



HEMODIALYSEURS

Dr Antoine BRACONNIER

21 Février 2022



Maintien de la composition du milieu intérieur

But: adapter l'excrétion rénale aux apports quotidiens variables pour obtenir un **bilan nul: sorties rénales = entrées.**

- **La volémie** (volume extracellulaire)
 - ✓ Maintien du Qcardiaque et maintien de la PA
 - ✓ **Bilan du sodium** (Na ingéré = Na excrété)
- **L'osmolalité plasmatique efficace** (Natrémie)
 - ✓ Maintien du volume cellulaire (cerveau ++)
 - ✓ **Bilan de l'eau** (H₂O ingéré = H₂O excrétée)
- **Le pH sanguin et la concentration plasmatique de [HCO₃]**
 - ✓ Maintien du métabolisme cellulaire
 - ✓ Acides fixes d'origine alimentaire = Excrétion d'H⁺
- **La concentration plasmatique de K (kaliémie)**
 - ✓ Maintien du potentiel de membrane des cellules (contractilité des muscles striés et cardiaque)
 - ✓ Excrétion urinaire de K = apports alimentaire de K

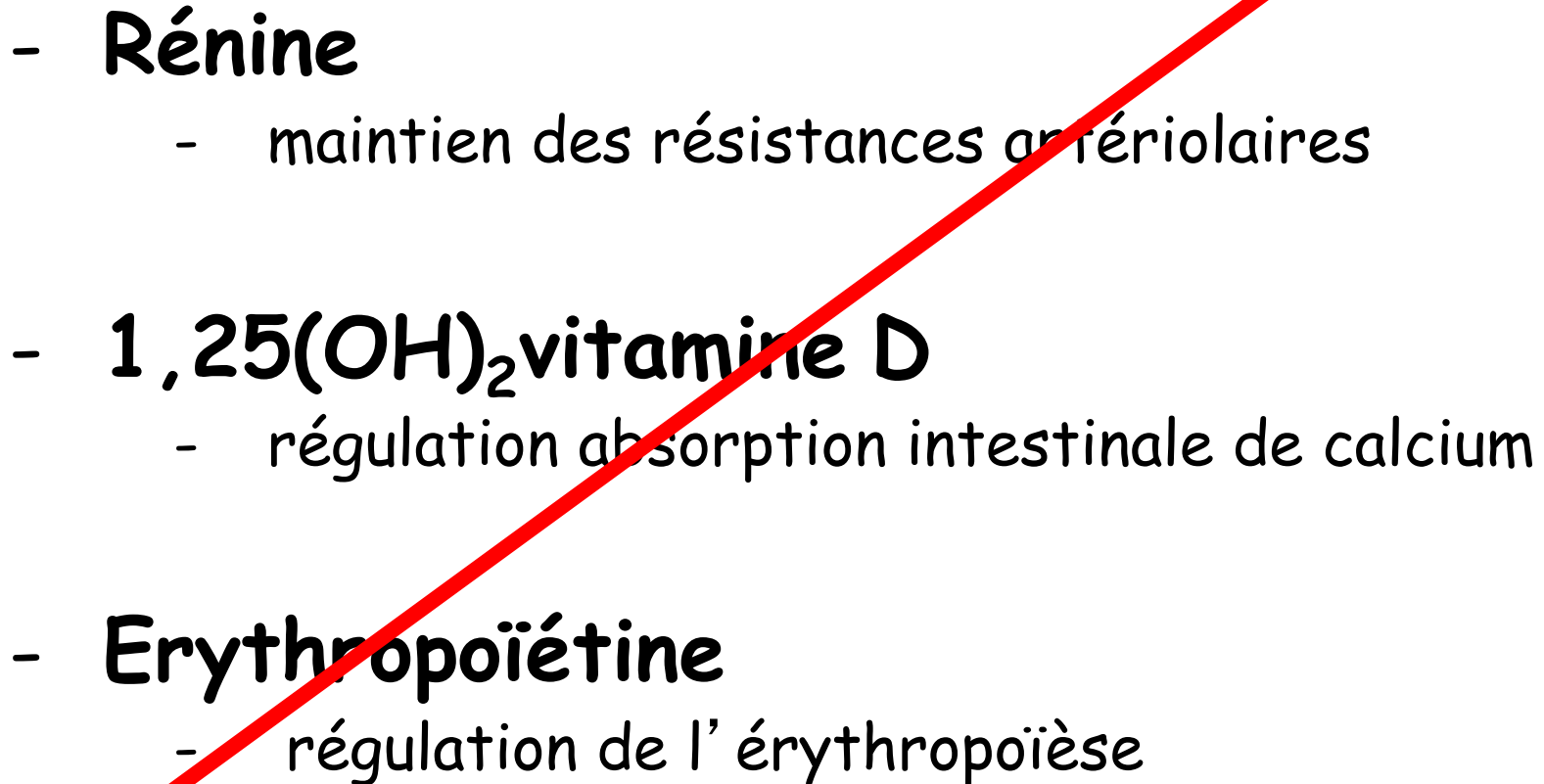
Elimination « des déchets »

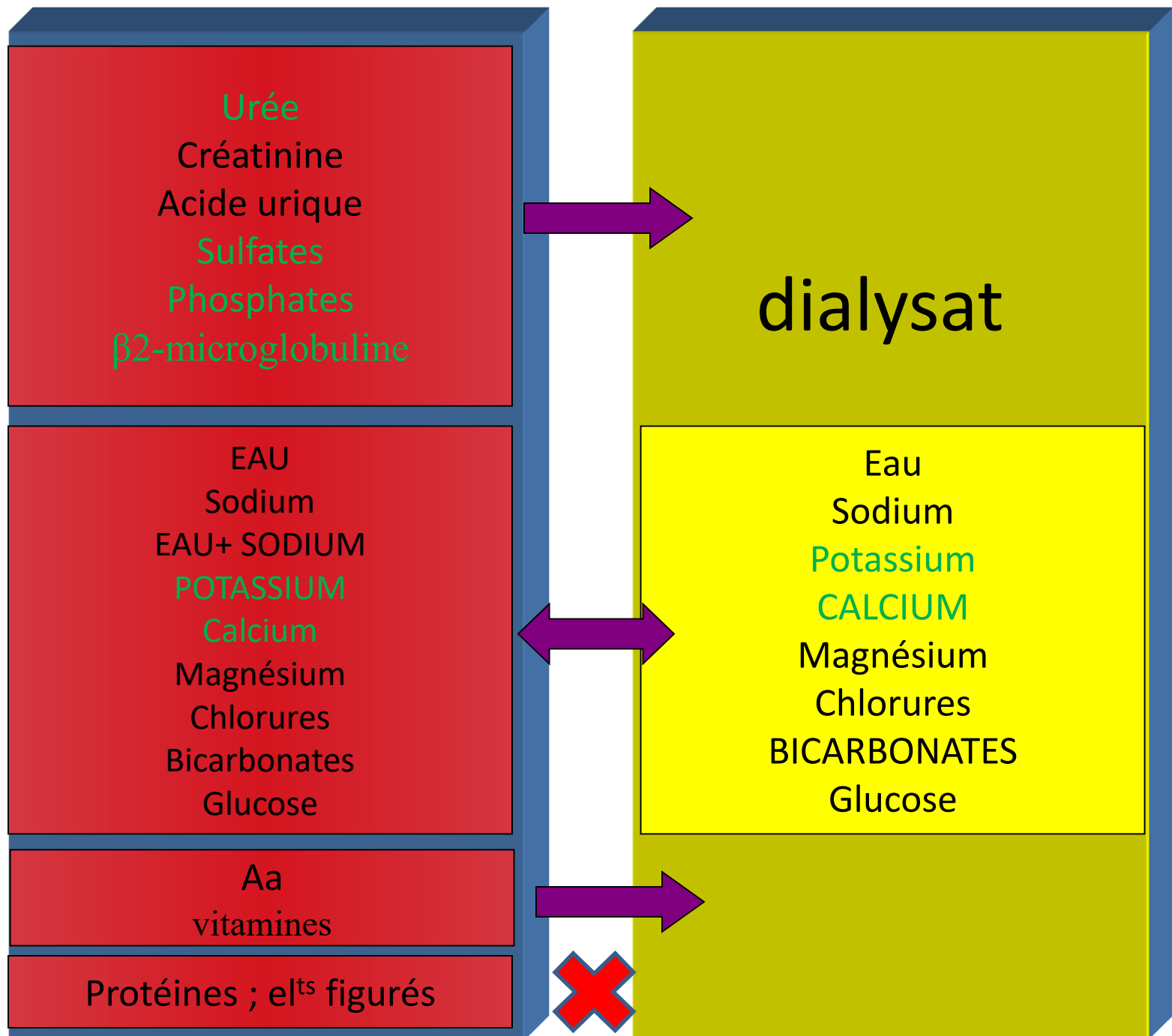
- **Métabolites azotés terminaux**
 - urée, créatinine, acide urique
- **Substances étrangères à l'organisme**
 - Médicaments, toxiques...

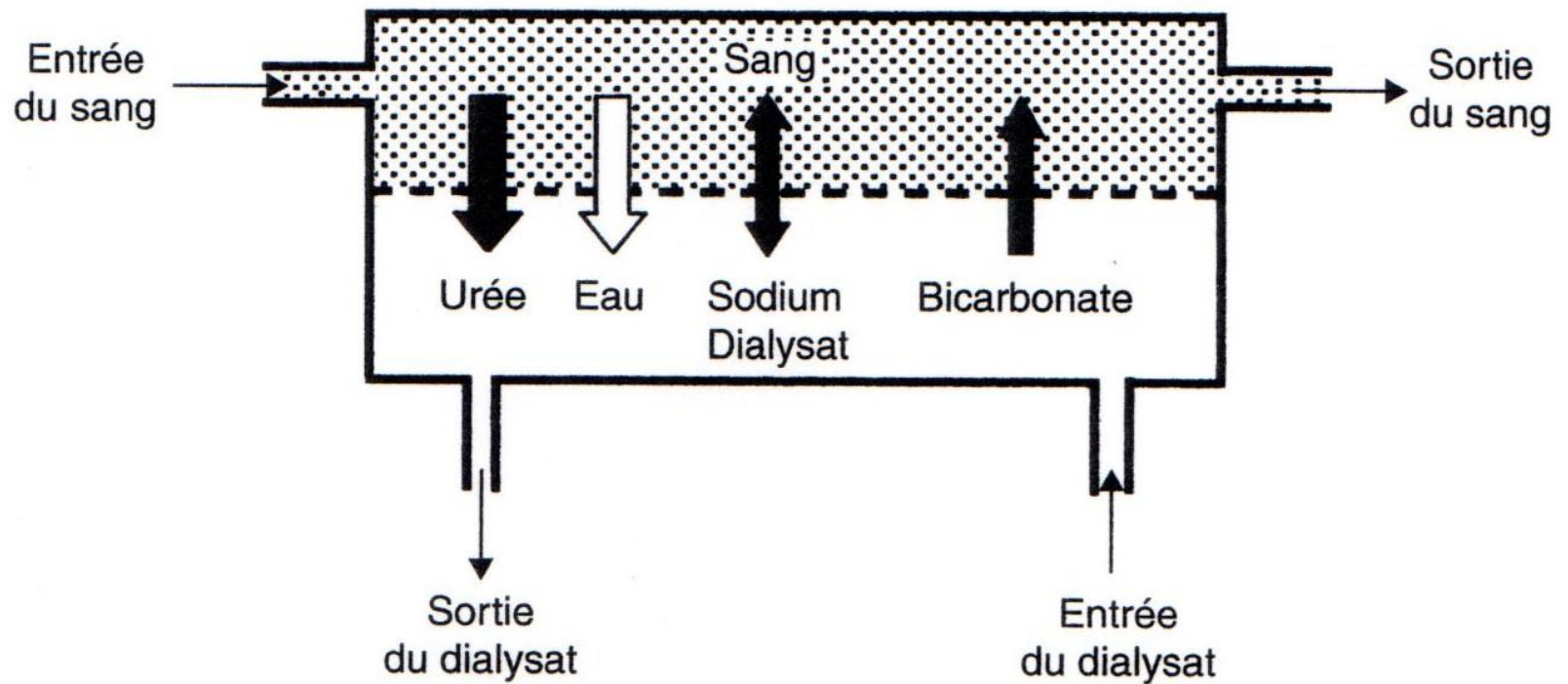
Toxines Urémiques

- Molécules normalement éliminées par le rein et qui s'accumulent avec l'IRC
- 3 groupes
 - Petites molécules (<0,5kD) = 46% (KT/V urée)
 - Moyennes molécules (0,5-60kD) = 28% (β 2-microglobuline)
 - Molécules liées au protéines = 24%

Fonction endocrine

- **Rénine**
 - maintien des résistances artériolaires
 - **1,25(OH)₂vitamine D**
 - régulation absorption intestinale de calcium
 - **Erythropoïétine**
 - régulation de l'érythropoïèse
- 





Représentation schématique d'un dialyseur.

