

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
—  
**INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**  
—  
COURBEVOIE  
—

①1 N° de publication : **3 137 840**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **22 07311**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 M 1/16 (2022.01)**, A 61 M 1/34, A 61 K 33/00,  
A 61 K 33/06, A 61 K 31/716, A 61 P 13/12, A 61 P 7/08

⑫

## BREVET D'INVENTION

**B1**

⑤4 Procédé et machine d'hémodialyse avec un dialysat tamponné au bicarbonate sans acidifiant.

②2 Date de dépôt : 18.07.22.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public  
de la demande : 19.01.24 Bulletin 24/03.

④5 Date de la mise à disposition du public du  
brevet d'invention : 30.08.24 Bulletin 24/35.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche :

*Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

○ Demande(s) d'extension :

⑦1 Demandeur(s) : *BÉNÉ Bernard* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : *BÉNÉ Bernard*.

⑦3 Titulaire(s) : *BÉNÉ Bernard*.

⑦4 Mandataire(s) : *DEJADE & BISET*.

**FR 3 137 840 - B1**



## Description

### Titre de l'invention : Procédé et machine d'hémodialyse avec un dialysat tamponné au bicarbonate sans acidifiant

#### Domaine technique

[0001] L'invention a trait au domaine technique de l'épuration extrarénale.

#### Etat de la technique

[0002] L'épuration extrarénale est utilisée en cas d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT, en anglais ESRD).

[0003] Par « *insuffisance rénale* », on désigne la perte partielle ou totale, transitoire ou définitive, de la fonction rénale globale. Par « *insuffisance rénale chronique* », on désigne la conséquence d'une destruction progressive irréversible des néphrons, avec baisse de la filtration glomérulaire, évaluée par la clairance. En France, la haute autorité de santé (HAS) indique que le débit de filtration glomérulaire est estimé à partir de la créatininémie, en utilisant l'équation CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, Levey et al, Ann Intern Med. May 5; 150(9): 604–612. 2009*), le seuil convenu pour définir la baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) étant de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

[0004] L'insuffisance rénale chronique progresse lentement sur plusieurs mois, voire plusieurs années, la fonction rénale baissant jusqu'à ne plus exister du tout, cet état étant dénommé « *insuffisance rénale chronique terminale* », et correspondant au stade 5 d'évolution de la maladie rénale chronique, avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, selon la classification NFK-KDOKI (*National Kidney Fondation – Kidney Disease Quality Initiative*).

[0005] En France, on estime à 92 000 le nombre de personnes traitées pour insuffisance rénale chronique terminale, dont environ 50 000 en traitement par épuration extrarénale et environ 42 000 porteurs d'un greffon, le taux de mortalité étant de 10.4%. Les néphropathies hypertensives et vasculaire, la néphropathie diabétique représentent plus de la moitié des cas de traitement des IRCT (*Agence de biomédecine, rapport annuel 2019, REIN, Registre français des traitements de suppléance*).

[0006] Il est estimé que les maladies rénales touchent près de 600 millions de personnes dans le monde.

[0007] En dehors de la greffe de rein qui concerne environ 3200 patients en France chaque année, le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale est réalisé par hémodialyse chronique de suppléance, selon différentes modalités : dialyse péritonéale, hémodialyse (à domicile, autodialyse, dialyse médicalisée, hémodialyse en centre). Ces traitements concernent environ 11000 nouveaux patients en France chaque année.

- [0008] Par « *dialyse* » on désigne une technique permettant des échanges entre deux liquides de compositions différentes, séparés par une membrane semi-perméable. Par l'expression « *hémodialyse chronique de suppléance* » sont désignées les techniques d'épuration extrarénale utilisées pour le traitement des insuffisances rénales chroniques, ces techniques reposant sur des échanges, au travers d'une membrane semi-perméable, entre les constituants du plasma et ceux d'une solution électrolytique dénommée liquide de dialyse ou dialysat, de composition généralement proche de celle d'un liquide extracellulaire normal.
- [0009] Un état général de la technique de l'hémodialyse est présenté par exemple dans les documents *Petitclerc Hémodialyse : actualités et perspectives, ITBM-RBM, 2001* ; *Merlo et al. Générateurs d'hémodialyse : état du marché français, ITBM-RBM 28, 150-168, 2007* ; *Sirshendu De et al. Hemodialysis Membranes : for Engineers to Medical Practitioners, ISBN 9780367573737, 230 pages, 2020.*
- [0010] Trois principaux types d'épuration extrarénale sont mis en œuvre dans les machines de dialyse commercialisées : l'hémodialyse, l'hémofiltration, la dialyse péritonéale, ainsi que leurs variantes : l'hémodiafiltration, la biofiltration.
- [0011] La dialyse péritonéale utilise le péritoine comme membrane semi-perméable. Les autres techniques de dialyse emploient des membranes artificielles.
- [0012] En dialyse péritonéale, le transfert d'eau est osmotique. La dialyse péritonéale présente plusieurs avantages. Presque toujours, la dialyse péritonéale est effectuée à domicile, ce qui évite la fatigue et les temps de trajet vers un centre de dialyse. La dialyse péritonéale peut être continue ambulatoire, effectuée en journée, ou automatisée et effectuée la nuit. La dialyse péritonéale ne nécessite pas l'emploi de coagulants, et ne nécessite pas de circuit sanguin extracorporel.
- [0013] La dialyse péritonéale présente toutefois des inconvénients, et est peu utilisée, notamment en France où environ 6% des patients traités pour insuffisance rénale chronique terminale utilisent la dialyse péritonéale, ce ratio étant resté sans changement notable depuis 2012.
- [0014] La dialyse péritonéale reste perçue comme risquée, notamment vis-à-vis des infections péritonéales, ou des péritonites sclérosantes et encapsulantes (voir *Rottembourg et al, La réalité de la dialyse péritonéale : 40 ans après, Nephrother, 2018*).
- [0015] Contrairement aux différentes techniques d'hémodialyse dans lesquels une fistule artérioveineuse ou un port sont couramment employés comme abord vasculaire, en alternative à un cathéter veineux central, la dialyse péritonéale nécessite l'emploi d'un cathéter. Une formation du patient, de l'aidant ou de l'infirmier à domicile est nécessaire pour les soins de l'orifice de sortie du cathéter, indispensables pour tenter d'éviter l'infection péritonéale et le maintien de conditions aseptiques lors des connexions et déconnexions du cathéter. Ce risque est d'autant plus élevé que ces

connexions et déconnexions sont fréquentes, en particulier en dialyse péritonéale continue ambulatoire. Ce risque d'infection, pouvant conduire à une péritonite, est augmenté par l'âge, le diabète, et un indice de masse corporelle élevé. L'infection péritonéale peut provoquer des altérations de la membrane péritonéale, voire le décès du patient.

