

L

e rôle de l'adsorption de la membrane dans les échanges dialytiques

L. SIMARD, J.M DONAT - *Laboratoire Hospal*

I - INTRODUCTION

Trois mécanismes majeurs peuvent être identifiés dans le processus de purification du sang urémique à travers une membrane de dialyse (figure 1) :

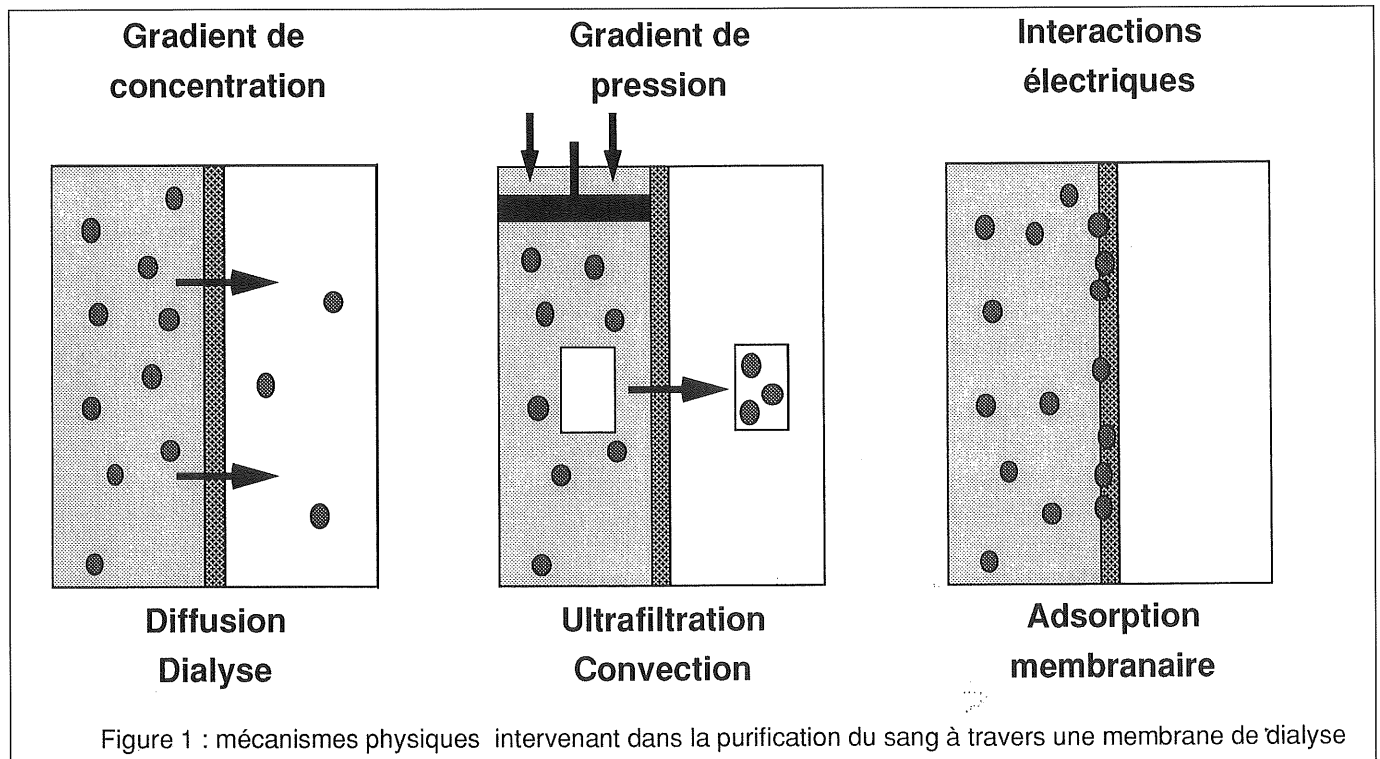


Figure 1 : mécanismes physiques intervenant dans la purification du sang à travers une membrane de dialyse

- La diffusion, induite par la différence de concentration des solutés de part et d'autre de la membrane semi-perméable, donne lieu aux échanges diffusifs qui concernent plus les molécules de faible masse moléculaire.

- La convection dépend de la différence de pression trans-membranaire et fait intervenir le coefficient de tamisage, ou de transmittance, de la membrane (encore appelé SC = Sieving Coefficient). Ce dernier peut être mesuré, pour un soluté donné, par le rapport entre ses concentrations dans le sang et dans le dialysat. Les profils de tamisage de trois membranes à haut flux sont montrés sur la figure 2. Les échanges convectifs concernent en revanche plus les molécules de plus grosse masse moléculaire.

- L'adsorption est le troisième mécanisme physique par lequel des solutés peuvent être extraits du sang. Il est dû aux interactions chimiques qui peuvent accrocher certaines molécules à certaines membranes.

Nous montrerons dans cet article quels peuvent être le rôle et l'intérêt de l'adsorption de la membrane dans les échanges dialytiques.

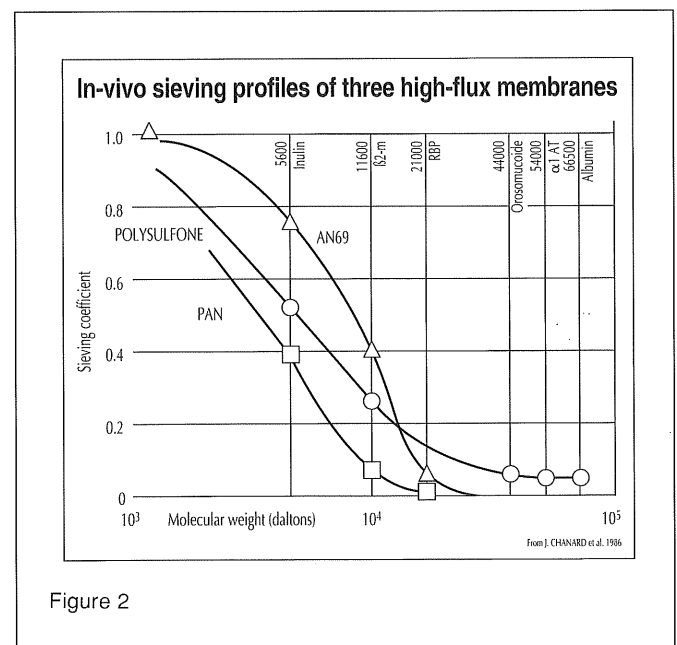


Figure 2

II - STRUCTURE PHYSICO-CHEMIQUE DES MEMBRANES DE DIALYSE.

La membrane par sa composition chimique et par sa structure physique a un rôle déterminant tant sur les capacités d'épuration du dialyseur que sur ses propriétés de biocompatibilité.

Nous ne traiterons que des membranes synthétiques à haut-flux. Les matériaux qui composent ces membranes ont une structure chimique de base très différente. Ces composés sont des polymères ou des co-polymères, lorsque plusieurs sont associés, qui permettent après transformation d'obtenir des membranes semi-perméables possédant des propriétés intéressantes pour l'épuration du sang.

