
Comment choisir une membrane de dialyse

Séminaire national d'enseignement
de néphrologie - mai 2003

Philippe Brunet

Marseille

CUEN JUIN 2003

Principales caractéristiques d'une membrane de dialyse

- La nature
- La perméabilité
- Le mode de stérilisation
- La présentation de la membrane dans le dialyseur :
 - Mode de fabrication
 - Géométrie
 - surface

CUEN JUIN 2003

Nature des membranes de dialyse :

Groupe	Nature
Cellulose	Cuprothane
Cellulose modifiée	Acétate de cellulose Hémophane Synthetically Modified Cellulose (SMC)
Synthétique	Polysulfone, polyamide Polyacrylonitrile, AN69, Polyméthylmétacrylate (PMMA) Ethylènevinylalcool (EVAL) Polycarbonate (PC)

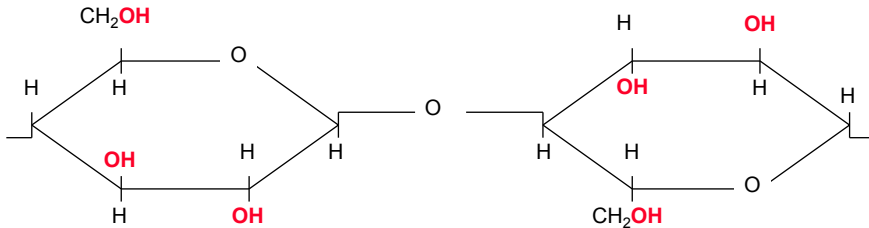
CUEN JUIN 2003

La cellulose

- Polysaccharide composant des végétaux
- Hydrophile
- Très grande résistance dans l'eau
- Possibilité d'obtenir des membranes très fines
- Pores de petit diamètre
- Elimination de substances de petit PM
- Faible coût
- Historiquement, le premier composé utilisé en dialyse
- Forte réactivité chimique (groupements -OH)
- Faible biocompatibilité (activation du complément)

CUEN JUIN 2003

La cellulose



Chaque monomère de cellulose comprend 3 groupes hydroxyl -OH hautement réactifs

CUEN JUIN 2003

La cellulose modifiée

- Acétate de cellulose :
 - substitution des groupes -OH par acétate
 - Diacétate de cellulose : substitution de 2 -OH
 - Triacétate de cellulose : substitution des 3 -OH)
- Hémophane :
 - substitution -OH par diethylaminoethyl (DEAE)
- SMC :
 - substitution -OH par un groupe benzyl
- Excebrane :
 - modification par vit. E
- Cas particulier : la cellulose réutilisée
 - Perte de réactivité due à la couche protéique

CUEN JUIN 2003

La cellulose modifiée

- Réactivité chimique moindre
- meilleure biocompatibilité
 - hémophane, SMC < diacétate < triacétate
- Augmentation de la taille des pores
- Augmentation de la perméabilité hydraulique
 - Hémophane, SMC : KUF < 10
 - Diacétate de cellulose : KUF 10-20
 - Triacétate de cellulose : KUF > 20
- Elimination de substances de plus grand PM

CUEN JUIN 2003

Les membranes synthétiques

- Groupe hétérogène, dérivé de la pétrochimie
- Réactivité chimique faible (pas de groupes –OH)
- bonne biocompatibilité
- taille des pores élevée
- perméabilité hydraulique élevée : KUF 20-50
- Utilisables en hémofiltration
- Elimination de substances de gros PM
- Coût élevé

CUEN JUIN 2003

Considérations sur la biocompatibilité

- Définitions

- définition large : absence de toute interaction entre les éléments du sang et la surface étrangère
- définition restreinte : capacité d'un matériel à réaliser une application spécifique sans induire de réponse cliniquement significative

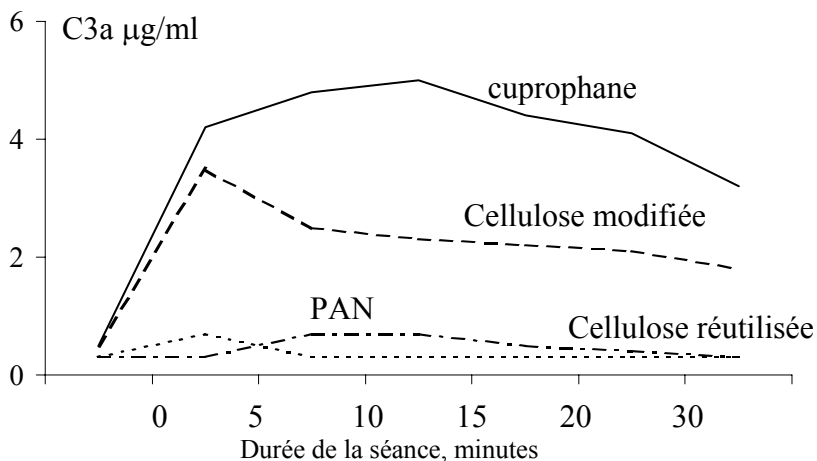
Gurland, Consensus Conference on Biocompatibility, NDT 1994

