

Ingénierie des dispositifs médicaux

Biomedical Engineering: Bridging Medicine And Technology

KGPG9AJ1

Généralités (24 diapos 1-24)

1. Introduction au génie biomédical
2. Dispositifs biomédicaux (définition/règlementation/mise sur le marché)
3. Biotechnologie et bioinspiration
4. Problématiques et métiers

Aspects scientifiques et techniques

5. Le rein et le diagnostic d'insuffisance rénale (17 diapos 25-42)
6. Hemodialyse (Principe / Mise en oeuvre / Risques et complications) (23 diapos 43-67)
7. Autres procédés biomédicaux (Fabrication de dialysat/Plasmaphèrese / Traitement du sang / Oxygénateur du sang / Ingénierie tissulaire / Lab on chip Organ on chip) (19 diapos 68-87)

Introduction

Définitions (Quoi ?, Pour quoi ?)

Définitions : Génie biomédical (biomedical engineering)

Génie médical (ou clinique) : développement d'instruments (**Dispositifs Médicaux DM**) spécifiques aux hôpitaux et aux patients (scanner, chirurgie assistée, monitoring, implants, ...)

+

Génie biologique : la manipulation d'organismes vivants à des fins thérapeutiques (**biotechnologies**)

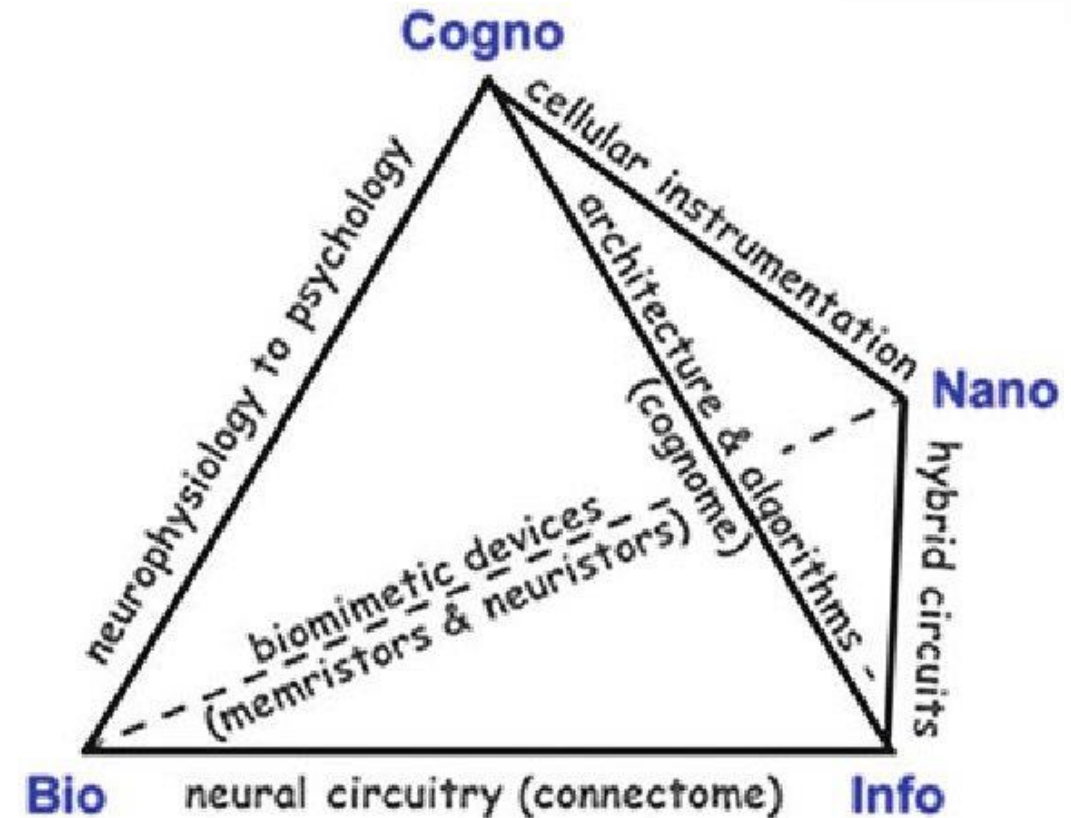
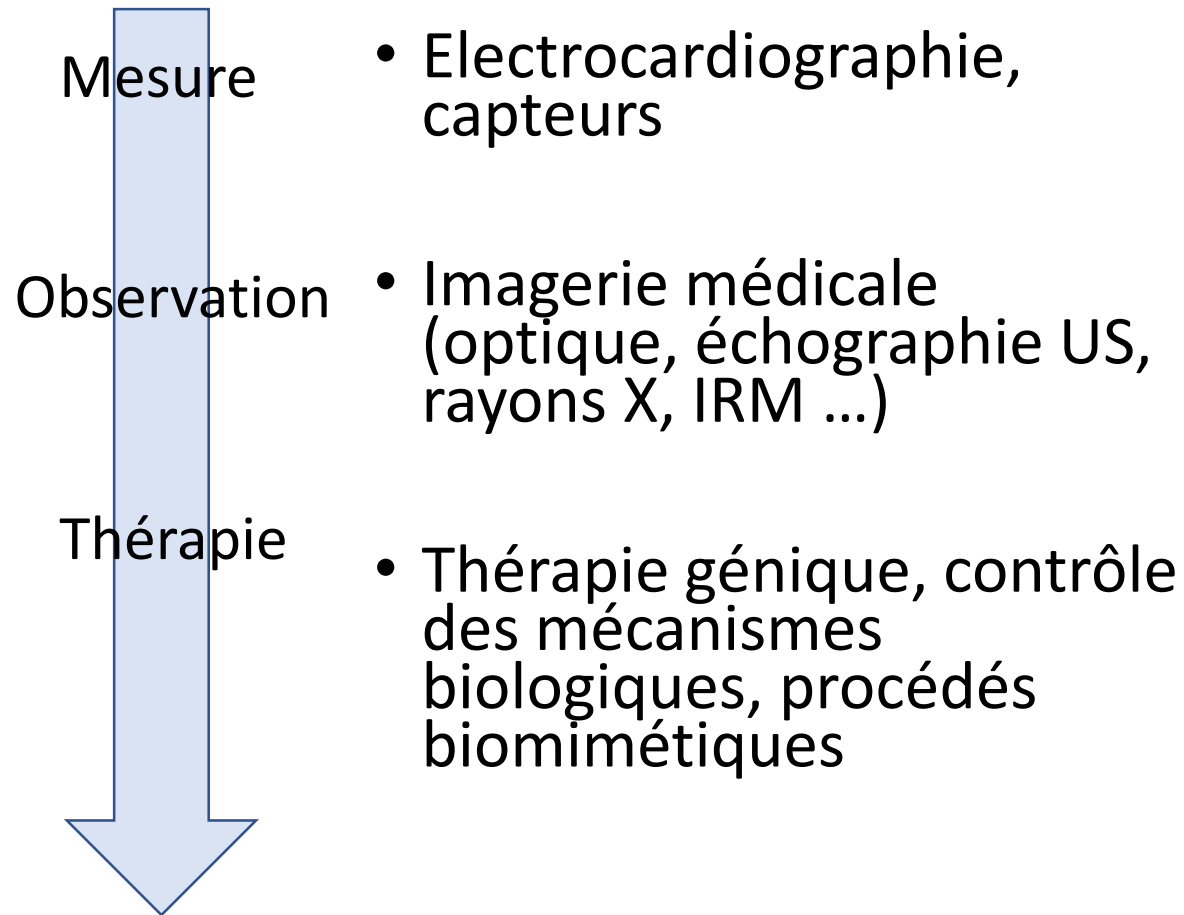
- secteur pharmaceutique et médical



UE KGG9AIU Bioprocédés

« l'ingénieur de demain aura besoin d'une formation spécifique dans les sciences de la vie »

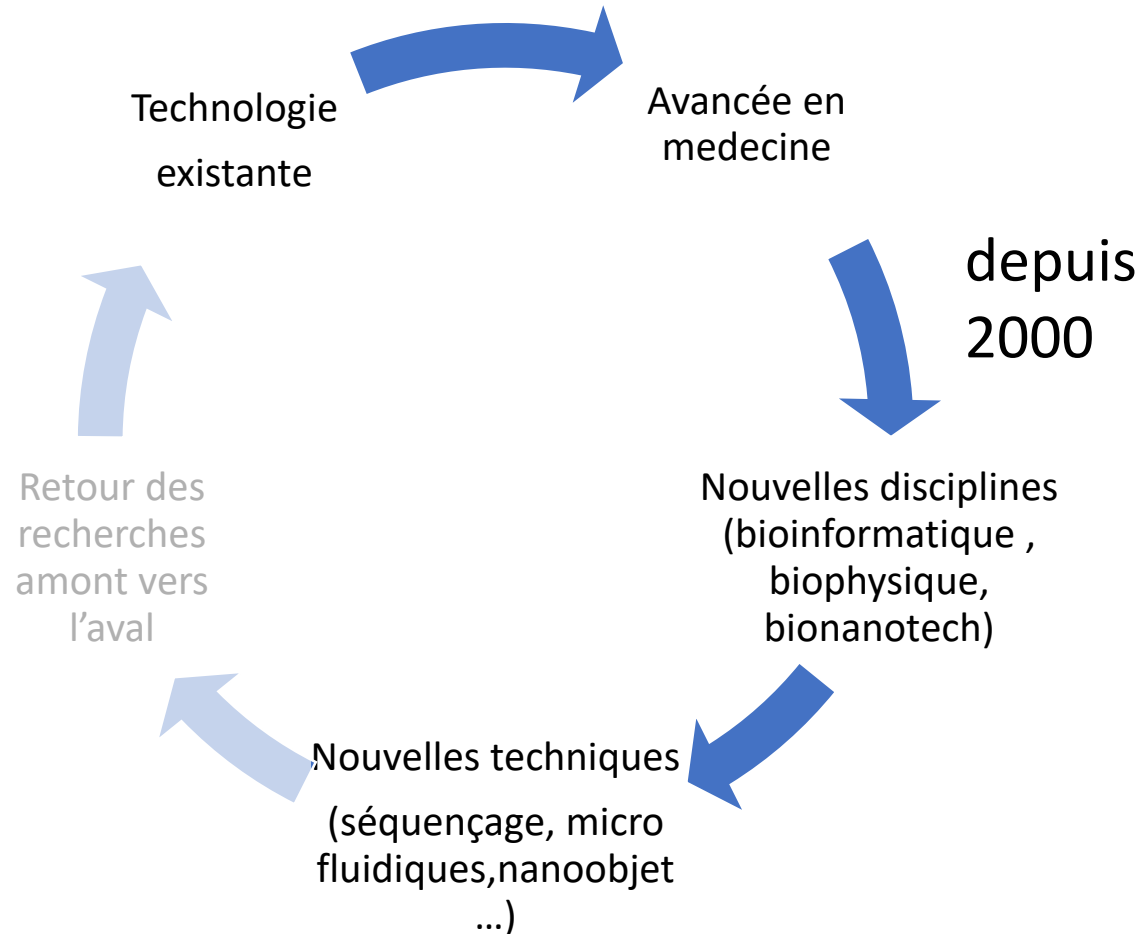
Éléments historiques



Olds, J. L., Rubin, P., MacGregor, D., Madou, M., McLaughlin, A., Oliva, A., ... & Wong, H. S. P. (2013). Implications: Human cognition and communication and the emergence of the cognitive society. In *Convergence of Knowledge, Technology and Society* (pp. 223-253). Springer, Cham.

Vers la convergence Bio-Nano-Info-Cogno

Les avancées & Les besoins



Ingénieur **interdisciplinaire**

(math, info, physique, chimie ET avec un **baggage minimal en biologie**)



Croissance des débouchés des ingénieurs "biomedical" devraient être le double que celle d'ingénieur (toutes disciplines confondues)

Les dispositifs médicaux

Définitions (Quoi ?, Pour quoi ?) / Mise sur le marché / Surveillance

Les dispositifs médicaux (DM)

Pour quoi ?

Soigner ou établir un diagnostic



Quoi ?

instrument, appareil, équipement, matière, produit (à l'exception des produits d'origine humaine) y compris les accessoires et logiciels, utilisé seul ou en association, à des fins médicales chez l'homme, et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques.

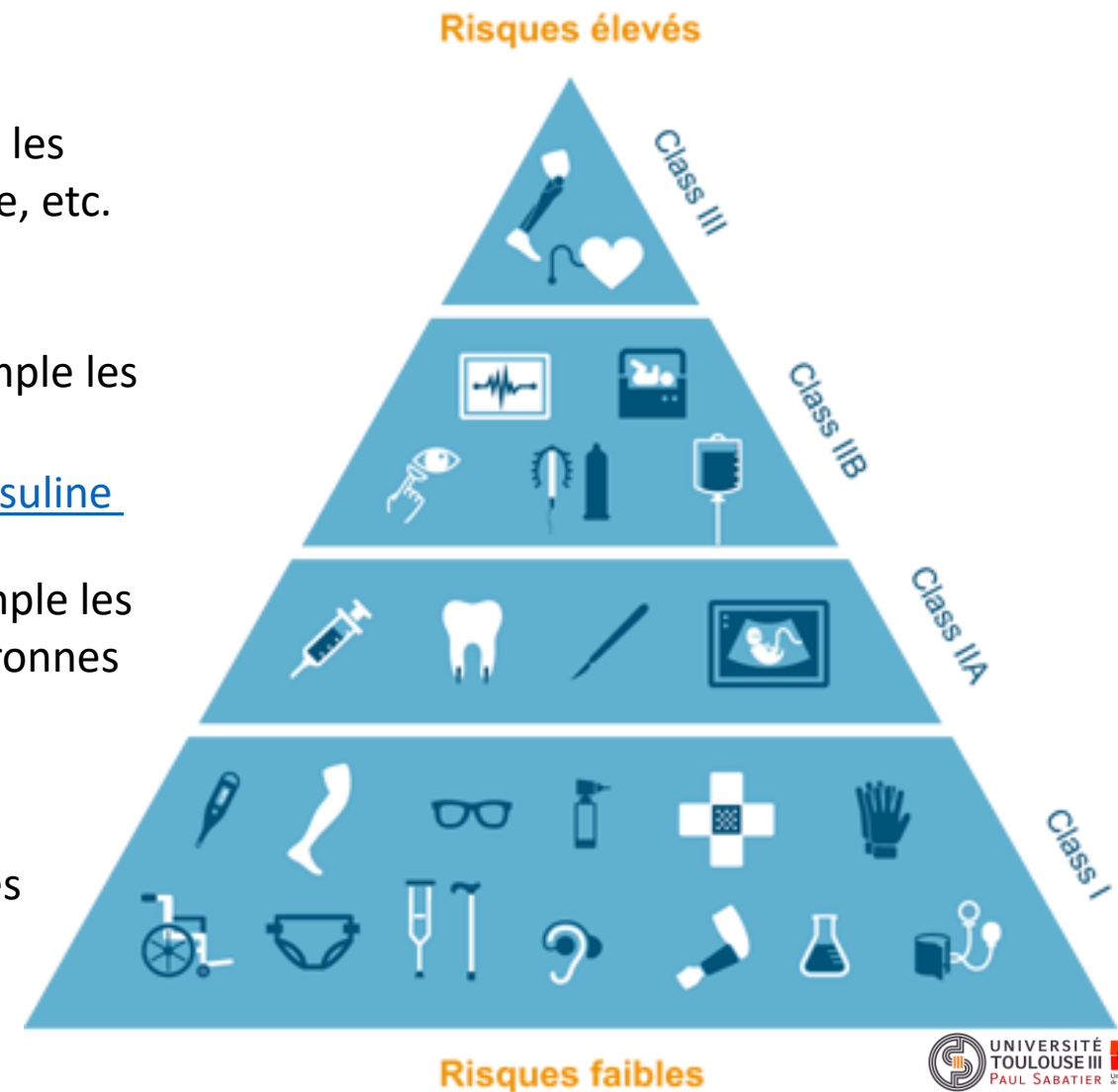
Les catégories

Classe III (classe de risque la plus élevée) : par exemple les implants mammaires, les stents, les prothèses de hanche, etc.

