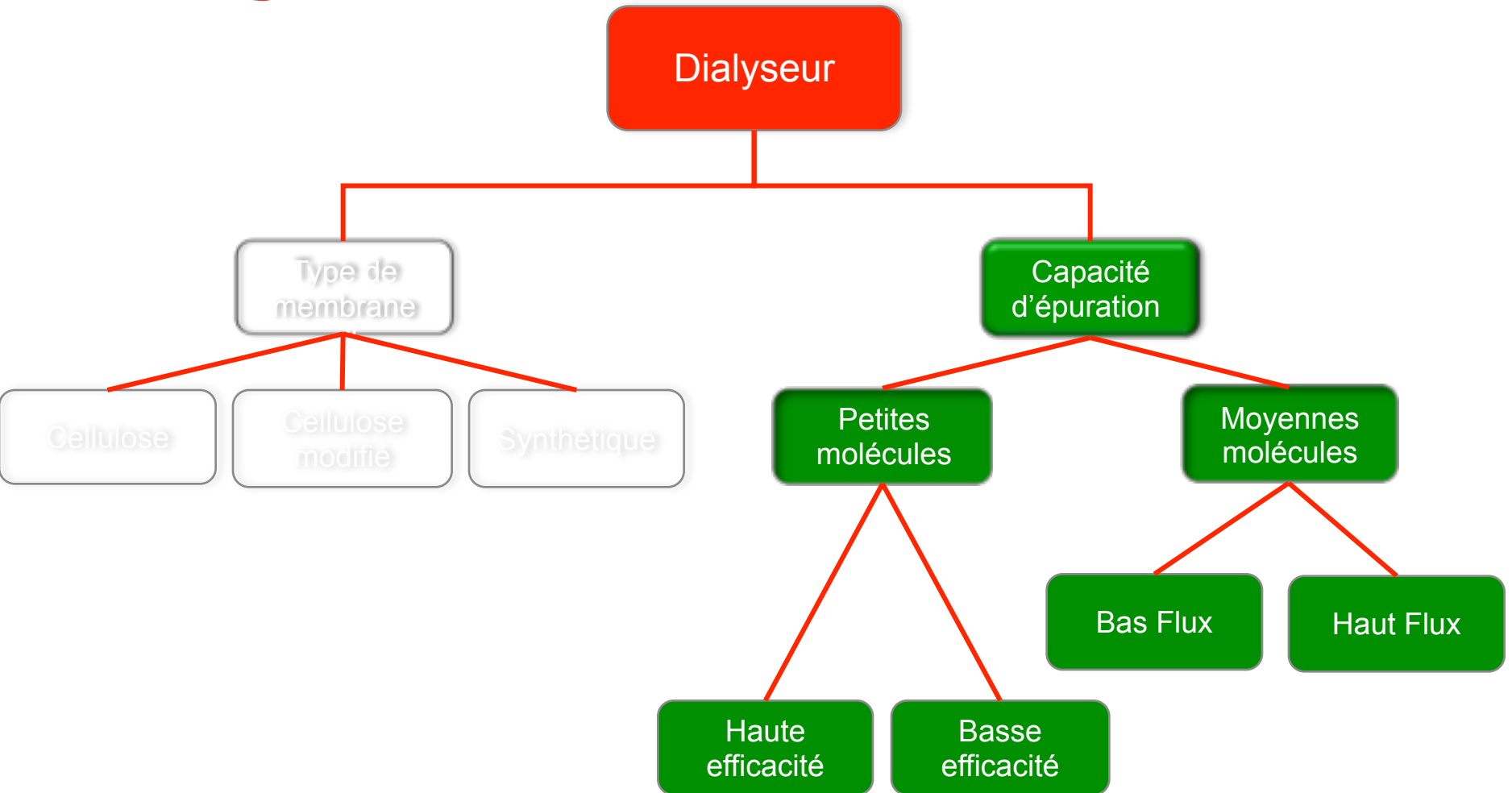
Le sang circule dans les fibres et le dialysat à l'extérieur, à contre-courant