Technologie des Dialyseurs

Cuprophane
(1960)

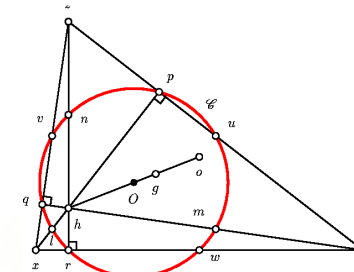
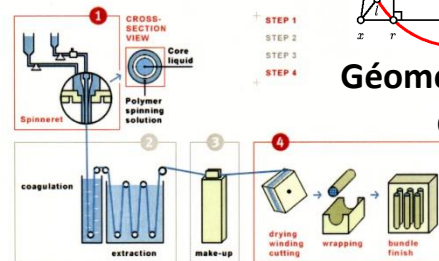
Acétate de
Cellulose
(1970)

Synthétique
(1980)

Synthétique HF
(2000)

1-PERFORMANCE D'EPURATION

Cellophane
(1940)



Géométrie interne du
dialyseur

Extrusion des fibre
capillaire



2-BIOCOMPATIBILITE

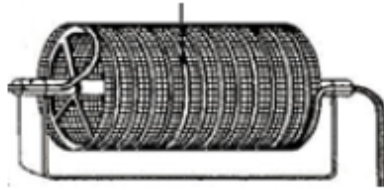
- Membrane
- Agent stérilisant
- Dialysat

Hémodialyse



a

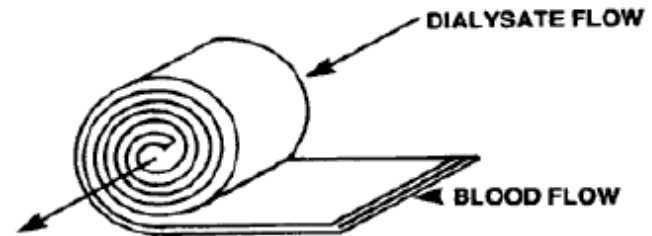
30-40 m cellophane tubing



Tween cuprophane flattened tubings



Coil haemodialyser structure



b

1-2 m² cuprophane flat sheets

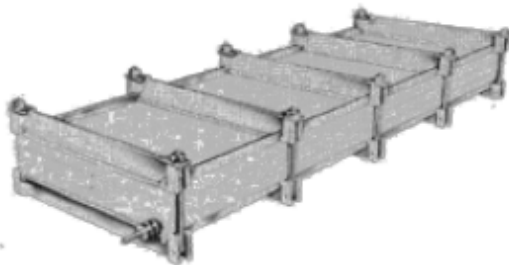


Plate haemodialyser structure



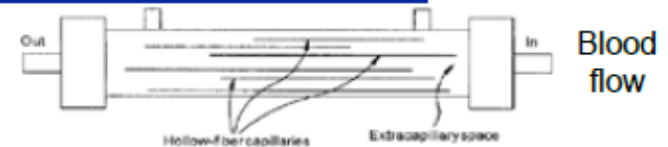
c

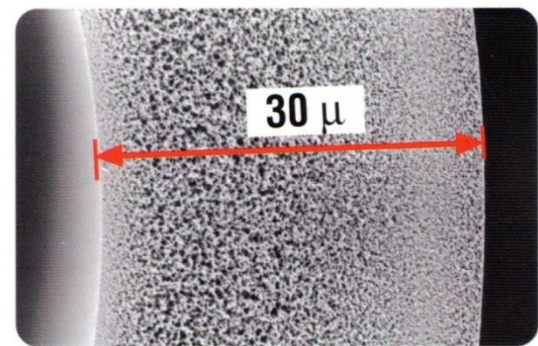
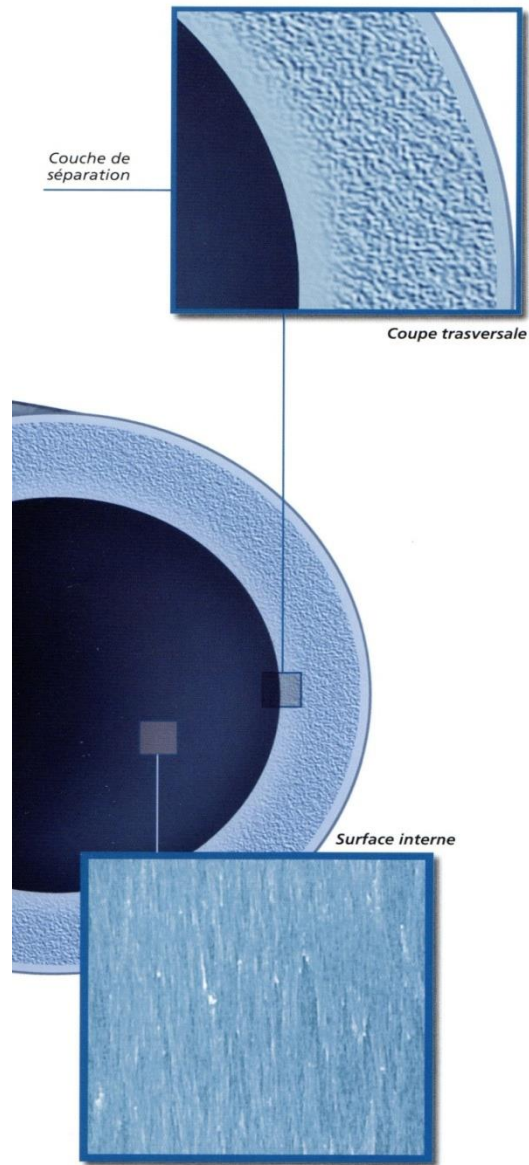
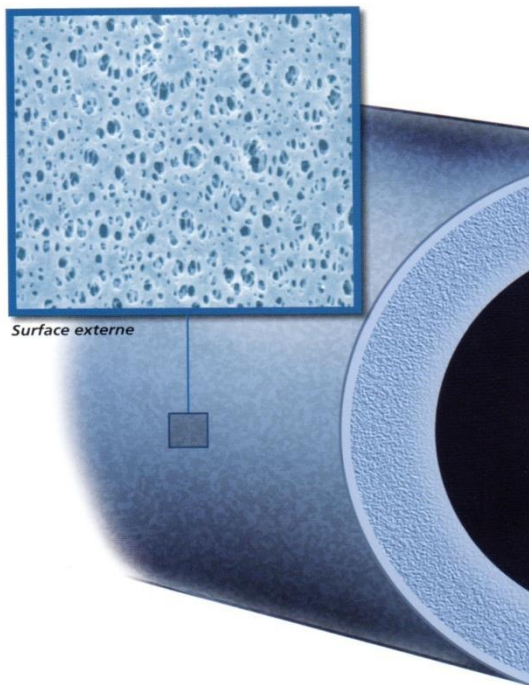
1-2 m² hollow fibre membrane



Hollow fibre structure

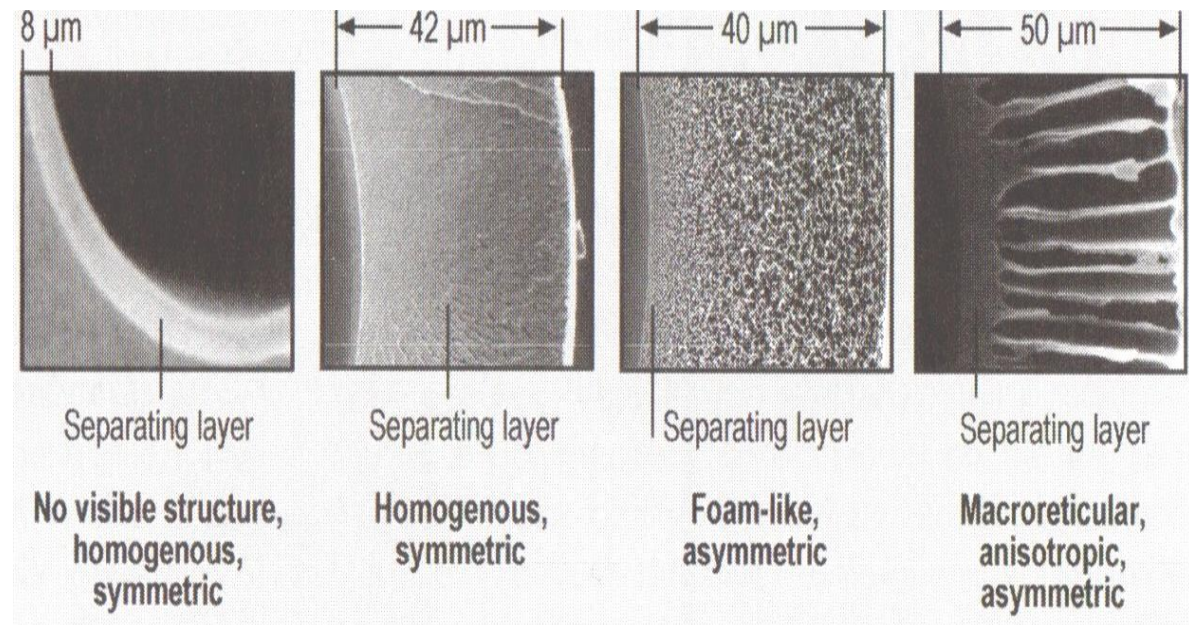
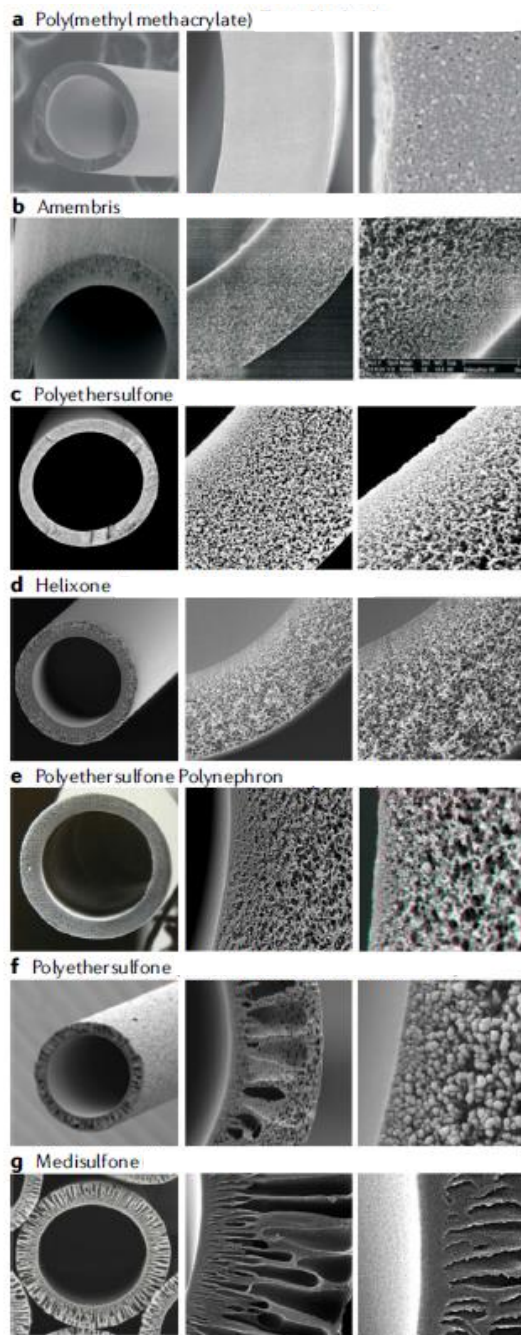
Dialysate Flow