- Principaux paramètres d'évaluation biologique

- Activation du complément
- Neutropénie per dialytique

CUEN JUIN 2003

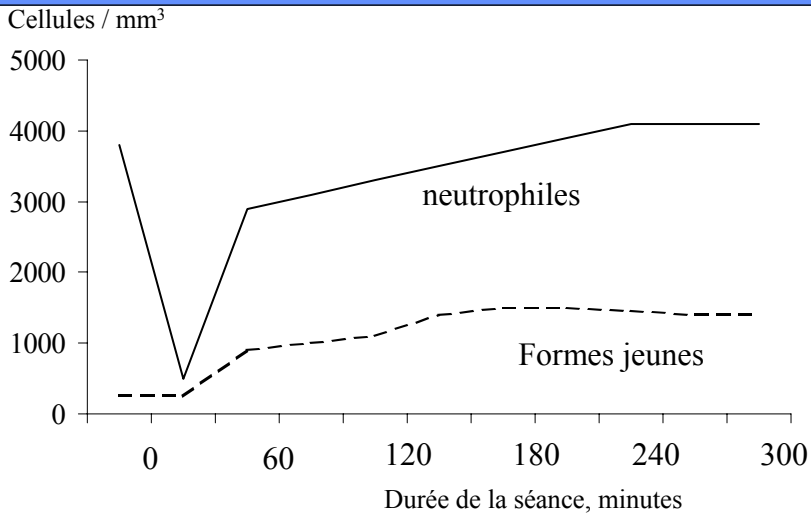
Activation du complément au cours de l'hémodialyse



Chenoweth, Artif Organs 1984

CUEN JUIN 2003

La neutropénie per-dialytique



Kaplow, Goffinet, JAMA 1968

CUEN JUIN 2003

Perméabilité des membranes de dialyse :

- Définie par le coefficient d'ultrafiltration (KUF) exprimé en volume ultrafiltré (ml) par heure et par mmHg de pression transmembranaire

Groupe	KUF (ml/h/mmHg)
Basse perméabilité	< 15
Haute perméabilité	> 15

- On distingue parfois un groupe de perméabilité intermédiaire avec KUF entre 10 et 20

CUEN JUIN 2003

Perméabilité des membranes de dialyse

- Avantages d'une perméabilité élevée :
 - Élimination de composés toxiques de gros PM : béta-2 microglobuline, produits de la glycation (AGEs)
 - Utilisation en hémofiltration
- Risques :
 - Rétrofiltration importante du dialysat vers le compartiment sanguin : Transfert de contaminants bactériologiques (endotoxines) et chimiques (acétate)
- Précautions :
 - Utiliser une eau de dialyse ultrapure
 - Utiliser un tampon bicarbonate

CUEN JUIN 2003

Mode de stérilisation des membranes

- Oxyde d'éthylène (ETO) :
 - Mode de stérilisation le plus répandu
 - L'ETO est adsorbé par les matériaux
 - Nécessité d'un dégazage du matériel avant utilisation
 - Réactions chez les patients : first use syndrome, prurit
- Rayons gamma :
 - Moins de d'inconvénients que l'ETO
 - Altération potentielle des matériaux
- Vapeur :
 - Mode de stérilisation le plus intéressant
 - Absence de résidus

CUEN JUIN 2003

Mode de fabrication du dialyseur

- Processus général :
 - Dissolution d'un polymère dans un solvant chimique
 - Remodelage sous forme de fibre creuse ou de film
 - Contrôles et rinçage
 - Stérilisation
- Risques :
 - Certaines étapes peuvent laisser des résidus toxiques au contact de la membrane
- Précautions :
 - Rinçage supplémentaire du dialyseur par l'utilisateur
 - matériovigilance

CUEN JUIN 2003

Géométrie du dialyseur

- Fibres creuses
- Plaques
- Modification de l'écoulement du dialysat
- Réduction du diamètre des fibres

