RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 471 194**
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21) **N° 79 31367**

(54) **Procédé et dispositif d'ultrafiltration du sang.**

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). **A 61 M 1/03.**

(22) Date de dépôt ..... 17 décembre 1979.
(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 25 du 19-6-1981.

(71) Déposant : SOCIETE DES INDUSTRIES PLASTIQUES - SODIP, résidant en France.

(72) Invention de : Gérard Calvet et Alain Luccioni.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Jacque Gauckler, Société Hospal,
service Brevets au Centre Recherches des Carrières
de Rhône-Poulenc Industries, 69190 Saint-Fons.

PROCEDE ET DISPOSITIF D'ULTRAFILTRATION DU SANG

La présente invention à la réalisation de laquelle ont participé Messieurs Gérard CALVET et Alain LUCCIONI concerne un procédé d'ultrafiltration du sang ainsi qu'un dispositif nécessaire à la mise en oeuvre de ce procédé.

Le traitement de patients par rein artificiel met en oeuvre un double processus de dialyse et d'ultrafiltration. Généralement l'ultrafiltrat soutiré au sang se mélange au liquide de dialyse et il est alors difficile de le mesurer avec précision, sinon par la mise en oeuvre de moyens relativement complexes et coûteux. Quant à la dialyse séquentielle, mettant en oeuvre alternativement dans le temps des phases d'ultrafiltration et de dialyse, elle allonge la durée du traitement.

L'objet de la présente invention est un procédé à la fois simple, sûr, rapide et économique qui donne avec la précision nécessaire la quantité d'ultrafiltrat soutiré au patient.

Il a maintenant été trouvé un procédé d'ultrafiltration du sang pendant une séance de traitement par rein artificiel caractérisé en ce que :

- a) on fait passer le sang dans deux zones distinctes : une zone de séparation munie d'une membrane permettant l'ultrafiltration du sang et une zone d'échanges munie d'une membrane permettant essentiellement la dialyse du sang,
- b) on procède simultanément à l'ultrafiltration du sang dans ladite zone de séparation et à la dialyse du sang dans ladite zone d'échanges et,
- c) on retire de ladite zone de séparation, par tous moyens connus en soi, les quantités d'ultrafiltrat que l'on désire soutirer au patient.

.../...

Selon la présente invention, on fait passer le sang dans un circuit extracorporel dans deux zones distinctes : la zone de séparation, munie d'une membrane permettant l'ultrafiltration du sang ; elle est constituée par un dispositif d'ultrafiltration tel qu'un ultrafiltre de tout type connu en soi. Par exemple la ou les membranes de l'ultrafiltre peuvent être planes ou sous forme de faisceau de fibres creuses.

La zone d'échanges est munie d'une membrane permettant essentiellement la dialyse du sang ; cette zone est constituée par un dispositif d'hémodialyse tel qu'un hémodialyseur de tout type connu en soi. La membrane peut par exemple être plane, bobinée en spirale ou sous forme d'un faisceau de fibres creuses.

Selon la présente invention, ces deux zones sont distinctes ; elles peuvent être disposées en parallèles, mais elles sont de préférence reliées en série par le circuit parcouru par le sang. Le sang peut traverser d'abord la zone d'échanges puis la zone de séparation. Mais on préfère que le sang traverse ces deux zones dans l'ordre inverse. On bénéficie ainsi pour le sang d'une pression d'ultrafiltration supérieure ; on dialyse du sang préalablement concentré et on peut le réchauffer grâce au liquide de dialyse préalablement porté à une température convenable.

La présente invention peut être mise en oeuvre avec un appareil dont les zones d'échanges et d'ultrafiltration sont distinctes et disposées ou non à l'intérieur d'une enveloppe extérieure commune.

Selon l'invention on soumet le sang simultanément à la dialyse et à l'ultrafiltration par tous moyens actuellement connus en soi, mais chacune de ces opérations s'effectue essentiellement, séparément, et indépendamment, dans les zones distinctes précédemment définies.

Si l'on s'arrange alors pour maintenir dans la zone d'échanges, au cours de la séance de traitement par rein artificiel une faible différence de pression entre le sang et le liquide de dialyse, les quantités d'ultrafiltrat formées éventuellement dans cette zone peuvent être considé-

.../...

rées comme négligeables. Dans ce cas les quantités d'ultrafiltrat que l'on veut retirer au patient n'apparaîtront essentiellement que dans l'ultrafiltre.