Côté sang

Côté
dialysat

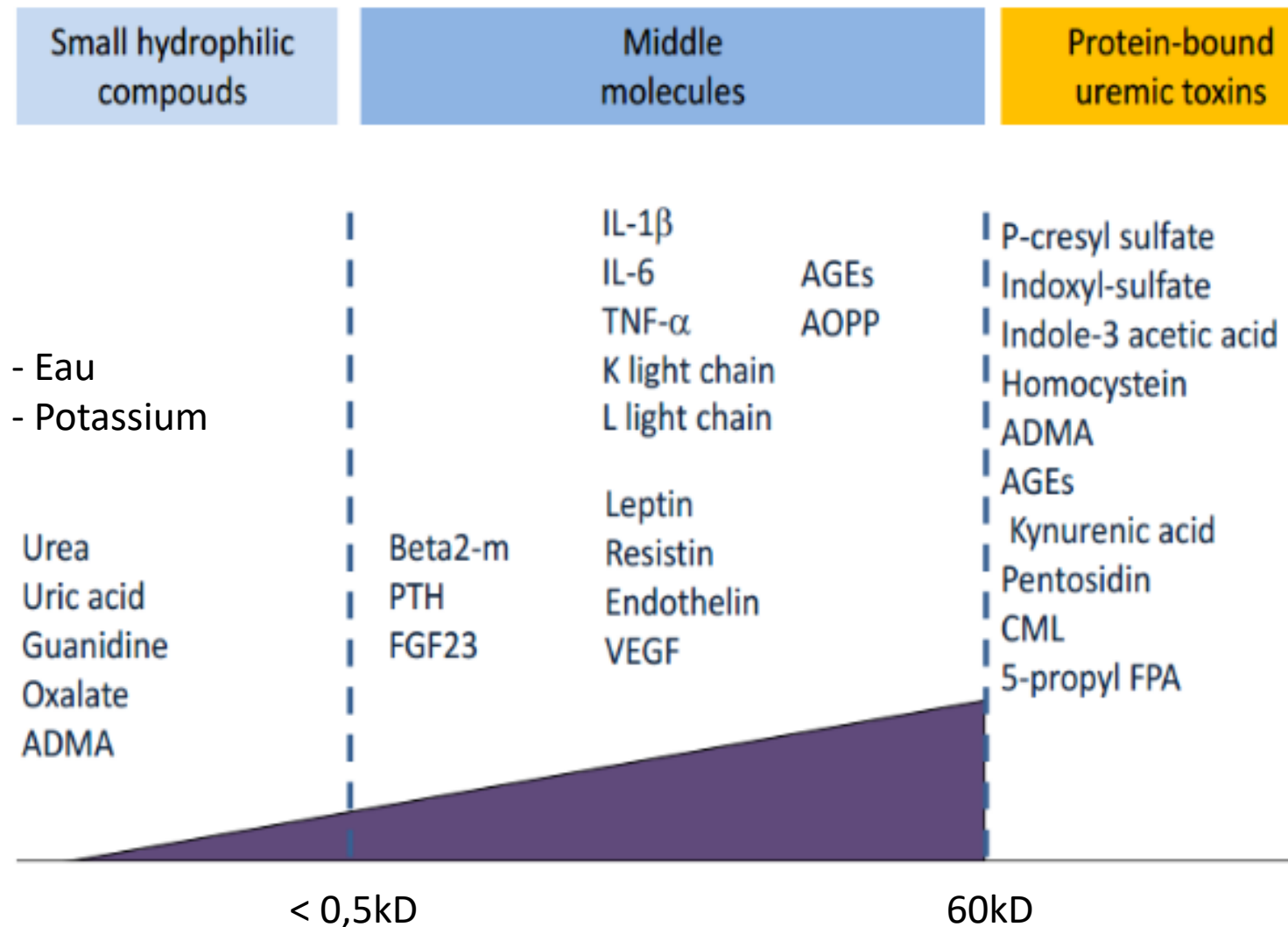


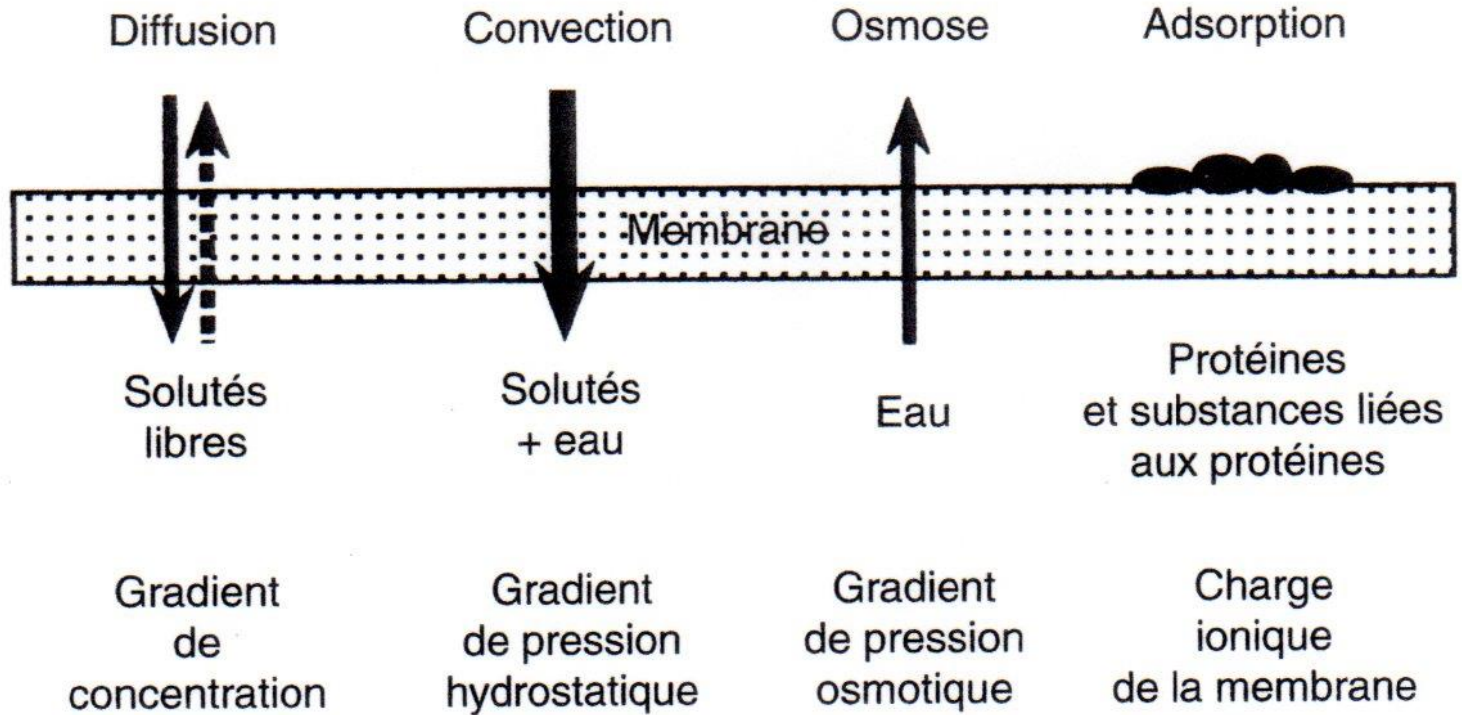
	<u>Wall thickness (μm)</u>	<u>Structure</u>	<u>Flux</u>
MODIFIED CELLULOSIC Cellulose acetate (CA) Cellulose triacetate (CTA)	6-15	Symmetric	Variable
SYNTHETIC Polysulfone (PS) Poly(aryl)ethersulfone (PES) Polyacrylonitrile Un sulfonated (PAN) Sulfonated (AN69) Polymethylmethacrylate (PMMA) Vitamin E-bonded (PS)	20-50	Asymmetric Asymmetric Asymmetric Symmetric Symmetric Asymmetric	Variable

*Due to their infrequency of use (almost abandoned), unmodified cellulosic membranes are not included.

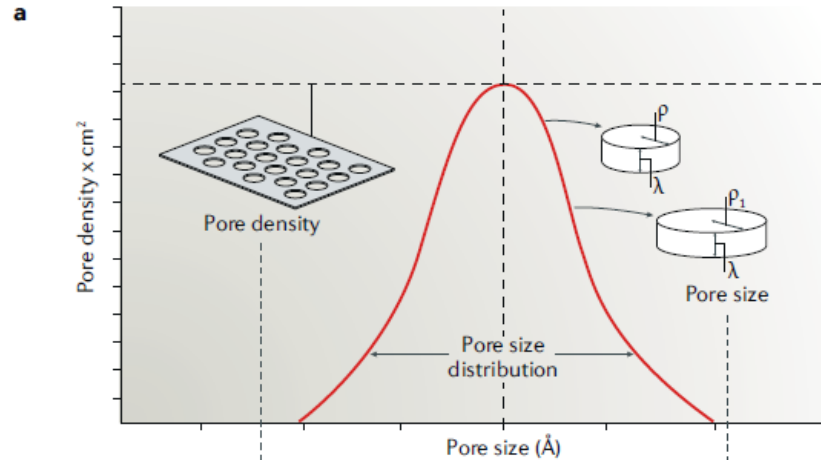
1-PERFORMANCES D'EPURATION

Toxines Urémiques

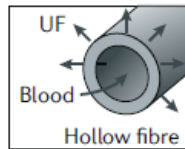




Petites Molécules	++++	+	-	-
Moyennes Molécules	0	+++	-	-
Molécules liées aux protéines	0	+/-	-	+/-

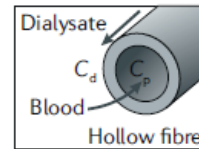


Coefficient d'Ultrafiltration (K_{UF})



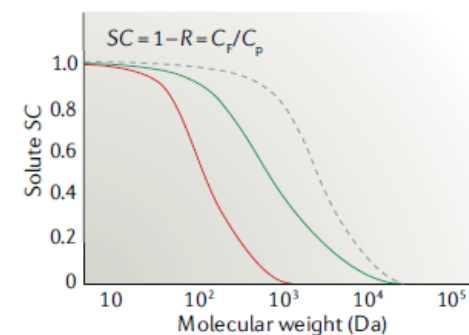
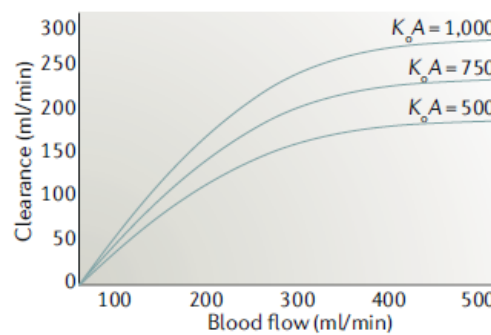
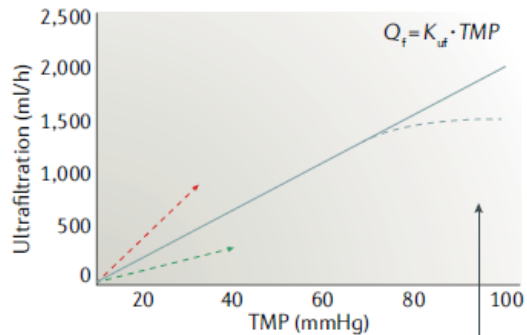
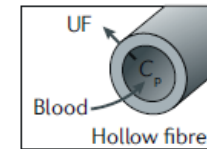
Coefficient de Transfert de Masse (K_{oA})

« Clearance »



Coefficient de tamissage (K_{oA})

« Sieving coefficient »

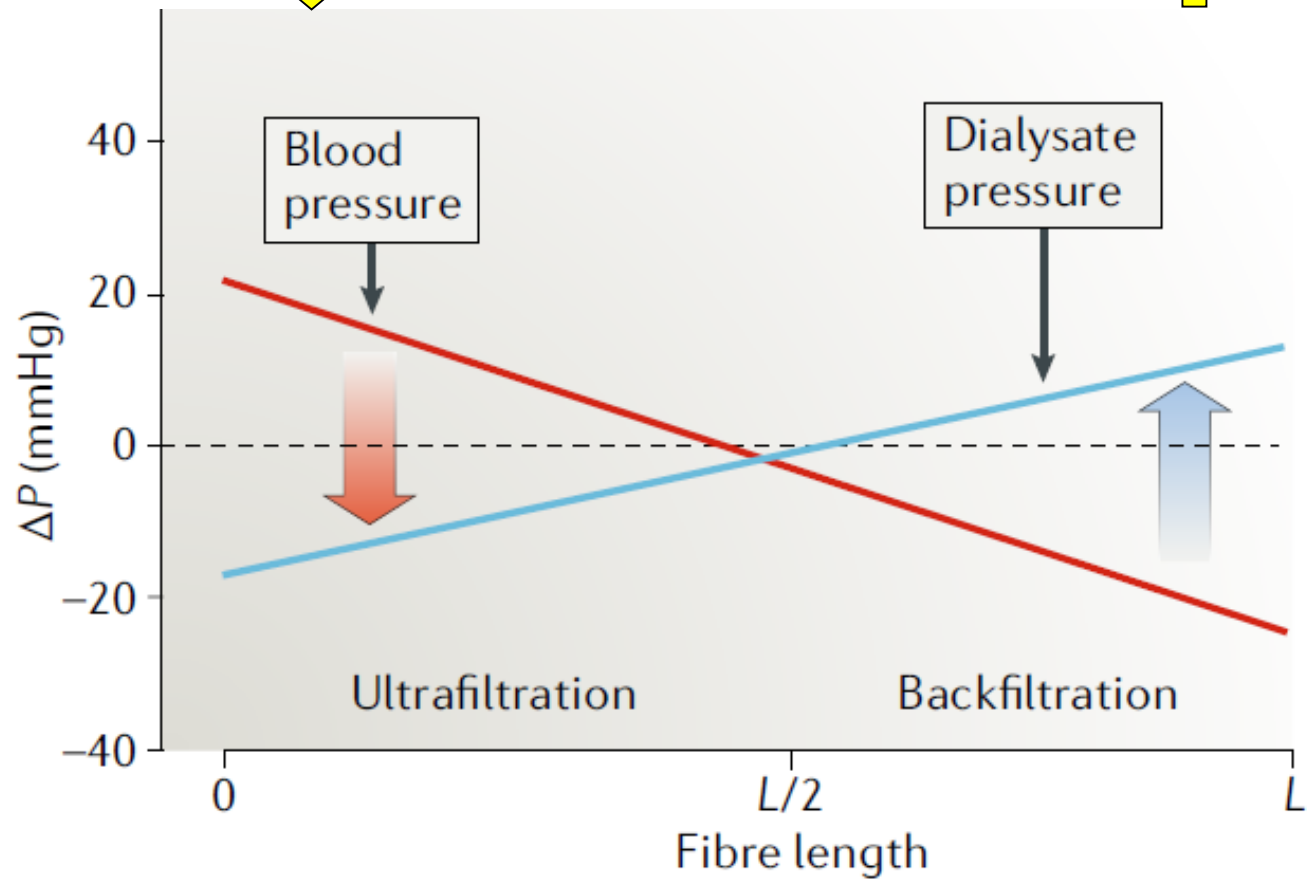
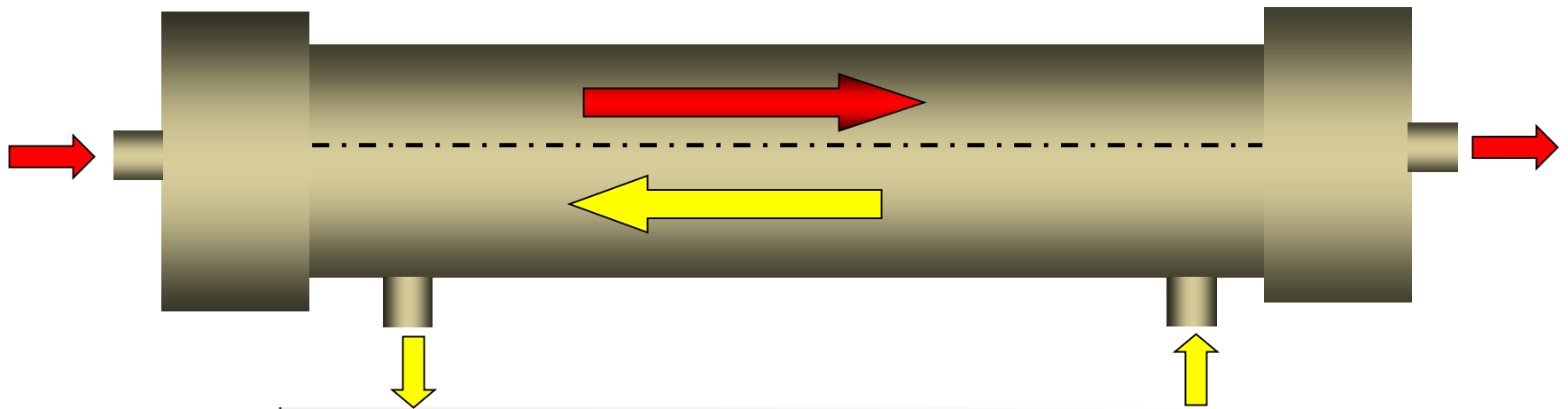