Classe IIb (risque potentiel élevé/important) : par exemple les préservatifs, les produits de désinfection des lentilles, Machines de dialyse, [patch capteur glycémie](#) , [pompe insuline](#)

Classe IIa (risque potentiel modéré/mesuré) : par exemple les lentilles de contact, les appareils d'échographie, les couronnes dentaires ;

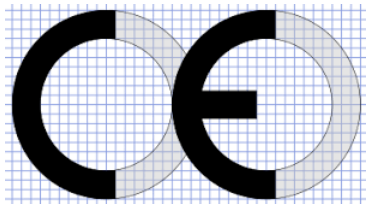
Classe I (classe de risque la plus faible) : par exemple les compresses, les lunettes, les béquilles etc. ;



Pour en savoir plus sur les [règles de classification](#), la liste [des 75 063 dispositifs médicaux](#)

Mise sur le marché

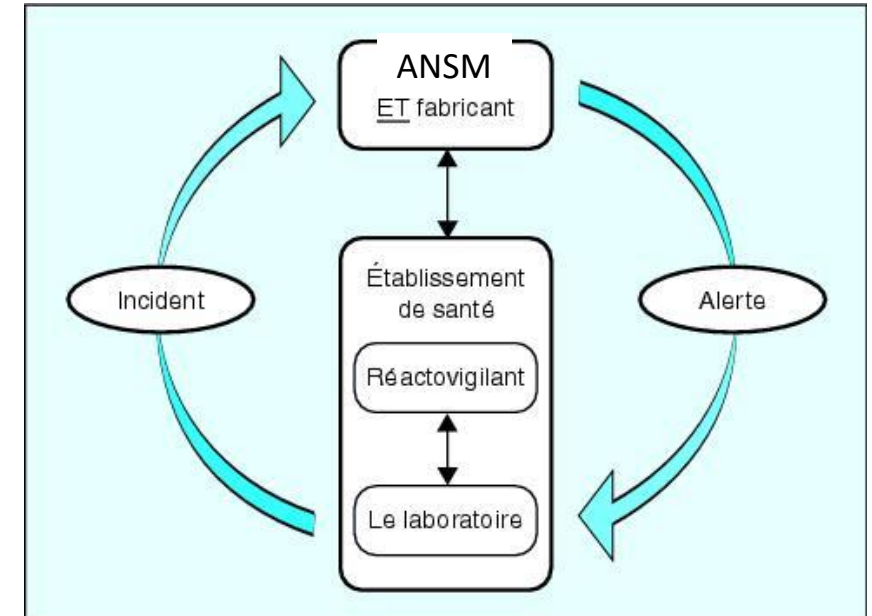
- 1 Se conformer aux Exigences essentielles sur la performance et la sécurité (directive Européennes)
- 2 Démonstration de conformité (normes techniques : sécurité, stérilité, compatibilité biologiques)
- 3 Procédure d'évaluation de la conformité par un organisme notifié (par l'ANSM)

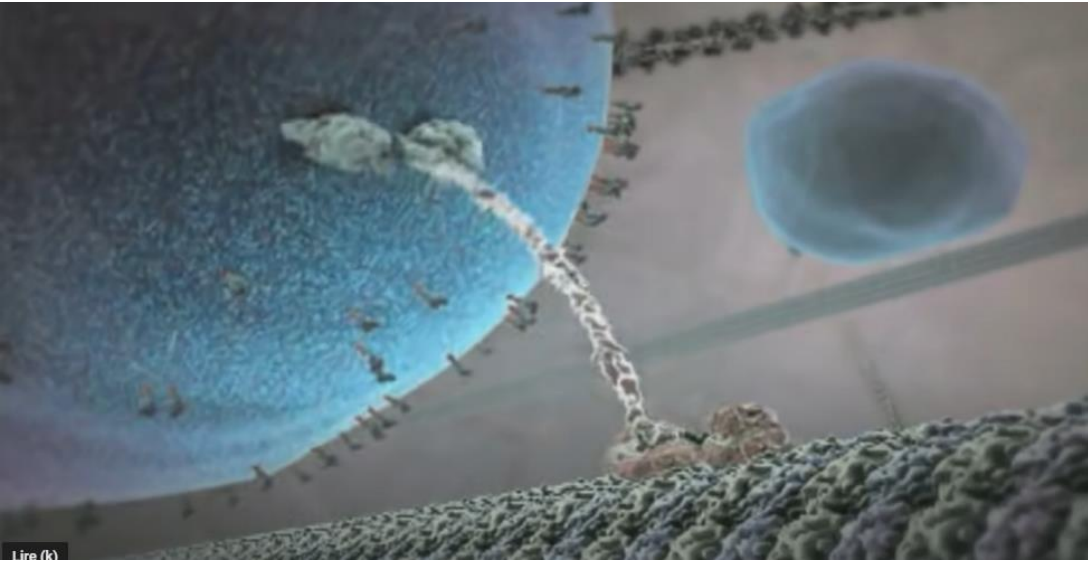


- 4 Renouveaulement périodique du certificat de conformité (audit)

Surveillance des dispositifs médicaux

- La **surveillance des incidents** (matérovigilance et réactovigilance)
- La **contrôle du marché** par la réalisation de contrôles ponctuels ou de campagnes d'évaluation thématiques par gamme de produits
- L'**inspection** des sites de fabrication pour vérifier la conformité des activités aux exigences essentielles de santé et de sécurité du produit ainsi qu'au dossier technique ayant conduit à son marquage CE et la robustesse du système de vigilance
- Le **contrôle du fonctionnement de l'organisme notifié français**
- Le **contrôle en laboratoire de la qualité des dispositifs médicaux**
- Le **contrôle de la publicité**





<https://youtu.be/wJyUtbn0O5Y>

Biotechno et Bioinspiration

Les biotechnologies en couleurs

- Biotech **rouge** (le sang) : application à la santé ← **Biomedical engineering**
- Biotech **verte** (les plantes) : transgeneses végétales (OGM ...)
- Biotech blanche : organisme ou enzymes pour la production (biocarburants, monomers) –en lien avec la catalyse-
- Biotech **jaune** : protection de l'environnement, traitement et élimination des pollutions
- Biotech **bleues** : valorisation du potentiel peu connu et immense des mers et océans (microorganism extrémophiles, algues, blue energy...)

Le vivant comme outil et inspiration de l'ingénieur

Utiliser les

- Cellules
- Micro-organismes
- Enzymes
- Biomolécules

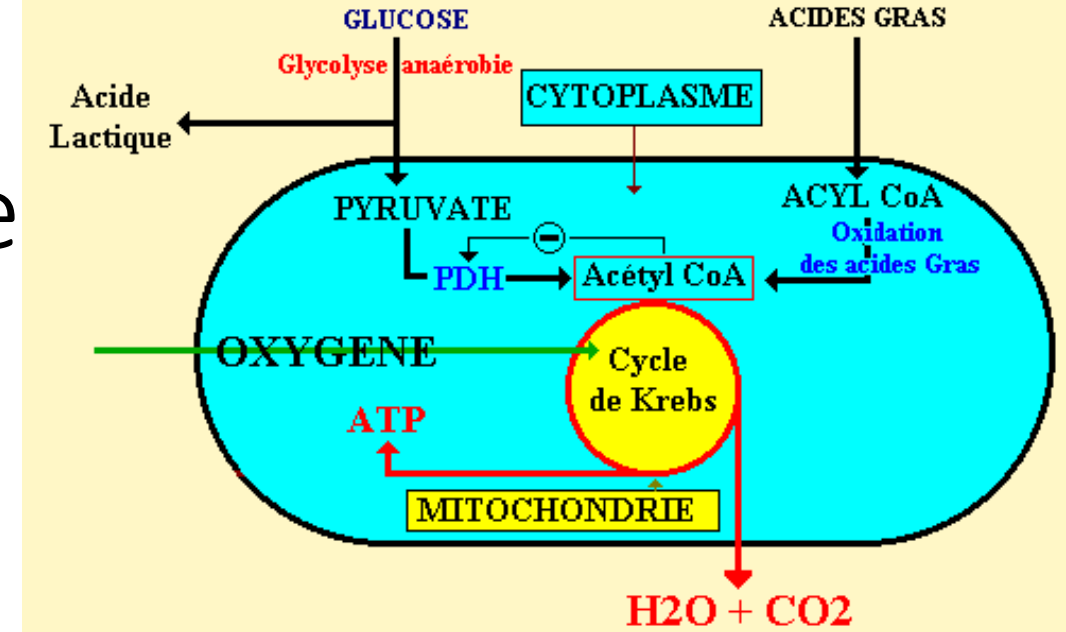
Développer des tissus ou organes bio-artificiels

S'inspirer de la nature pour améliorer les procédés (biomimétisme ou bioinspiration)

L'image de l'usine cellulaire

Une enceinte
pour
transformer des
matières premières en
produits finis
avec
de l'énergie,
des outils de production
un centre de contrôle
des acteurs et des
ingénieurs (un collectif)
qui
libère des déchets

- la membrane cellulaire (qui contrôle des entrée/sorties)
- de la "nourriture" (6 atomes CHONPS 97,25% du corps humain) en produits
- glucose
- la machinerie cellulaire
- un centre de contrôle -programme code AND- (qui réagit aux stimulis, aux besoins ...) et qui permet la reproduction cellulaire
- molécules biologiques assemblage complexe de CHONPS
- déchets avec notion de recyclage important dans le corps : un déchet redevient souvent un produit

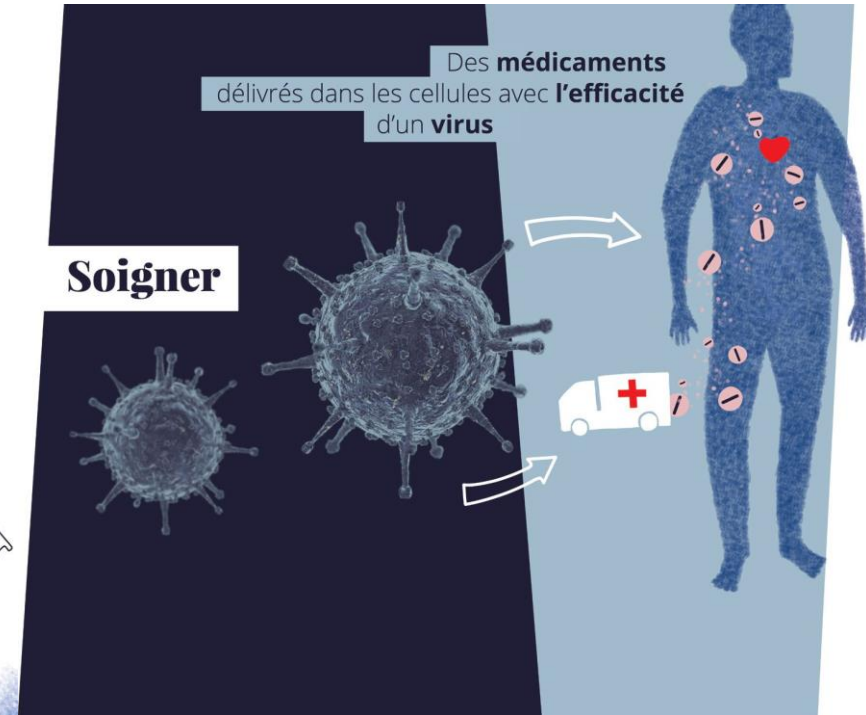
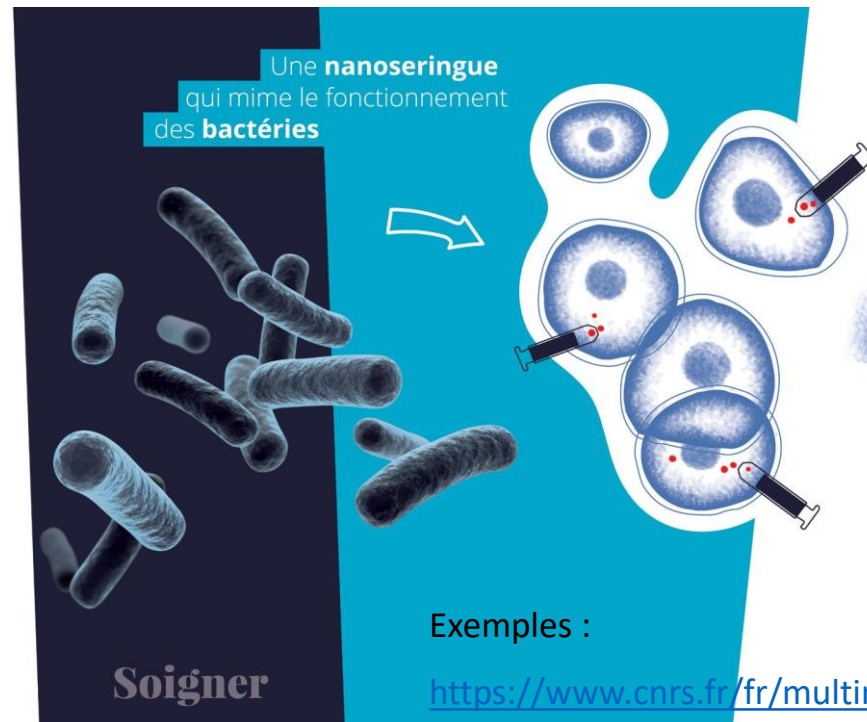