# Classification des dialyseurs



# Classification des dialyseurs



# Caractéristiques des dialyseurs

Haute efficacité  
 $K_oA$

Haut flux

Haute  
perméabilité

Forte perméabilité  
diffusive

Forte pente et  
porosité élevée

Point de coupure  
élevé

Clairance élevée  
des petites  
molécules ( $Kt/V$ )

Augmentation  
convection

Clairance élevée  
des moyennes  
molécules



# Caractéristiques des dialyseurs

Haute efficacité



Forte perméabilité  
diffusive



Clairance élevée  
des petites  
molécules ( $Kt/V$ )

Haut flux



Forte pente  
 $K_{uf} > 20$  et porosité  
élevée



Augmentation  
convection

Haute  
perméabilité

Point de coupure  
élevé

Clairance élevée  
des moyennes  
molécules

# Caractéristiques des dialyseurs

Haute efficacité



Forte perméabilité  
diffusive



Clairance élevée  
des petites  
molécules ( $Kt/V$ )

Haut flux



Forte pente  
 $K_{uf} > 20$  et porosité  
élevée



Augmentation  
convection

Haute  
perméabilité  
> 20 KDa



Point de coupure  
élevé  
> 20 KDa



Clairance élevée  
des moyennes  
molécules

# Type de membrane

## Membranes cellulosiques

Coton pressé

Fines: 6-15  $\mu\text{m}$

Hydrogels homogènes

Nombreux groupes hydroxyles

Bonnes capacités diffusives

Activation de la voie alterne du complément: first use syndrome



Membranes cellulosiques **modifiées**:

Cuprophane®



# Type de membrane

## Membranes Synthétiques

Plus épaisses:  $> 35 \mu m$

Homogènes ou asymétriques (couche interne  $1 \mu m$  en contact avec le sang et qui définit la perméabilité aux solutés entourée par une couche plus épaisse)

Polysulfone (PS), polyacrylonitrile (PAN), polyméthylméthacrylate (PMMA), AN-69 ST, PEPA (polyester polymer alloy), polyarylethersulfone, polyethersulfone, polyamide



# Biocompatibilité

## Définition:

**Un matériau est dit biocompatible lorsqu'il est capable de remplir sa fonction sans effets adverses sur l'environnement biologique dans lequel il est appelé à fonctionner**