- [0016] Pour la dialyse péritonéale, un espace de stockage des poches de dialysat et du matériel de dialyse est nécessaire au domicile du patient.
- [0017] En plus des risques d'infection, la dialyse péritonéale peut échouer suite à un dysfonctionnement du cathéter, ou des problèmes psychologiques liés à l'acceptation du traitement. La proportion des patients devant interrompre la dialyse péritonéale est en France d'environ 50% à trois ans.
- [0018] L'autodialyse (ou hémodialyse autonome) est peu utilisée en France. Les centres d'autodialyse permettent aux patients domiciliés sur un même secteur de se regrouper, une infirmière prenant en charge les patients mais n'intervenant que si cela est nécessaire. L'autodialyse peut être assistée, le patient étant formé à l'hémodialyse et étant partiellement autonome.
- [0019] La dialyse médicalisée est réalisée dans une unité accueillant les patients qui ne peuvent pas ou ne veulent pas être pris en charge à domicile ou en unité d'autodialyse et qui nécessitent une prise en charge médicale intermittente.
- [0020] L'essentiel des patients effectuent leurs séances de dialyse en centre d'hémodialyse (en France 82% des nouveaux patients, et 56% des patients hémodialysés au 31 décembre 2018). Cet état de fait a des conséquences négatives sur la qualité de vie du patient : l'hémodialyse impose trois séances par semaine, durant la journée, durant chacune le plus souvent entre 4 et 6 heures. A ce temps de séance, le patient doit ajouter un temps de trajet aller-retour.
- [0021] L'invention se rapporte plus particulièrement à l'hémodialyse utilisant une membrane artificielle, extracorporelle, que cette hémodialyse soit réalisée à domicile, en unité d'autodialyse, ou en centre médicalisé.
- [0022] Trois types de transfert peuvent exister au travers d'une membrane de machine d'épuration extrarénale : migration, convection, diffusion. Ces mécanismes de transfert sont par exemple présentés par *Jungers et al, L'insuffisance rénale chronique, prévention et traitement ISBN 2-257-17556-5, 2004.*
- [0023] La diffusion (parfois dénommée conduction) est un transfert passif de solutés sans passage d'eau, sous l'effet d'un gradient de concentration de part et d'autre d'une membrane, entre le compartiment sanguin à épurer et le compartiment dialysat. Ce transfert passif permet le transfert de l'urée, de la créatine, du potassium et du phosphore.
- [0024] La convection, ou ultrafiltration, est un transfert actif d'eau accompagné de solutés,

- sous l'effet d'un gradient de pression entre le compartiment sanguin et le compartiment dialysat. Ce transfert actif permet l'élimination de l'excès d'eau chez le patient.
- [0025] Certaines molécules contenues dans le sang du patient peuvent par ailleurs être adsorbées à la membrane, pouvant former un biofilm sur la membrane.
- [0026] En hémodialyse, le transfert des molécules est essentiellement obtenu par diffusion, sous l'effet d'un gradient de concentration, l'eau et le sodium étant éliminés par ultrafiltration.
- [0027] Dans la variante dite d'hémofiltration, le transfert des molécules est convectif, au travers d'une membrane de haute perméabilité, et la balance hydrique du patient est assurée en injectant dans le circuit sanguin une solution de substitution, de composition voisine de celle d'un ultrafiltrat plasmatique normal.
- [0028] Dans la variante dite d'hémodiafiltration, le transfert des solutés est diffusif (pour les substances de faible poids moléculaire) et convectif (pour les solutés de masse molaire élevée), l'hémodiafiltration nécessitant à la fois un dialysat et une solution de substitution. Tout comme en hémofiltration, la solution de substitution doit être stérile et apyrogène.
- [0029] L'hémofiltration et l'hémodiafiltration peuvent être effectuées en ligne.
- [0030] Comme indiqué dans le document *Méthodes et techniques pour améliorer l'élimination des solutés de haut poids moléculaire en hémodialyse, ITBM-RBM 2001*, la filtration au niveau d'un hémodialyseur peut être forcée en augmentant la pression transmembranaire (PTM) entre le compartiment sanguin et le compartiment dialysat, cette augmentation de PTM étant assurée par un maîtreur d'ultrafiltration du générateur d'hémodialyse. Cette augmentation de PTM entraîne une forte perte d'eau plasmatique, compensée par l'apport d'un fluide de substitution (stocké dans des poches externes, ou bien préparé en ligne à partir du dialysat), en prédilution en post-dilution.
- [0031] Des exemples de machines d'hémodiafiltration peuvent être trouvés dans les documents US10821216 (Nephros, 2020), EP1351756 (Nephros, 2013), EP2295092 (Bellco, 2011), US6843779 (Mirmedical, 2005), EP692269 (Fresenius, 2000), US5194157 (Sorin, 1993), US5011607 (Toru, 1991).
- [0032] En hémodialyse, l'épuration des toxines urémiques est obtenue par des échanges entre le plasma et des liquides de dialyse (dialysat et/ou liquides de réinjection) dépourvus de ces toxines. Afin de maintenir ou de restaurer l'équilibre électrolytique du milieu intérieur, ces liquides de dialyse doivent contenir les quatre cations quantitativement les plus importants dans le milieu extracellulaire ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) ainsi que les deux anions quantitativement les plus importants (bicarbonate  $\text{HCO}_3^-$  et chlorure  $\text{Cl}^-$ ).
- [0033] En plus de l'épuration des toxines urémiques, l'hémodialyse a en effet pour objectif

d'ajuster les concentrations des substances ionisées du plasma à des valeurs proches des taux physiologiques.

- [0034] Ceci est réalisé par des processus d'échanges diffusifs et convectifs à travers une membrane semi perméable, où le sang est mis en contact avec le dialysat, ayant une composition proche des valeurs à atteindre au niveau du sang du patient en fin de séance de dialyse.
- [0035] L'organisme a besoin de substances minérales telles que le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium, le chlore et le phosphore, l'excès ou l'absence d'un de ces éléments pouvant conduire à de sérieux problèmes de santé, en particulier chez les patients dialysés.
- [0036] C'est ainsi par exemple qu'une réduction de l'apport alimentaire en sodium est recommandée pour les patients souffrants d'insuffisance rénale chronique, le bénéfice attendu portant sur la progression vers l'insuffisance rénale terminale et la mortalité cardiovasculaire (*Keller et al, Sodium, hypertension, chronic kidney diseases, and public health, Néphrologie & Thérapeutique, avril 2018 pages S93-S98*).
- [0037] En ce qui concerne le potassium, l'insuffisance rénale est en général responsable d'une hyperkaliémie (>5mmol/l), elle-même responsable de troubles du rythme cardiaque qui engagent le pronostic vital (*Dussol, Potassium physiology, hypokalaemia and hyperkalaemia, Néphrologie & Thérapeutique, 3 juin 2010, pages 180-199*).