L'observation de coupes de fibres creuses en microscopie électronique fait ressortir des différences très nettes de structure entre les membranes d'hémodialyse. Ceci est illustré par trois exemples figure 3 :

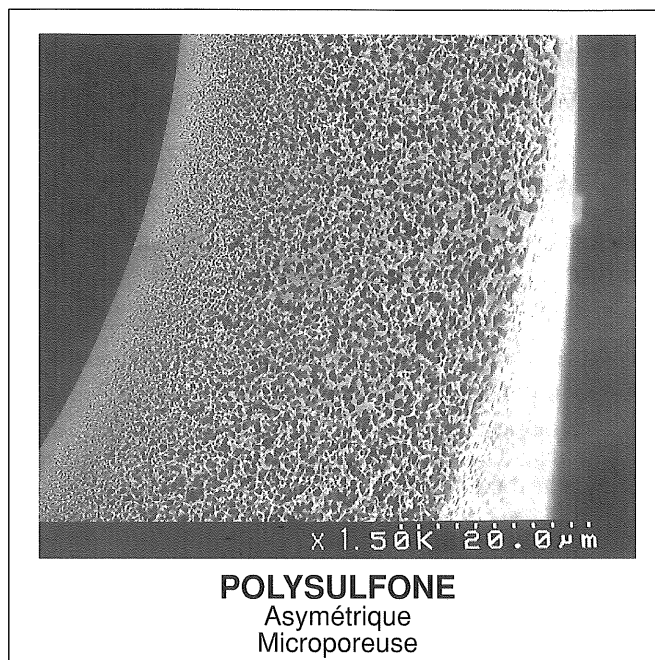
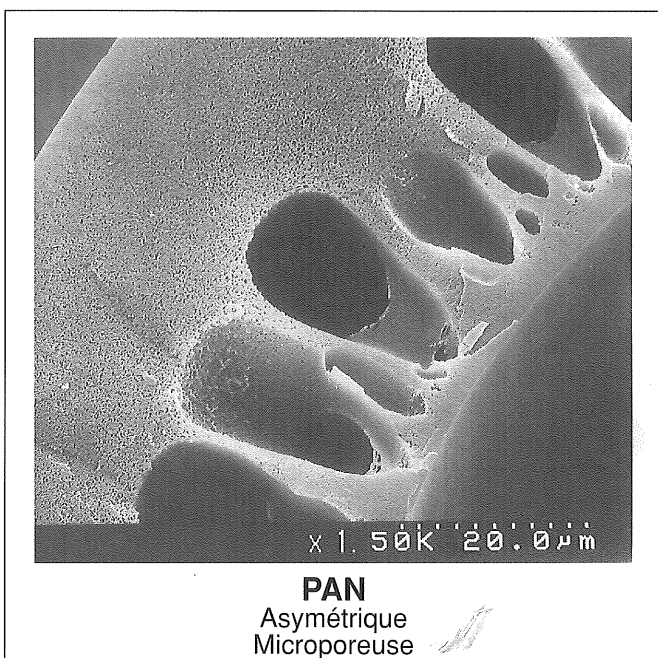
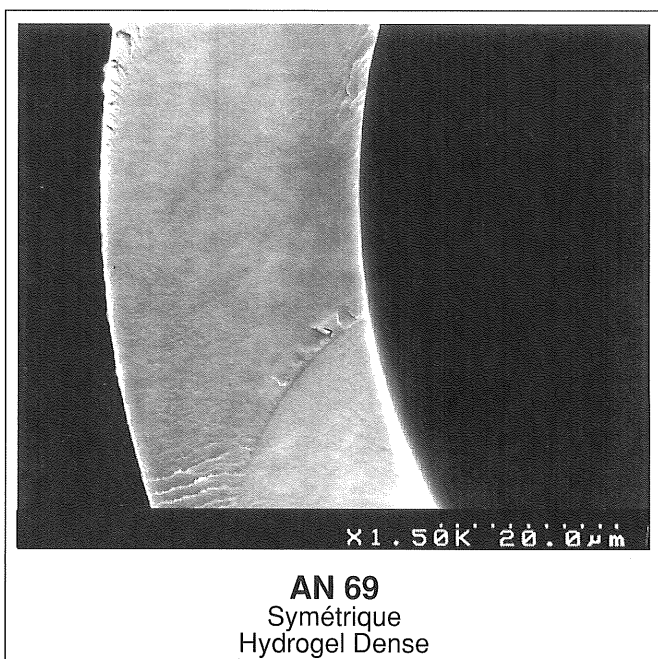


Fig 3 : Comparaison de la structure physique de différentes membranes observées au microscope électronique à balayage (x1500)

- L'AN 69® est un copolymère d'acrylonitrile et de méthallylsulfonate de sodium à structure homogène, dense et symétrique. C'est une membrane très hydrophile, à forte teneur en eau. Ceci lui confère une structure d'hydrogel.

- La PAN est tout à fait différente de l'AN 69® (copolymère d'acrylonitrile de méthylmétacrylate) et est au contraire asymétrique. Elle est par ailleurs très majoritairement hydrophobe.

- La POLYSULFONE est aussi asymétrique. Fondamentalement hydrophobe, il faut lui ajouter un composé hydrophile pour lui conférer des propriétés diffusives suffisantes.

Les matériaux fortement hydrophobes induisent une répulsion vis-à-vis de l'eau qui réduit le diamètre efficace des pores disponibles pour la diffusion.

Au contraire, un matériau hydrophile conduit à une membrane avide d'eau. La combinaison intime du polymère et des molécules d'eau crée un milieu de transport homogène qui permet d'obtenir des performances diffusives optimales.

La perméabilité hydraulique d'une membrane conditionne ses échanges convectifs. Or une membrane hydrophobe peut montrer une réduction de sa perméabilité supérieure à 80 % quand, mesurée d'abord *in vitro* au dialysat, elle l'est ensuite *in vivo* au sang. Ceci peut s'expliquer par un phénomène de colmatage des membranes hydrophobes par les protéines plasmatiques. Pour les membranes asymétriques, on peut émettre l'hypothèse de la formation *in vivo* d'une couche de protéines à l'intérieur de la "peau superficielle" (partie à plus haute densité dans l'épaisseur côté sang de la membrane), qui diminue considérablement la perméabilité aux solutés. Ainsi, la comparaison pour différentes membranes du coefficient de tamisage d'un soluté comme la myoglobine, protéine de 17 800 Daltons de masse moléculaire, mesuré dans du dialysat avec celui mesuré dans du plasma met en évidence une baisse d'épuration de cette molécule très marquée avec les membranes hydrophobes, alors que cette épuration reste importante avec une membrane hydrophile comme l'AN 69®.

La membrane AN 69®, homogène, symétrique et hydrophile, possède donc des propriétés diffusives et convectives uniques comparées aux membranes asymétriques et hydrophobes.