# Biocompatibilité

**Dialyseur**

**Dépend de:**

**la nature de la membrane**

**la charge électrique de la membrane**

**propriétés hydrophobes/hydrophiles**

**caractère symétrique / asymétrique**

# **Biocompatibilité**

**Dialyseur**

**Paramètres de biocompatibilité:**

**activation du complément**

**inflammation**

**dose EPO, anticoagulant**

**albuminémie**



# **Biocompatibilité**

**Dialyseur:**

**Interaction entre:**

**protéines / membrane**

**cellules / membrane**

**passage de substances nocives du dialyseur au sang**

# Biocompatibilité

Interaction protéines / membrane

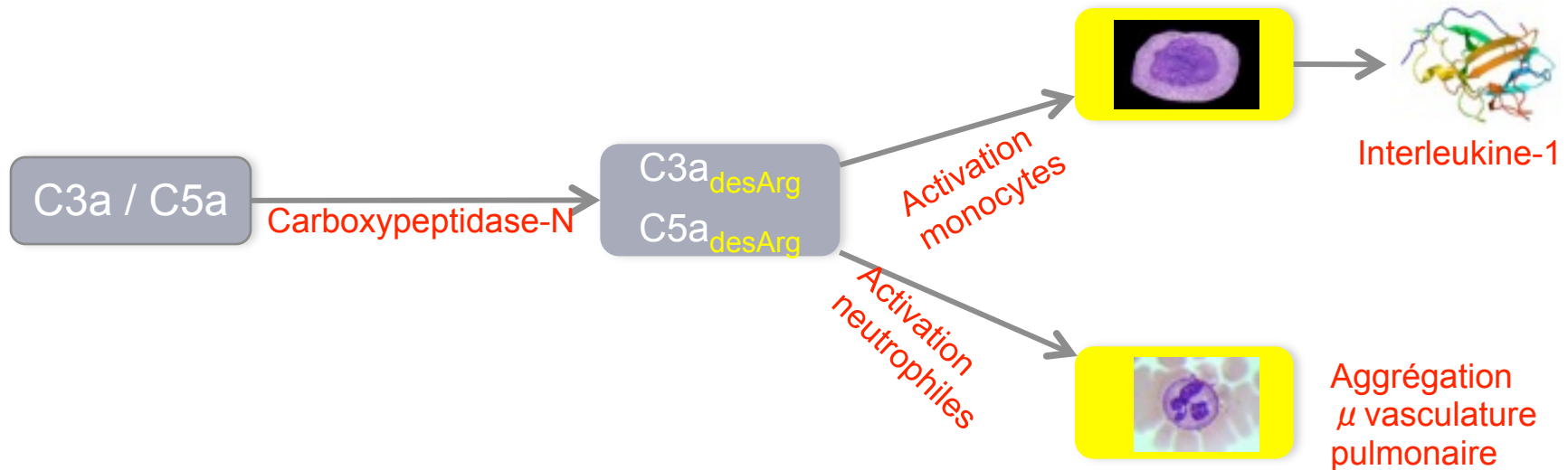
Thrombogénicité par l'adhésion du fibrinogène sur la  
membrane                      activation et aggrégation plaquettaire

Thrombogénicité  liée à la circulation du sang dans le  
dialyseur et le dégazage

# Biocompatibilité

## Interaction protéines / membrane

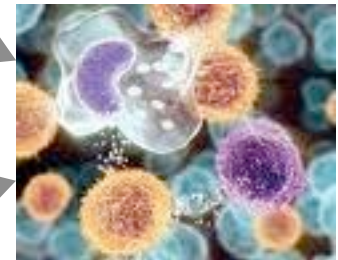
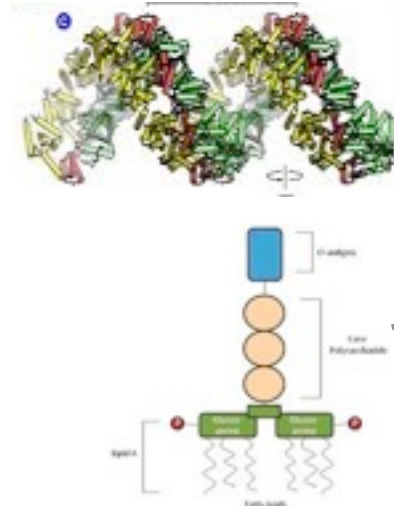
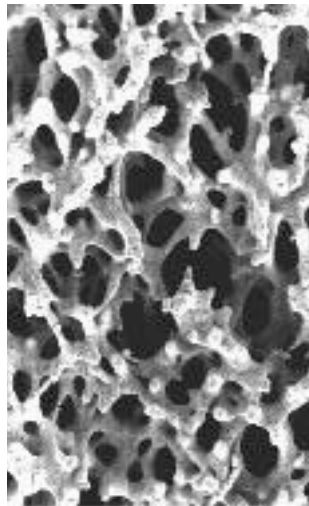
### Activation de la voie alterne du complément et des leucocytes



# Biocompatibilité

Passage de substances nocives du dialyseur au sang

Dialysat



Cytokines

# Biocompatibilité

CJASN ePress. Published on December 31, 2008 as doi: 10.2215/CJN.03490708

## Circulating Bacterial-Derived DNA Fragments and Markers of Inflammation in Chronic Hemodialysis Patients

Maurizio Bossola,<sup>\*</sup> Maurizio Sanguinetti,<sup>†</sup> Donata Scribano,<sup>‡</sup> Cecilia Zuppi,<sup>‡</sup> Stefania Giungi,<sup>\*</sup> Giovanna Luciani,<sup>\*</sup> Riccardo Torelli,<sup>†</sup> Brunella Posteraro,<sup>†</sup> Giovanni Fadda,<sup>†</sup> and Luigi Tazza<sup>\*</sup>

*<sup>\*</sup>Istituto di Clinica Chirurgica, Servizio Emodialisi; <sup>†</sup>Istituto di Microbiologia; and <sup>‡</sup>Istituto di Biochimica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia*

C-reactive protein serum levels (mg/L) were significantly higher in patients with than in those without Bacterial-derived DNA fragments (BDNAs). Likewise, IL-6 serum levels (pg/ml) were also significantly higher in patients with BDNAs compared to those without.