Il est alors aisé, soit de recueillir directement l'ultrafiltrat formé en cours de séance et de règler la pression du sang pour recueillir des quantités, en débit ou en volume, égales aux quantités que l'on désire soutirer au patient, soit d'extraire des quantités prédéterminées, avantageusement selon des débits prédéterminés, à l'aide d'une pompe d'extraction ou par tout autre moyen équivalent, tel que par mise en communication du compartiment convenable de l'ultrafiltre avec une source de vide. L'ultrafiltrat ainsi recueilli peut être pesé ou mesuré volumétriquement.

Les principaux avantages du procédé selon l'invention apparaissent clairement. En effet ce procédé permet de recueillir exactement les quantités, en volume ou en débit, d'ultrafiltrat que l'on veut retirer au patient et ceci au moment voulu, indépendamment de la dialyse. De plus, on les recueille directement et on peut les mesurer à tous moments très simplement. Réciproquement, la dialyse peut être conduite indépendamment du programme d'ultrafiltration. De préférence dialyse et ultrafiltration sont menées simultanément dans le temps et successivement dans l'espace.

On remarque aussi l'économie, la fiabilité et la simplicité de ce procédé. Il n'est point nécessaire de faire appel à des systèmes de moniteurs complexes et coûteux. En outre, l'ultrafiltrat n'étant jamais mélangé au liquide de dialyse, il se prête aisément à diverses analyses.

On peut encore améliorer la précision des résultats fournis par le procédé selon l'invention si l'on tient compte des quantités complémentaires d'ultrafiltrat qui ont pu être retirées du sang dans l'hémodialyseur.

En effet, on maintient généralement dans l'hémodialyseur la pression du sang à des valeurs supérieures à la pression du liquide de dialyse afin qu'en cas de perforations éventuelles de la membrane le liquide de dialyse ne puisse pas pénétrer dans le sang. Il en résulte un débit d'ultrafiltration complémentaire, généralement relativement faible, que

.../...

l'on peut toutefois vouloir prendre en compte.

Selon l'invention, on peut alors évaluer ou mesurer les quantités complémentaires d'ultrafiltrat ainsi obtenu et réduire d'autant les quantités d'ultrafiltrat retirées de l'ultrafiltre pour ne retirer effectivement au patient que les quantités d'ultrafiltrat exactement prédéterminées.

On peut par exemple mesurer ces quantités complémentaires d'ultrafiltrat par tous moyens actuellement connus. Ces moyens pouvant être simplifiés le cas échéant compte-tenu des faibles quantités d'ultrafiltrat en jeu. On préfère toutefois procéder de la manière suivante. Le volume ultrafiltré dans l'hémodialyseur étant proportionnel à la différence entre les pressions moyennes du sang et du liquide de dialyse, on maintient sensiblement constante cette différence par tous moyens connus.

Par exemple, on peut mesurer les pressions du sang et du liquide de dialyse à l'entrée et à la sortie de l'hémodialyseur, on envoie ces données à un calculateur qui détermine à chaque instant les valeurs de la différence entre les pressions entrée et sortie sang d'une part, entrée et sortie liquide de dialyse d'autre part, et qui calcule leur différence. On peut par exemple alimenter l'ultrafiltre et l'hémodialyseur par une pompe à sang péristaltique dont on asservit la vitesse de rotation au maintien de l'indication fournie par le calculateur, à une valeur constante. Le calculateur peut aussi agir sur la position d'une résistance hydraulique variable de tout type connu placée sur le circuit sang et/ou sur le circuit du liquide de dialyse.

Le maintien à une valeur constante de la différence des pressions moyennes entre le sang et le liquide de dialyse dans l'hémodialyseur permet de retirer de celui-ci un débit d'ultrafiltrat sensiblement constant qui peut être aisément établi à l'avance, sous forme d'un barème. Puis, par simple lecture d'un tel barème, on pourra connaître le débit d'ultrafiltrat qui correspond à telle différence entre les pressions moyennes. On n'aura plus qu'à maintenir sensiblement constante pendant toute la durée du traitement cette différence entre les pressions moyennes du sang et du liquide de

.../...

dialyse.

Un mode de réalisation avantageux de ce procédé consiste à maintenir sensiblement constantes, pendant le traitement, à la fois la pression moyenne du liquide de dialyse et la pression moyenne du sang dans l'hémodialyseur et ceci par des moyens distincts. Ainsi, d'une part on peut établir aisément un régime permanent sur le circuit du liquide de dialyse par les moyens de réglage usuels. D'autre part, en ce qui concerne le circuit sang, on peut avantageusement compenser toutes les variations de pressions artérielles et veineuses du patient en utilisant une pompe péristaltique à double corps, autorégulatrice de pression. Une telle pompe est interposée entre le patient d'une part et au moins l'hémodialyseur d'autre part. Elle rend superflu l'emploi d'un calculateur.