### **Etat de la technique concernant les dialysats**

- [0038] Une composition habituelle de dialysat (en mmoles/l) est voisine des valeurs suivantes :

|   |         |
|---|---------|
| Sodium Na <sup>+</sup>                    | 140     |
| Potassium K <sup>+</sup>                  | 3       |
| Calcium Ca <sup>2+</sup>                  | 1.5-2   |
| Magnésium Mg <sup>2+</sup>                | 0.5-0.8 |
| Chlore Cl <sup>-</sup>                    | 112     |
| Bicarbonate HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | 33-35   |

- [0039] Tableau 1- Composition conventionnelle du dialysat
- [0040] Ces valeurs peuvent varier légèrement, en fonction de prescriptions particulières selon les besoins du patient.
- [0041] Lorsque la dialyse est effectuée dans un centre, le dialysat est conventionnellement produit par dilution de solutions concentrées.
- [0042] La fabrication du dialysat à partir de solutions concentrées doit suivre des exigences réglementaires détaillées, voir notamment la pharmacopée européenne n°1167 : eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse ; voir aussi par exemple la

norme NF S 93-310 de décembre 2004, relative aux exigences de conception, exploitation performance et sécurité des systèmes de traitement et de distribution d'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse, et la norme NF S 93-315 de novembre 2008, relative aux exigences et recommandations aux utilisateurs des fluides pour hémodialyse.

- [0043] En pratique, lorsque la dialyse est réalisée hors domicile du patient, dans des structures dédiées, le dialysat est fabriqué en continu par un générateur, au cours de la séance de dialyse, à partir d'eau ultrapure et de concentrés : le plus souvent un concentré bicarbonate et un concentré acide. Le concentré acide est habituellement livré en bidons de cinq litres environ, ou en poches de liquide. Le concentré bicarbonate est utilisé en complément du concentré acide et est habituellement livré en cartouches de poudre, permettant la production de tampon pour une séance de dialyse, typiquement 650g pour quatre heures de dialyse à 1kg pour huit heures de dialyse.
- [0044] Ces dernières années, des techniques de dialyse ont été développées pour permettre le traitement des malades à domicile avec du matériel simplifié, adapté à un environnement extra hospitalier.
- [0045] Ces techniques font appel à des machines qui ne génèrent pas le dialysat à partir d'eau traitée et de concentrés, mais utilisent du dialysat stérile, à la dilution finale, en poche, prêt à l'emploi. De telles machines simplifiées pour la dialyse à domicile sont par exemple connues sous les marques NxStage®, Physidia®.
- [0046] Le dialysat des machines NxStage est à base de lactate, et est fourni en poches de cinq litres, quatre à cinq poches étant nécessaires par séance de dialyse.
- [0047] Le dialysat des machines Physidia est proposé avec un tampon au bicarbonate et lactate, en poches de cinq litres. Les poches de dialysat avec tampon au bicarbonate sont à deux compartiments, un mélange extemporané devant être effectué avant le lancement de la séance de dialyse, et les poches de dialysat avec un tampon au lactate sont prêtes à l'emploi.

### **Problèmes techniques**

- [0048] Un problème important rencontré lors de la fabrication des liquides de dialyse est de faire coexister en solution les cations divalents (calcium et magnésium) et le bicarbonate. A pH neutre, les ions bicarbonates précipitent avec les cations divalents ( $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$ ) et forment des précipités insolubles de carbonate de calcium et de magnésium.
- [0049] En présence de bicarbonate, ces cations divalents ont tendance à produire des précipités de carbonate de calcium et de magnésium.
- [0050] L'ion  $\text{HCO}_3^-$  étant en large excès par rapport aux cations divalents, cette précipitation est responsable d'une diminution de la concentration, voire d'une disparition, de ces cations divalents normalement dissous dans les liquides de dialyse.

- [0051] En effet, l'ion bicarbonate en présence de l'ion calcium et de l'ion magnésium forme des précipités insolubles, qui ne franchissent pas la membrane semi perméable, diminuant ainsi la concentration disponible de ces éléments pour assurer l'équilibre ionique chez le patient.
- [0052] La précipitation de carbonate de calcium dans les circuits de dialysat au bicarbonate est un problème connu depuis longtemps, voir par exemple *Klein et al. Calcium carbonate precipitation in bicarbonate hemodialysis, Artificial Organ Vol 10 N°3, 1986.*
- [0053] Pour tenir compte de cette difficulté, il a été proposé :
- [0054] - d'utiliser des agents stabilisants, par exemple la glycyglycine, comme décrit dans le document EP 277868 (Pierre Fabre, 1988) ;
- [0055] - de placer le dialysat au bicarbonate dans une poche à un compartiment étanche aux gaz, comme présenté dans le document US 2003/0232093 (Baxter, 2003) ;
- [0056] - de placer le dialysat au bicarbonate dans une poche à deux compartiments, l'une contenant le bicarbonate, l'autre le calcium et le magnésium, comme présenté dans le document US2003138501 (Baxter, 2003).
- [0057] Lorsque des poches à deux compartiments sont utilisées, ces deux compartiments doivent être mélangés avant le début de la séance, ce qui nécessite une manipulation supplémentaire par le malade ou le personnel soignant.
- [0058] De plus, la poche à deux compartiments représente un surcoût significatif par rapport à une poche d'un même volume de liquide stérile à un seul compartiment.
- [0059] Pour régler ce problème de formation de précipités insolubles, plusieurs méthodes sont successivement apparues (voir *Petitclerc et al, Hémodialyse sans acétate : qu'est-ce vraiment ? Néphrologie & Thérapeutique 7, 2011, pages 92-98 ; Dao et al, Nouveaux dialysats : quel acide dans le bain de dialyse, Néphrologie et Thérapeutique, Elsevier Masson, 2019*):
- [0060] - barbotage de CO<sub>2</sub> gazeux dans la cuve contenant la dialysat ;
- [0061] - remplacement du bicarbonate par de l'acétate de sodium : (hémodialyse à l'acétate);
- [0062] - ajout d'acide acétique, acidifiant un concentré contenant les ions Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> : hémodialyse au bicarbonate ;
- [0063] - remplacement de l'acide acétique par de l'acide chlorhydrique ou de l'acide citrique ;
- [0064] - biofiltration sans acétate ou AFB, avec dialysat sans tampons, les ions divalents étant dans le dialysat et le bicarbonate dans le liquide de substitution ;
- [0065] - Duo-Cart-Biofiltration, avec un dialysat ne contenant que du bicarbonate, du sodium et du chlore, le liquide de substitution contenant des chlorures de potassium, de calcium et de magnésium, ainsi que du glucose.
- [0066] Chacune de ces méthodes présente des inconvénients, et la grande diversité des

solutions proposées illustre qu'aucune solution n'est à ce jour considérée comme pleinement satisfaisante.