CUEN JUIN 2003

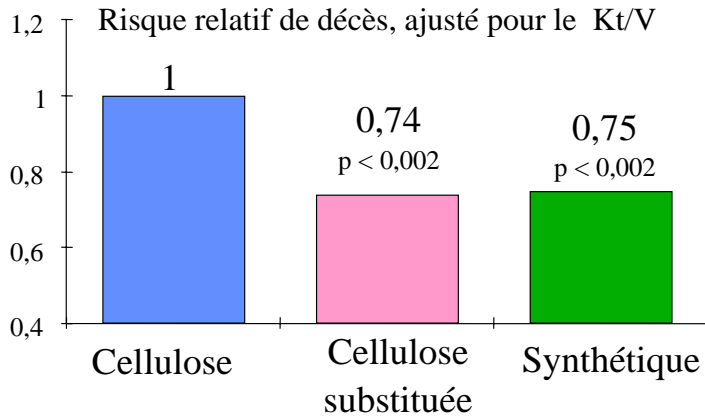
Choix d'une membrane

- Cellulosique (bioincompatible) ou synthétique (biocompatible) ?
- Basse ou haute perméabilité ?

Choix d'une membrane de dialyse : difficultés d'interprétation des études

- Confusion des effets de la perméabilité et de la biocompatibilité :
 - Beaucoup d'études comparent des membranes synthétiques à haute perméabilité avec des membranes cellulosiques à basse perméabilité
- Problème de la réutilisation
 - Les études US sont souvent faites avec des dialyseurs réutilisés pour lesquels l'effet de la biocompatibilité est masqué

Membrane et mortalité : étude USRDS 1991

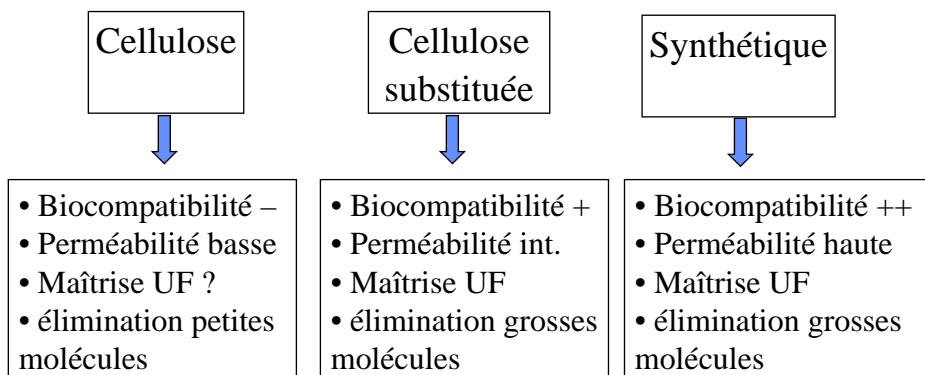


Hakim et al, Kidney Int 1996

CUEN JUIN 2003

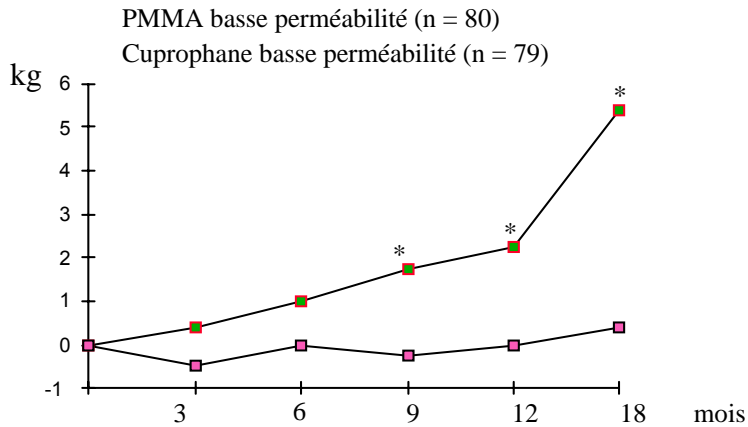
Membrane et mortalité : étude USRDS 1991

Discussion : analyse rétrospective



CUEN JUIN 2003

Biocompatibilité et état nutritionnel



* $p < 0,05$ (par rapport au poids initial)

Parker, Kidney Int 1996, 49, 551

CUEN JUIN 2003

Perméabilité et survie : analyses rétrospectives

- Amélioration de la survie avec les membranes à haute perméabilité :
 - Locatelli et al, Registre de Lombardie (Kidney Int 1999, 55, 286)
 - Leypoldt et al, analyse registre USRDS (Am J Kidney Dis 1999, 33, 349)
 - Port et al, analyse registre USRDS (Am J Kidney Dis 2001, 37, 276)

CUEN JUIN 2003

Perméabilité et survie : HEMO Study

- Etude prospective entre 1995 et 2001 ; suivi moyen 2,8 ans.
- Comparaison :
 - basse perméabilité (n = 925, clairance béta-2 m < 10 ml/min)
 - haute perméabilité (n = 921, KUF > 14 ml/h/mmHg et clairance béta-2 m > 20 ml/min)
- Résultats : pas d'augmentation de la survie dans le groupe haute perméabilité (p = 0,23).