Cette pompe, décrite dans le brevet français enregistré sous le numéro 74/39 848, est constituée par deux corps de pompe sans stator ayant un axe d'entraînement commun. Chaque corps de pompe est constitué par un tube souple, le premier est relié au circuit artériel du patient et le second au circuit veineux, chaque tube souple est replié sous tension autour de son rotor, le canal de chaque tube souple présente une section droite variable régulièrement par flexion de la paroi entre un minimum et un maximum dans un intervalle de pressions prédéterminées, la section droite du premier tube étant sensiblement à son maximum et la section droite du second tube étant sensiblement à son minimum pour une pression interne sensiblement égale à la pression atmosphérique.

La compréhension de l'invention sera facilitée par les figures ci-jointes que représentent schématiquement et sans échelle déterminée divers exemples de réalisation.

La figure 1 est le schéma d'un mode de réalisation préférentiel d'un rein artificiel mettant en oeuvre le procédé d'ultrafiltration du sang selon l'invention.

La figure 2 est le schéma d'un autre mode de réalisation du procédé selon l'invention.

.../...

La figure 3 est le diagramme des pressions à l'intérieur des zones de séparation et d'échanges telles que représentées figure 1.

Si l'on se réfère d'abord aux figures 1 et 2, on voit que le circuit extracorporel de sang comprend essentiellement une zone de séparation constituée par l'ultrafiltre 100 et une zone d'échanges constituée par l'hémodialyseur 101.

Le sang est prélevé depuis le réseau artériel du patient P par une pompe 102. Une pompe 103 renvoie le sang dans le réseau veineux du patient. Les pompes 102 et 103 sont des pompes péristaltiques dont les rotors sont montés sur un arbre commun entraîné par un moteur unique 104. Avantageusement ces pompes maintiennent entre elles le sang à une pression qui reste automatiquement sensiblement constante pour une vitesse de rotation donnée.

Des moyens annexes tels que pour réchauffer le sang et piéger les bulles éventuelles sont schématiquement représentés par le rectangle 105.

La zone d'échanges 101 comporte une membrane de dialyse 106 séparant l'hémodialyseur en un compartiment 107 parcouru par le sang et un compartiment 108 parcouru, généralement à contre courant, par le liquide de dialyse. Le liquide de dialyse est déplacé par une pompe 109 selon un circuit ouvert (figure 2) ou fermé sur un réservoir 115, éventuellement avec recirculation (figure 1). La pression relative du liquide de dialyse dans l'hémodialyseur peut être réglée le cas échéant à l'aide d'une vanne 116.

La zone de séparation 100 comporte une membrane 110 permettant l'ultrafiltration du sang. Cette membrane divise l'ultrafiltre en un compartiment 112 où s'écoule l'ultrafiltrat. Celui-ci peut être soit recueilli directement, par exemple dans un récipient gradué 113 (figure 2), le volume recueilli étant ajusté par action sur la vanne 117, soit de préférence être extrait en quantités prédéterminées par une pompe 114 puis être recueilli dans le récipient 113.

Si l'on se réfère maintenant à la figure 3 qui

.../...

illustre le diagramme des pressions en différents points situés de part et d'autre des zones de séparation et d'échanges sur le circuit représenté figure 1, on constate que la pression du sang décroît dans l'ultrafiltre et dans l'hémodialyseur respectivement entre les points A et B d'une part et B et C d'autre part, selon les pertes de charges subies par le sang dans les compartiments respectifs de ces deux zones. De même, la pression du liquide de dialyse décroît de D à E dans le compartiment correspondant de l'hémodialyseur, tout en restant en tous points de l'hémodialyseur inférieure à la pression sang.

Comme on peut avoir avantage à maintenir un faible taux d'ultrafiltration dans l'hémodialyseur, on peut réduire les pertes de charge dans les deux compartiments 107 et 108 de l'hémodialyseur. Ceci peut être aisément obtenu par l'homme du métier d'une part en évitant des débits élevés de sang et de liquide de dialyse et, d'autre part par un dessin approprié de l'hémodialyseur, comportant par exemple pour le sang des circuits courts de larges sections.