# CAPACITE D'EPURATION

2 moyens de l'exprimer:

Clearance d'une molécule: à débit de sang et de dialysat défini.

$K_oA$  : coeff transfert de masse du soluté **X** surface membrane indépendant des débits.

# CAPACITE D'EPURATION

2 moyens de l'exprimer:

Clearance d'une molécule: à débit de sang et de dialysat défini.

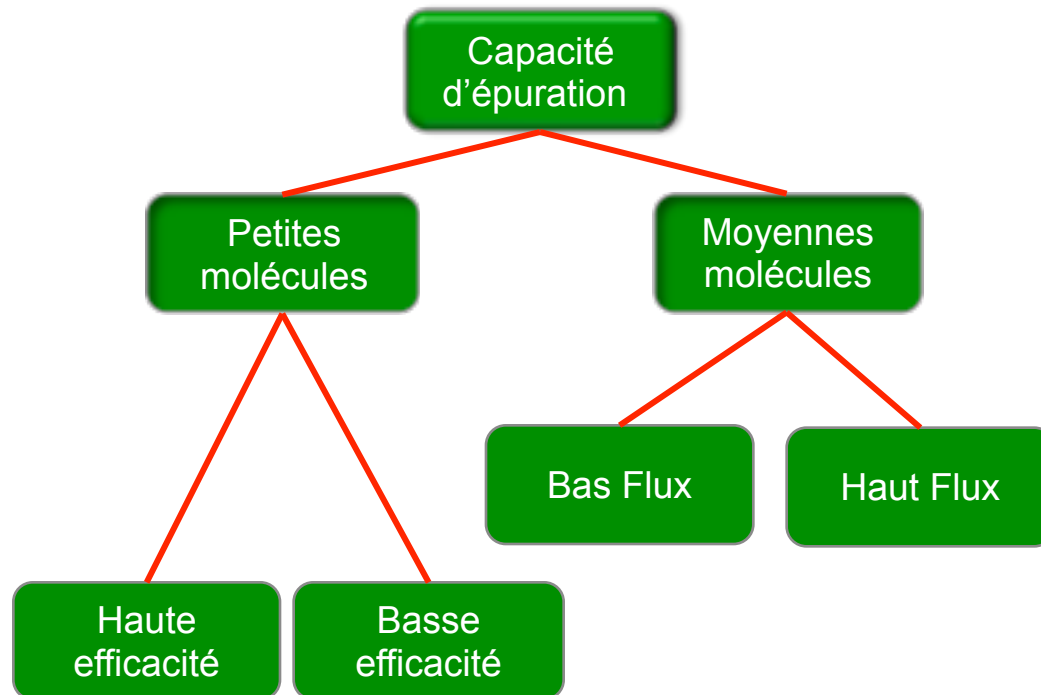
$K_oA$  : coeff transfert de masse du soluté **X** surface membrane indépendant des débits.

$K_oA$  est mesuré in Vitro: suréstimé





# CAPACITE D'EPURATION



# **CAPACITE D'EPURATION**

## **Haute efficacité**

**Perméabilité diffusive**

**Grande surface d'échange**

**Epaisseur de la membrane**

**$K_oA$  élevé pour l'urée (> 600ml/min)**

# CAPACITE D'EPURATION

## Haute perméabilité

Perméabilité dépend de :

surface totale pores

la perméabilité hydraulique (pente):

~~surface totale de la Mb~~

le point de coupure: masse molaire maximum soluté

la sélectivité: uniformité de la taille des pores: permettent de diminuer la perte d'albumine