Eknoyan, Hemo Study Group, N Engl J Med 2002, 347, 2010

CUEN JUIN 2003

Insuffisance rénale aiguë

- Hakim, NEJM 1994 : récupération de la fonction rénale 62% avec S-LF (PMMA) versus 37% avec CUP-LF
- Schiffl, Lancet 1994 : survie 62% avec S-HF (AN69) versus 35% avec CUP-LF
- Himmelfarb, JASN 1998 : survie 57% avec S versus 46% avec CUP ; récupération de la fonction rénale 64% avec S versus 43% avec CUP
- Jörres, Lancet 1999 : aucune différence de survie entre S (PMMA) et CUP

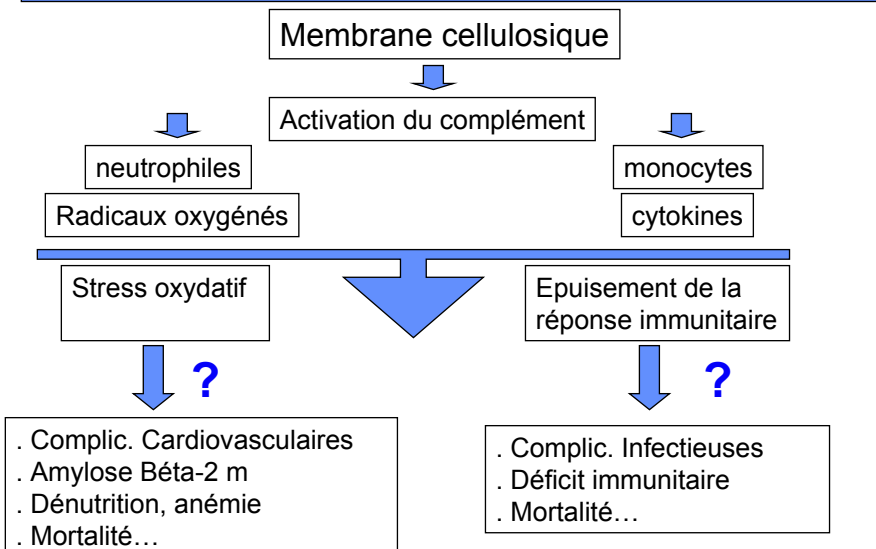
CUEN JUIN 2003

Insuffisance rénale aiguë

- Méta-analyses
- Subramanian et al, Kidney Int 2002, 62, 1819 :
 - o 8 études – 867 patients
 - o survie meilleure avec les membranes synthétiques (RR 1,37 - IC :1,02-1,83 – p = 0,03) vs cellulose non substituée
 - o pas de différence de récupération rénale (IC : 0,9-1,68 – p = 0,18)
- Jaber et al, Clin Nephrol 2002, 57, 274 :
 - o 7 études – 722 patients
 - o pas de différence de survie entre les membranes synthétiques et cellulosiques

CUEN JUIN 2003

Justification des membranes biocompatibles ?



CUEN JUIN 2003

Justification des membranes à haute perméabilité ?

Epuration des toxines de gros PM

- . Béta-2 m
- . AGEs
- . Toxines liées aux protéines
- . Fractions du complément...



Amélioration du syndrome urémique

- . Complic. Cardiovasculaires et infectieuses
- . Amylose Béta-2 m
- . Dénutrition, anémie
- . Compl. neurologiques
- . Survie...

Critère n°1 : l'épuration des petites molécules

- Reflétée par l'épuration de l'urée
- La membrane est l'un des éléments de la dose de dialyse (avec le temps)
- L'importance clinique de cette épuration a été clairement démontrée : elle est corrélée avec la survie

Critère n°2 : biocompatibilité et haute perméabilité

- Une proposition : réserver ces membranes aux patients les plus exposés aux complications de l'urémie :
 - Plus de 5 ans en dialyse
 - Amylose Béta-2 m
 - Diabétiques
 - Patients âgés
 - Neuropathie
 - Dénutrition
 - Anémie résistante à l'EPO
 - Contre-indication à la transplantation...

CUEN JUIN 2003

Choix d'une membrane : conclusion

- Absence d'études cliniques absolument démonstratives
- De nombreux résultats biologiques suggèrent d'utiliser comme membrane de base une cellulose modifiée ou une synthétique à basse perméabilité
- les membranes à haute perméabilité sont d'un coût supérieur et imposent des précautions particulières en raison de la quantité importante de dialysat rétrofiltrée (dialysat bicarbonate et ultrapur)

CUEN JUIN 2003