- [0067] Le barbotage de CO<sub>2</sub> gazeux est une technique ancienne qui n'est pas adaptée aux dialysats contenus dans des poches, comme indiqué par exemple dans le document FR 2753099 (Aguettant, 1998).
- [0068] L'hémodialyse à l'acétate s'est avérée inadaptée aux personnes maigres, diabétiques ou âgées. Après une séance d'hémodialyse à l'acétate, l'acétatémie peut s'élever jusqu'à 15 mmol/L, ce qui est très supérieur à sa concentration physiologique (<0.15 mmol/L). Les conséquences cliniques de cette hyperacétatémie sont nombreuses : instabilité hémodynamique en rapport avec une vasodilatation périphérique et une altération de la contractilité myocardique, bio-incompatibilité et inflammation, acidose.
- [0069] L'acidification des solutions par des acides minéraux (acide chlorhydrique) ou organique (acide acétique, acide lactique) conduit à différents inconvénients, en fonction de l'acide utilisé :
- [0070] - l'ajout d'acide acétique conduit à la production d'acétate, avec les effets négatifs connus de l'hémodialyse à l'acétate, notamment chute de tension, impatience musculaire, asthénie post-dialytique ;
- [0071] - l'ajout d'un acide fort tel que l'acide chlorhydrique implique l'emploi de matériaux résistants à la corrosion, par exemple acier inoxydable, pour les cuves et tuyauteries et les contenants de stockage, et les circuits hydrauliques de certains moniteurs d'hémodialyse ne tolèrent pas l'emploi d'un acide fort tel que l'acide chlorhydrique ;
- [0072] - l'ajout d'acide citrique pourrait conduire à une diminution de la calcémie ionique du patient, source d'hypotension.
- [0073] L'ajout de lactate présente également des inconvénients.
- [0074] Un exemple de composition de dialysat utilisant du lactate est présenté dans le tableau ci-dessous (composition en mmol/l).

|           |     |
|-----------|-----|
| Sodium    | 140 |
| Potassium | 2   |
| Calcium   | 1.5 |
| Magnésium | 0.5 |
| Chlore    | 106 |
| Lactate   | 40  |

- [0075] Tableau 2- Composition conventionnelle d'un dialysat au lactate
- [0076] Le lactate transféré au patient est transformé en bicarbonate, permettant d'obtenir la correction de l'équilibre acido-basique souhaitée.
- [0077] Mais cette transformation n'est pas immédiate ni complète et dépend de la fonction

hépatique et de la masse musculaire du patient.

- [0078] C'est la raison pour laquelle le taux de lactate est en général supérieur au taux de bicarbonate habituellement utilisé dans le dialysat.
- [0079] Par ailleurs, une minorité de patients ayant un métabolisme du lactate déficient présentent des signes d'intolérance en cours de séance, qui obligent de revenir au dialysat bicarbonate, avec les inconvénients présentés plus haut.
- [0080] Malgré l'ajout d'acide, le dépôt de carbonate de calcium dans les circuits est présenté comme inévitable, imposant un traitement de décalcification, voir par exemples US6080321 (Fresenius, 2000), US10155077 (Fresenius, 2018).
- [0081] Le document WO2021169042 (Bené, 2021) décrit un procédé de fonctionnement d'une machine de dialyse comprenant la circulation en alternance de deux dialysats dans un compartiment dialysat d'une machine de dialyse, un premier dialysat comprenant des solutés différents d'un deuxième dialysat, le procédé comprenant au moins un cycle de fonctionnement formé par une première phase de circulation du premier dialysat dans le compartiment dialysat, cette première phase étant directement suivie d'une deuxième phase de circulation du deuxième dialysat dans le compartiment dialysat. Le deuxième dialysat comprend par exemple du bicarbonate. Le premier dialysat comprend par exemple du calcium et du magnésium.

### **Objets de l'invention**

- [0082] L'invention vise à pallier les problèmes des machines et procédés d'hémodialyse proposés dans l'art antérieur.
- [0083] Un objet de l'invention est de fournir un procédé et une machine d'hémodialyse avec un dialysat tamponné au bicarbonate, sans risque de précipitation de carbonates.
- [0084] Un autre objet de l'invention est de fournir un procédé et une machine d'hémodialyse avec un dialysat dépourvu d'acidifiant.
- [0085] Un autre objet de l'invention est de fournir un procédé et une machine d'hémodialyse répondant à au moins un des objets ci-dessus, et permettant l'emploi d'un dialysat au bicarbonate conventionnel, dont la composition est par exemple proche de celle présentée ci-dessous :

|   |     |
|---|-----|
| Sodium Na <sup>+</sup>                    | 140 |
| Potassium K <sup>+</sup>                  | 3   |
| Calcium Ca <sup>2+</sup>                  | 1.5 |
| Magnésium Mg <sup>2+</sup>                | 0.5 |
| Chlore Cl <sup>-</sup>                    | 112 |
| Bicarbonate HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | 35  |

- [0086] Un autre objet de l'invention est de fournir un procédé et une machine répondant à au

moins un des objets ci-dessus, et permettant une épuration extrarénale en urgence, ou une hémodialyse chronique de suppléance.

[0087] Un autre objet de l'invention est de fournir un procédé et une machine répondant à au moins un des objets ci-dessus, et permettant une hémodialyse à domicile, ou une autodialyse, ou une dialyse médicalisée.

### **Présentation générale de l'invention**

[0088] A ces fins, il est proposé, selon un premier aspect, une machine d'épuration extrarénale par hémodialyse, la machine comprenant un hémodialyseur divisé par une membrane semi-perméable en une chambre de dialysat (ou compartiment dialysat) et une chambre destinée au sang (ou compartiment sang), la machine comprenant un circuit de dialysat qui présente une source et une évacuation, une tubulure d'entrée reliant la source à la chambre de dialysat, une tubulure de sortie reliant la chambre de dialysat à l'évacuation, la machine étant pourvue d'un moyen d'ultrafiltration du dialysat, le moyen d'ultrafiltration comprenant un ultrafiltre et un premier moyen de pompage, l'ultrafiltre étant disposé sur la tubulure d'entrée du dialysat et le premier moyen de pompage étant disposé sur la tubulure d'entrée du dialysat, la machine comprenant un deuxième moyen de pompage et d'évacuation de dialysat et un troisième moyen de pompage et d'évacuation de dialysat, les deuxième et troisième moyens de pompage et d'évacuation étant disposés en série sur la tubulure de sortie, la machine étant pourvue de moyens de commande de l'ultrafiltration, la machine comprenant un poste d'injection, dans la tubulure d'entrée, d'un premier composant de dialysat, en amont du premier moyen de pompage, et un deuxième poste d'injection, dans la tubulure d'entrée, d'un deuxième composant de dialysat, en aval du premier moyen de pompage.