Un exemple montrera mieux comment peut être mise en oeuvre l'invention.

EXEMPLE :

On procède à des essais in vitro avec un ultrafiltre et un hémodialyseur reliés selon le schéma représenté figure 1. La zone d'ultrafiltration et la zone d'hémodialyse sont équipées de membranes planes.

La zone d'ultrafiltration comporte quatre compartiments pour le sang, reliés en série deux à deux. La membrane d'ultrafiltration est du type décrit dans le brevet français enregistré sous le numéro 70 32 762. La surface totale de la membrane d'ultrafiltration est de 0,27 m^2.

La zone d'hémodialyse comporte quinze compartiments identiques, alimentés en parallèle par le sang et par le liquide de dialyse. La membrane est du type "Cuprophan" en cellulose régénérée à partir d'une solution cellulose-oxyde de cuivre ammoniacal. La surface totale de la membrane d'hémodialyse est de 1,01 m^2. Le circuit de dialyse est indépendant du circuit de l'ultrafiltrat.

.../...

On règle les débits de sang et de liquide de dialyse à des valeurs constantes, usuelles, à savoir :

- Débit entrée sang = 200 ml/min.
- Débit entrée liquide de dialyse = 500 ml/min.

On rétablit un régime permanent en maintenant les pressions constantes aux différents points du circuit. C'est ainsi que l'on a :

- Pa = 117 mmHg
- Pb = 83 mmHg
- Pc = 59 mmHg
- Pd = 52 mmHg
- Pe = 39 mmHg

$Pa - Pb = 34$ mmHg

$Pb - Pc = 24$ mmHg

$Pd - Pe = 13$ mmHg

Dans ces conditions, on observe un débit principal d'ultrafiltrat recueilli dans la zone d'ultrafiltration qui s'établit à une valeur constante de : $QUF_1 = 10$ ml/min.

On détermine le débit complémentaire d'ultrafiltrat recueilli avec le liquide de dialyse ; il est :

$$QUF_2 = 1,5 \text{ ml/min.}$$

Le débit total d'ultrafiltrat est donc :

$$QUF = QUF_1 + QUF_2 = 11,5 \text{ ml/min.}$$

Dans ces conditions, la clearance urée s'établit à un niveau de : 146 ml/min.

Si l'on modifie maintenant les conditions opératoires, par exemple en relevant le débit de sang jusqu'à une valeur supérieure de 75 % à la valeur initiale, on observe un accroissement des pertes de charge de sang dans l'hémodialyseur qui atteint 92 % mais qui ne conduit qu'à une augmentation de 40 % du débit d'ultrafiltrat complémentaire. On note donc une relative stabilité de ce dernier, ce qui permet de l'évaluer facilement avec une précision suffisante.

On a constaté en outre qu'il est aisé, par une régulation précise des pressions du sang et du liquide de dialyse d'une part et par le choix d'appareils à faibles pertes de charge d'autre part de maintenir le débit complémentaire d'ultrafiltrat à des valeurs constantes inférieures au ml/min.

REVENDICATIONS

1 - Procédé d'ultrafiltration du sang pendant une séance de traitement par rein artificiel, caractérisé en ce que :

- a) on fait passer le sang dans deux zones distinctes : une zone de séparation munie d'une membrane permettant l'ultrafiltration du sang et une zone d'échanges munie d'une membrane permettant essentiellement la dialyse du sang,

- b) on procède simultanément à l'ultrafiltration du sang dans ladite zone de séparation et à la dialyse du sang dans ladite zone d'échanges,

- c) on retire de ladite zone de séparation, par tous moyens connus en soi, les quantités d'ultrafiltrat que l'on désire soutirer au patient.

2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on évalue par tous moyens connus en soi, les quantités complémentaires d'ultrafiltrat retirées dans ladite zone d'échanges et l'on réduit d'autant les quantités d'ultrafiltrat extraites de ladite zone d'ultrafiltration pour ne retirer effectivement que les quantités d'ultrafiltrat exactes que l'on veut soutirer au patient.

3 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que :

- on maintient sensiblement constante par tous moyens connus en soi, pendant toute la durée de la séance la différence de pression moyenne entre le sang et le liquide de dialyse dans ladite zone d'échanges et,

- on en déduit par comparaison avec un barème préalablement établi, lesdites quantités complémentaires d'ultrafiltrat retirées de ladite zone d'échanges.

4 - Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'on maintient, au cours de ladite séance, sensiblement constantes les pressions moyennes du liquide de dialyse et du sang dans ladite zone d'échanges.