Bioinspiration pour

Pour se déplacer



Pour soigner



Bioinspiration pour

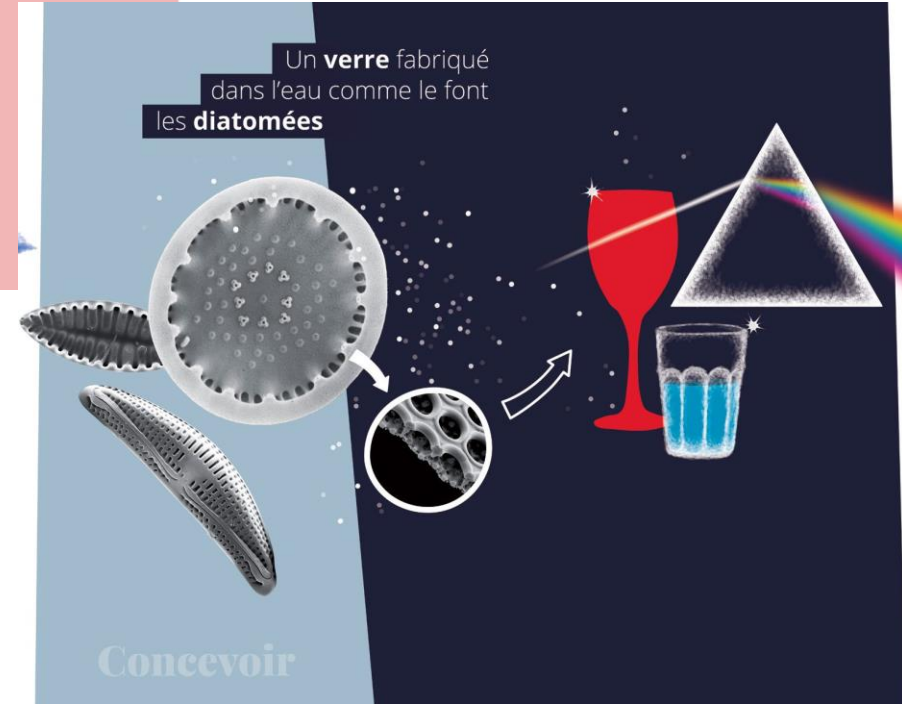
Pour concevoir

Concevoir

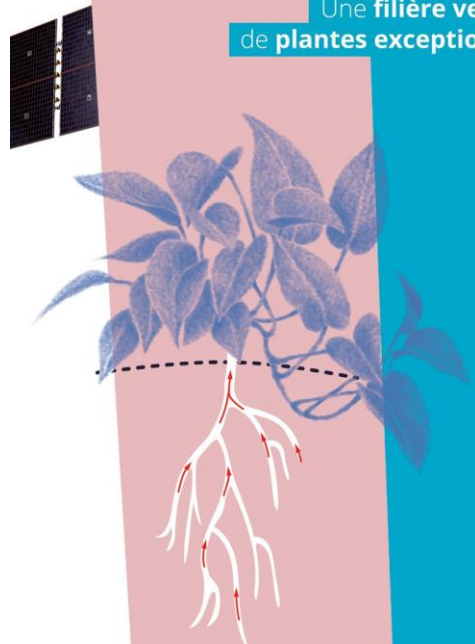
Des **colles** inventées par les **vers marins**



Un **verre** fabriqué dans l'eau comme le font les **diatomées**



Une **filière verte** inspirée de **plantes exceptionnelles**



Concevoir

Exemples :

<https://www.cnrs.fr/fr/multimedia/expo/bioinspiration/index.html>

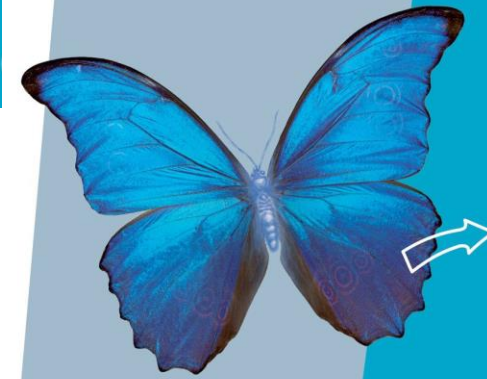
Bioinspiration pour

Pour optimiser

Une **protection** pour les coques des **bateaux** qui copie les **éponges marines**

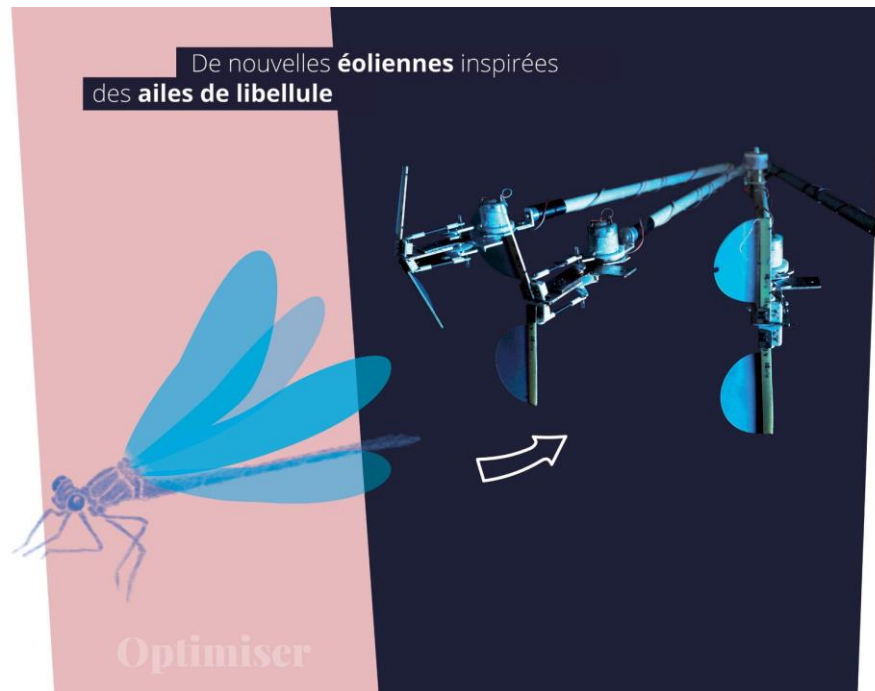


Des **matériaux** contre la surchauffe comme les ailes du **papillon Morpho**



Optimiser

De nouvelles **éoliennes** inspirées des **ailes de libellule**

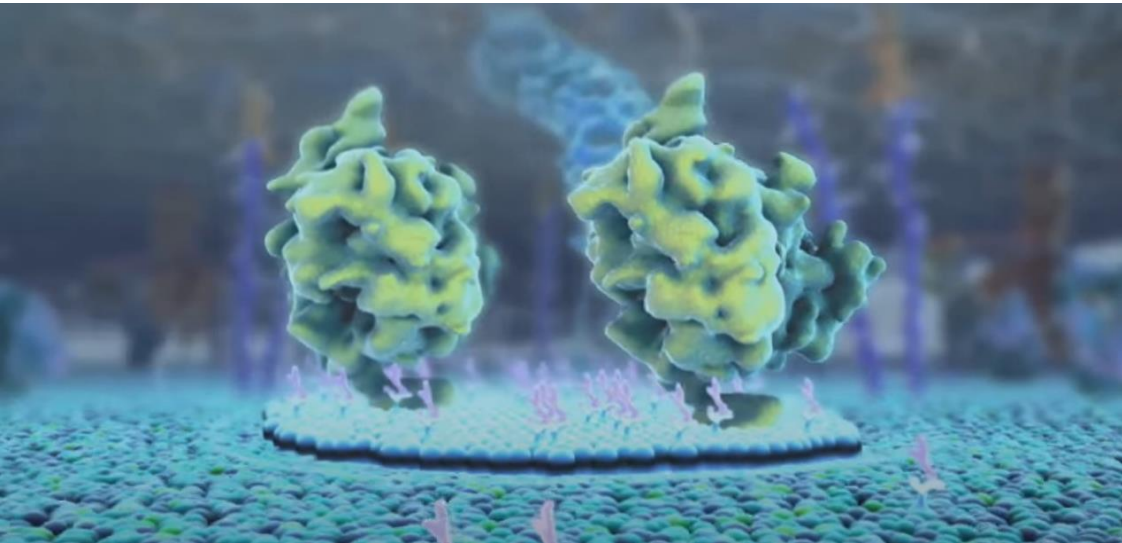


Optimiser

Exemples :

<https://www.cnrs.fr/fr/multimedia/expo/bioinspiration/index.html>

Les membranes biologiques pour imaginer de nouvelles membranes bioartificielles

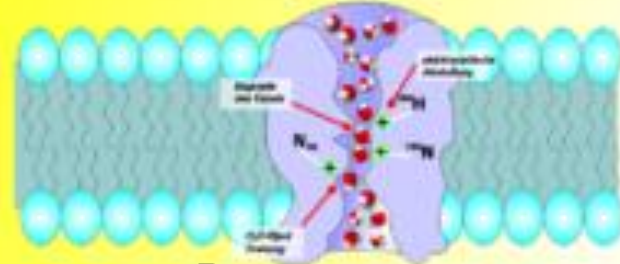


<https://youtu.be/-Tgmrl1y6qc>

Exemple de l'Aquaporine :

Découverte de Peter Agre en 1992

Prix Nobel de chimie en 2003.



Aquaporin Inside®

A drop of nature

 **Water made by nature.**

Aquaporin A/S

On a journey to revolutionize water treatment through advanced bioengineering, open innovation and circular thinking

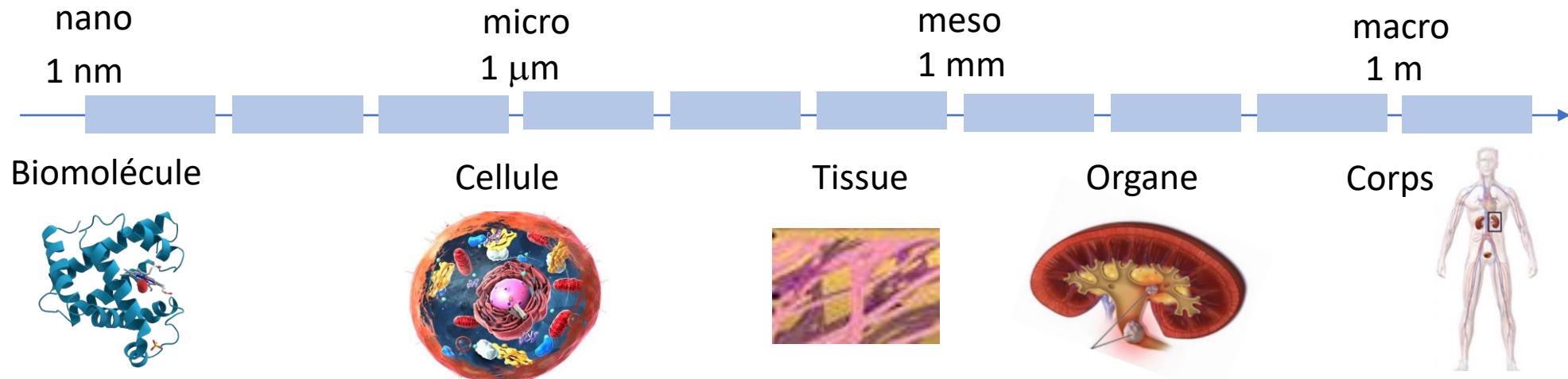
Recherche en biotechnologie · 10853 abonnés

Voir les 101 employés sur LinkedIn

Problématique et métiers

Problèmes multi-échelles et multiphysiques

Taille



Il y a 10^{+26} nm³ dans un corps humain

Les interactions entraînent un accroissement de complexité source de performances inattendues
 Albert Jacquard, L'équation du nénuphar

De la Biologie, de la chimie & Physique

Des transferts thermique, matière, mouvement, photons & électrons

Interaction

Problématiques

- Sécurité/qualité/maintenance/traçabilité/vérification/certification du matériel biomédical -> QHSE
- Bioéthique : problèmes moraux causés par l'avancement des sciences et technologies -> DROIT / SOCIAL
- Modéliser pour mieux comprendre les systèmes vivants
- Contrôler le fonctionnement (capteur/metrologie/régulation)
- S'inspirer du vivant pour mieux concevoir des dispositifs artificiels plus durables
 - Maîtriser les micro et nano systèmes
 - Réaliser des bio matériaux

GP

Et les procédés physico-chimiques dans tout ça !

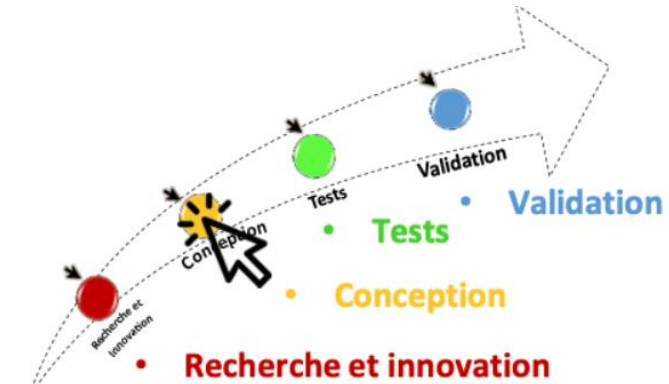
- **Biomedical Instrumentation** : Instrumentation designed to measure physiological variables related to the function of the heart, lungs, kidney, nervous and musculo-skeletal systems; emergency, critical care, surgery and anesthesia equipment
- **Biological and Engineering Materials** : Properties of structural biological materials (bone, tendon, ligament, skin, cartilage, muscle, and blood vessels) from an engineering materials viewpoint. Selection of engineering materials as biomaterials. Introduction to biocompatibility. Histology of soft tissues. Viscoelasticity, mechanical properties and models of muscles, ligaments and tendons.
- **Biofluid Mechanics** : Properties of blood. Blood flow models for vessels, circulation systems and the heart. Man-made blood vessels. Kidney flow and exchange. Modeling of perfused tissues and cells. Transport phenomena across membranes. Molecular and ionic transport. Other body fluids.
- **Biotransport Processes** : Application of chemical engineering principles to medicine and biology. Principles of mass transfer and fluid dynamics in topics such as hemodialysis, artificial kidney, diffusion in blood, mass transfer in the eye, drug distribution in the body, and advanced life support system.
- **Introduction to Microfluidics** : Physics of liquid transport in micro-fabricated systems including physics at the microscale, hydrodynamics of microfluidic systems, diffusion mixing, introduction to microfabrication, examples of microfluidics devices and Micro PIV techniques, project.