Perméabilité	Basse	Moyenne	Haute
K_{uf} (ml/h \times mmHg)	< 20	20-30	> 30

HDF

Surface de la Membrane

- Augmente les performances



=
Eau ultra-pure

Performance (*in vitro*)

Product name	TORAYLIGHT NV-U series			
Type	NV-13U	NV-15U	NV-18U	NV-21U
Effective surface area (m ²)	1.3	1.5	1.8	2.1
UFR* {mL/hr/mmHg, at 13.3kPa (100mmHg)}	42	46	51	52
Albumin sieving coefficient	0.005**			
Clearance*** (mL/min)				
Urea	192	196	198	198
Creatinine	180	190	192	194
Phosphate	178	184	190	194
Vitamin B ₁₂	128	151	159	167

Coefficient de
Transfert de
Masse (K_{OA})

Coefficient de
tamassage (K_{OA})

Coefficient
d'Ultrafiltration (K_{UF})

CLAIRANCES *IN VITRO (mL/min)** $Q_b = 200 \text{ mL/min}$, $Q_p = 500 \text{ mL/min}$, $Q_{UF} = 0 \text{ mL/min}$

	EVODIAL 1.0	EVODIAL 1.3	EVODIAL 1.6	EVODIAL 2.2
Urée	173	181	189	195
Créatinine	156	166	176	184
Phosphate	135	146	156	168
Vitamine B ₁₂	85	96	111	126

 $Q_b = 300 \text{ mL/min}$, $Q_p = 500 \text{ mL/min}$, $Q_{UF} = 0 \text{ mL/min}$

Urée	216	231	250	265
Créatinine	187	204	220	237
Phosphate	156	172	187	207
Vitamine B ₁₂	92	106	124	143

 $Q_b = 400 \text{ mL/min}$, $Q_p = 500 \text{ mL/min}$, $Q_{UF} = 0 \text{ mL/min}$

Urée	241	261	287	310
Créatinine	205	226	246	269
Phosphate	168	187	205	230
Vitamine B ₁₂	96	111	131	153

COEFFICIENT D'ULTRAFILTRATION**

(± 20 %) – mL/(h x mmHg)

	33	40	50	65
--	----	----	----	----

Membrane

Surface utile (m ²)	1,05	1,30	1,65	2,15
Épaisseur interne (µm)	42			
Diamètre interne (µm)	210			

Coefficient de tamisage***

Inuline	0,96			
Albumine	< 0,01			

Matériaux

Membrane	HeprAN : membrane greffée à l'héparine AN 69****			
Coque	Polycarbonate			
Embouts sanguins	Polycarbonate (sans joint)			
Enrobage	Polyuréthane			

Stérilisation	Rayon gamma			
Volume d'amorçage du sang (mL) ± 10 %	66	83	100	129
Volume sanguin résiduel (mL)	< 1			
PTM maximale (mmHg)	450			
Débits sanguins recommandés (mL/min)	150-300	200-400	200-500	300-500
Poids (g)	160	200	240	255
Quantité par caisse	24			

Coefficient de
Transfert de
Masse (K_{oA})

Coefficient
d'Ultrafiltration (K_{UF})

Coefficient de
tamisage (K_{oAL})

**Importance du débit
sanguin de FAV**

Performance (*in vitro*)

Product name	TORAYLIGHT NV-U series			
Type	NV-13U	NV-15U	NV-18U	NV-21U
Effective surface area (m ²)	1.3	1.5	1.8	2.1
UFR* {mL/hr/mmHg, at 13.3kPa (100mmHg)}	42	46	51	52
Albumin sieving coefficient	0.005**			
Clearance*** (mL/min)				
Urea	192	196	198	198
Creatinine	180	190	192	194
Phosphate	178	184	190	194
Vitamin B ₁₂	128	151	159	167

CLAIRANCES *IN VITRO** (mL/min)

Q_a = 200 mL/min, Q_b = 500 mL/min, Q_{UF} = 0 mL/min

	EVODIAL 1.0	EVODIAL 1.3	EVODIAL 1.6	EVODIAL 2.2
Urée	173	181	189	195
Créatinine	156	166	176	184
Phosphate	135	146	156	168
Vitamine B ₁₂	85	96	111	126

Q_a = 300 mL/min, Q_b = 500 mL/min, Q_{UF} = 0 mL/min

Urée	216	231	250	265
Créatinine	187	204	220	237
Phosphate	156	172	187	207
Vitamine B ₁₂	92	106	124	143

Q_a = 400 mL/min, Q_b = 500 mL/min, Q_{UF} = 0 mL/min

Urée	241	261	287	310
Créatinine	205	226	246	269
Phosphate	168	187	205	230
Vitamine B ₁₂	96	111	131	153

COEFFICIENT D'ULTRAFILTRATION**

(± 20 %) – mL/(h x mmHg)

	33	40	50	65
--	----	----	----	----

Membrane

Surface utile (m ²)	1,05	1,30	1,65	2,15
Épaisseur interne (µm)	42			
Diamètre interne (µm)	210			
Coefficient de tamisage***				
Inuline	0,96			
Albumine	< 0,01			

***Typical measured data with aqueous solution.

Q_b: 200 ±4mL/min, Q_D: 500 ±10mL/min, Q_F: 10 ±2mL/min, Temp.: 37 ±1°C

300ml/min, pendant 4h, 3x/semaine, 52 semaines/an

=> 11 232 Litres de sang par an => 2200 x le volume sanguin !!!!!

2-BIOCOMPATIBILITE

Technologie des Dialyseurs

Cuprophane
(1960)

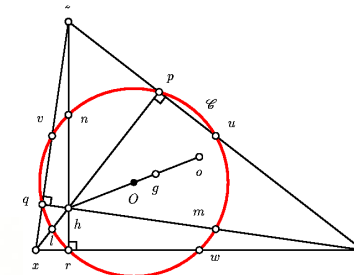
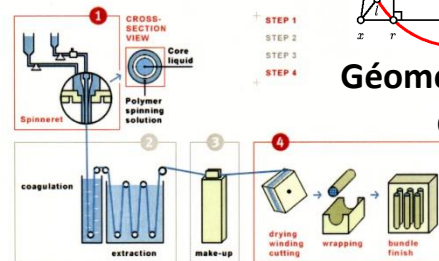
Acétate de
Cellulose
(1970)

Synthétique
(1980)

Synthétique HF
(2000)

1-PERFORMANCE D'EPURATION

Cellophane
(1940)



Géométrie interne du
dialyseur

Extrusion des fibre
capillaire



2-BIOCOMPATIBILITE

- Membrane
- Agent stérilisant
- Dialysat

BIO(IN)COMPATIBILITE De la membrane

Inflammation Chronique

Thrombose

Intéraction Sang/Membrane

- Agrégation plaquettaire
- Activation de la cascade de coagulation

Activation du complément

-> Activation monocytes (IL-1, IL-6, TNF α)

Stress Oxydant

Urémie

NADPH oxydase

- constitutive (cellulaire)
- dormante (PNN)

Chaîne respiratoire mitochondriale
(complexe I et III)

FRO secondaire

Peroxydation lipidique

Malon-dialdéhyde (MDA)
Thiobarbiturique acide reactive substances (TBARS)

LDL oxydés

Oxydation des protéines, de l'ADN

Carbonyle

Advanced Oxidative Protein Products : **AOPP**
Nitrotyrosine

Oxydation des Glucides

Advanced glycation End-Products : **AGEs**
Carboxy-méthyl-lysine (CML), pentosidine

O₂

→

O₂^{•-}

-
électron

R superoxyde

*Superoxyde
dismutase (SOD)*

H₂O₂

Fenton

°OH

R hydroxyle

Peroxyde d'hydrogène

NOS

L-Arg

°NO

Monoxyde d'Azote

ONOO⁻

peroxynitrite

FRN

*Catalase
Gluthation
Peroxydases (GPx)*

Vitamines

*Liposolubles : E membranaire (α tocophérol) ++
Hydrosoluble : C (Ac ascorbique)*

Gluthation (GSH)

2ème ligne : Gluthation transférase, réductase, réparation de l'ADN

↑ Anémie

↑ Amylose β 2M

**↑ Athérosclérose
accélérée**

**↑ Catabolisme
musculaire**

BIO(IN)COMPATIBILITE

De la membrane

Inflammation Chronique

Intéraction Sang/Membrane

Activation du complément

-> **Activation monocytes** (IL-1, IL-6, TNF α)