[0089] Le dialysat est ainsi formé par mélange du premier composant et du deuxième composant, dans la tubulure d'entrée de l'hémodialyseur.

[0090] Dans certaines mises en œuvre, l'ultrafiltre est disposé entre le deuxième poste d'injection et l'hémodialyseur.

[0091] Dans d'autres mises en œuvre, l'ultrafiltre est disposé entre le premier moyen de pompage et le deuxième poste d'injection.

[0092] Avantageusement, le premier poste d'injection est disposé en amont du premier moyen de pompage.

[0093] Le premier moyen de pompage ne fait ainsi circuler que le premier composant de dialysat, ne comprenant par exemple que du bicarbonate de sodium.

[0094] Avantageusement, le premier poste d'injection comprend une connectique pour une poche contenant le premier composant de dialysat, le premier poste d'injection comprenant un moyen de pompage du premier composant de dialysat.

[0095] Avantageusement, le deuxième poste d'injection comprend une connectique pour une

poche contenant le deuxième composant de dialysat, le deuxième poste d'injection comprenant un moyen de pompage du deuxième composant de dialysat.

[0096] Dans une mise en œuvre, le deuxième poste d'injection se présente sous la forme d'un module pouvant être rapporté sur un circuit d'entrée d'hémodialyseur, par exemple d'une machine existante.

[0097] Dans certaines mises en œuvre, le premier composant de dialysat comprend un concentré de bicarbonate, formant après dilution dans une ligne de production de dialysat, un premier composant dilué contenant notamment entre 25 et 40 mmol/l de bicarbonate de sodium.

[0098] Avantageusement, le premier composant de dialysat ne comprend pas de calcium et ne contient pas de magnésium.

[0099] Dans certaines mises en œuvre, le deuxième composant de dialysat comprend un concentré d'électrolytes et avantageusement ne comprend pas de bicarbonates, ne comprend pas d'acétate, ne comprend pas d'acide ou de substance acidifiante.

[0100] Dans certaines mises en œuvre, le deuxième composant de dialysat comprend, après dilution dans une ligne de production de dialysat, de 130 à 160 mmol/l de sodium, de 0 mmol/l à 2.0 mmol de calcium, de 0 mmol à 1.5 mmol/l de magnésium, jusqu'à 5 mmol/l de potassium, de 0 à 3 g/l de glucose.

[0101] Dans certaines mises en œuvre particulières, le deuxième composant de dialysat comprend, après dilution dans une ligne de production de dialysat, 140 mmol/l de sodium, de 1.2 mmol/l à 1.75 mmol de calcium, de 0,5 mmol à 1 mmol/l de magnésium, de 1.5 à 3 mmol/l de potassium, de 0 à 3 g/l de glucose.

[0102] Avantageusement, la machine comprend des moyens de réchauffage du dialysat, sur le circuit d'entrée, en amont du poste d'injection du premier composant de dialysat.

[0103] Avantageusement, aucun moyen de pompage n'est positionné sur une portion de circuit de dialysat dans laquelle circule le dialysat issu du mélange du premier constituant et du deuxième constituant, avant l'entrée dans l'hémodialyseur.

[0104] Il est proposé, selon un deuxième aspect, un procédé d'hémodialyse à l'aide d'une machine telle que présentée ci-dessus, le procédé comprenant une circulation à contre-courant du sang et du dialysat dans l'hémodialyseur.

### **Description de modes de réalisations**

[0105] D'autres objets et avantages de l'invention apparaîtront à la lumière de la description d'un mode de réalisation, faite ci-après en référence à la figure annexée.

[0106] [Fig.1] est une représentation schématique d'un circuit hydraulique d'une machine de dialyse selon l'invention.

[0107] Dans la suite de cette description, les termes « amont », « aval » sont employés en référence au sens de circulation du fluide concerné, les sens de circulation des fluides étant représentés par des flèches sur la figure annexée.

- [0108] Sur la [Fig.1] est schématisée une machine de dialyse 1, comprenant au moins un hémodialyseur 2 et un moniteur générateur 3.
- [0109] Par hémodialyseur, on désigne ici un module d'échange placé à l'interface entre un patient (non représenté) et la machine de dialyse 1, ce module comprenant une membrane séparant un compartiment dialysat 4 (ou chambre de dialysat) d'un compartiment sang 5 (ou chambre destinée au sang).
- [0110] La membrane de l'hémodialyseur 2 est semi-perméable : elle autorise le passage de l'eau, des électrolytes et des solutés de poids moléculaire inférieur à celui de l'albumine, soit environ 69 kDa, mais n'autorise pas le passage des protéines et des éléments figurés du sang.
- [0111] La membrane est avantageusement formée par un grand nombre de capillaires, le diamètre intérieur d'un capillaire étant compris par exemple entre 180 et 220 microns, et l'épaisseur de paroi d'un capillaire étant comprise entre par exemple 35 et 40 microns, la surface totale de ces capillaires étant de l'ordre de 1 à 1.5 mètre carré. L'hémodialyseur 2 se présente avantageusement sous la forme d'une cartouche contenant des capillaires de circulation de dialysat et des capillaires de circulation du sang. Avantageusement, le dialysat et le sang à épurer circulent dans les capillaires à contrecourant.
- [0112] La membrane de l'hémodialyseur présente une perméabilité choisie notamment en fonction du type d'hémodialyse prescrit pour le patient. Cette perméabilité est évaluée par la valeur du coefficient d'ultrafiltration, en mL/h.
- [0113] Selon différents modes de réalisation, la membrane de l'hémodialyseur 2 est réalisée en un matériau choisi dans le groupe comprenant les polyacrylonitriles, les polysulfones, les polyéthersulfones, les copolymères d'éthylène vinyl alcool, les polyméthacrylates, les acétates de cellulose, notamment triacétate de cellulose, les mélanges de polyéthylène glycol et de polycarbonate.
- [0114] Dans des mises en œuvre avantageuses, la membrane est en copolymère de polyacrylonitrile et de méthallyl sulfonate de sodium, et est commercialisée par exemple sous la marque AN69®, ou AN69 ST la membrane étant recouverte d'héparine.
- [0115] L'hémodialyseur 2 est relié au patient par une ligne artérielle 6 et une ligne veineuse 7. L'abord vasculaire peut être une fistule artérioveineuse, un port, une greffe, ou un cathéter veineux central, notamment un cathéter tunnélisé.
- [0116] Une pompe à sang 8 est placée sur la ligne artérielle 6, en amont du compartiment sang 5 de l'hémodialyseur 2, le débit de cette pompe à sang 8 étant par exemple compris entre 200 et 400 ml/mn. Un anticoagulant est avantageusement injecté dans la ligne artérielle 6, en amont de l'hémodialyseur 2, par exemple en aval de la pompe à sang 8.
- [0117] Un capteur d'air 9 est avantageusement placé sur la ligne veineuse 7, en aval du com-

partiment sang 5 de l'hémodialyseur 2.