Ces différences de structure physico-chimique des membranes conditionnent également beaucoup leurs propriétés d'adsorption.

III - PROPRIÉTÉS D'ADSORPTION DES MEMBRANES DE DIALYSE

Plusieurs publications montrent le rôle de la membrane dans l'adsorption de certaines molécules, en particulier des protéines intervenant dans la réaction inflammatoire du patient dialysé.

Il convient de rappeler tout d'abord la structure d'une protéine. Elle est constituée d'un long enchaînement d'acides aminés formant des hélices et des feuillets qui se replient pour donner à la protéine sa forme "globulaire". Sa masse moléculaire est proportionnelle au nombre d'acides aminés.

Facteurs déterminant la capacité d'adsorption des protéines

La capacité d'adsorption d'une membrane vis-à-vis des protéines dépend de deux facteurs (figure 4) :

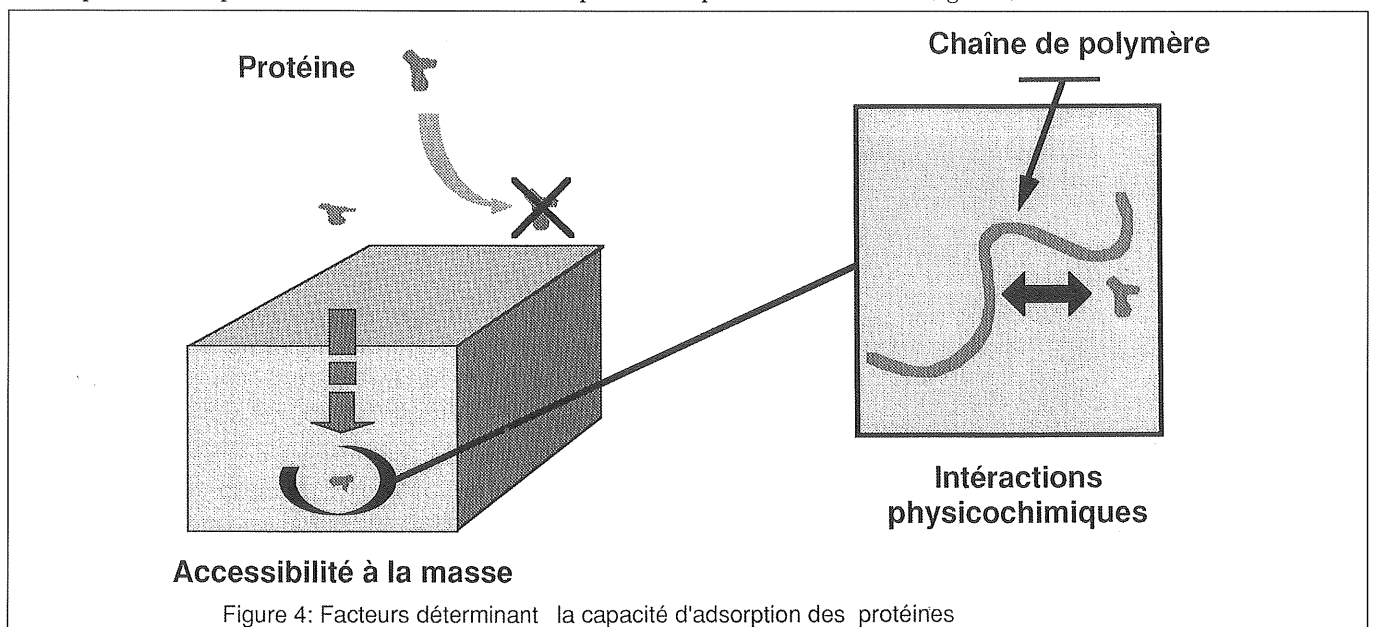


Figure 4: Facteurs déterminant la capacité d'adsorption des protéines

1 - La possibilité pour la protéine de pénétrer dans la masse de la membrane. Ceci est fonction d'une part du "seuil de coupure" de la membrane (masse moléculaire seuil où le coefficient de tamisage devient nul, ce qui entraîne l'absence de passage des solutés plus gros), et d'autre part de la masse moléculaire de la protéine.

2 - Le type d'interactions qui interviennent entre les chaînes de polymère ou co-polymère qui constituent le matériau de la membrane, et la protéine.

1 - Surface effective accessible pour l'adsorption des protéines

Lorsque la taille de la molécule qui s'adsorbe ne lui permet pas d'entrer dans la membrane, son adsorption est limitée à la surface de contact apparente de la membrane (surface nominale efficace du dialyseur) (figure 5).

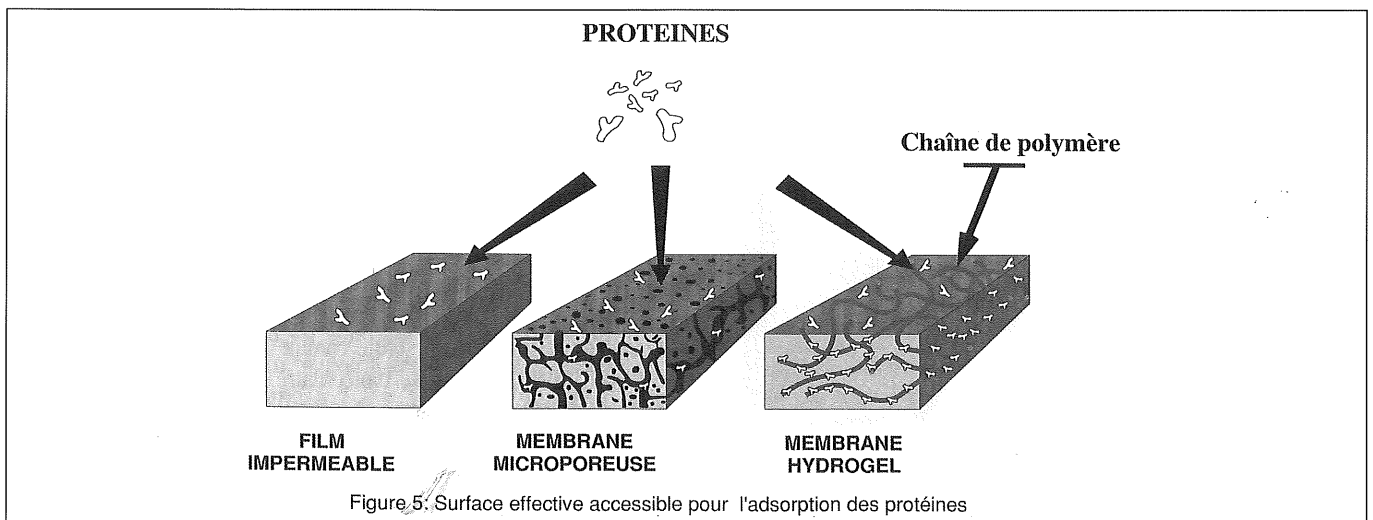


Figure 5: Surface effective accessible pour l'adsorption des protéines

Si la molécule peut pénétrer dans la membrane, cette surface est augmentée :

- Cas d'une membrane microporeuse : elle est augmentée de la surface interne des pores accessibles à la molécule.