Exemple de métiers

Conception et fabrication de dispositifs biomédicaux

Achat, entretien du matériel biomédical dans les hopitaux

<https://youtu.be/g-GJjapXlKA>



Meilleure prise en charge

Quelques sociétés, syndicats et associations



- Dialyse : Gambro Fresenius, Physidia ...

- Cluster d'entreprises en région occitanie : [BIOMEDAlliance](#)

- Pôle de compétitivité sud de France : [Eurobiomed](#)

- Sur Toulouse : Hemotech, Hemodia, AB7, Pierre Fabre Medical Devices, GTP Bioways

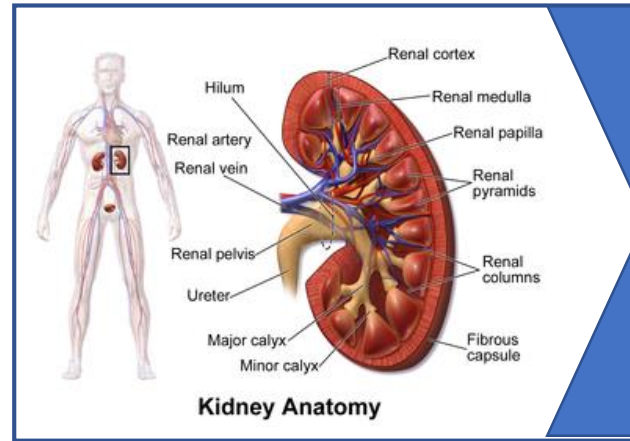


- Association Française des Ingénieurs Biomédicaux afib.asso.fr

- Syndicat National des Industries

des Technologies Médicales www.snitem.fr





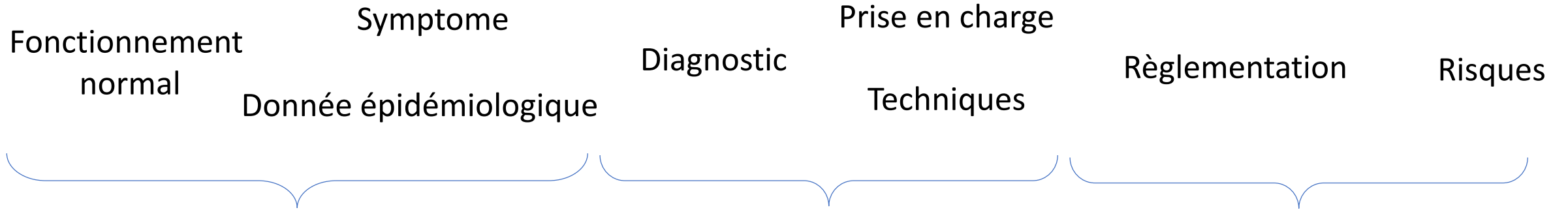
L'hemodialyse

Un exemple d'une filière "mature" dans le biomédical

Le rein

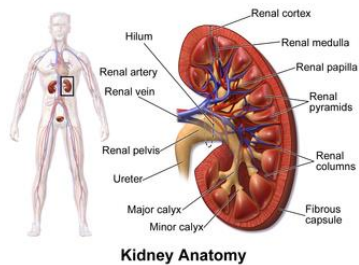
Principe de fonctionnement

De l'insuffisance rénale au rein artificiel



Biologie-Santé

Rein



Technologie

Rein artificiel

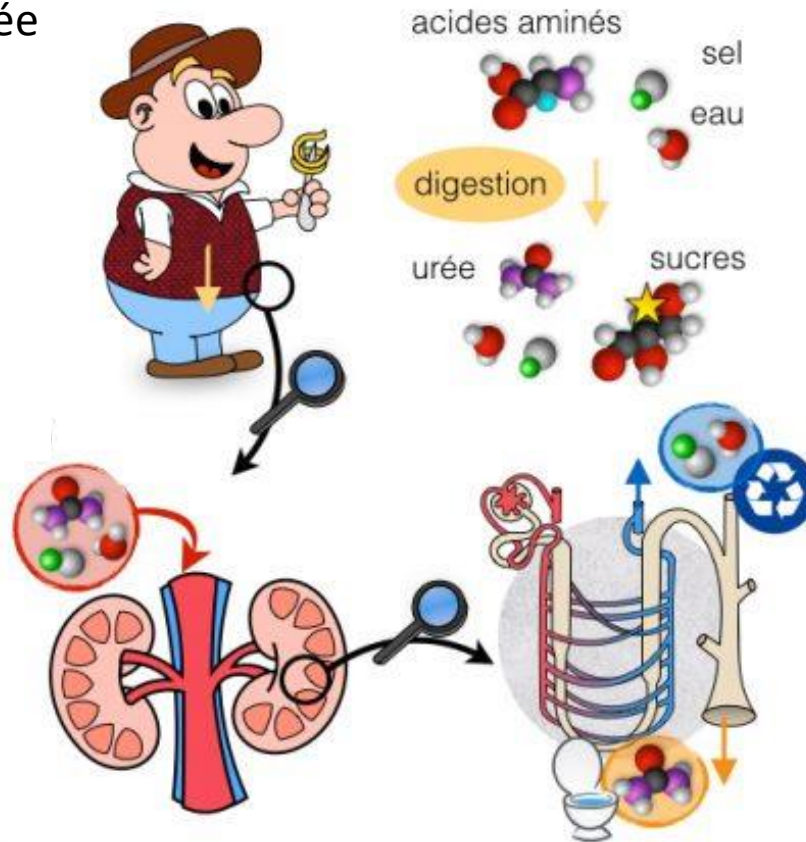


Règlementaire

Le rein : Principe de fonctionnement

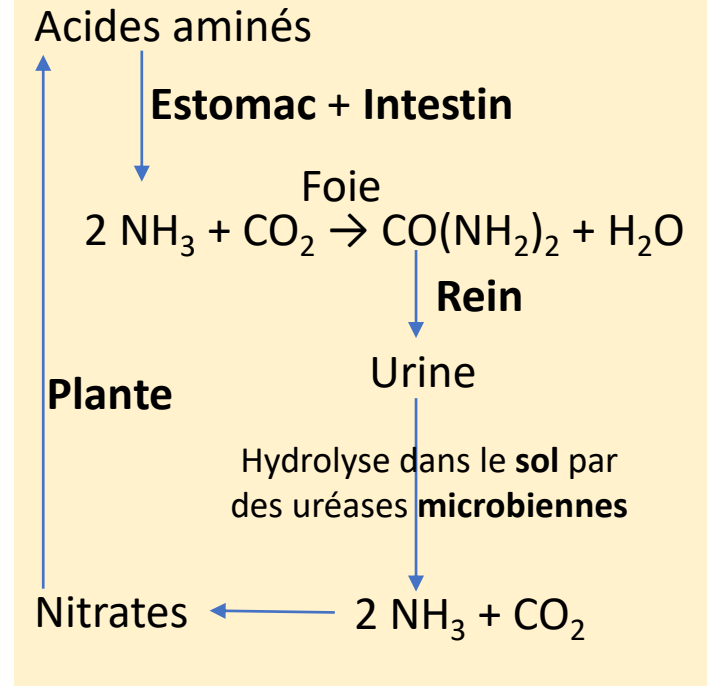
Cycle de l'urée

Le processus de digestion s'accompagne de production d'urée qui doit être éliminée



L'eau, le sel et l'urée sont transportés par le sang aux reins. Ceux-ci contiennent des millions de sous-structures parallèles, appelées boucle de Henle*.

* boucle nephron
ansa nephroni



La boucle de Henle permet la réalisation des processus de

- recyclage du sel et de l'eau,
- concentration de l'urée

Illustration Sophie Marbach

<https://jeunes.sfpnet.fr/2017/04/11/sinspirer-du-rein-pour-filtrer-leau/>

L'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale

Accumulation des déchets dans le sang souvent liée à la diminution du nombre de néphrons

Symptômes

Anémie, complication cardiaque, insomnie, problème de peau, de crampes ...

Données épidémiologiques

Touche 0,12% de la population Française environ 80 000 Personnes (790 000 USA*)

56 % traitement par hémodialyse

44 % greffe rénale



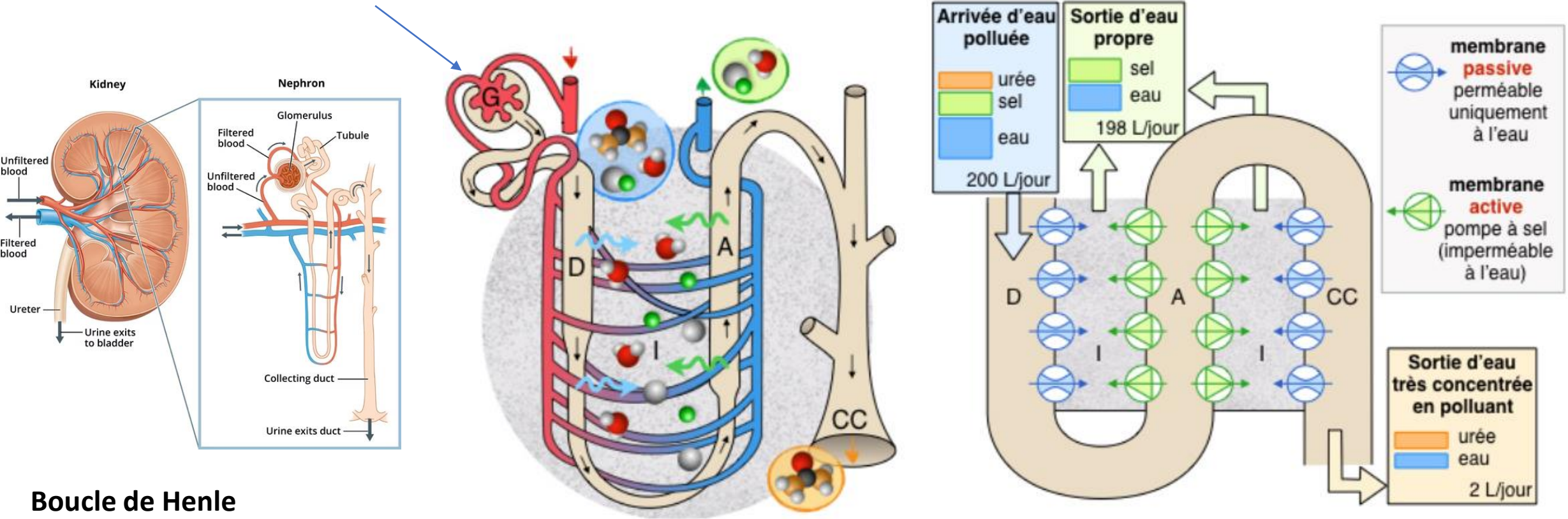
Ref : Cours de [Hafid Akanni AGNIDE](#) et [Xavier HABIB](#) UTC Compiègne

https://www.utc.fr/master-qualite/public/publications/qualite_et_management/MQ_M2/2017-2018/MIM_projets/qpo12_2018_gr01_dialyse/index.html#Chap_1_1B

* <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/kidney-disease>

Le rein : un procédé de filtration optimisé sur des millions d'années

Filtration glomérulaire (G) : pore de 8 nm chargé – pour retenir la HSA
Avec une pression de 80-200 mmHg (0,1- 0,25 bar) surface 5 à 15 m²/100g de rein



Boucle de Henle

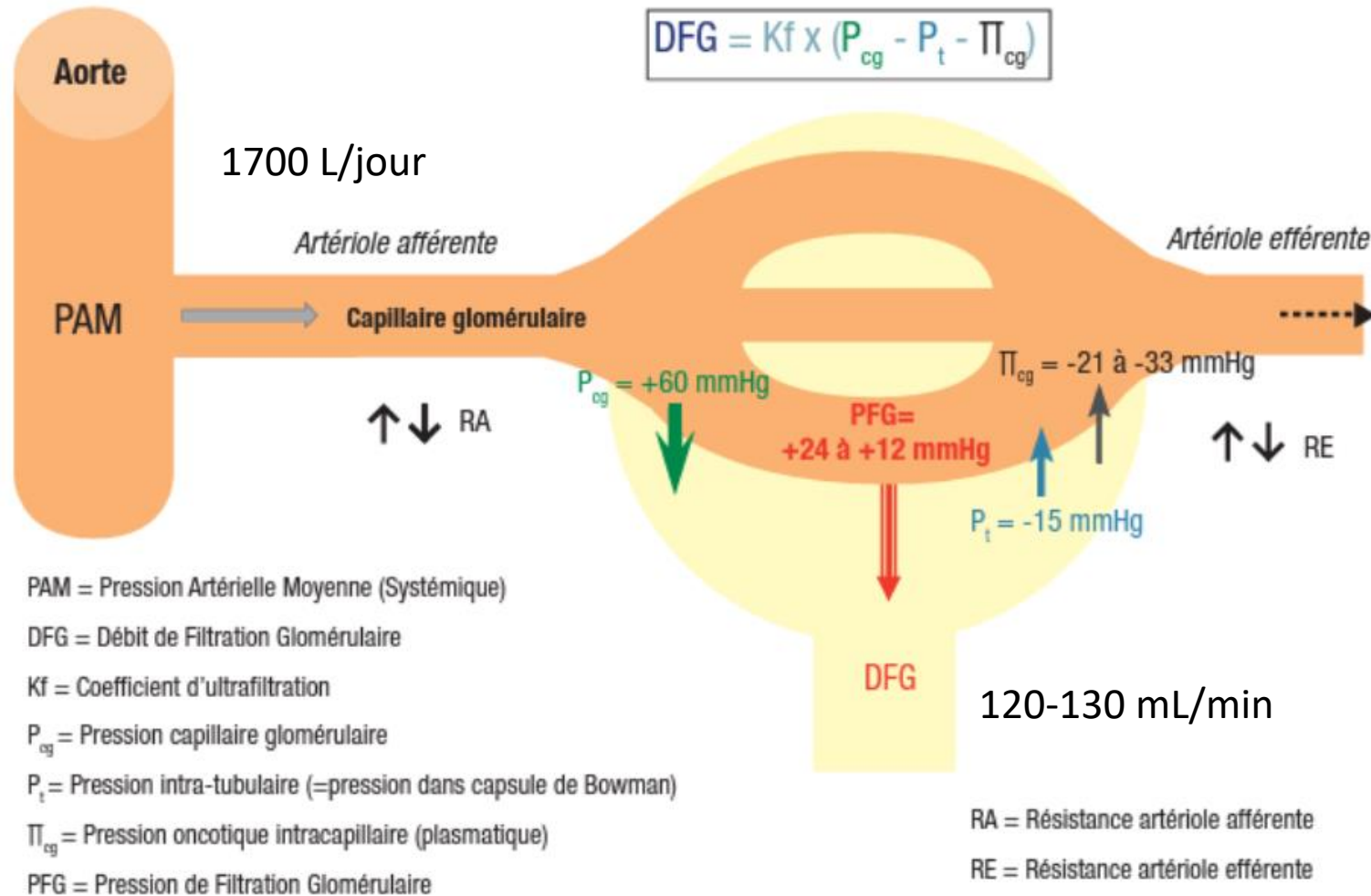
Descendante (D) : extraction d'eau (Aquaporine)