- [0118] La machine de dialyse 1 permet l'élimination des toxines urémiques, la correction des désordres hydro-électrolytiques, phospho calciques et acido-basiques, par échanges de solutés et d'eau entre le sang du patient et le dialysat, dont la composition est voisine de celle du liquide extracellulaire normal.
- [0119] Par « toxine urémique », on désigne des substances hydrosolubles de faible poids moléculaire (par exemple la créatinine), des substances liées aux protéines (par exemple la mélatonine), des substances de poids moléculaire moyen (par exemple la bêta2-microglobuline). Une classification des toxines urémiques avec leurs valeurs de concentrations normales est proposée par l'European Uremic Toxin Work Group (EUTox).
- [0120] Le moniteur générateur 3 est apte à produire de manière continue et extemporanée une solution électrolytique d'échange, à savoir un dialysat et éventuellement un liquide de substitution.
- [0121] Le moniteur générateur 3 est par ailleurs apte à assurer la circulation sanguine extra corporelle. Le moniteur générateur 3 assure par ailleurs le contrôle du déroulement des séances de dialyse, avec une évaluation des performances d'épuration et de la performance hémodynamique.
- [0122] Le moniteur générateur 3 comprend une ligne de production 10 de dialysat.
- [0123] Cette ligne de production 10 est connectée à une source 11 en eau, avantageusement d'eau osmosée ou ultrapure.
- [0124] Dans la ligne de production 10 de dialysat, un premier composant du dialysat est injecté sous forme concentrée, et est dilué dans l'eau osmosée provenant de la source 11.
- [0125] Dans la ligne de production 10 de dialysat, un deuxième composant du dialysat est ensuite injecté sous forme concentrée, et est mélangé dans la ligne de production 10 au premier composant qui a été préalablement dilué dans l'eau osmosée.
- [0126] Plus précisément, en aval de la source 11, la ligne de production 10 comprend un premier poste d'injection 12, pour l'injection d'un premier composant 13 de dialysat.
- [0127] Dans certaines mises en œuvre, le premier poste d'injection 12 comprend une connectique de branchement d'une poche 14, par exemple une poche souple, contenant le premier composant 13 sous forme concentrée. En aval de cette poche 14, le premier poste d'injection 12 comprend un moyen de pompage 15.
- [0128] Le moyen de pompage 15 est par exemple une pompe dont le débit est compris entre 0 et 1 litre par heure, et avantageusement entre 0.6 et 1 litre par heure.
- [0129] Sur la ligne de production 10 de dialysat, en aval du premier poste d'injection 12, le moniteur générateur 3 comprend un moyen d'ultrafiltration 16.
- [0130] Le moyen d'ultrafiltration 16 comporte un ultrafiltre 17 et un premier moyen de

pompage 18, dont le débit est de l'ordre de 300 à 700 ml par minute.

- [0131] Dans le mode de réalisation représenté, le premier moyen de pompage 18 est disposé entre l'ultrafiltre 17 et le premier poste d'injection 12 du premier composant 13 de dialysat.
- [0132] Dans d'autres modes de réalisation, le premier moyen de pompage 18 est disposé en aval du premier poste d'injection 12 et en amont de l'ultrafiltre 17.
- [0133] En aval de l'ultrafiltre 17, la ligne de production 10 de dialysat comprend un deuxième poste d'injection 19 d'un deuxième composant 20 de dialysat.
- [0134] Dans certaines mises en œuvre, le deuxième poste d'injection 19 comprend une connectique de branchement d'une poche 21, par exemple une poche souple, contenant le deuxième composant 20 sous forme concentrée. En aval de cette poche 21, le deuxième poste d'injection 19 comprend un moyen de pompage 22.
- [0135] Le moyen de pompage 22 est par exemple une pompe dont le débit est compris entre 0 et 1 litre par heure, avantageusement entre 0.6 et 1 litre par heure.
- [0136] Le deuxième poste d'injection 19 peut se présenter avantageusement sous la forme d'un module pouvant être rapporté sur une ligne de production d'une machine de dialyse, par exemple une machine existante.
- [0137] L'ultrafiltre 17 est apte à retenir les produits bactériens.
- [0138] Dans certaines mises en œuvre, l'ultrafiltre 17 est positionné entre le moyen de pompage 22 du deuxième composant 20 et le compartiment dialysat 4 de l'hémodialyseur 2, l'ultrafiltre 17 étant avantageusement formé de matériaux, notamment matériaux polymères, n'adsorbant sensiblement pas de carbonate de calcium.
- [0139] Dans d'autres mises en œuvre, l'ultrafiltre 17 est positionné entre le premier moyen de pompage 18 et le moyen de pompage 22 du deuxième composant 20 de dialysat.
- [0140] Le moniteur générateur 3 comprend une ligne d'évacuation 30 du dialysat usé, en aval de l'hémodialyseur 2.
- [0141] La ligne d'évacuation 30 comprend une pompe d'ultrafiltration 31 et une pompe 32 de dialysat formant un deuxième moyen de pompage.
- [0142] Dans une mise en œuvre avantageuse, le premier moyen de pompage 18 disposé sur la ligne de production 10 de dialysat et le deuxième moyen de pompage 32 (pompe de dialysat) disposé sur la ligne d'évacuation 30 du dialysat usé sont des pompes dont les débits sont égaux et compris entre 300 et 700 ml par minute.
- [0143] Avantageusement, les moyens de pompage 18, 32 sont disposés en entrée et en sortie d'un moniteur d'ultrafiltration.
- [0144] Le moyen de pompage 32 chasse le dialysat usé du maîtreur d'ultrafiltration, vers un égout.
- [0145] Le moniteur d'ultrafiltration a notamment pour fonction de garantir la précision de la

perte de poids du malade au cours de la séance d'hémodialyse. La perte de poids souhaitée pour le patient est définie au début de la séance d'hémodialyse. Conventionnellement, la quantité totale de liquide devant être soustraite est égale à la différence entre le poids initial et le poids de base (poids sec) atteint à la fin des séances d'hémodialyse précédentes et pour lequel le patient est normo-tendu. Le volume extrait tient compte de la consommation de boissons pendant la durée de la dialyse.