- Cas d'un hydrogel : toutes les chaînes de polymère sont virtuellement accessibles aux molécules qui s'adsorbent. La capacité d'adsorption est alors considérablement augmentée, y compris par rapport à une structure microporeuse, avec une adsorption dans la masse et non uniquement en surface.

Les figures 6 et 7 montrent des photos de coupes de membranes observées en microscopie électronique, avec un grossissement sur une portion de la fibre.

- Cas d'une membrane asymétrique : les interactions sont limitées au niveau de la peau interne qui définit le seuil de

coupure de la membrane. Les protéines qui ont une masse moléculaire inférieure à ce seuil ne peuvent interagir que de façon limitée au delà de cette "peau", dans la structure très aérée de la membrane asymétrique (figure 6).

- Cas de la structure symétrique de l'AN 69® : Le seuil de coupure n'est pas défini par une peau interne, puisqu'il n'y en a pas, mais par toute l'épaisseur de la fibre. Cela permet alors une adsorption des protéines dans la totalité de l'épaisseur de la fibre (figure 7).

En comparant les 2 types de membrane (figure 8), on peut se rendre compte du potentiel d'adsorption bien supérieur d'une membrane homogène symétrique par rapport à une membrane microporeuse asymétrique à adsorption limitée par sa peau interne.

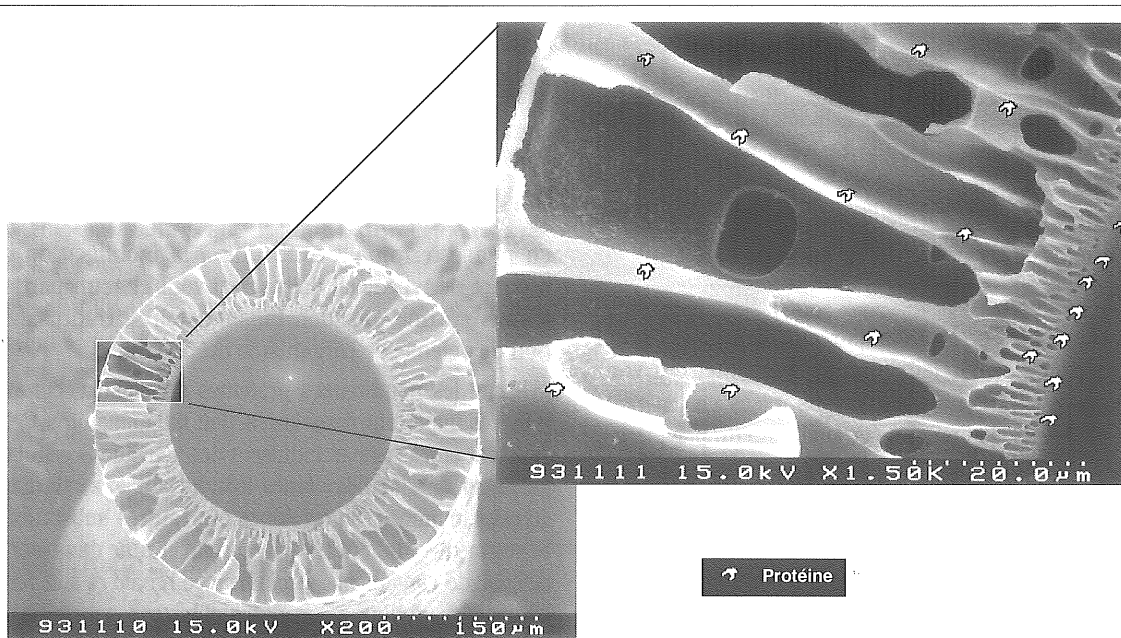


Figure 6 : Interaction des protéines avec une membrane asymétrique

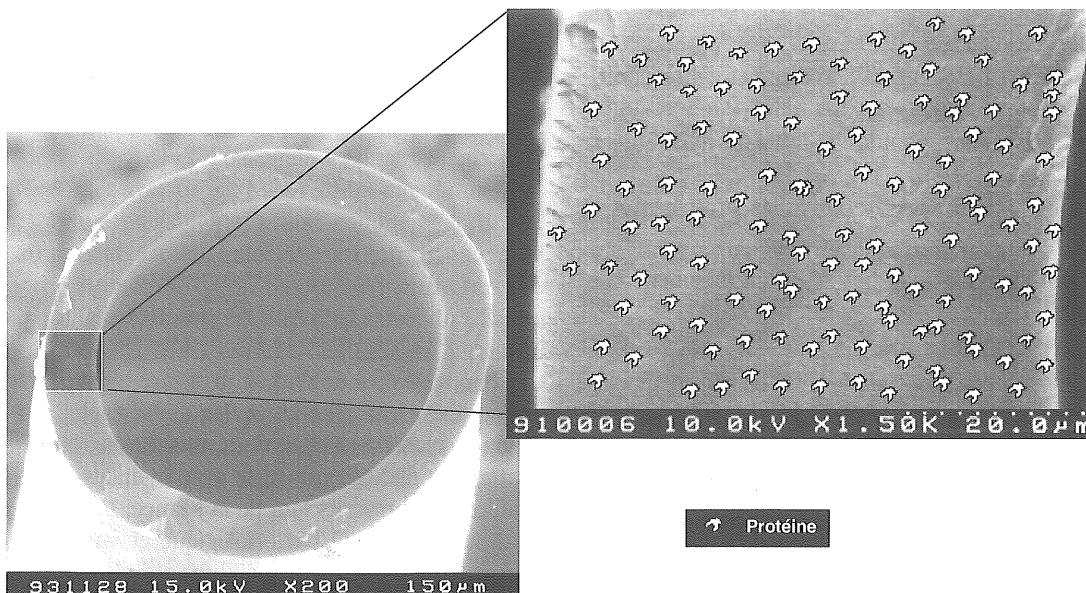
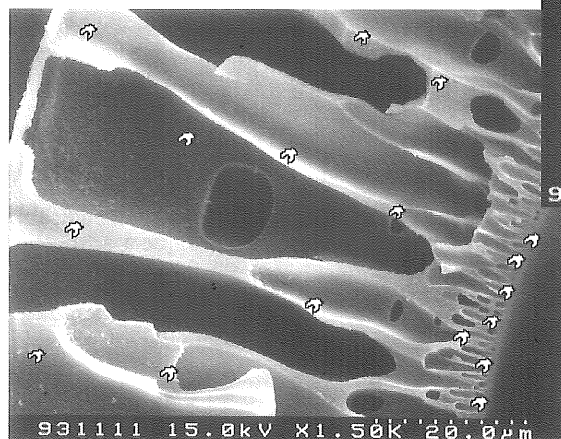
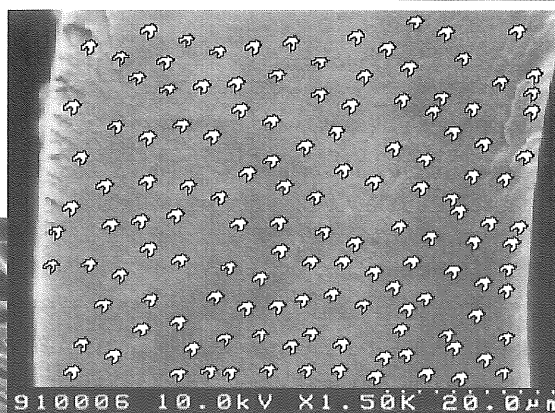


Figure 7 : Interaction des protéines avec la membrane AN 69



Asymétrique (PS, PAN, PA...)