Ascendant (A) : pompes à sels

Eau et sels réintégrés dans les vaisseaux sanguins parcourant l'interstice (le sel accélère l'osmose)

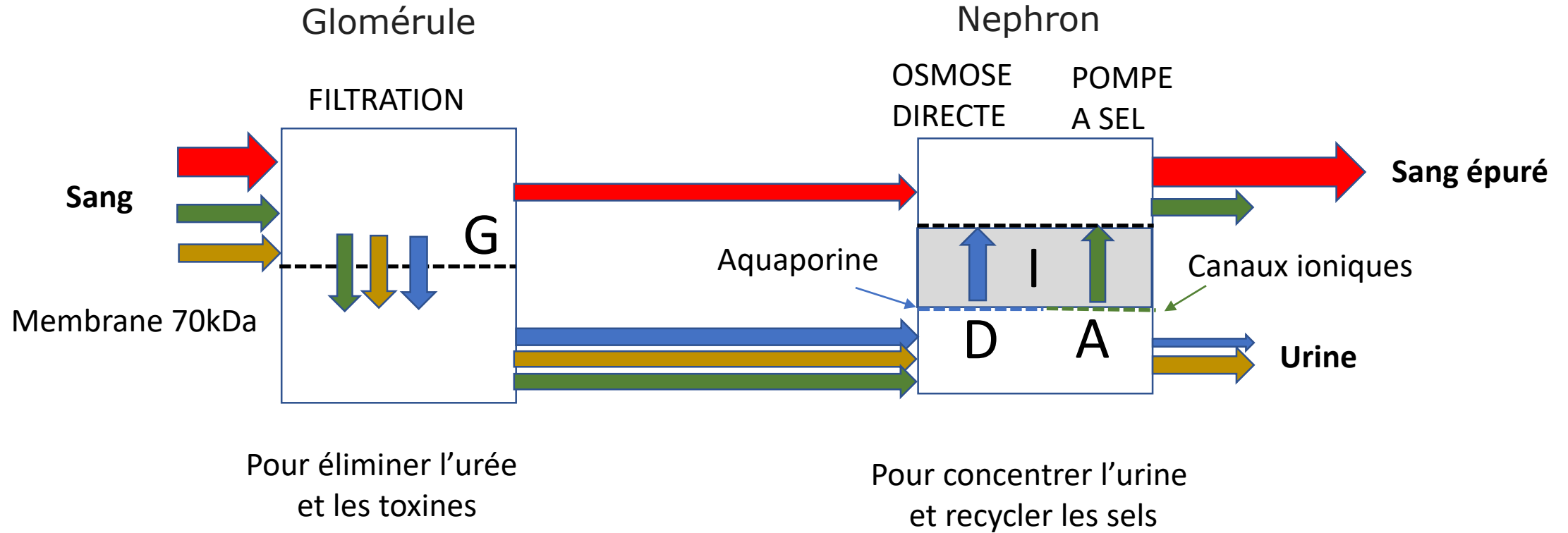
Le canal collecteur récupère l'urine

Le rein : hémodynamique glomérulaire



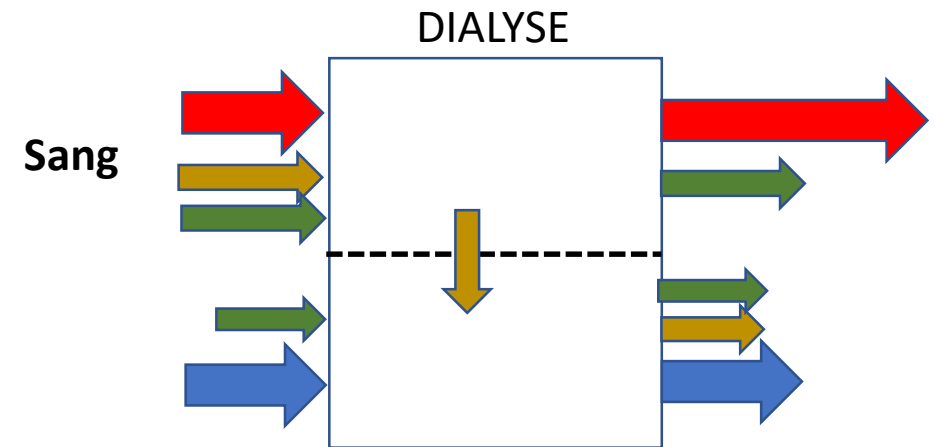
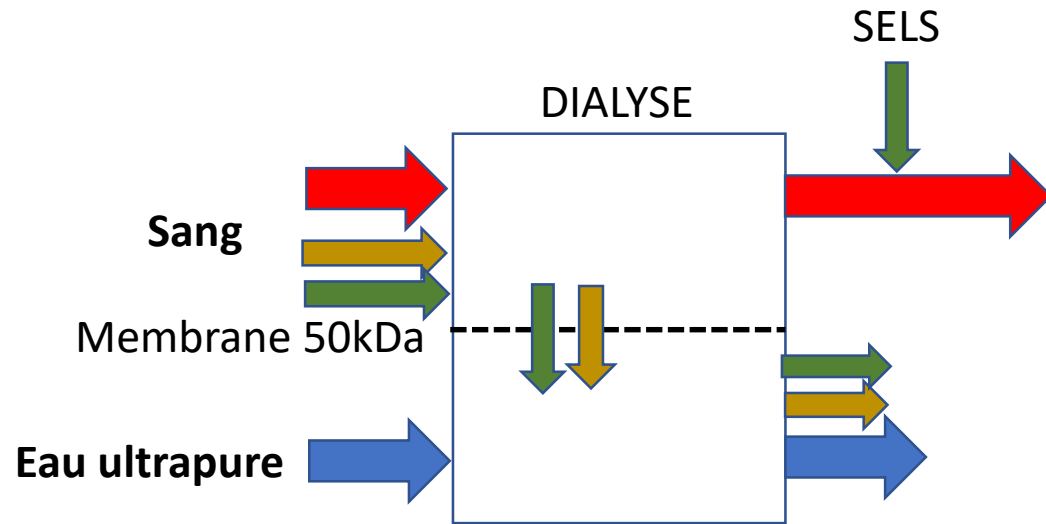
Flowsheet du rein !

- Sang
- Eau
- Sels
- Urée + toxine

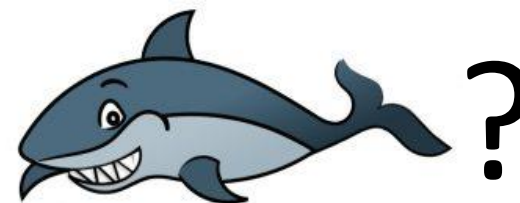


Fonction inutile pour un rein artificiel "externe"

Flowsheet du rein artificiel



A noter : consommation des sels et nécessite beaucoup d'eau (100 L en 4 h)



Exemple de calcul du DFG

Estimation de la surface glomérulaire des reins

Utiliser la perméabilité d'une membrane d'ultrafiltration artificielle (cf T12789 et 2790) et des données de pression pour calculer la vitesse de filtration glomulaire

En déduire la surface glomérulaire de filtration qui serait nécessaire pour avoir un DFG de 90 mL/(min*1,73 m²)

Comparer à la valeur estimée pour les reins

Conclure

La filtration diminue et devient très faible en fin de glomérule

Pourquoi ?

Comment le modéliser ?

* Le DFG est donné pour une surface corporelle de 1,73 m². La correction par la surface corporelle est utile chez l'enfant ou chez le sujet obèse

+ [Arrêtons d'indexer le débit de filtration glomérulaire à la surface corporelle!](#)

Tableau 2 – Ordre de grandeur des perméabilités

Catégorie	Perméabilité à l'eau à 20 °C, A*		Perméabilité A (m)
	(m · s ⁻¹ · Pa ⁻¹)	(L · h ⁻¹ · m ⁻² · bar ⁻¹)	
Micro-filtration	1,4 × 10 ⁻⁹ à 2,8 × 10 ⁻⁸	500 à 10 000 (voire plus)	1,4 × 10 ⁻¹² à 2,8 × 10 ⁻¹¹
Ultra-filtration	1,4 × 10 ⁻¹⁰ à 1,4 × 10 ⁻⁹	50 à 500	1,4 × 10 ⁻¹³ à 1,4 × 10 ⁻¹²
Nano-filtration	2,8 × 10 ⁻¹¹ à 2,8 × 10 ⁻¹⁰	10 à 100	2,8 × 10 ⁻¹⁴ à 2,8 × 10 ⁻¹³
Osiose inverse	8,3 × 10 ⁻¹² à 5,5 × 10 ⁻¹¹	3 à 20	8,3 × 10 ⁻¹⁵ à 5,5 × 10 ⁻¹⁴

$$\frac{\mu_{20}}{\mu_t} = \exp\left(\frac{E_0}{293R} - \frac{E_0}{RT}\right)$$

E_0 énergie d'activation du liquide à la température de référence (25 °C), égale pour l'eau à 15 675 J · mol⁻¹ [27],

R (= 8,314 J · mol⁻¹ · K⁻¹) constante molaire des gaz.

Diagnostic de l'insuffisance rénale

Clairance et DFG : Définition / Mesure -> Diagnostic

Le diagnostic

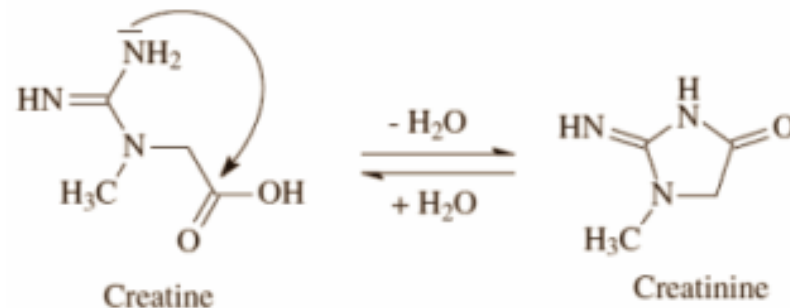
Mesure de la clairance⁺ d'une substance de l'organisme (creatinine*) ou de traceurs exogènes (liens avec la DTS)



⁺ Définition : le nombre de ml de plasma que le rein peut débarrasser totalement de créatinine en une minute

*La Creatinine est un déchet organique qui provient de la créatine (présent dans les fibres musculaires et le cerveau)

rôle dans l'apport d'énergie dans la contraction



La clairance (ou débit de filtration glomérulaire DFG)

La clairance de la créatinine : le nombre de ml de plasma que le rein peut débarrasser totalement de créatinine en une minute.

Concentration urinaire de créatine (mmol/L)

Débit urinaire (en ml par 24h soit 1440 min)

$$\text{Clairance} = \frac{U \cdot V}{P} \frac{1000}{1440} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right)$$

concentration plasmatique de créatinine (en $\mu\text{mol/l}$)

Plasma

$$j = P \cdot \text{Clairance}$$

j flux massique de créatine à travers le rein

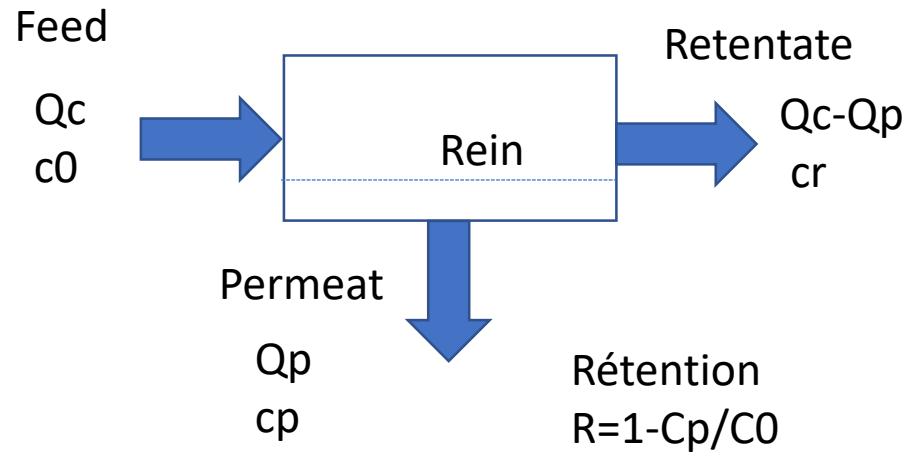
$$j = U \cdot V$$

Urine

*La clairance est un débit de filtration. On le ramène souvent à la surface corporelle 1,73 m² (surface externe de la peau recouvrant le corps humain) pour obtenir l'équivalent d'un flux de filtration (ml.min⁻¹.m⁻²)

Par rapport au cours de filtration et de colloïdes !