- [0146] Avantagement, lors d'une séance d'hémodialyse, les débits des moyens de pompage 18, 32 sont sensiblement identiques, et le débit de la pompe d'ultrafiltration 31 est sensiblement égal à la perte de poids horaire du patient, augmentée du débit de la pompe d'injection 22 du deuxième composant 20.
- [0147] Le moyen de pompage 31 réalise la perte de poids du patient.
- [0148] En aval du poste d'injection 19 du deuxième composant 20, la ligne de production 10 de dialysat fait circuler du dialysat stérile et apyrogène vers le compartiment dialysat 4 de l'hémodialyseur 2.
- [0149] Avantagement, le premier composant 13 du dialysat comprend un concentré de bicarbonate, et permet d'obtenir, après dilution avec de l'eau osmosée dans la ligne 10 de production, un premier composant dilué contenant entre 25 et 40 mmol/l de bicarbonate de sodium. La valeur de la concentration en bicarbonate de sodium, par dilution du concentré dans l'eau osmosée, dépend de la prescription médicale.
- [0150] Le réglage de la concentration en bicarbonate de sodium est par exemple effectué par mesure de conductimétrie et rétro contrôle.
- [0151] Le premier composant 13 de dialysat est ainsi fabriqué par dilution, à partir d'une solution liquide ou d'une poudre soluble contenue dans une poche 14, par exemple une poche souple.
- [0152] Avantagement, le premier composant 13 de dialysat ne comprend pas de calcium et le contient pas de magnésium.
- [0153] Avantagement, le deuxième composant 20 de dialysat comprend un concentré d'électrolytes.
- [0154] Avantagement, le deuxième composant 20 de dialysat ne comprend pas de bicarbonates, ne comprend pas d'acétate et ne comprend pas d'acide.
- [0155] Dans certaines mises en œuvre, le deuxième composant 20 de dialysat comprend, après dilution dans la ligne de production 10, de 130 à 160 mmol/l de sodium, de 0 mmol/l à 2.0 mmol de calcium, de 0 mmol à 1.5 mmol/l de magnésium, jusqu'à 5 mmol/l de potassium, de 0 à 3 g/l de glucose.
- [0156] Dans certaines mises en œuvre particulières, le deuxième composant 20 de dialysat comprend, après dilution dans la ligne de production 10, 140 mmol/l de sodium, de 1.2 mmol/l à 1.75 mmol de calcium, de 0,5 mmol à 1 mmol/l de magnésium, de 1.5 à 3 mmol/l de potassium, de 0 à 3 g/l de glucose.

- [0157] Le deuxième composant 20 de dialysat est par exemple fabriqué par dilution au 1/35<sup>ème</sup> ou au 1/45<sup>ème</sup> d'un concentré contenu dans une poche 21, par exemple une poche souple.
- [0158] La concentration en sodium dans le dialysat obtenu peut être surveillée, pour tenir compte de la prescription médicale, par exemple par un rétro contrôle et une mesure de conductimétrie.
- [0159] Les circuits de dialysat de la machine 1 sont avantageusement dépourvus de bras morts, de culs de sac, le dialysat circulant dans les circuits sans stagner ou y séjourner plus longtemps qu'un temps limite.
- [0160] L'absence de bras morts et de culs de sac permet d'assurer un contact de l'ensemble du circuit avec les agents de désinfection, entre deux séances d'hémodialyse.
- [0161] Avantageusement, le chauffage du dialysat est positionné sur l'arrivée d'eau osmosée, en amont de l'injection du premier composant 13 du dialysat. Le chauffage du dialysat permet d'obtenir du dialysat chauffé à 37° environ à l'entrée de l'hémodialyseur 2.
- [0162] Avantageusement, la pompe d'entrée 18 dans le maîtreur d'ultrafiltration ne fait circuler que le premier composant 13 de dialysat, et la pompe 22 qui injecte le deuxième composant 20 de dialysat est positionnée à l'intérieur du maîtreur d'ultrafiltration, en aval de la pompe d'entrée 18.
- [0163] Avantageusement, aucun moyen de pompage n'est parcouru par le dialysat en amont de l'hémodialyseur 2. Le dialysat contenant à la fois du bicarbonate et du chlorure de calcium et/ou de magnésium ne parcourt que la longueur de tubulure séparant le deuxième poste d'injection 19 du deuxième composant 20 et l'entrée de l'hémodialyseur 2, avant d'entrer en contact avec la membrane. La longueur de cette tubulure est avantageusement réduite et dépourvue de système de pompage.
- [0164] Avantageusement, à la fin d'une séance d'hémodialyse, une étape de détartrage est mise en œuvre, par exemple avec du citrate de sodium. Avantageusement, cette étape de détartrage est lancée immédiatement après le débranchement des lignes veineuse et artérielle 6, 7, sans arrêt de la circulation de fluide dans le circuit d'alimentation et évacuation de dialysat.
- [0165] Des résultats expérimentaux ont montré que dans une machine selon l'invention, le dialysat au bicarbonate reste stable pendant plus de vingt minutes, sans aucune présence détectable de particules insolubles de carbonate de calcium.
- [0166] Le volume total du circuit de dialysat représentant moins de deux litres, et le dialysat circulant à un débit de l'ordre de 500 ml par minute, le temps de passage du dialysat dans le circuit de la machine 1 est inférieur à cinq minutes.
- [0167] Lors d'un fonctionnement pendant quatre heures d'une machine 1 selon la figure annexée, une production de dialysat a été obtenue à partir d'eau osmosée, d'un premier

composant 13 (concentré de bicarbonate) et d'un deuxième composant 20 (sans acidifiant), avec une circulation de dialysat à un débit de 500 ml par minute. Aucune variation des transferts de calcium, de bicarbonate et des autres substances dissoutes dans le dialysat n'a été observée.

[0168] L'invention présente de nombreux avantages.

[0169] Il est proposé un procédé et une machine d'hémodialyse avec un dialysat tamponné au bicarbonate, sans risque de précipitation de carbonates. L'entartrage de la machine est ainsi évité, tout comme le colmatage de la membrane.

[0170] Il est proposé un procédé et une machine d'hémodialyse avec un dialysat dépourvu d'acidifiant. Le dialysat ne contient avantageusement ni acide acétique, ni acide citrique, ni acide lactique, ni acide chlorhydrique. L'acidification du dialysat est ainsi évitée, avec les risques d'hypercapnie qui sont associés. Les effets secondaires des acidifiants sur le patient sont également évités.