Symétrique (AN 69)

↗ Protéine

Figure 8 : Comparaison de l'interaction des protéines avec une membrane asymétrique ou symétrique

2 - Type d'interactions entre la membrane et les protéines

Les membranes peuvent être comparées par leur potentiel électrique de surface et par leur charge massique, qui vont influencer beaucoup sur la nature des liaisons mises en jeu pour "accrocher" la molécule de la protéine au matériau du polymère.

- cas d'une membrane non ou très peu chargée: l'adsorption des protéines sera peu spécifique. En schématisant, toutes les protéines qui passeront à proximité de la surface de la membrane pourront être adsorbées.

- cas d'une membrane anionique comme l'AN 69® : l'adsorption des protéines sera beaucoup plus spécifique du fait de la nature différente des liaisons qui seront mises en oeuvre. Ainsi, certaines protéines seront plus particulièrement adsorbées.

En résumé, par sa structure homogène et symétrique, l'hydrogel AN 69® offre un triple avantage :

- hydrophile : meilleur contact avec le sang, et gain d'épuration,
- symétrique : adsorption étendue à toute la masse de la membrane,
- anionique : interaction sélective entre les protéines et la membrane.

Mais est-il avantageux d'adsorber préférentiellement certaines protéines?

IV - ADSORPTION ET MÉDIATEURS DE LA RÉACTION INFLAMMATOIRE

Le sang est un milieu extrêmement complexe et tout contact avec un matériau étranger sera ressenti par les cellules qui s'y trouvent comme une "agression" donnant lieu à une réponse plus ou moins marquée de leur part.

La circulation extra-corporelle mise en oeuvre dans l'hémodialyse chronique pour le traitement de l'insuffisance rénale

en phase terminale contribue à la mobilisation d'un grand nombre de types cellulaires, qui vont chacun participer à leur manière à une "réaction inflammatoire", traduisant une réaction de défense de l'organisme du patient.

Parmi les nombreuses protéines du plasma, certaines ont un rôle très important dans la réaction inflammatoire. Celles-ci interviennent en cascade et induisent des activations cellulaires, principalement de globules blancs, conduisant aux relargages de substances immunes, de cytokines ou d'autres substances (figure 9). Si ces médiateurs ont un rôle normal et utile dans leur fonction de défense de l'organisme, l'insuffisance rénale et son traitement par hémodialyse induisent un déséquilibre qui pourra avoir des effets délétères pour le patient.

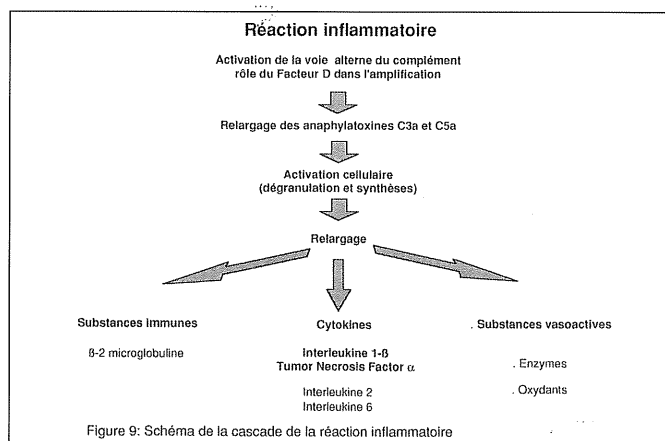


Figure 9: Schéma de la cascade de la réaction inflammatoire

Chaque séance de dialyse peut être ainsi considérée comme à l'origine d'une réaction inflammatoire plus ou moins aiguë selon la biocompatibilité de la membrane, la possible rétrofiltration du dialysat qui varie avec le dialyseur et le taux d'ultrafiltration prescrits lors de la séance, la nature chimique du dialysat, sa qualité bactériologique et endotoxinique, et bien d'autres facteurs.... La membrane de dialyse semble cependant y jouer un rôle central, seule ou en association avec ces autres facteurs.

Tout ce qui contribue à la diminution de la réaction inflammatoire du patient hémodialysé est un plus qui, combiné aux efforts de recherche de l'ensemble de l'équipe soignante, permet une meilleure qualité du traitement.

La plupart des études portant sur l'adsorption de protéines sur des membranes de dialyse s'intéressent donc aux protéines de la réaction inflammatoire. Nous allons passer en revue les résultats de quelques unes d'entre elles qui traitent des médiateurs majeurs de la réaction inflammatoire. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux anaphylatoxines C3a et C5a ainsi qu'au facteur D du complément, et aux cytokines Interleukine 1 β (IL-1 β) et Tumor Necrosis Factor α (TNF α).

Nous ne détaillerons pas les travaux sur l'adsorption de la β 2-microglobuline par certaines membranes, ces travaux étant plus anciens. Retenons simplement que cette adsorption est particulièrement marquée avec l'hydrogel AN 69®.

4.1- Système du complément

La découverte des anticorps fut établie entre 1880 et 1890 mais il apparut peu après que l'inactivation de "matériel" étranger par les anticorps mettait en jeu de façon complémentaire un système particulier, appelé tout naturellement "système du complément".

Ce système mobilise une vingtaine de protéines majeures dont l'activation séquentielle a trois fonctions :

- la cytolyse,
- la phagocytose,
- l'activation des cellules qui interviennent dans la réaction inflammatoire.

4.1.1 Anaphylatoxines C3a et C5a

La mobilisation des anaphylatoxines C3a et C5a est un événement clé dans l'intervention du système du complément et a un rôle majeur dans la mise en oeuvre de la réaction inflammatoire. Il est intéressant pour ces deux marqueurs de comparer la génération induite par les membranes, de même que leur éventuelle adsorption sur celles-ci.