Clairance : $Q_p (d\acute{e}bit\ de\ permeation) * (1-R)$ *A d\acute{e}montrer*



Challenges pour le rein

La rétention de la Human Serum Albumine HSA (67kDa) doit être totale $R_{HSA}=100\%$

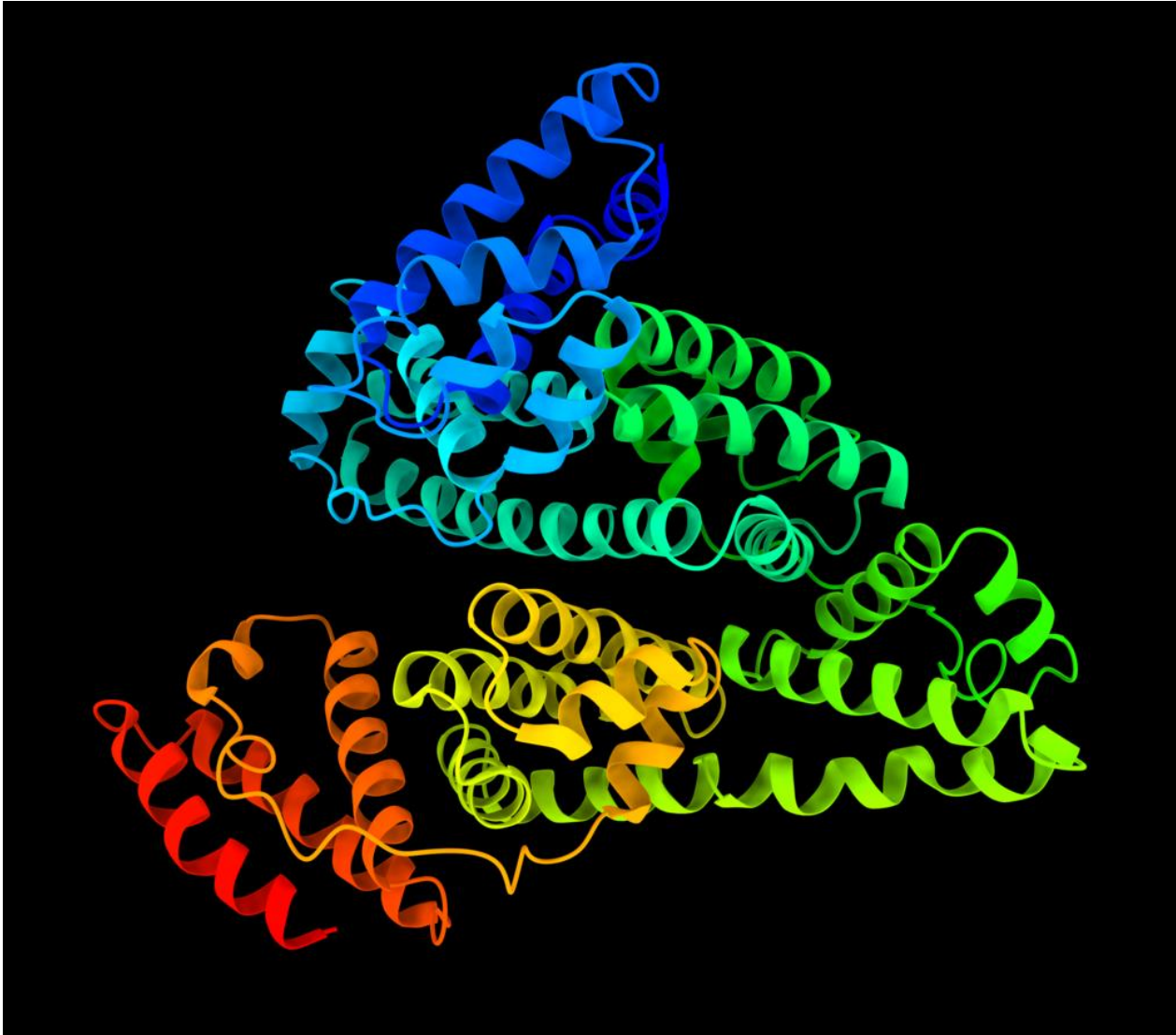
La rétention des toxines B2M beta-2-microglobulin (11 kDa) doit être très faible $R < 40\%$

La B2M peut s'aggr\er et s'accumuler dans les tissus : Amyloid fibrils (Alzheimer, Encephalopathie, Diabetes type 2 ...)

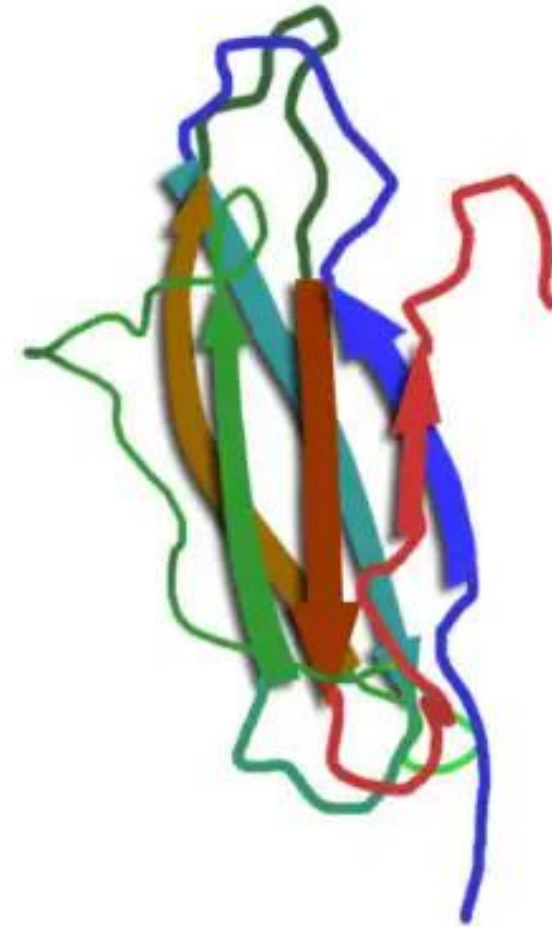
Difficile car les différences sont petites

- La clairance se détériore si :
- Le débit de perméation est plus faible
 - Le taux de rétention des molécules à éliminer augmente (aggrégation des toxines, colmatage des membranes)

HSA



beta-2-microglobulin



Estimation par simple dosage sanguin

Le DFG peut être estimé plus simplement à partir de la créatininémie* par l'équation CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration, Levey, 2009)

PRINCIPALES FORMULES D'ESTIMATION DÉRIVÉES DE LA CRÉATININÉMIE*

Cockcroft	$DFG = 1,25 \times \text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge}) \times (1/\text{Creat}) \times 0,84$ (si femme)
MDRD	$DFG = A \times (\text{Creat} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 1,212$ (si afro-américain) $\times 0,742$ (si femme) <i>A = 175 si dosage standardisé IDMS</i> <i>A = 186 si dosage non standardisé IDMS</i>
CKD-EPI	$DFG = 141 \times \min(\text{Creat} \times 0,0113/k ; 1)^\alpha \times \max(\text{Creat} \times 0,0113/k ; 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{âge}}$ <i>x 1,159 (si afro-américain)</i> <i>x 1,018 (si femme)</i> <i>$\kappa = 0,7$ si femme ; $0,9$ si homme</i> <i>$\alpha = -0,329$ si femme ; $-0,411$ si homme</i>

Recommandé par la HAS

Créatininémie (Creat) en μM ; âge en années.

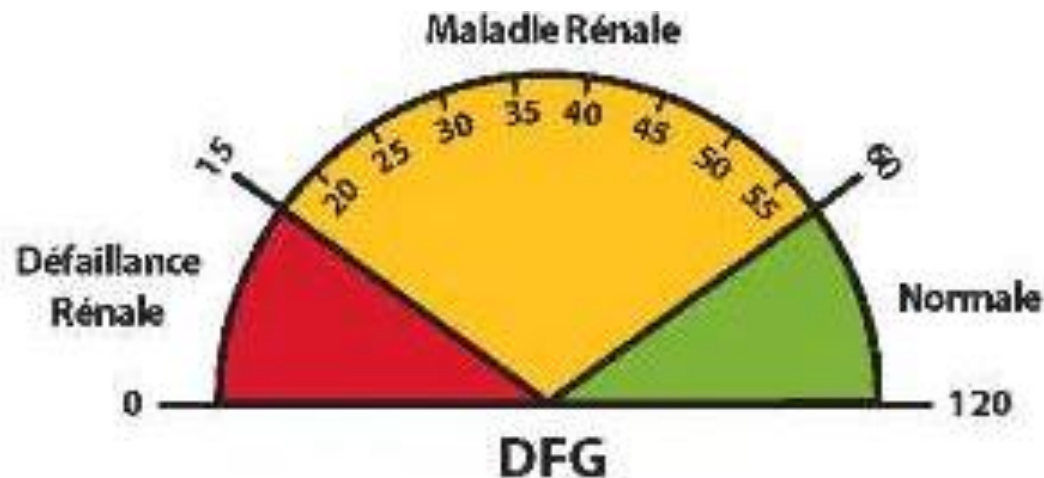
*Le taux de créatinine dans le sang qui varie entre 0,8 à 1,3 mg/dL pour les hommes et entre 0,6 à 1,1 mg/dL pour les femmes.

Diagnostic à partir du DFG

Stade	DFG (mL/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	DFG légèrement diminué
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

} maladie rénale conduisant à une dialyse

} Si possible, une transplantation rénale



Exemple de calcul de la clairance

Pour une patiente femme de 40 ans de 1,6 m et 60 kg, on mesure :

- Créatininémie : 18 mg/L de plasma
- Créatininurie : 1,2 g/L d'urine
- Volume urinaire sur 24 heures : 0,8 L

Cela nécessite donc deux dosages
(urinaire et sanguin) ainsi que le recueil
des urines sur 24 heures

(Le taux normal de la diurèse est compris entre 500 et 3000 ml par 24 heures)

Pour ces analyses, calculer la clairance, la DFG corrigée par la surface corporelle qui peut être estimée selon :

$$SC = 0.007184 \times \text{Taille (cm)}^{0.725} \times \text{Poids (kg)}^{0.4255}$$

Exemple de calcul de la clairance

La principale cause d'erreur de ces mesures peut venir de recueils urinaires incomplets. Or la quantité de créatinine excrétées dans l'urine ($U \cdot V$) est à peu près et équivalente à environ 0,2 mmol/jour/kg de masse maigre*.

Vérifier si les analyses semblent cohérentes.

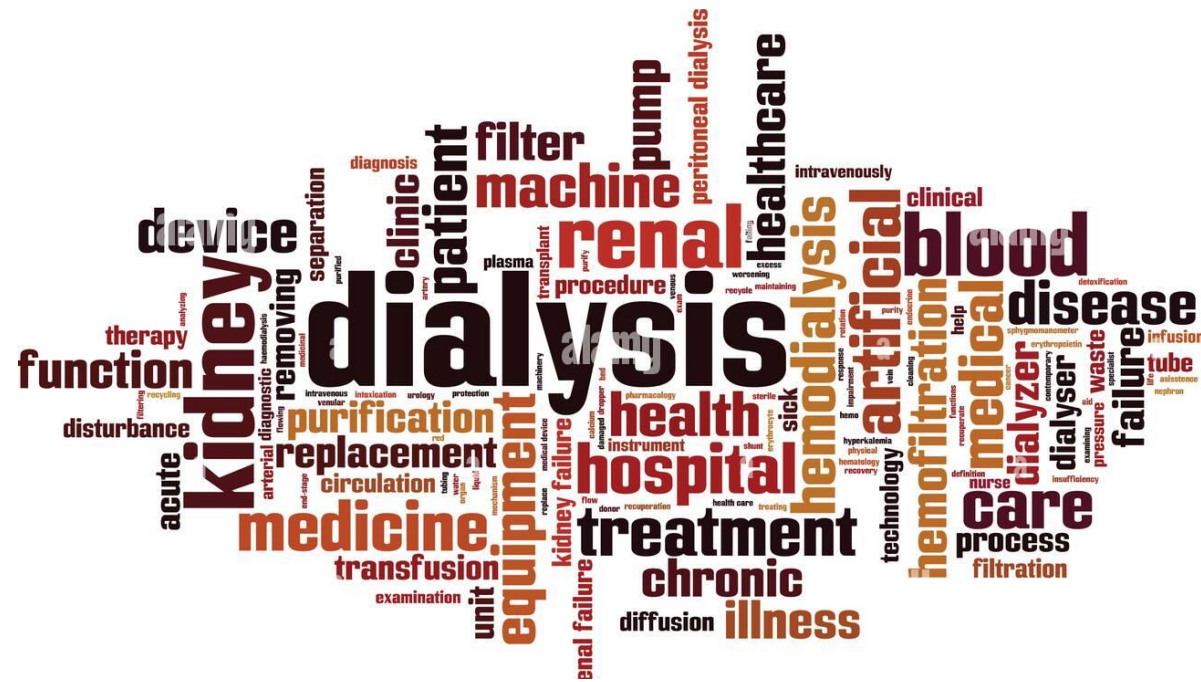
Estimer la DFG par la seule mesure de la créatininémie. Conclure.

Masse maigre (kg) - formule de James (taille en cm) :

$$\text{chez l'homme} = 1,1 \times \text{Poids} - 128 \times \frac{\text{Poids}^2}{\text{Taille}^2}$$

$$\text{chez la femme} = 1,07 \times \text{Poids} - 148 \times \frac{\text{Poids}^2}{\text{Taille}^2}$$

*Masse totale = masse grasse + masse maigre



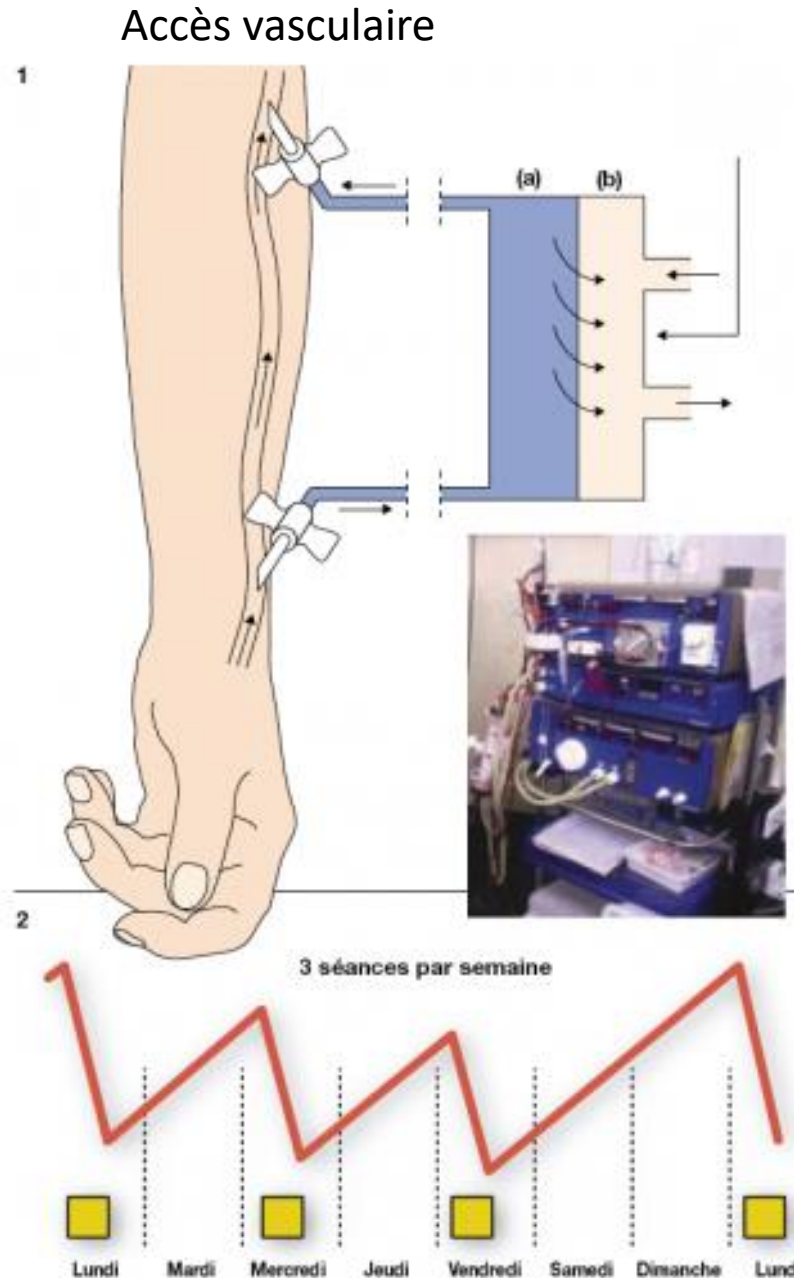
Hemodialyse

Principe / Mise en oeuvre

Hemodialyse

Technique de traitement la plus utilisée en France (85% des malades dialysés).