[0171] Le dialysat est avantageusement au bicarbonate et de composition proche de celle présentée ci-dessous :

|   |     |
|---|-----|
| Sodium Na <sup>+</sup>                    | 140 |
| Potassium K <sup>+</sup>                  | 3   |
| Calcium Ca <sup>2+</sup>                  | 1.5 |
| Magnésium Mg <sup>2+</sup>                | 0.5 |
| Chlore Cl <sup>-</sup>                    | 112 |
| Bicarbonate HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | 35  |

[0172] Le procédé et la machine permettent une épuration extrarénale en urgence, ou une hémodialyse chronique de suppléance, à domicile, ou en autodialyse, ou une dialyse médicalisée.

[0173] Le procédé et la machine permettent le traitement des malades à domicile avec du matériel simplifié, adapté à un environnement extra hospitalier, la machine utilisant des composants stériles, en poche, prêts à l'emploi.

## Revendications

- [Revendication 1] Machine (1) d'épuration extrarénale par hémodialyse, la machine (1) comprenant un hémodialyseur (2) divisé par une membrane semi-perméable en une chambre de dialysat (4) et une chambre destinée au sang (5), la machine (1) comprenant un circuit de dialysat (10, 30) qui présente une source et une évacuation, une tubulure d'entrée reliant la source à la chambre de dialysat (4), une tubulure de sortie reliant la chambre de dialysat (4) à l'évacuation, la machine (1) étant pourvue d'un moyen d'ultrafiltration (16) du dialysat, le moyen d'ultrafiltration (16) comprenant un ultrafiltre (17) et un premier moyen de pompage (18), l'ultrafiltre (17) étant disposé sur la tubulure d'entrée du dialysat et le premier moyen de pompage (18) étant disposé sur la tubulure d'entrée du dialysat, la machine (1) comprenant un deuxième moyen de pompage (32) et d'évacuation de dialysat et un troisième moyen de pompage (31) et d'évacuation de dialysat, les deuxième et troisième moyens de pompage (31, 32) et d'évacuation étant disposés en série sur la tubulure de sortie, la machine (1) étant pourvue de moyens de commande de l'ultrafiltration, la machine (1) étant caractérisée en ce qu'elle comprend un premier poste d'injection (12), dans la tubulure d'entrée, d'un premier composant (13) de dialysat, en amont du premier moyen de pompage (18), et un deuxième poste d'injection (19), dans la tubulure d'entrée, d'un deuxième composant (20) de dialysat, en aval du premier moyen de pompage (18).
- [Revendication 2] Machine (1) selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'ultrafiltre (17) est disposé entre le deuxième poste d'injection (19) et l'hémodialyseur (2).
- [Revendication 3] Machine (1) selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'ultrafiltre (17) est disposé entre le premier moyen de pompage (18) et le deuxième poste d'injection (19).
- [Revendication 4] Machine (1) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le premier poste d'injection (12) comprend une connectique pour une poche (14) contenant le premier composant (13) de dialysat, le premier poste d'injection (12) comprenant un moyen de pompage (15) du premier composant (13) de dialysat.
- [Revendication 5] Machine (1) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le deuxième poste d'injection (19) comprend une connectique pour une poche (21) contenant le deuxième composant (20)

de dialysat, le deuxième poste d'injection (19) comprenant un moyen de pompage (22) du deuxième composant (20) de dialysat.

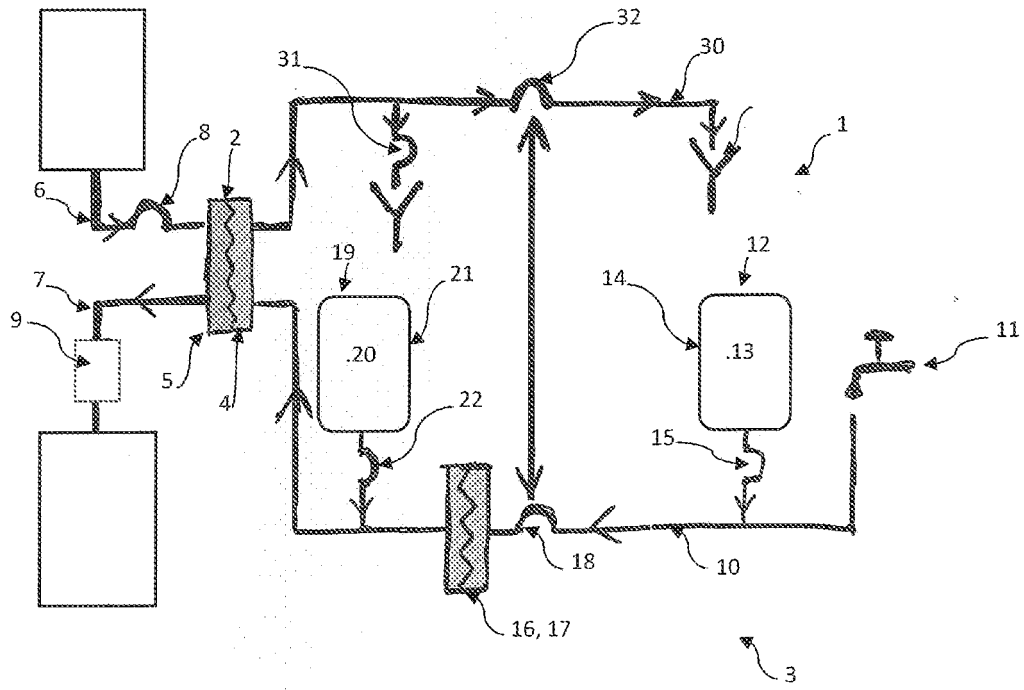
[Revendication 6]

Machine (1) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle comprend des moyens de réchauffage du dialysat, sur le circuit d'entrée, en amont du premier poste d'injection (12) du premier composant (13) de dialysat.

[Revendication 7]

Machine (1) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'aucun moyen de pompage n'est positionné sur une portion de circuit de dialysat dans laquelle circule le dialysat issu du mélange du premier composant (13) et du deuxième composant (20) de dialysat.

[Fig. 1]



# RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

## OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

---

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

## CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

---

Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.

Le demandeur a maintenu les revendications.

Le demandeur a modifié les revendications.

Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.

Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.

Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

## DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

---

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.

Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.

Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.

Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

**1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION**

NEANT

**2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL**

US 2005/098500 A1 (COLLINS GREGORY R [US]  
ET AL) 12 mai 2005 (2005-05-12)

DE 200 08 860 U1 (HO KUO HSIN [TW];  
FEDERAL MEDICAL CO [TW])  
17 août 2000 (2000-08-17)

US 2016/000990 A1 (RITTER KAI-UWE [DE])  
7 janvier 2016 (2016-01-07)

CN 111 905 171 A (XU YONG)  
10 novembre 2020 (2020-11-10)

**3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES**

NEANT