Thrombose

- Agrégation plaquettaire
- Activation de la cascade de coagulation

Stress Oxydant

Urémie

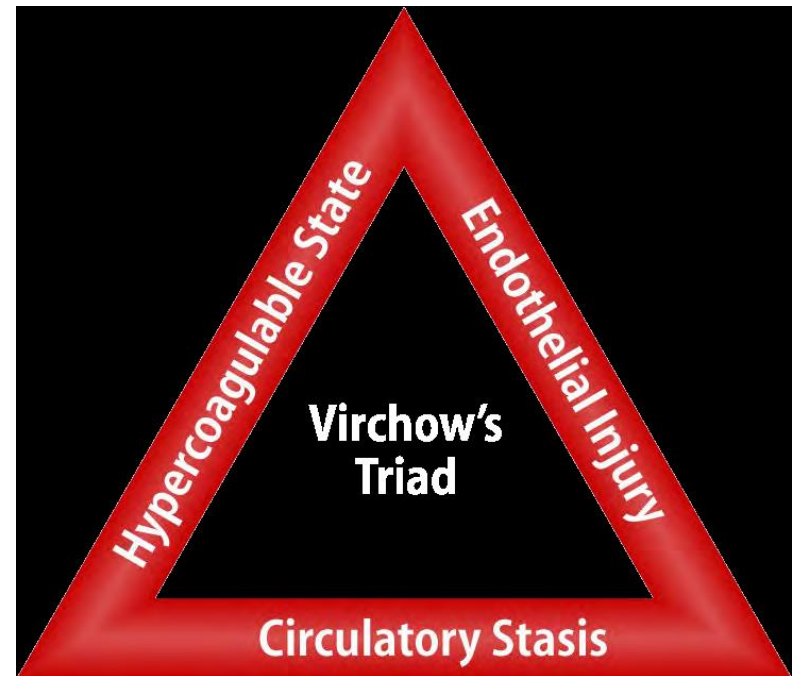
↑ **Anémie**

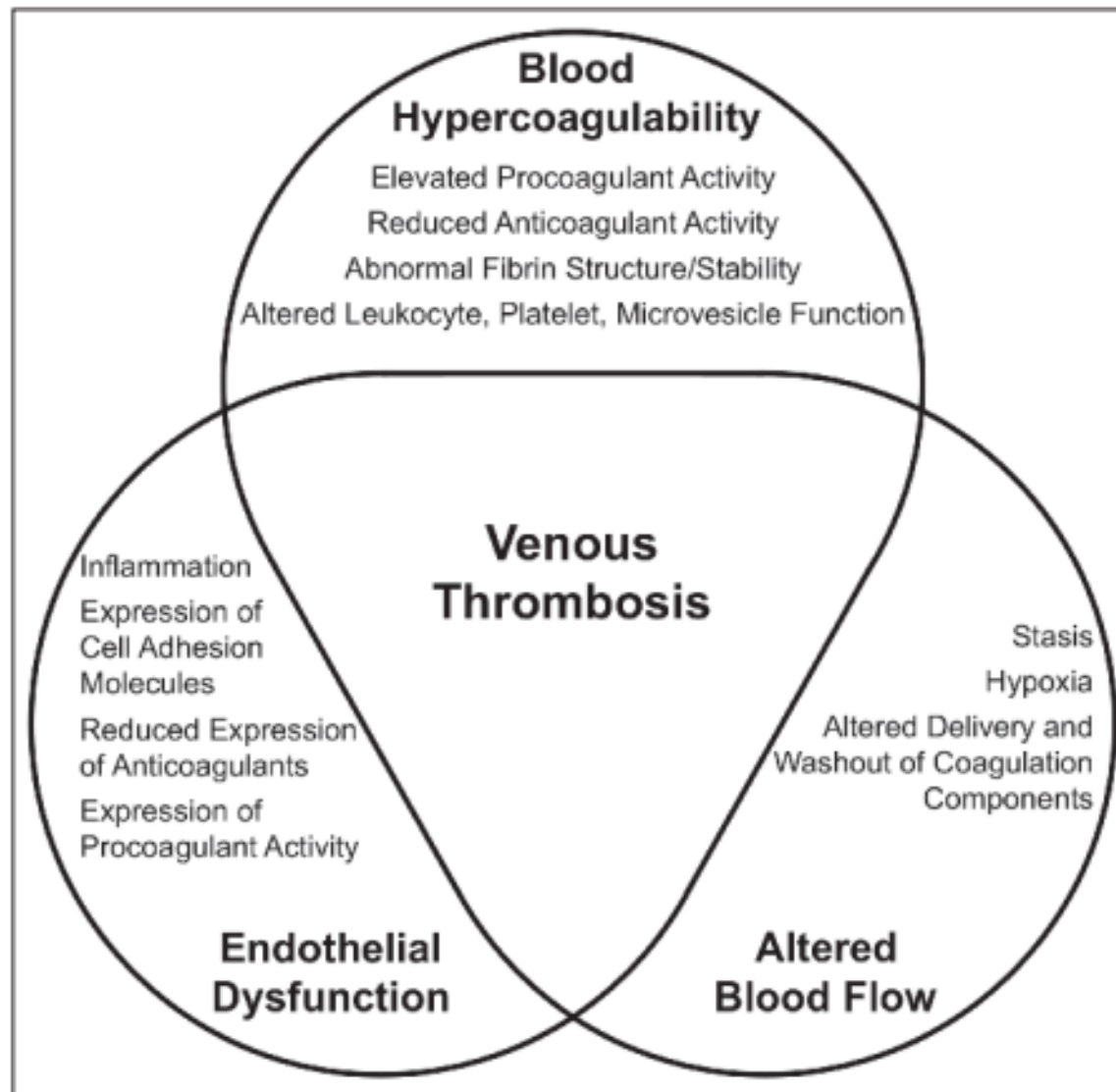
↑ **Amylose β 2M**

↑ **Athérosclérose
accélérée**

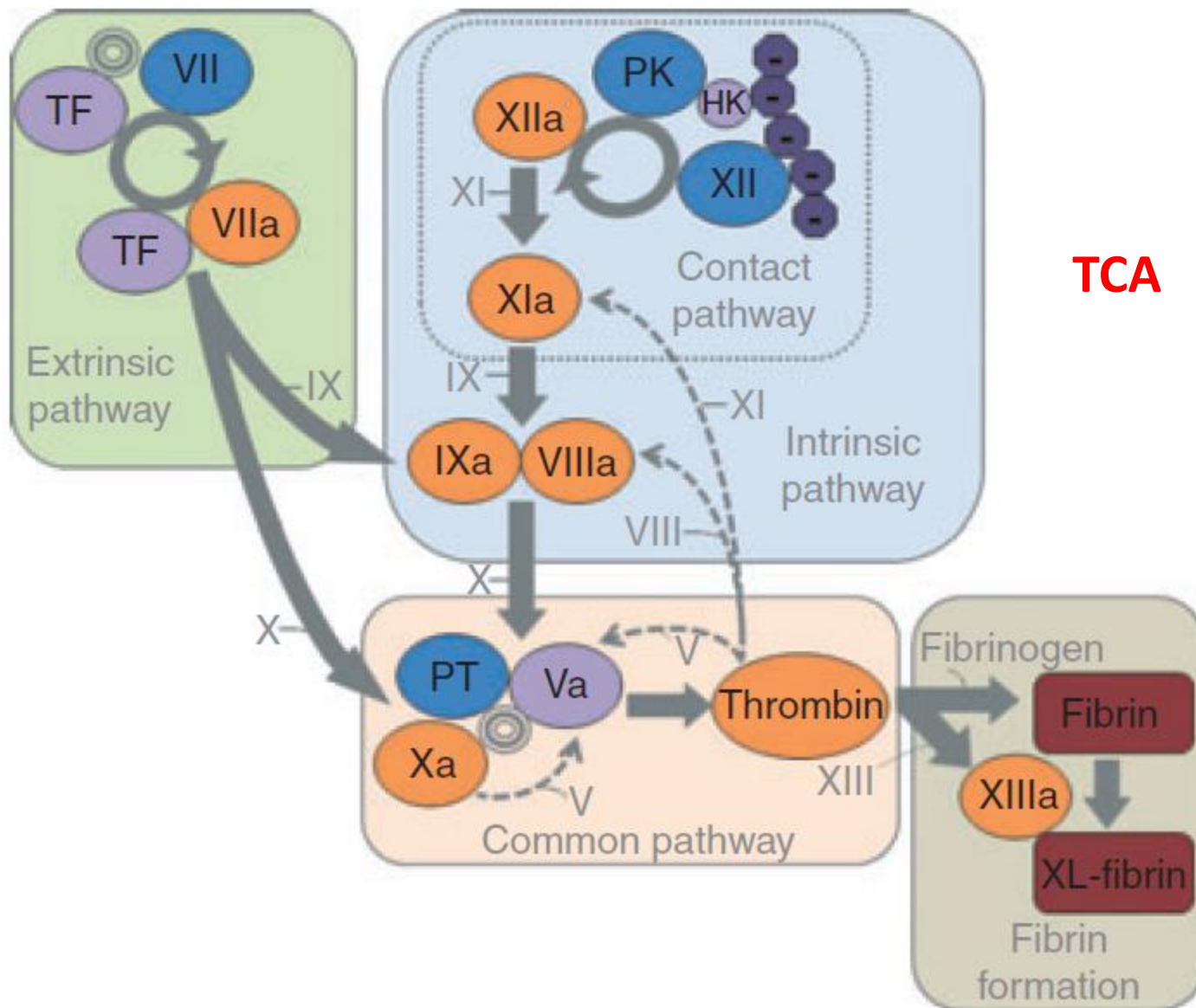
↑ **Catabolisme
musculaire**

Vous avez dit « coagulation »?





TP



TCA

TT



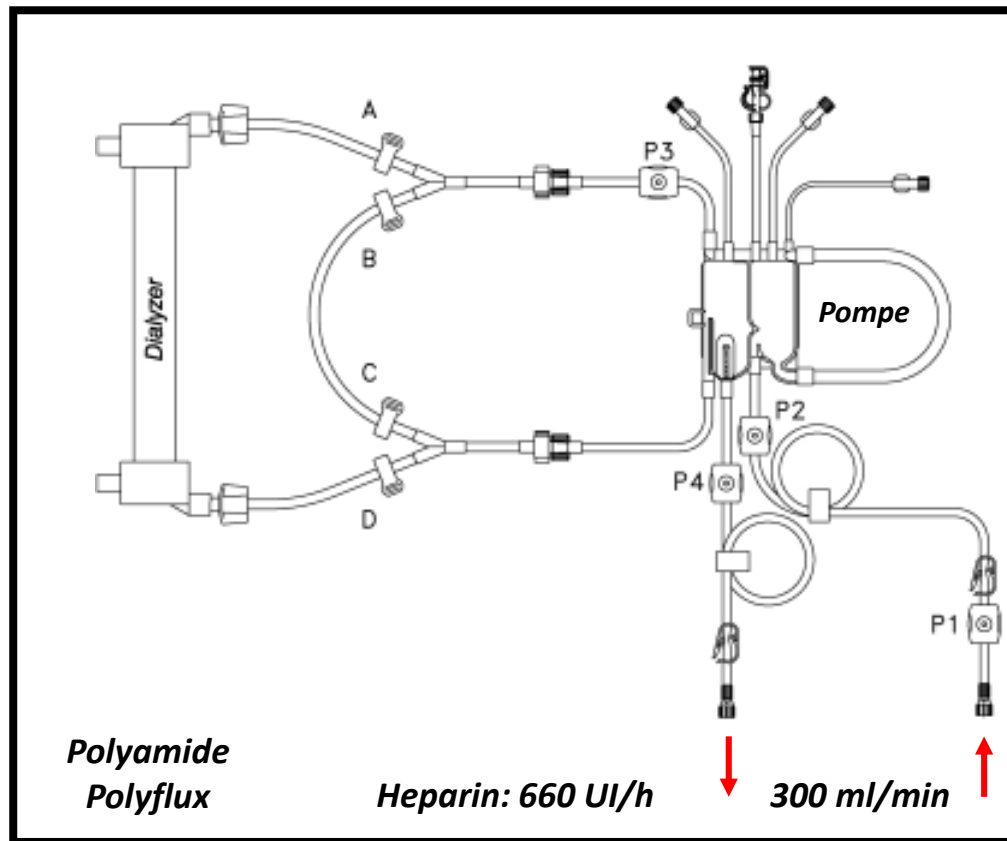
En HEMODIALYSE

CE QUE L'ON VEUT ÉVITER...

Ce que l'on constate...

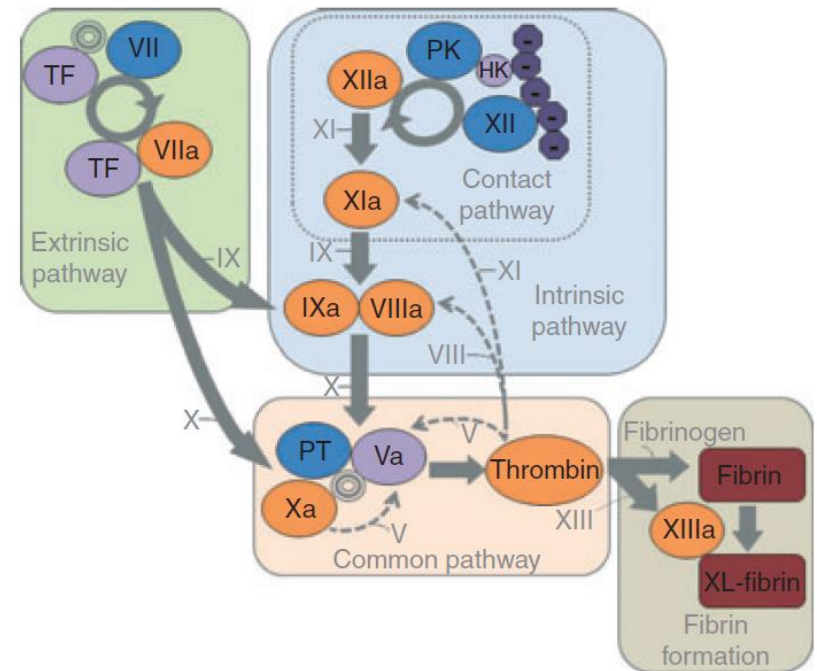
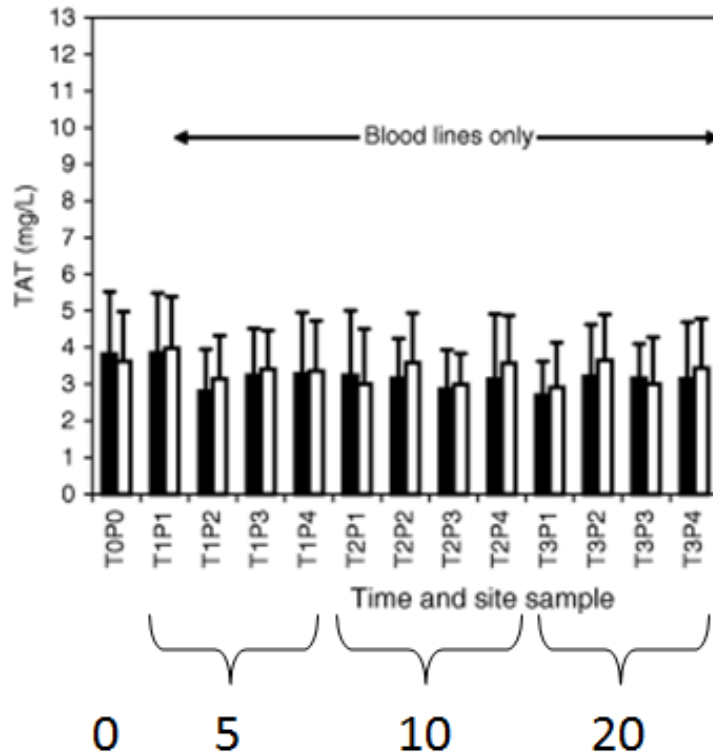


Circuit de dialyse : Ou cela coagule-t-il?