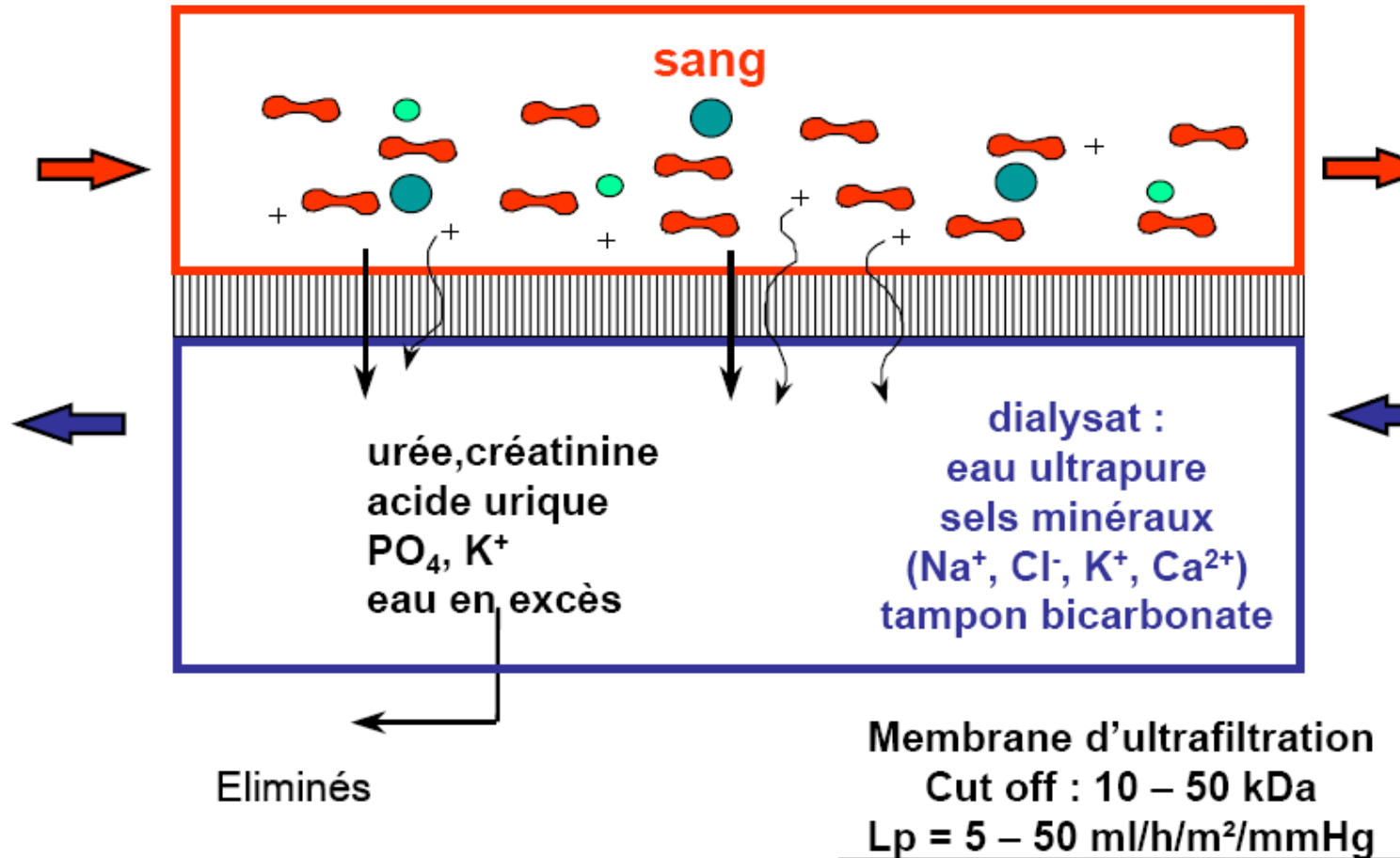
Elle permet des survies prolongées (20 ans ou plus).



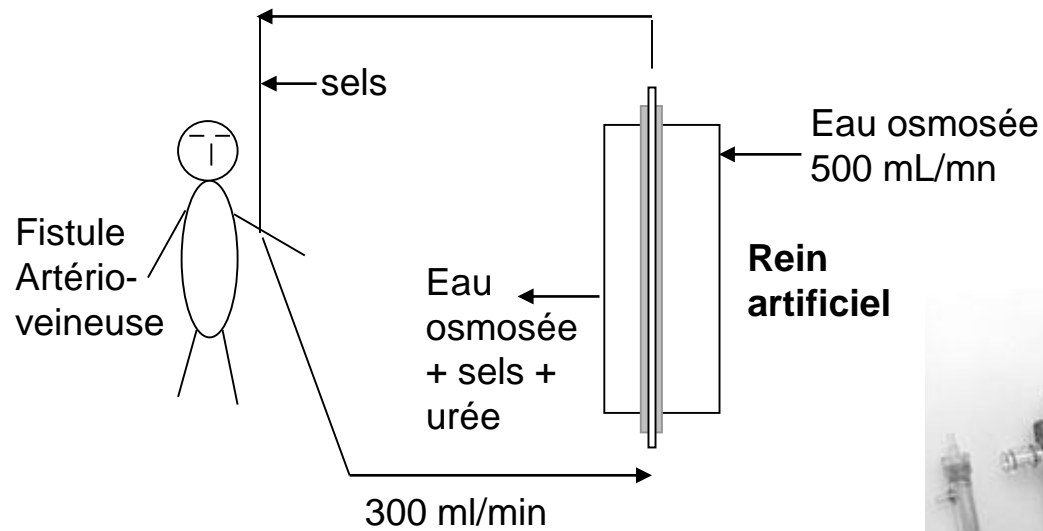
circulation extracorporelle :
dispositif comportant une
tubulure et le dialyseur

générateur d'hémodialyse
qui régule les débits de
pompe et les volumes et
fabrique le dialysat à partir
de solutions concentrées
et d'eau osmosée.

Hemodialyse : le principe



Hemodialyse : mise en oeuvre



Abaissement de la concentration en urée dans le sang de 3 à 0,8 g/L par diffusion de l'urée depuis le sang vers l'eau osmosée



10000 fibres
longueur 20 cm diamètre externe 200 μm épaisseur 50 μm



Utilisation d'un rein artificiel par dialyse (4 h) et de 150 L d'eau osmosée

Maladie si eau polluée (Al, nitrate ...) : ostéomalacie, anémie

Hemodialyse : mise en oeuvre



Exemple

HEMOTECH
Pollet Medical Group

<https://hemotech.fr/type-de-produit/generateur-de-dialyse/>

env. 20 k€

Prise en charge

Centre lourd d'hémodialyse (HDC) : 54,7 % des patients traités

- centres implantés dans des établissements de santé qui permettent l'hospitalisation au vu de leur état de santé des patients -> vigilance et surveillance accrues : présence permanente d'un néphrologue durant les séances

Unité de dialyse médicalisée (UDM) : 20,2% des personnes traitées

- pour patients moins sensibles : surveillance intermittente permettant d'assurer leur sécurité. Personnel soignant comme en centre d'hémodialyse, qui assure et assiste le patient dans les gestes de soin durant la séance avec l'astreinte d'un néphrologue

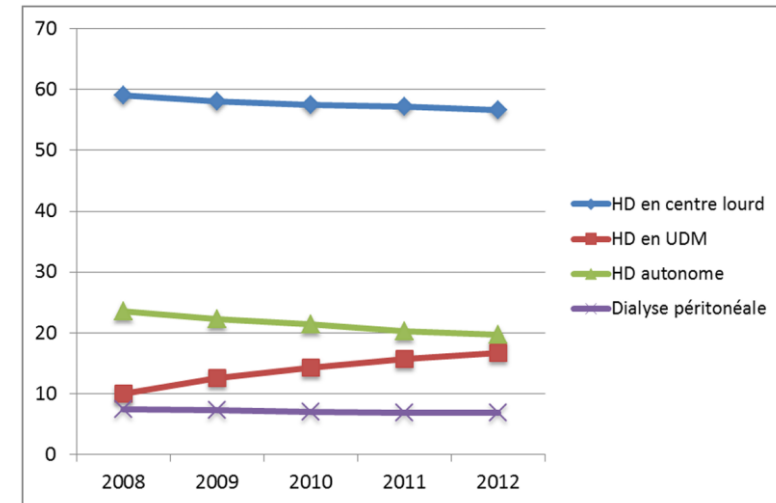
Unité d'auto-dialyse (UAD) : 17,5 % des personnes traitées

- unités dites « autonomes » ou « assistées », avec des patients formés à l'hémodialyse et qui sont autonomes ou partiellement autonomes : Détermine le poids à perdre ; Réalise les différents branchements et les réglages sur le générateur ; Réalise la ponction de leur fistule artério-veineuse (FAV).

Dialyse à domicile

L'orientation des patients dépend de plusieurs critères, principalement liés aux patients (âge, autonomie, polyopathologies et antécédents).

Répartition des patients dialysés dans 20 régions (registre REIN)



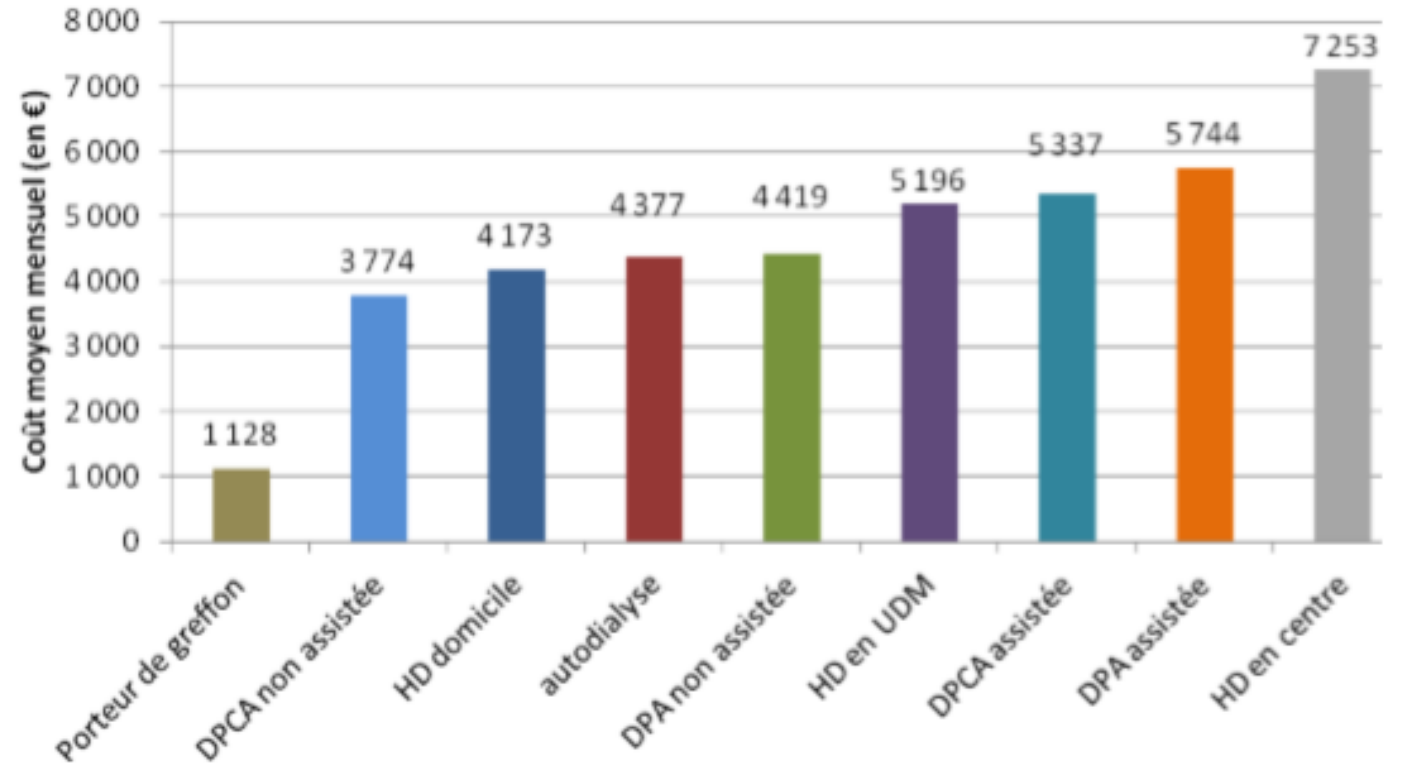
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/argumentaire_irct_vf_2014-11-06_19-21-13_876.pdf