# CAPACITE D'EPURATION

## Flux

Capacité à épurer les larges molécules:  $\beta_2$ -microglobuline

En rapport avec le  $K_{uf}$

**Bas flux: clearance < 10ml/min**

**Haut flux: clearance > 20ml/min**

Eknoyan et al. NEJM. 2002

**Caractéristiques améliorables par les thérapies convectives**

**Certaines membranes adsorbent la  $\beta_2$ -microglobuline**

# **CAPACITE D'EPURATION**

**Backtransport: Transport de substances du dialysat au sang du patient. 2 phénomènes:**

- 1. Backdiffusion: mouvement d'un soluté le long d'un gradient de concentration. Commun à tous les dialyseurs.**
- 2. Backfiltration: due à la convection. La somme des pressions hydrostatiques, oncotiques et osmotique à l'extrémité proximale du dialyseur, crée un mouvement d'eau du sang vers le dialysat. A l'extrémité distale du dialyseur, la pression hydrostatique du sang a diminué nettement et la pression oncotique a augmenté. Un mouvement d'eau du dialysat vers le sang a lieu.**

# CAPACITE D'EPURATION

En HD on peut avec des filtres haut flux améliorer la convection grâce au phénomène de filtration et de back filtration.

La quantité de filtration est estimée à 6-8l / séance.

Stratégies pour changer les profils de pression dans les filtres pour améliorer la convection:

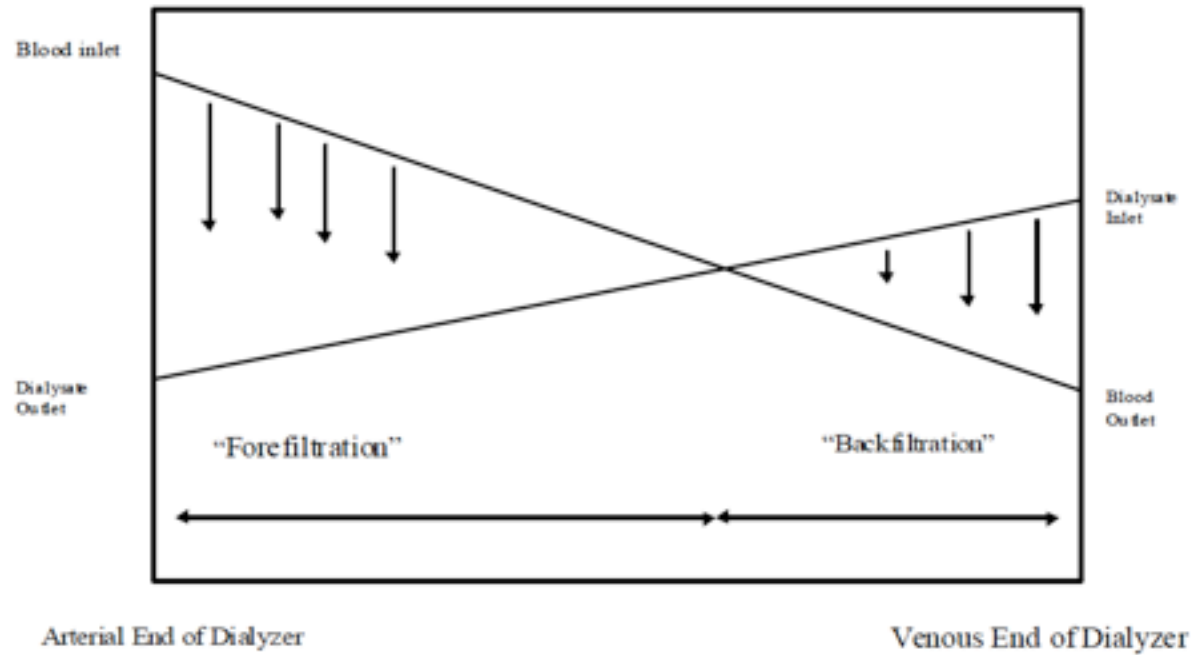
Augmenter la densité de l'enveloppe du filtre