Dans l'étude de KANDUS et coll. [1], une dialyse *in vivo* est pratiquée normalement sur un dialyseur à membrane CUPROPHAN®, connue pour être une membrane qui active le complément et fait libérer du C3a et C5a, mais le sang veineux est ensuite mis en contact avec un dialyseur soit à membrane AN 69® soit à membrane polysulfone, utilisé comme adsorbent, puis restitué au patient. La différence de concentrations entre l'entrée et la sortie du module étudié (figure 10) montre l'excellente capacité pour la membrane AN 69® d'adsorber du C3a et du C5a, ce qui diminue leur quantité restituée au patient. Cette adsorption s'opère de plus durant toute la séance (4 heures) démontrant qu'il n'y a pas saturation de la membrane. Au contraire, la membrane polysulfone en génère en plus, ce qui augmente la quantité totale restituée au patient.

4.1.2 Facteur D

Le facteur D est une enzyme qui a également un rôle clé dans l'activation de la voie alterne du complément. Sa concentration peut être multipliée par 10 chez les patients hémodialysés chroniques.

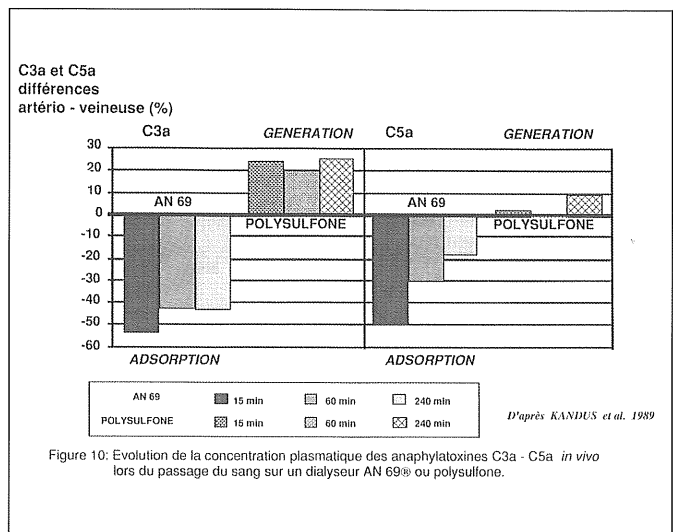


Figure 10: Evolution de la concentration plasmatique des anaphylatoxines C3a - C5a *in vivo* lors du passage du sang sur un dialyseur AN 69® ou polysulfone.

Récemment Pascual et coll. [2] ont montré *in vitro* en présence de plasma que la membrane AN 69® avait également la capacité d'adsorber une quantité importante de Facteur D. La figure 11 nous montre la cinétique de l'adsorption du Facteur D par l'AN 69®. Elle est importante puisqu'elle concerne plus de 80 % de la quantité initiale de Facteur D. En comparaison, aucune adsorption n'est observée sur une membrane cellulosique.

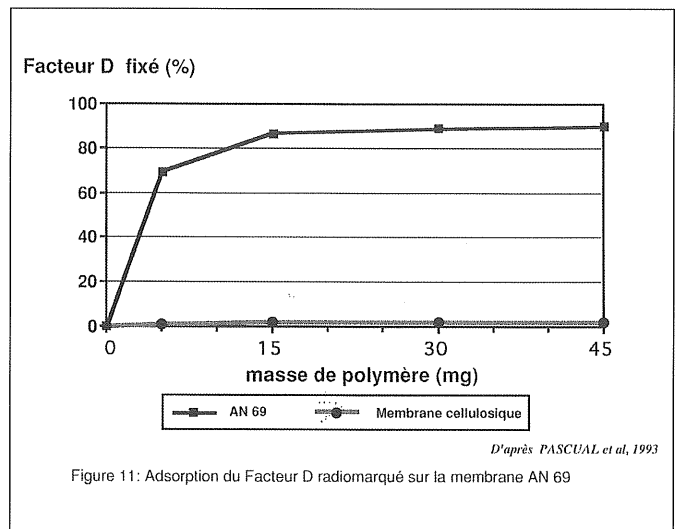


Figure 11: Adsorption du Facteur D radiomarqué sur la membrane AN 69

Grâce à ses propriétés d'adsorption, l'AN 69® contribue à diminuer l'activation du complément qui intervient lors de toute réaction inflammatoire.

Si l'on poursuit les investigations dans le domaine des marqueurs de l'inflammation, les résultats publiés sur les cytokines sont également très intéressants.

4.2 - Interleukine 1 β et Tumor necrosis factor α

L'IL-1 β et le TNF α sont des cytokines qui ont été particulièrement étudiées en hémodialyse et sont très impliquées dans la réaction inflammatoire. Ce sont des protéines de 17 500 et 17 300 Daltons de masse moléculaire, libérées par certaines cellules comme les monocytes ou les macrophages, et qui vont servir de "messagers" pour alerter et activer une multitude d'autres types cellulaires.

Les études citées ci-après suivent le même protocole, schématisé figure 12. Du sang total ou du plasma circule dans un circuit simulant le pool sanguin du patient. Le circuit dialysat contient du sérum physiologique stérile et apyrogène.

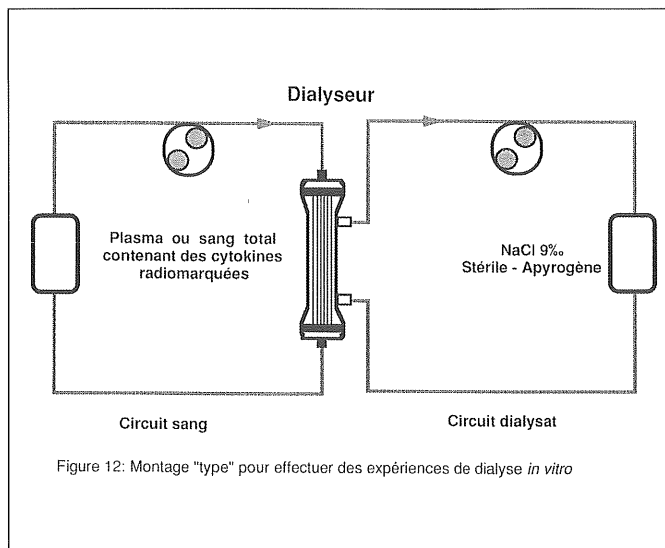


Figure 12: Montage "type" pour effectuer des expériences de dialyse *in vitro*

A l'instant T=0, le circuit sang reçoit une quantité de la cytokine étudiée, marquée à l'iode radioactif (125 I) afin d'observer sa distribution. Sa cinétique de passage du compartiment sang au compartiment dialysat est alors suivie par mesure de radioactivité pendant 1 à 3 heures. La quantité de cytokine qui a quitté le circuit sang et qui ne se retrouve pas dans le dialysat est celle adsorbée sur la membrane.