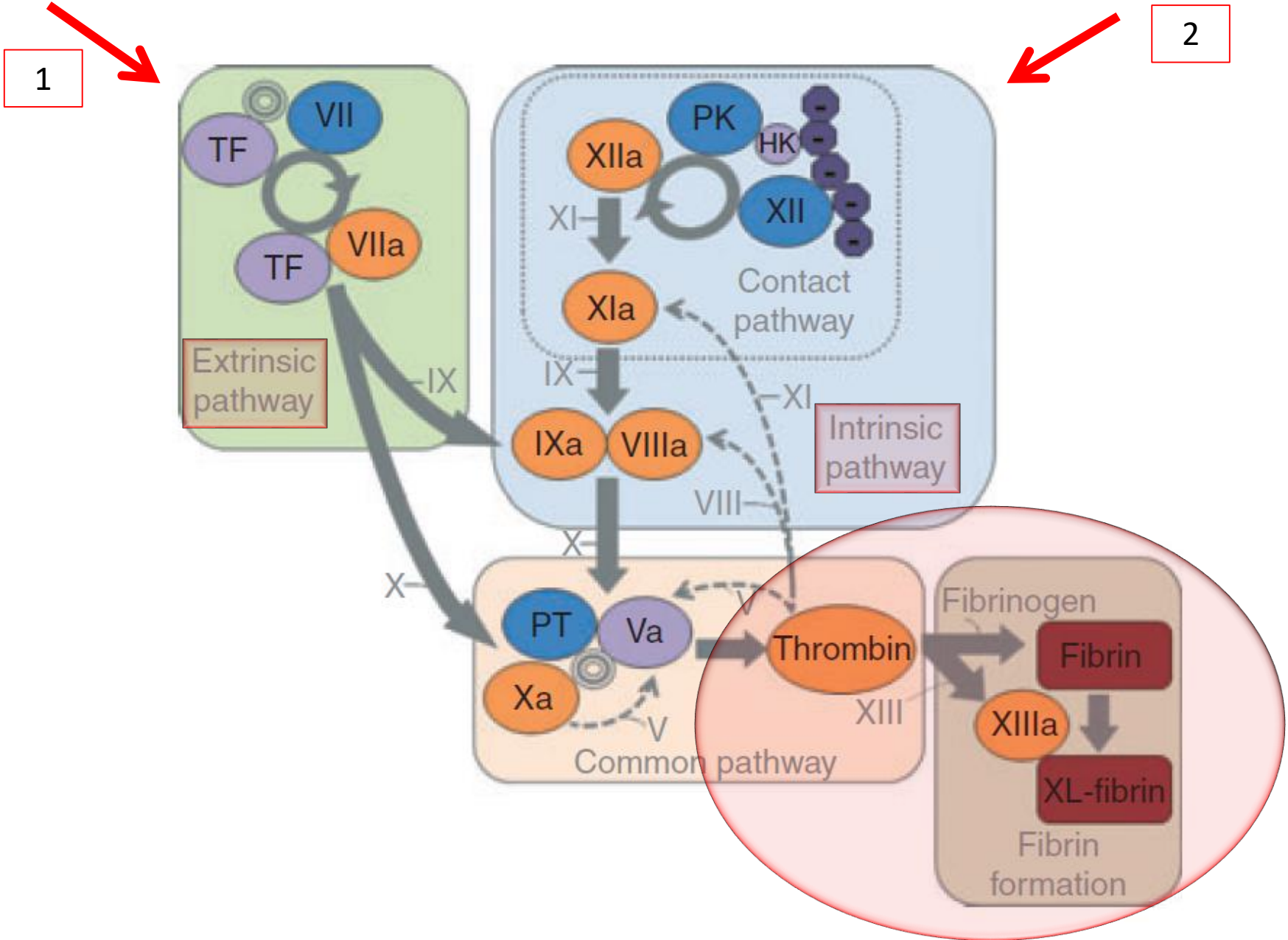


n = 12 patients

Circuit de dialyse : Ou cela coagule-t-il?

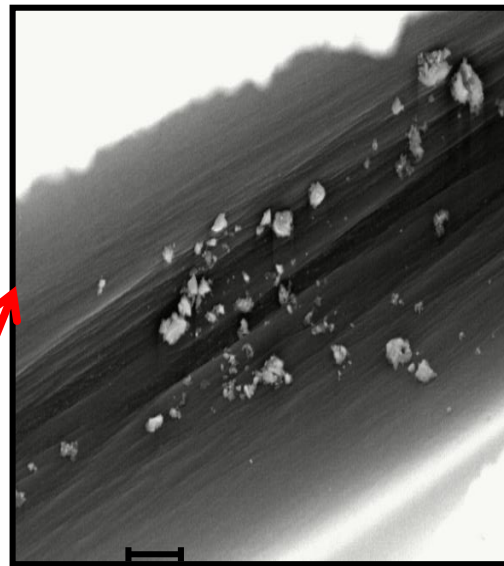


=> C'est la membrane qui, principalement, active la coagulation

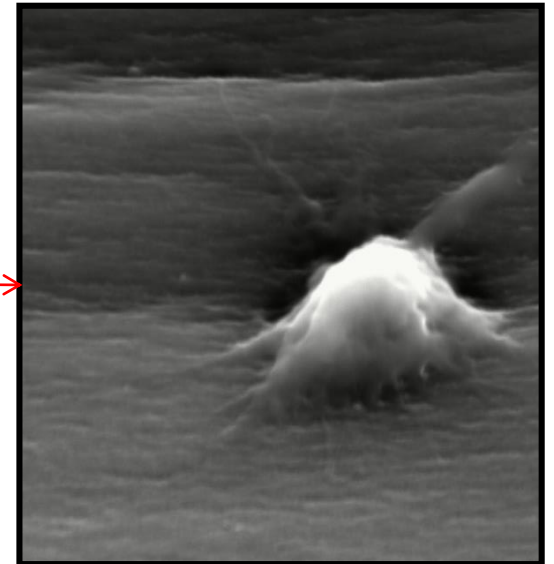


1- Facteur Tissulaire et Membrane

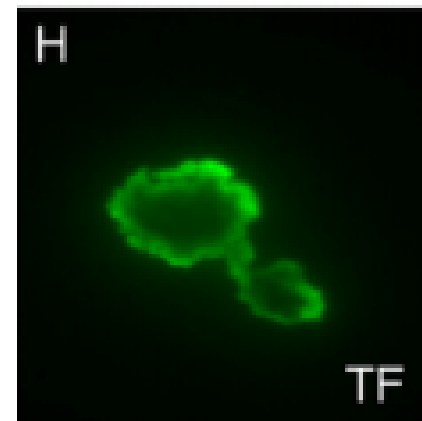
- Pourtant la membrane n'est pas une cellule endothéliale?...



20 μm

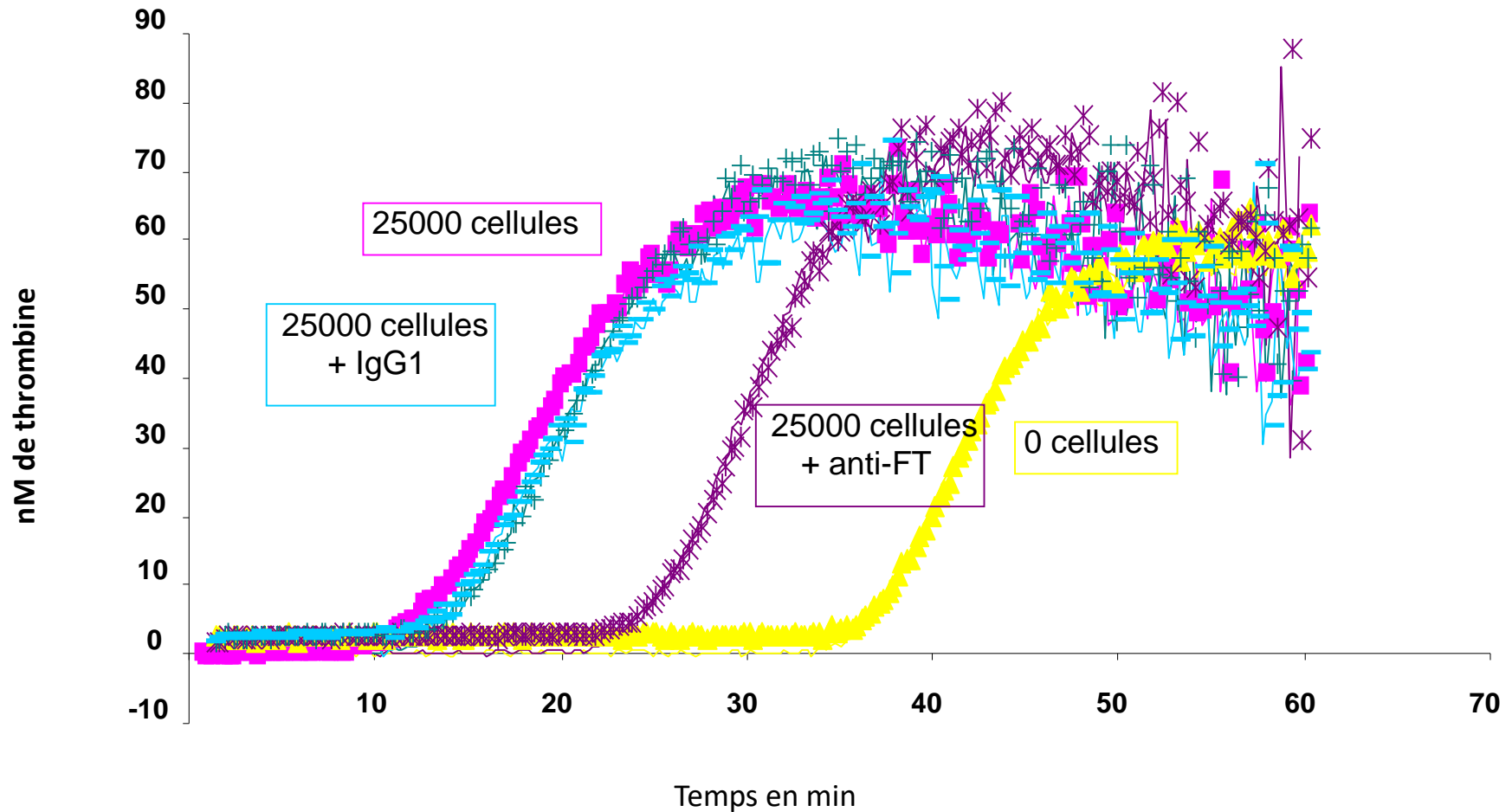


Cellules (PMNs, monocytes, plaquettes)
et microparticules adhérentes au dialyseur