5 - Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'on encadre au moins ladite zone d'échanges entre les deux corps d'une pompe péristaltique du type autorégulatrice de pression pour pouvoir maintenir sensiblement constante la

.../...

pression moyenne du sang dans ladite zone d'échanges.

6 - Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le sang traverse d'abord la zone de séparation puis la zone d'échanges.

7 - Rein artificiel pour la mise en oeuvre du procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend :

- a) un circuit extracorporel de sang comportant un dispositif d'ultrafiltration et un dispositif d'hémodialyse distincts l'un de l'autre,

- b) des moyens pour procéder simultanément à l'ultrafiltration et à la dialyse du sang, respectivement dans chacun des dispositifs précités,

- c) des moyens, connus en soi, pour retirer du dispositif d'ultrafiltration, les quantités d'ultrafiltrat que l'on désire soutirer au patient.

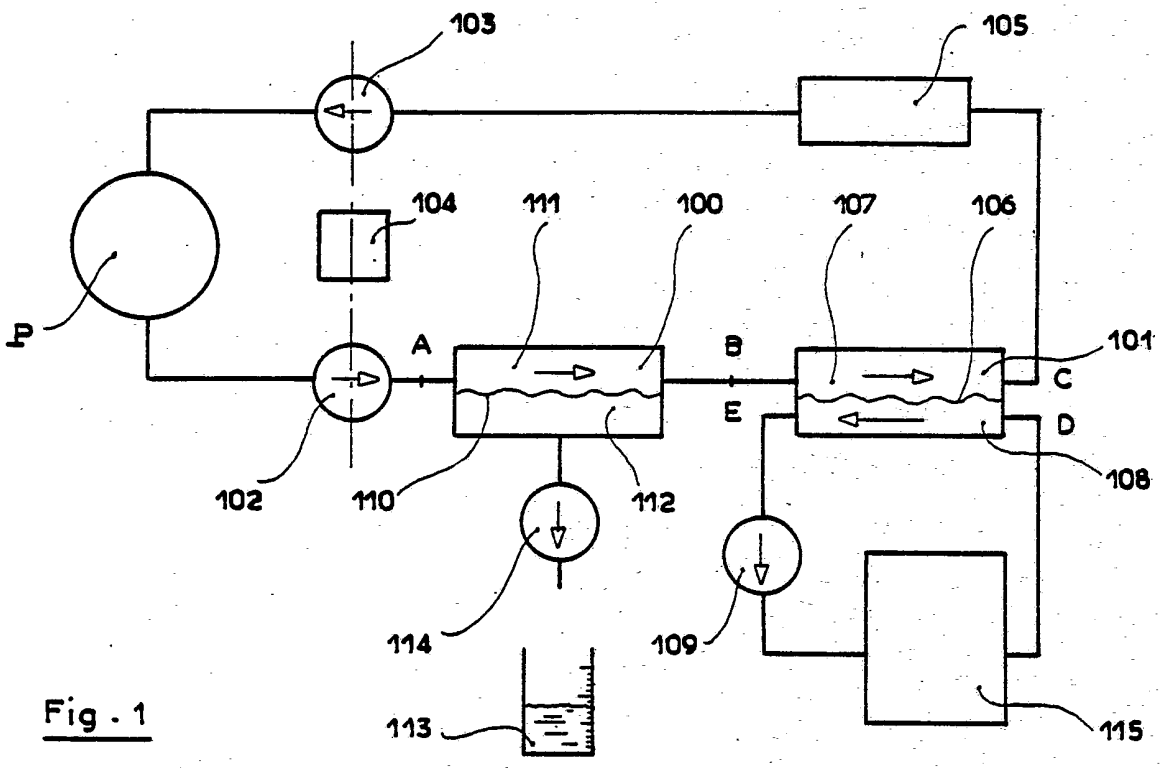
103
105
104
111
100
107
106
P
A
B
101
C
E
D
102
110
112
108
114
109
113
115