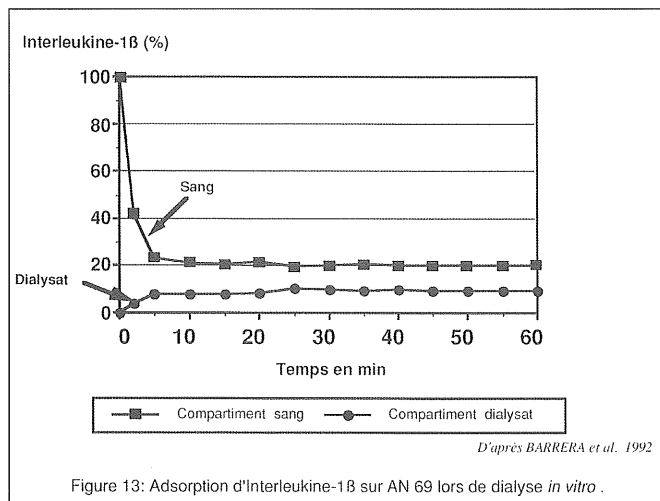


Figure 13: Adsorption d'Interleukine-1 β sur AN 69 lors de dialyse *in vitro*.

4.2.1 Interleukine 1 β

Avec l'hydrogel AN 69 $\text{\textcircled{R}}$, BARRERA et coll. [3] ont montré une élimination du circuit sang dans les 5 premières minutes de près de 80 % de l'IL-1 β circulante avec une fraction d'environ 10 % seulement retrouvée dans le dialysat. Les 70% de différence correspondent à l'IL-1 β adsorbée sur et dans la membrane (figure 13).

4.2.2 TNF α

LONNEMANN et coll. [4] ont également mis en évidence avec l'hydrogel AN 69 $\text{\textcircled{R}}$ une élimination durant la première heure de 75% du TNF α plasmatique, avec seulement 11% retrouvés dans le compartiment dialysat. Là encore, l'élimination est très majoritairement due à l'adsorption (64% après 1 h). A l'opposé, la polysulfone, membrane microporeuse non ionique, abaisse de seulement 25% le TNF α plasmatique après 1 heure, 17% étant adsorbés et 8% se retrouvant dans le dialysat (figure 14).

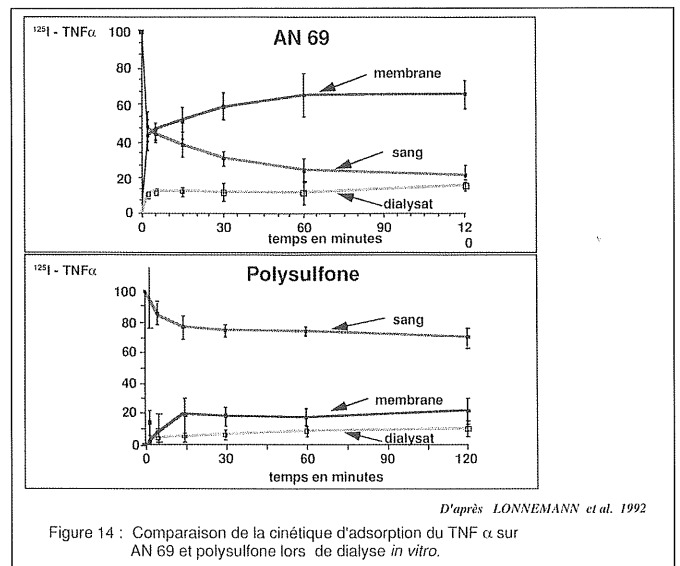


Figure 14 : Comparaison de la cinétique d'adsorption du TNF α sur AN 69 et polysulfone lors de dialyse *in vitro*.

Suivant un protocole analogue, une étude publiée par BROWN et coll. en 1991 [5] comparait la cinétique de l'élimination du compartiment sanguin du TNF α par 3 dialyseurs à membranes haute perméabilité. Les meilleurs résultats furent obtenus avec l'AN 69 $\text{\textcircled{R}}$: 78% de baisse à 60 minutes et 90% à 180 minutes contre respectivement seulement 22 et 24% pour la polysulfone, et 29 et 41% pour la 3 $\text{\textcircled{e}}$ membrane, à structure également asymétrique.

Vis-à-vis de ces 2 cytokines impliquées dans la réaction inflammatoire, plusieurs études mettent donc en évidence les plus grandes propriétés d'adsorption de l'hydrogel AN 69 $\text{\textcircled{R}}$.

V - ADSORPTION ET BÉNÉFICES CLINIQUES POUR LE PATIENT

Plusieurs études démontrent tant vis-à-vis de l'état nutritionnel du patient hémodialysé [6,7] que vis-à-vis de la morbidité [8,9], de la mortalité [10], ou de l'amylose, que l'utilisation de la membrane AN 69 $\text{\textcircled{R}}$ qui fait référence en terme de biocompatibilité apporte un bénéfice clinique significatif.

Un travail récent [11] suggère que la membrane de dialyse pourrait influencer sur la correction de l'anémie par l'érythropoïétine. La comparaison de deux groupes homogènes de patients, l'un sur membrane en acétate de cellulose et l'autre sur AN 69 $\text{\textcircled{R}}$, montre que le taux moyen d'hémoglobine est significativement plus élevé dans le groupe sur AN 69 $\text{\textcircled{R}}$ bien que la dose d'érythropoïétine administrée soit deux fois plus faible.

Or un autre travail également récent suggère que l'effet de l'érythropoïétine, dans un modèle animal, est modulé par les cytokines [12]. Ce mécanisme pourrait rendre compte d'une meilleure efficacité de l'érythropoïétine si elle est associée à une membrane biocompatible comme l'AN 69 $\text{\textcircled{R}}$.

L'utilisation de cette membrane pour le traitement de patients insuffisants rénaux aigus en soins intensifs et présentant un syndrome de choc septique (avec en particulier de forts taux plasmatiques de TNF α) a également permis d'améliorer significativement le diagnostic [13].

Vis-à-vis de la complication à long terme qu'est l'amylose du dialysé chronique, la membrane AN 69 $\text{\textcircled{R}}$ a montré des résultats positifs et très significatifs, après le suivi de patients sur plusieurs années [14 à 18].

L'amylose du dialysé est en effet une pathologie ostéoarticulaire complexe et destructive, qui peut apparaître chez les patients après environ 5 années de dialyse, et toucher la totalité d'entre eux après 20 ans de traitement. En 1985, la β_2 microglobuline, protéine de 11 800 daltons de masse moléculaire, fut identifiée comme constituant principal de dépôts de substance amyloïde survenant au niveau des canaux carpiens. Le taux sérique de cette protéine est considérablement augmenté chez le patient dialysé chronique. Elle est éliminée de façon significative exclusivement par les dialyseurs à membrane haut flux, et pour certains d'entre-eux, l'adsorption peut représenter plus de 30% de la quantité totale épurée pendant la séance.[19].

Les mécanismes précis par lesquels la substance amyloïde se forme à partir de la β_2 microglobuline, et peut-être d'autres pro-

téines, et par lesquels les kystes osseux contenant cette substance se développent, sont encore largement mal connus.

Après avoir été centrées sur l'activation du complément, les recherches sur la biocompatibilité des membranes sont orientées actuellement vers le rôle des cytokines pro-inflammatoires et des autres médiateurs de l'inflammation. Il semble maintenant "hautement probable" que des cytokines telles que l'IL-1 β et le TNF α puissent être associées à la survenue des symptômes cliniques décrits [20].