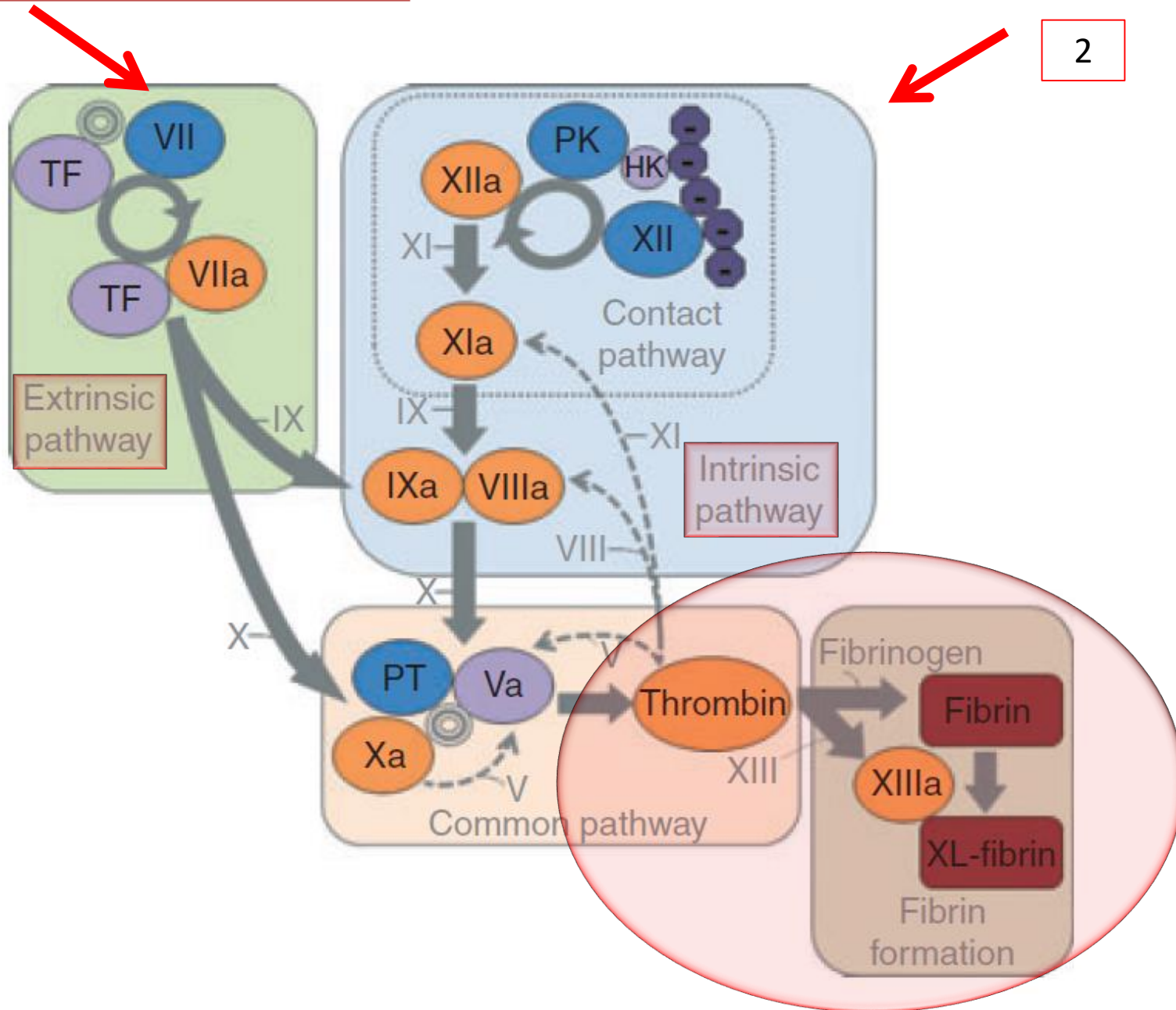


mAb anti-FT

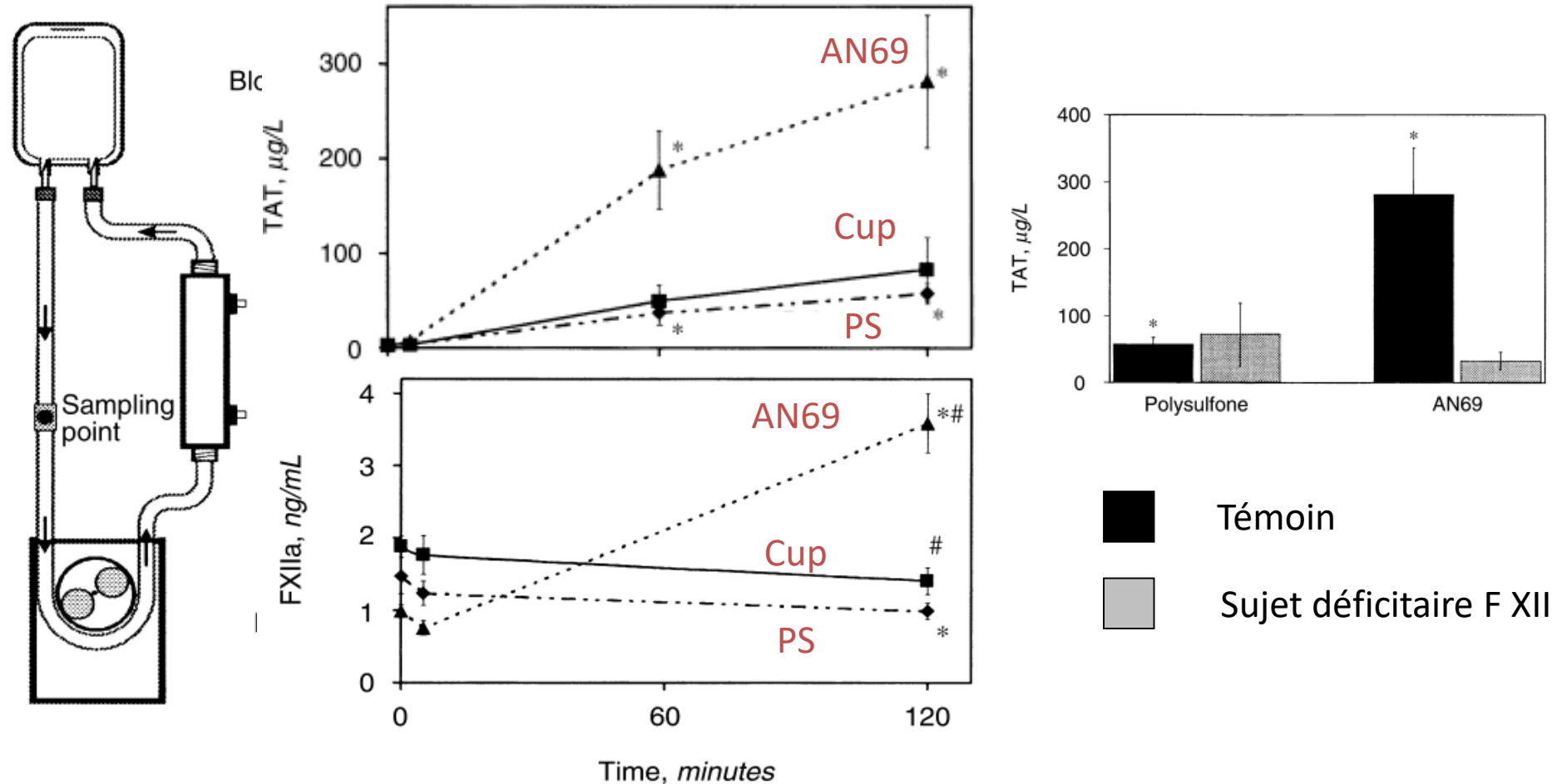
1- Facteur Tissulaire et Membrane



Cellules (PMNs, monocytes, plaquettes)
et microparticules adhérentes au dialyseur



2- Voie Intrinsèque et Membrane



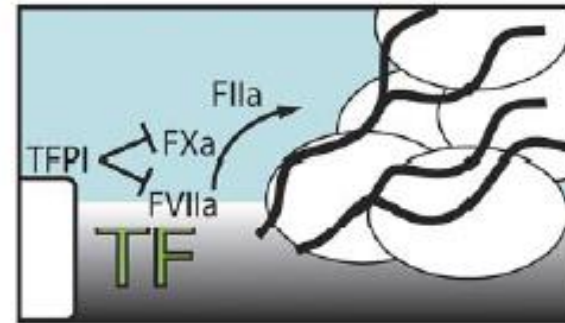
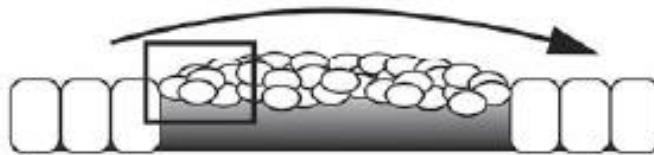
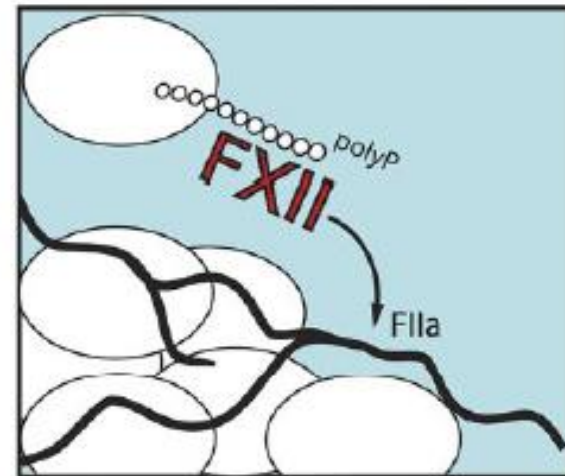
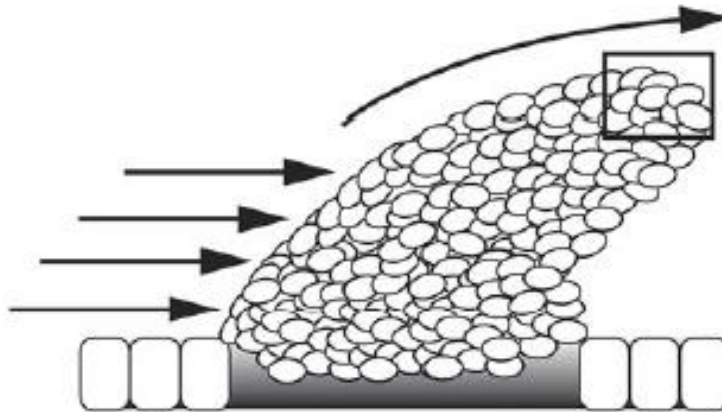
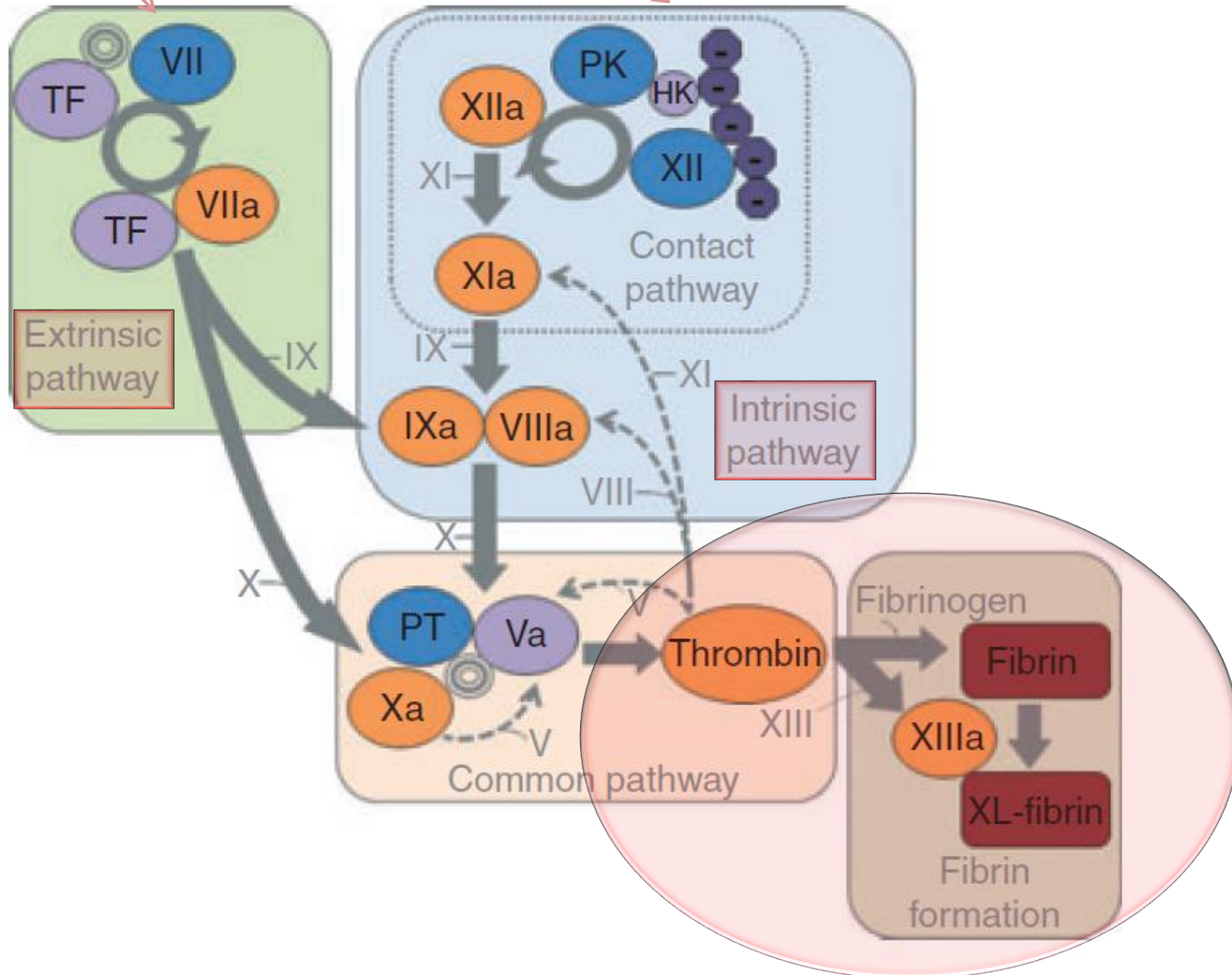
A**B**