Diminuer le diamètre des fibres: 185-190  $\mu$  m

Tomo T et al. Blood.Purif.2008

Ronco C et al. Kidney Int.2000

# Backfiltration





# Quoi pour qui: 2<sup>ème</sup> round!



**Année 1980:  
1<sup>ER</sup> ROUND**

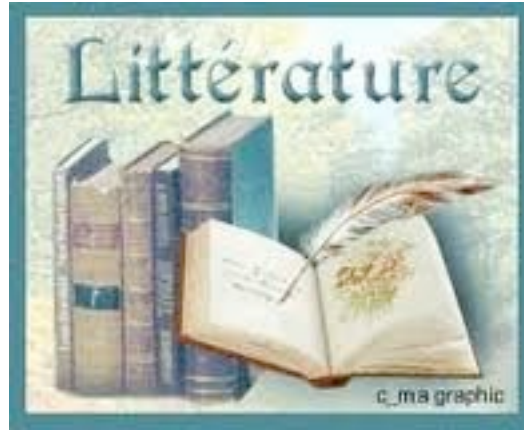


**Dialyseurs synthétiques biocompatibles contre dialyseurs  
bioincompatibles celluloseux:**

**Défaite du Cellulosique et en particulier du Cuprophane®  
en faveur du polysulfone**

# **Classification des dialyseurs et effet sur le patient:**

## **Biocompatibilité**



**Etudes observationnelles essentiellement**  
**En général en défaveur des membranes celluloseuses**

# Classification des dialyseurs et effet sur le patient:

## Biocompatibilité

nephron  
Clinical  
Practice

Nephron Clin Pract 2008;109:c100–c108  
DOI: [10.1159/000142528](https://doi.org/10.1159/000142528)