Fig . 1

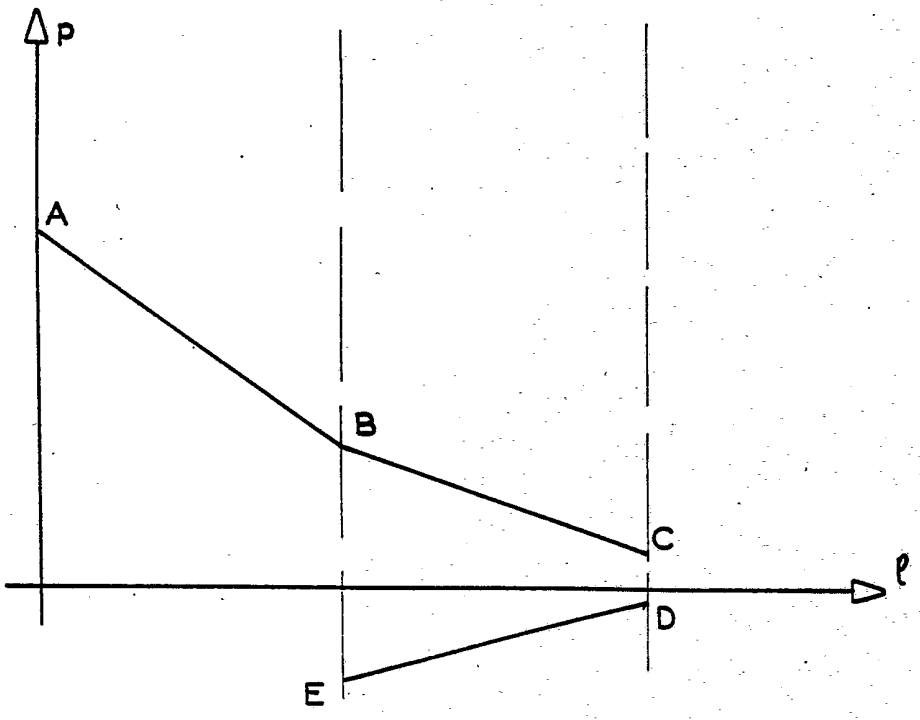
P
A
B
C
D
E
ℓ

Fig.3

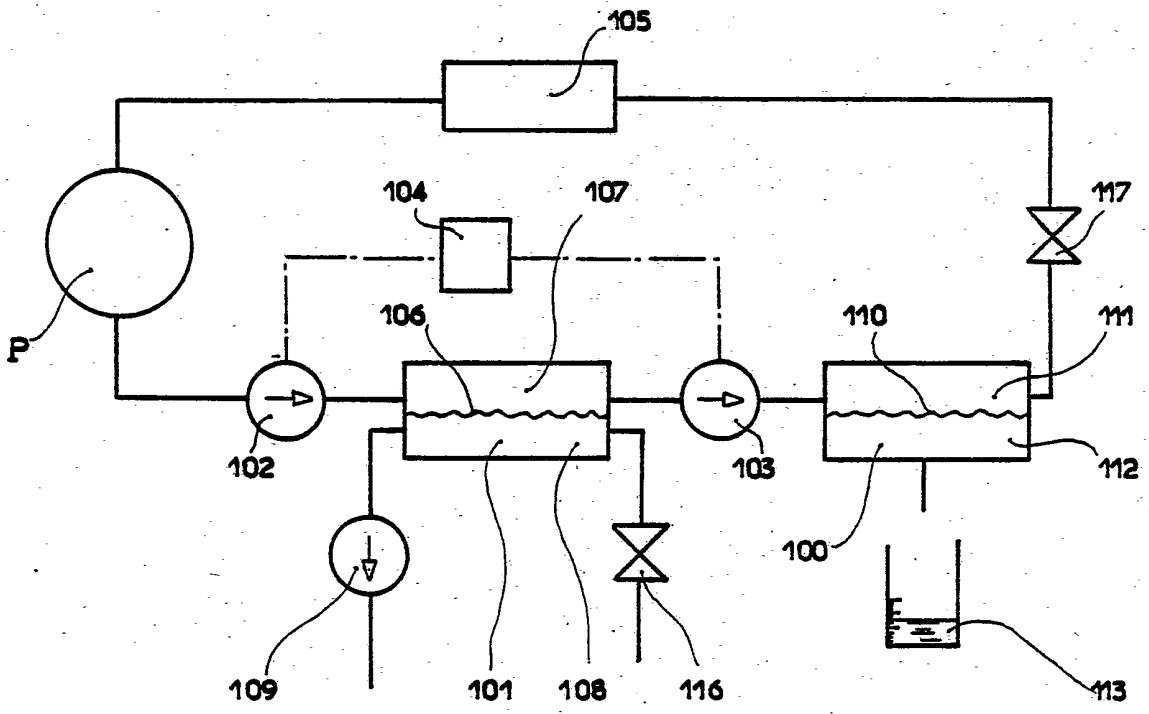

Fig. 2