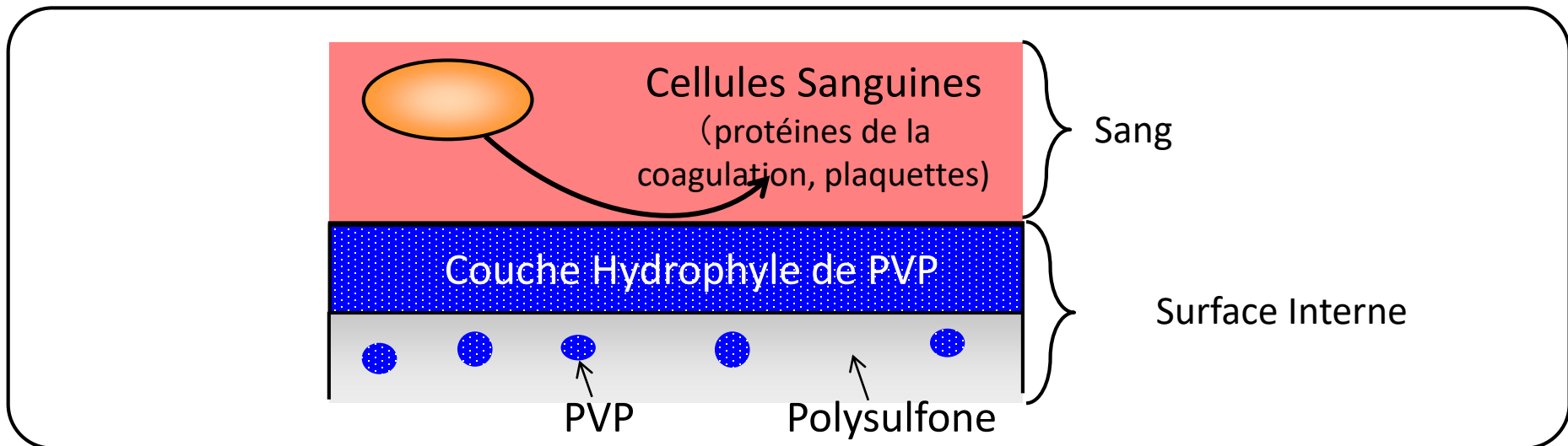
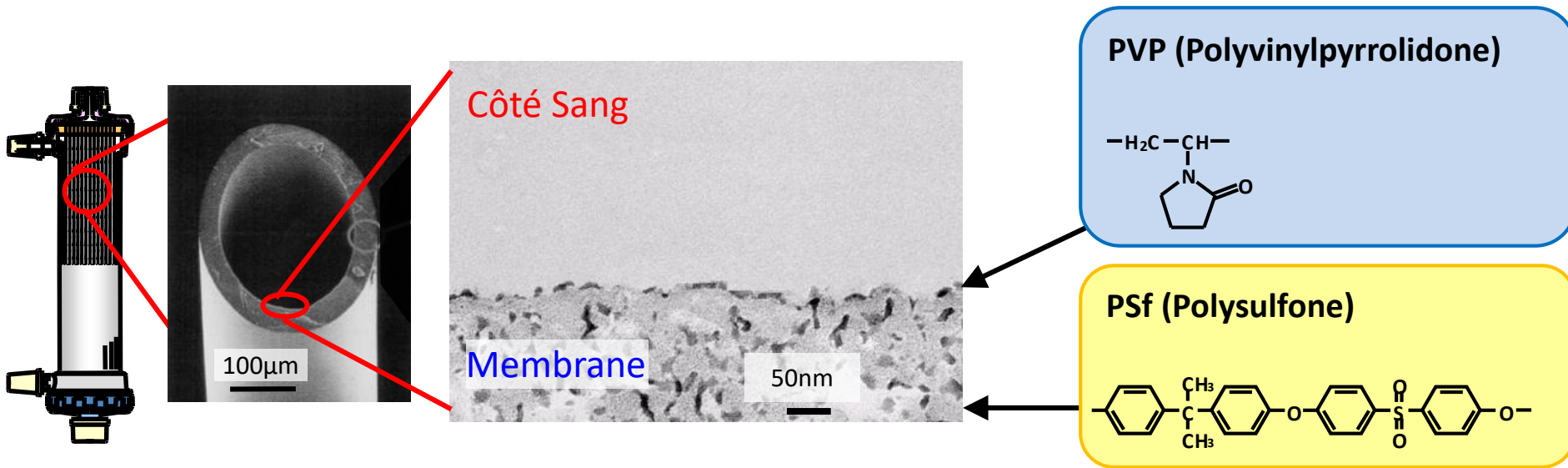
Figure 2. The role of polyP/FXII in thrombosis. (A) Initially, the TF/FVIIa-driven "extrinsic" coagulation pathway triggers fibrin formation at sites of injury. FXII has no function during this stage. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) is released from endothelial cells and adherent platelets and blocks TF activity. (B) In the developing thrombus, activated platelet-released polyP triggers fibrin production via activation of FXII that drives the "intrinsic" coagulation cascade. polyP/FXII-driven fibrin formation operates distant from the injured vessel wall and, hence, does not contribute to hemostasis.

Cellules (PMNs, monocytes, plaquettes)
et microparticules adhérentes au dialyseur

Membrane



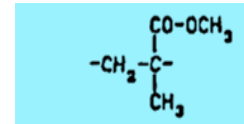
PVP et biocompatibilité



Membranes Bioactives

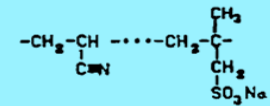
- Capacité d'adsorption accrue (charge électrique, affinité particulière)

- Polyméthylmétacrylate (PMMA)



- Polyacrylonitrile 69 (AN69)

Polyacrylonitrile/
Sodium Methallyl
Sulfonate



- Capacité d'échange spécifique, prévention ciblée
 - Membrane greffée à la Vitamine E, VitabranE[®]
 - Membrane greffée à l'héparine, HeprAN[®]

MEMBRANE VITABRANE®

BIO(IN)COMPATIBILITE De la membrane

Inflammation Chronique

Thrombose

Intéraction Sang/Membrane

- Agrégation plaquettaire
- Activation de la cascade de coagulation

Activation du complément

-> **Activation monocytes** (IL-1, IL-6, TNF α)

Stress Oxydant

Urémie

NADPH oxydase

- constitutive (cellulaire)
- dormante (PNN)

Chaîne respiratoire mitochondriale
(complexe I et III)

FRO secondaire

Peroxydation lipidique

Malon-dialdéhyde (MDA)
Thiobarbiturique acide reactive substances (TBARS)

LDL oxydés

Oxydation des protéines, de l'ADN

Carbonyle

Advanced Oxidative Protein Products : **AOPP**
Nitrotyrosine

Oxydation des Glucides

Advanced glycation End-Products : **AGEs**
Carboxy-méthyl-lysine (CML), pentosidine

Vitamines
Liposolubles : E membranaire (α tocophérol) ++
Hydrosoluble : C (Ac ascorbique)

Glutathion (GSH)

2ème ligne : Glutathion transférase, réductase, réparation de l'ADN

O₂

O₂^{° -}

R superoxyde

H₂O₂

Fenton

°OH

R hydroxyle

Peroxyde d'hydrogène

-
électron

NOS

L-Arg

°NO

Monoxyde d'Azote

ONOO⁻

peroxynitrite

FRN

Catalase
Glutathion
Peroxydases (GPx)

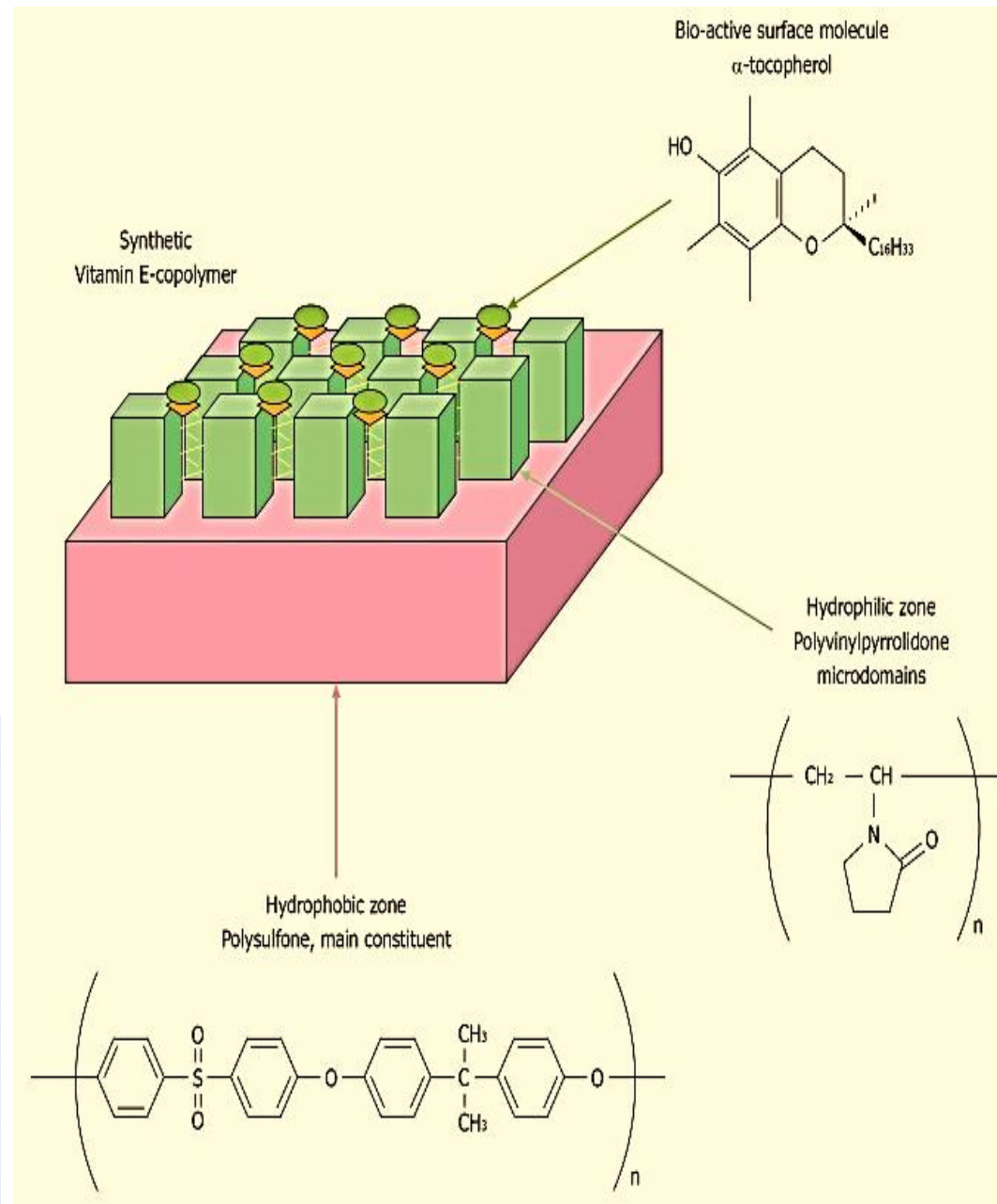
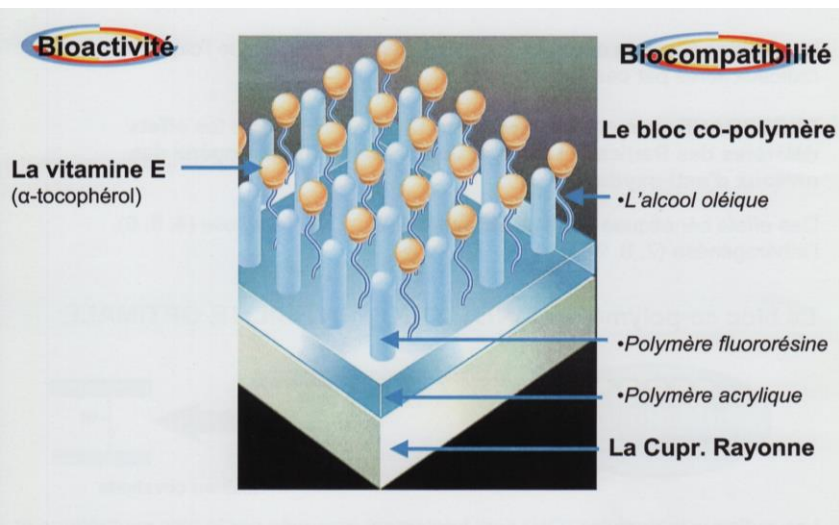
Anémie

Amylose β 2M

**Athérosclérose
accélérée**

**Catabolisme
musculaire**

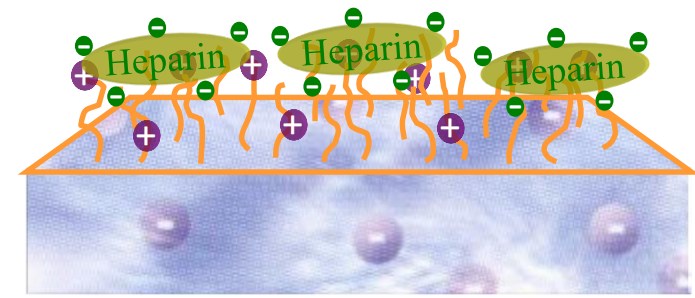
MEMBRANE PS-VIT E



Gestion du Risque hémorragique

MEMBRANE HEPRAN®

- **AN69** (polyacrylonitrile méthallsulfonate de Na)



- **AN69ST**

- Biocompatibilité = polymère cationique , PolyEthylèneimine (PEI)
- Amines primaires et secondaires : fixation HNF après rinçage (5000UI/L)
 - *Chanard et al.*, Nephrol Dial Transplant (2008) 23: 2003–2009
 - » n = 170, 25000 séances sur 18 mois
 - » **↓ 50% dose d'HNF sans coagulation de circuit**
 - *Guéry et al.*, PloS One 2014 May 13;9(5):e97187
 - » n= 44 HD avec CI à l'héparine, 224 séances
 - » **OR à 0,3 AN69ST vs. rinçage par NaCl en terme de coagulation de circuit**

- **HeprAN[®] => Greffe permanente HNF (3000UI/m²)**

- *Morena et al.*, Hemodial Int. 2010 Oct;14(4):403-10
 - n = 6, 4 sem => **↓ 30% héparine , amelioration du stress oxydant**
- *Kessler et al.*, Hemodial Int. 2013; 17:282–293
 - n = 45, 4 sem => **↓ 67% héparine , ↓ 50% Activité anti-Xa**

Conclusion