1200 patients

Cellulose/ Cellulose modifié/

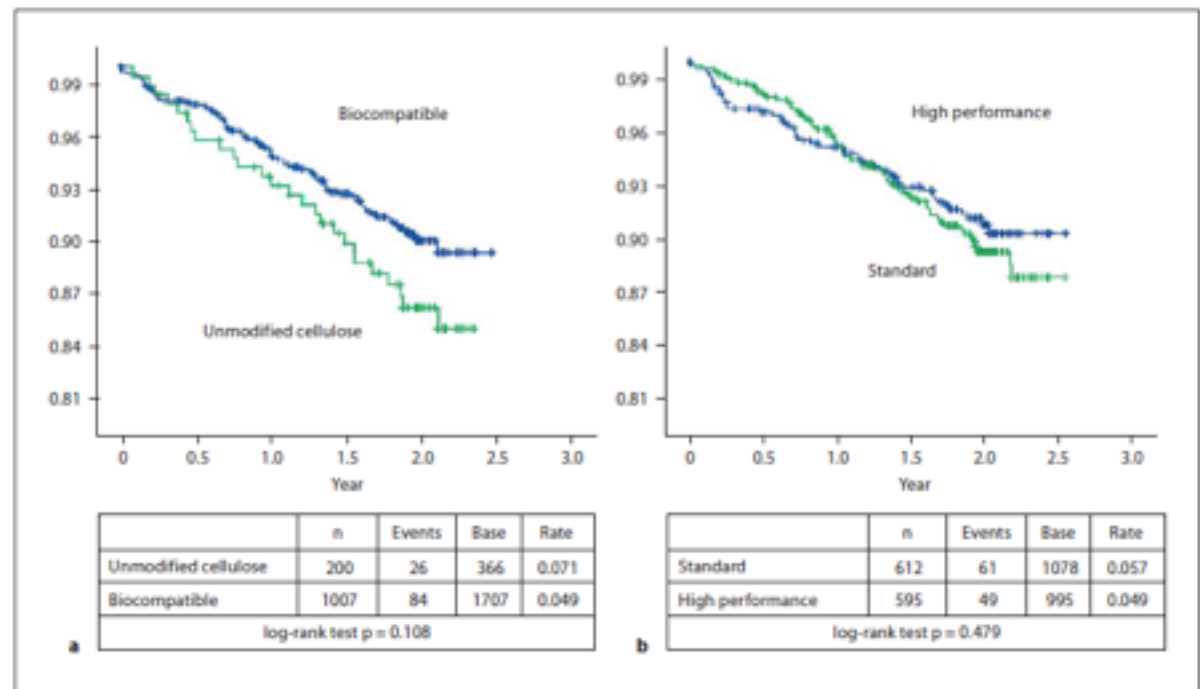
Polysulfone

EP: EPO, mortalité globale et CV

Suivi 2 ans

Pas de différences

Facteurs confondants: Flux



# Classification des dialyseurs et effet sur le patient:

## Biocompatibilité

*Kidney International, Vol. 50 (1996), pp. 566–570*

Observationnelle

2410 patients

USRDS

Cellulose/ Cellulose modif

Polysulfone

EP: Mortalité

Suivi 1.4 ans

Diminution de 20% du risque

### Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients

RAYMOND M. HAKIM, PHILIP J. HELD, DAVID C. STANNARD, ROBERT A. WOLFE, FRIEDRICH K. PORT, JOHN T. DAUGIRDAS, and LAWRENCE AGODOA

Membrane	Unadjusted <sup>b</sup> for Kt/V	Adjusted <sup>b</sup> for Kt/V	Stratified by region <sup>c</sup>
Cellulose	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)
Modified cellulose	0.72 <sup>d</sup> (0.59–0.89)	0.74 <sup>d</sup> (0.60–0.92)	0.80 <sup>e</sup> (0.63–1.01)
Synthetic	0.72 <sup>d</sup> (0.59–0.88)	0.75 <sup>d</sup> (0.61–0.73)	0.80 <sup>e</sup> (0.64–0.99)

# Classification des dialyseurs et effet sur le patient:

## Biocompatibilité

*Kidney International*, Vol. 50 (1996), pp. 1293-1302

Prospective randomisée

PSLF/Cu

PSLF/Cu/PSHF/PSHF HDF

EP: tolérance, nutrition, mortalité

Suivi 24 mois

### Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters

FRANCESCO LOCATELLI, FRANCESCO MASTRANGELO, BRUNO REDAELLI, CLAUDIO RONCO, DANIELE MARCELLI, GIUSEPPE LA GRECA, GIANCARLO ORLANDINI, and the ITALIAN COOPERATIVE DIALYSIS STUDY GROUP<sup>1</sup>

Treatment	Patients <i>N</i>	Age <i>years</i>	Male	Diabetic nephropathy
				%
Study A				
Cu-HD	132	53.6 ± 12.7	63.6	4.5
LfPS-HD	147	54.4 ± 12.8	60.5	6.1
Study B				
Cu-HD	50	50.5 ± 13.5	66.0	8.0
LfPS-HD	54	53.7 ± 12.9	72.2	9.3
HfPS-HD	51	56.0 ± 12.2	70.6	2.0
HfPS-HDF	50	52.7 ± 12.9	80.0	2.0

Pas de différences statistiquement significative entre les membranes sur:

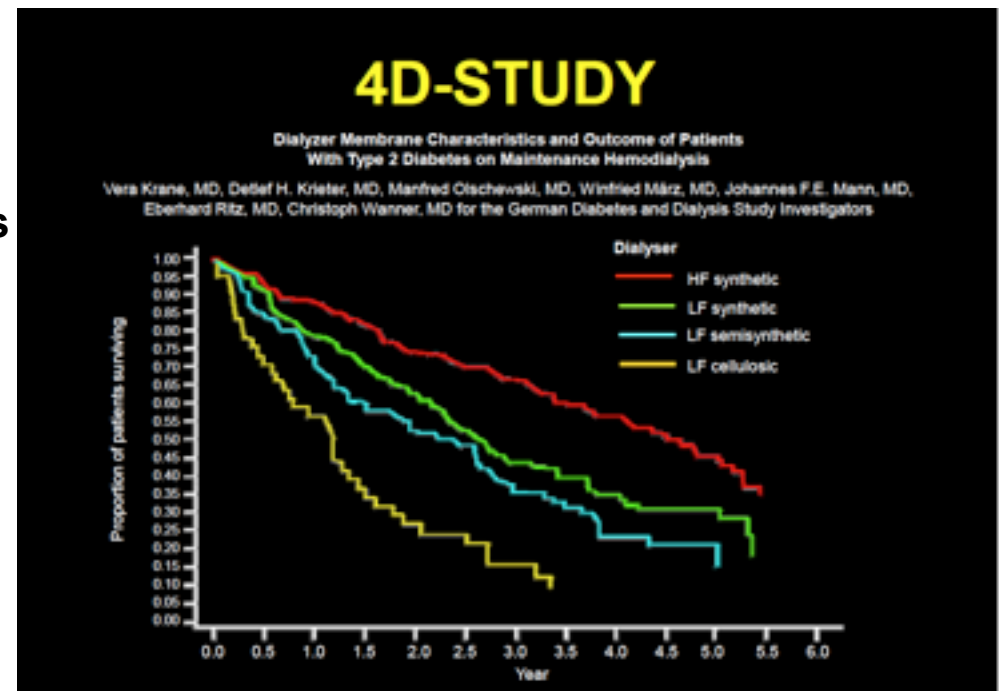
Mortalité, tolérance de la dialyse, paramètres nutritionnels.

Diminution significative de la  $\beta$  2- microglobuline avec PS haut flux HD et PS haut flux HDF.

# Classification des dialyseurs et effet sur le patient: Biocompatibilite

Etude Post Hoc de 4D

Meilleure survie pour les membranes  
biocompatibles



# **Classification des dialyseurs et effet sur le patient:**

## **Biocompatibilite**

**Cellulose, modified cellulose and synthetic membranes in the  
haemodialysis of patients with end-stage renal disease  
(Review)**



Mac Leod AM 2009

# **Classification des dialyseurs et effet sur le patient:**

## **Biocompatibilité**

**Les membranes celluloseuses ne sont plus utilisées.**

**Pas d'études actuellement pour préférer une membrane sur la base de la biocompatibilité en terme de mortalité, mais...**



# **Classification des dialyseurs et effet sur le patient:**

## **Biocompatibilité**

**Importance du dialyseur en cas d'allergie:**

**Membrane cellulosique: Résidus d'oxyde d'éthylène (stérilisation) → Stérilisation par la vapeur ou rayons**

Marshall CP et al. J Allergy Clin Immunol. 1985

Lemke HD et al. NDT. 1990

**AN 69: Adhérence du facteur d'Hageman: formation de bradykinine, aggravée si prise d'ACEI      Modification de la membrane par adjonction de polyéthylèneimine: AN 69 ST**

Désormeaux A et al. Biomaterials. 2008

# **Classification des dialyseurs et effet sur le patient:**

## **Biocompatibilité**

**Réactions allergiques:**

**Réaction à un composant de la membrane**

**On distingue 2 types:**

**Type A: anaphylactique**

**Type B: modérée**

# **Classification des dialyseurs et effet sur le patient:**

## **Biocompatibilité**

### **Type A:**

**Rare 5/100000 dialyse**

**Lors de la première dialyse: first use syndrome**

**Survient dans les 5 premières minutes**  **30 minutes**

**Réaction sévère: prurit, urticaire, crampes abdominales, toux, dyspnée, hypotension, décès**

**Causes documentées dans la littérature:**

**ETO (éthylène oxyde, processus stérilisation): présence d'Ig E spécifiques à l'ETO**

**AN69 et IEC (activation système bradykinine par membrane)**

# **Classification des dialyseurs et effet sur le patient:**

## **Biocompatibilité**

### **Type B:**

**Plus commun: 3-5 / 100 dialyse**

**Survient dans les 30-60 minutes après le branchement**

**Réaction modérée: prurit, douleurs thoraciques, dorsalgies, nausées, dyspnée modérée**

### **Causes:**

**membrane cellulose, activation complément, aggrégation des leucocytes dans la microvasculature pulmonaire**

# Classification des dialyseurs et effet sur le patient:

## Biocompatibilite