Il apparaît dès lors que les propriétés d'adsorption par la membrane de dialyse de ces cytokines ou d'autres médiateurs inflammatoires soient essentielles, et deviennent par là-même un critère important d'évaluation de la biocompatibilité d'une membrane de dialyse.

CONCLUSION

L'adsorption est un phénomène d'épuration de solutés en hémodialyse à part entière.

Grâce à une meilleure accessibilité à la masse et à une plus grande sélectivité des liaisons qui les lient au matériau, l'adsorption de certaines protéines est beaucoup plus importante avec une membrane hydrophile à structure dense, symétrique et homogène comme est l'hydrogel anionique AN 69®, qu'avec une membrane hydrophobe à structure asymétrique (Cf. figure 3).

Les protéines impliquées dans la réaction inflammatoire telles que les produits d'activation du complément (anaphylatoxines C3a et C5a) et le Facteur D, ou telles que des cytokines majeures comme l'Interleukine-1 β et le Tumor Necrosis Factor α , sont particulièrement adsorbées sur la membrane AN 69® du fait de leur configuration tridimensionnelle et de la nature anionique de cet hydrogel.

Le bénéfice clinique à long terme observé lors de l'utilisation de la membrane AN 69® dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique est probablement dû à cette forte capacité d'adsorption qui réduirait la réponse inflammatoire du patient.

Lors d'insuffisance rénale aiguë, une réduction significative de la concentration plasmatique de ces marqueurs de l'inflammation a été également observée avec la membrane AN 69®. Elle contribue donc également à un meilleur pronostic pour les patients en réanimation.

RÉFÉRENCES :

- 1 KANDUS, A et al. ADSORPTION OF COMPLEMENT FRAGMENTS C3a AND C5a ON AN 69® AND POLYSULFONE DIALYZER MEMBRANES- *IN VIVO* STUDY. ESAO, Int. J. Art.ORGANS 1989, 12,9, 577
- 2 PASCUAL, M., et al. ADSORPTION OF FACTOR D BY POLYACRYLONITRILE DIALYSIS MEMBRANES. *Kidney Int.* 1993, 43 903-911
- 3 BARRERA P. et al., REMOVAL OF INTERLEUKIN-1 β AND TUMOR NECROSIS FACTOR FROM HUMAN PLASMA BY *IN VITRO* DIALYSIS WITH POLYACRYLONITRILE MEMBRANES. *Lymph. and Cyt; Research* 1992, 11-2, 99-104
- 4 LONNEMANN et al. REMOVAL OF CIRCULATING CYTOKINES BY HEMODIALYSIS MEMBRANES *IN VITRO*. *Host Defense Dysfunction in Trauma, Shock and sepsis.* Eds Faist/Meaking/Schildberg. Springer Verlag Berlin-Heidelberg, 1993, 613-623
- 5 BROWN A. et al. EFFECT OF CAHV MEMBRANES ON TRANS MEMBRANES FLUX OF TNF α . *J. Am. Soc. Nephrol.* 1991,2-3, 316
- 6 GUTTIEREZ A., et al. EFFECT OF *IN VIVO* CONTACT BETWEEN BLOOD AND DIALYSIS MEMBRANES ON PROTEIN CATABOLISM IN HUMAN. *Kidney Int.* 1990, 38-3, 487-494
- 7 LINDSAY, RM., et al. A HYPOTHESIS : THE PROTEIN CATABOLIC RATE IS DEPENDENT UPON THE TYPE OF AND THE AMOUNT OF TREATMENT IN DIALYZED UREMIC PATIENTS; *Am. J. Kidney Dis.* 1989, 13-5, 382-389.
- 8 CHANARD, J. et al. LONG TERM RESULTS OF DIALYSIS THERAPY WITH A HIGHLY PERMEABLE MEMBRANE *Artif. Organs.* 1982, 261-266
- 9 LEVIN NW et al. RELATIONSHIP BETWEEN DIALYZER TYPE AND SIGNS AND SYMPTOMS. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1993, 8 Suppl 2, 30-39
- 10 SIMON, P. et al. ENHANCED PLATELET AGGREGATION AND MEMBRANE BIOCOMPATIBILITY : POSSIBLE INFLUENCE ON THROMBOSIS AND EMBOLISM IN HEMODIALYZED PATIENTS. *Nephron,* 1987, 45, 172-173
- 11 SANCHEZ TOMEJO, JA. et al. COULD BIOCOMPATIBLE MEMBRANES REDUCE THE REQUIREMENTS OF Epo? *Nephrology Joint Meeting-Marseilles,* 1994, 67
- 12 MACDOUGALL IC, et al. MODULATION OF ERYTHROPOIETIN ACTION BY CYTOKINES IN A UREMIC ANEMIC ANIMAL MODEL *J. Am. Soc Nephrol,* 1994, 5-3, 463
- 13 SCHIFFL H. et al. BIOCOMPATIBLE MEMBRANES IN ACUTE RENAL FAILURE : PROSPECTIVE CASE CONTROLLED STUDY. *Lancet,* 1994, 344, 570-572
- 14 CHANARD, J. et al. CARPAL TUNEL SYNDROME AND TYPE OF DIALYSIS MEMBRANE USED IN PATIENTS UNDERGOING LONG TERM HEMODIALYSIS. *Arthritis Rheum.* 1986, 29-9, 1170-1171
- 15 MIURA Y. et al. RADIOLUSCENT BONE CYSTS AND THE TYPE OF DIALYSIS MEMBRANE USED IN PATIENTS UNDERGOING LONG TERM HEMODIALYSIS. *Nephron,* 1992, 60-3, 268-273
- 16 BORDONI E. et al. CARPAL TUNEL SYNDROME IN HEMODIALYZED PATIENTS. *Int. J. Artif. Organs,* 1989, 12-12, 811-812
- 17 CHANARD, J. et al. CARPAL TUNEL SYNDROME AND TYPE OF DIALYSIS MEMBRANE. *Br. Med. J.* 1989, 298, 867-868
- 18 HARDOUIN, P. et al. DIALYSIS-RELATED β 2-MICROGLOBULIN AMYLOÏD ARTHROPATHY. IMPROVEMENT OF CLINICAL SYMPTOMS AFTER A SWITCH OF DIALYSIS MEMBRANE. *Clin. Rheumatol.* 1988, 7-1, 41-45
- 19 FLOEGE J. et al. β 2-MICROGLOBULIN KINETICS DURING HEMOFILTRATION. *Néphrol. Dial. Transplant.* 1988, 3, 784-789
- 20 DESCAMPS-LATSCHA,B, et al. LES CYTOKINES ET LEURS INHIBITEURS NATURELS CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL CHRONIQUE ET LE DIALYSÉ. *Séminaire d'uro-néphrologie,* p.185-193, XXI^e série 1995, Pitié-Salpêtrière, Masson éditeur.