Coût de la prise en charge

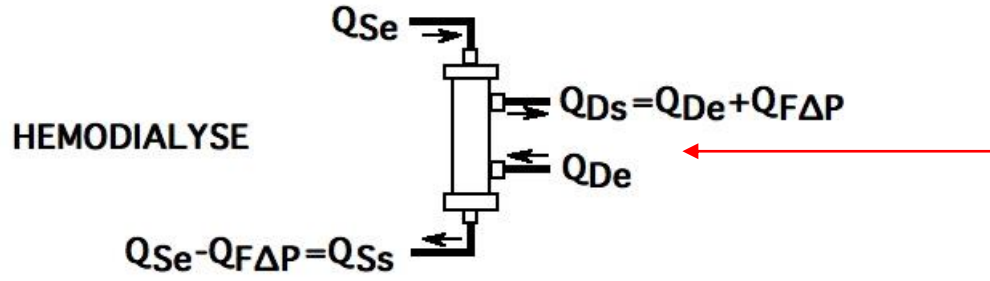
Dépenses : 3,8 milliards d'euros par an (chiffres 2013)

Répartition des coûts :

- pose de l'abord artério-veineuse.
- consultations avec le néphrologue.
- traitement (séance et matériel).
- suivi du traitement.
- médicaments.
- transport des patients (17 à 20%)



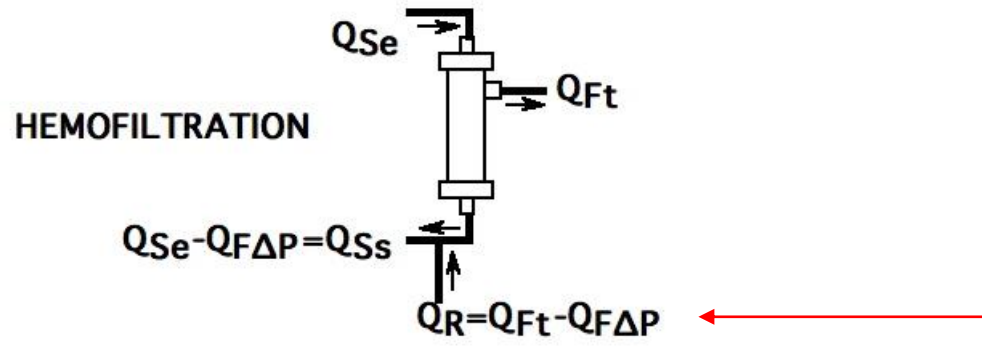
Hemodialyse, hémofiltration et hémodiafiltration



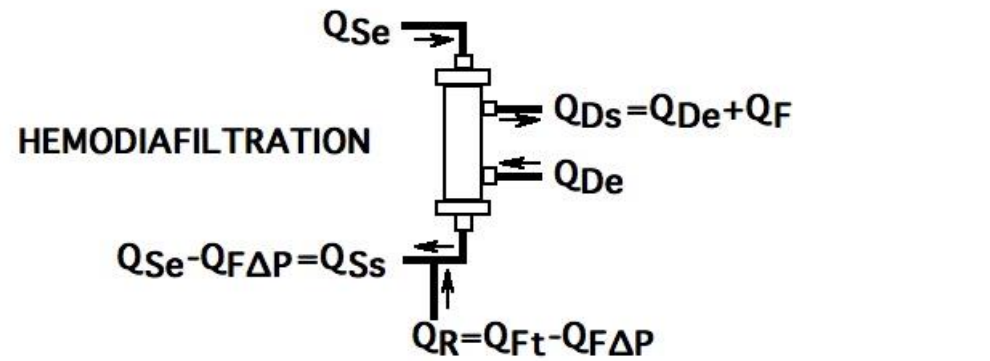
Transfert plutôt diffusif
(à noter contre courant pour améliorer la dialyse)

$Q_{F\Delta P}$ Débit nécessaire pour la perte de poids ciblée

L'insuffisance rénale provoque une prise de poids entre les séances de dialyse (la qqté de liquide absorbée par l'organisme n'est plus éliminée). Il est nécessaire d'éliminer cet excès pendant la dialyse pour maintenir l'équilibre hydrique du corps.



Transfert plutôt convectif
(nécessite un apport dans le sang pour éviter la concentration)



Transfert mixte
diffusif + convection

Permet d'accélérer l'élimination des déchets à haut PM (qui diffusent moins bien)

Filtration et rétrofiltration en dialyse pure

En dialyse pure : $\Delta P_{moy} = 0$

$$\Delta P_{moy} = \frac{\int_0^L (P_S(z) - P_D(z)) dz}{\int_0^L dz}$$

Avec

$$P_S(z) = P_{Se} + (P_{Ss} - P_{Se}) \frac{z}{L}$$

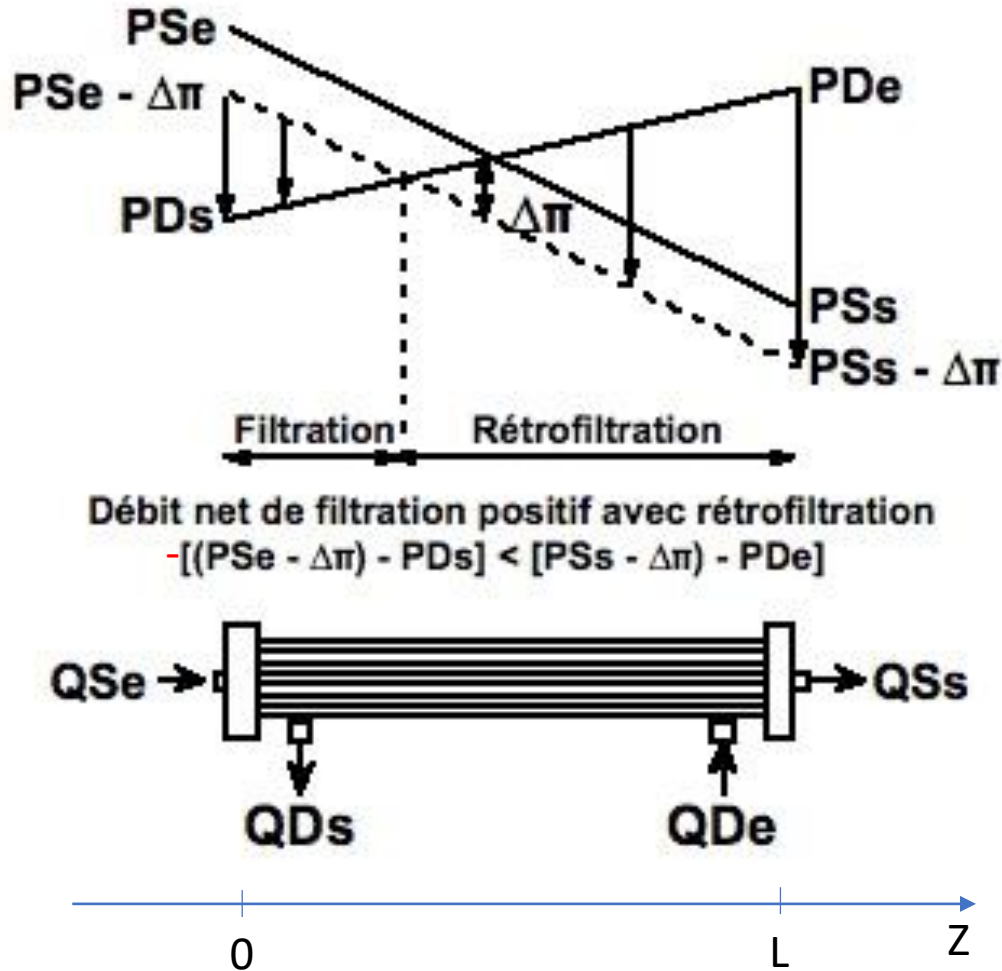
$$P_D(z) = P_{Ds} + (P_{De} - P_{Ds}) \frac{z}{L}$$

Soit

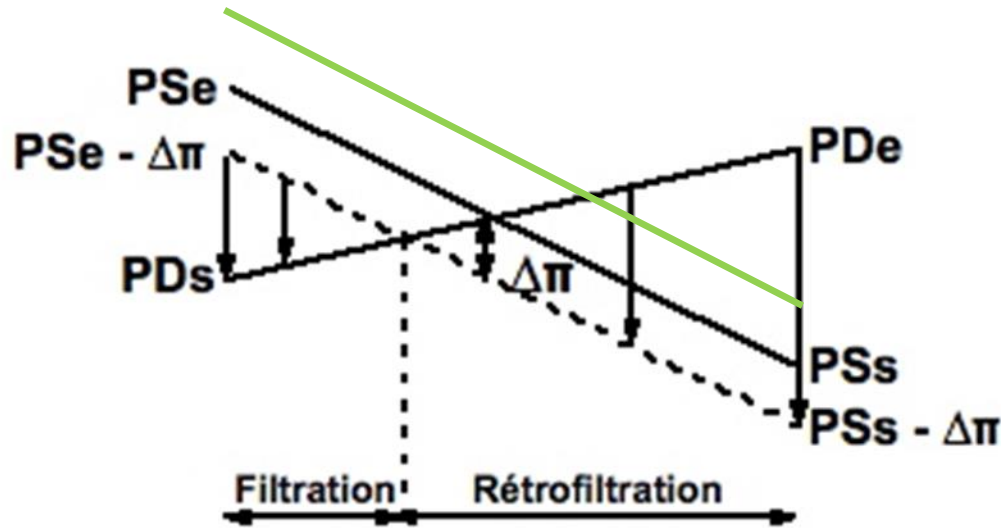
$$\frac{P_{De} + P_{Ds}}{2} = \frac{P_{Se} + P_{Ss}}{2}$$

ou

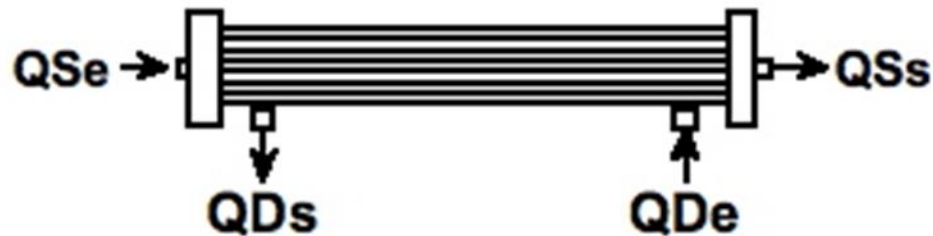
$$P_{De} - P_{Ss} = P_{Se} - P_{Ds}$$



Filtration et rétrofiltration en dialyse pure



Débit net de filtration positif avec rétrofiltration
 $- [(P_{Se} - \Delta\Pi) - P_{Ds}] < [P_{Ss} - \Delta\Pi] - P_{De}$



En présence d'une pression osmotique dans le sang :

$$(\Delta P - \Delta \Pi)_{moy} = \frac{\int_0^L (P_S(z) - P_D(z) - \Delta \Pi) dz}{\int_0^L dz}$$

$$= \frac{P_{Se} + P_{Ss}}{2} - \frac{P_{De} + P_{Ds}}{2} - \Delta \Pi < 0$$

Il y a un débit net de rétrofiltration (dilution du sang).

Pour avoir un débit net de filtration, il faut :

$$P_{Se} + P_{Ss} - P_{De} - P_{Ds} - 2\Delta \Pi > 0$$

Soit par exemple

$$\underline{P_{Se} + P_{Ss} > P_{De} + P_{Ds} + 2\Delta \Pi}$$

Plus la perméabilité hydraulique de la membrane est grande, plus le débit de rétrofiltration est important, ce qui explique l'importance d'utiliser un dialysat de haute qualité microbiologique.

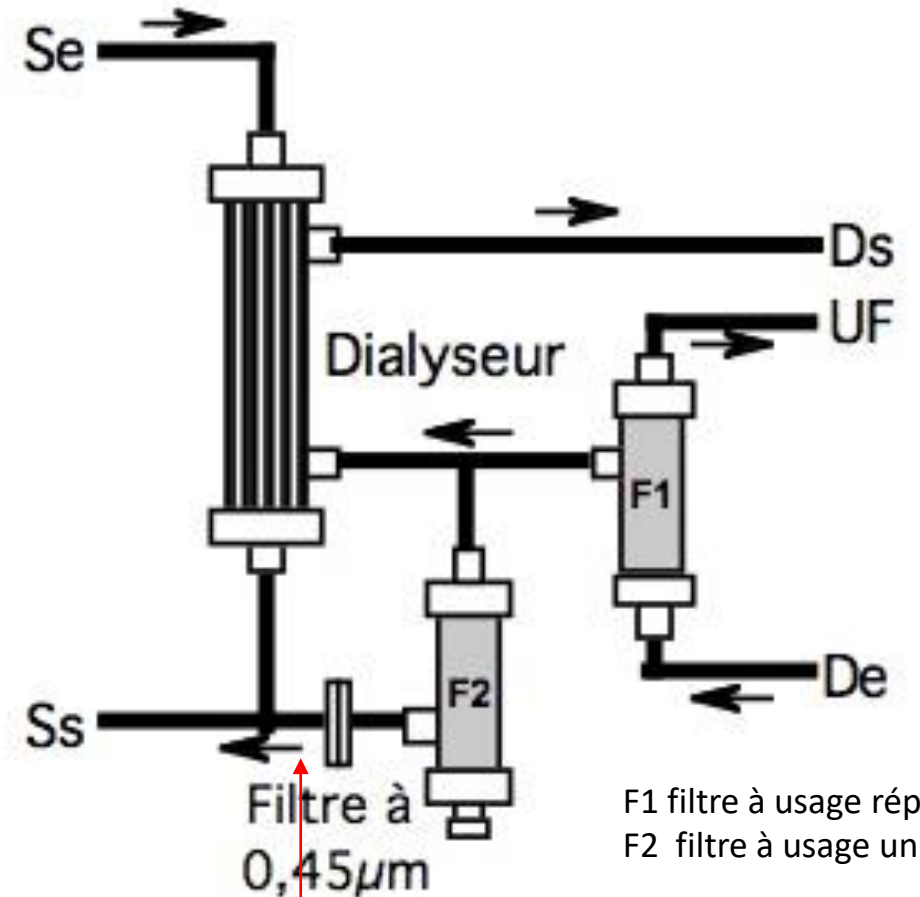
Hemofiltration : compenser la perte en eau

En filtration, il faut éviter une soustraction excessive d'eau du plasma



une solution de substitution de qualité pharma, stérile et apyrogène (composition d'un dialysat), est réintroduite dans le circuit sanguin à un débit de 10 à 20 L/h en hémofiltration (5 à 10 L/h en hémodiafiltration) en aval de l'hémofiltre (mode postdilutionnel)

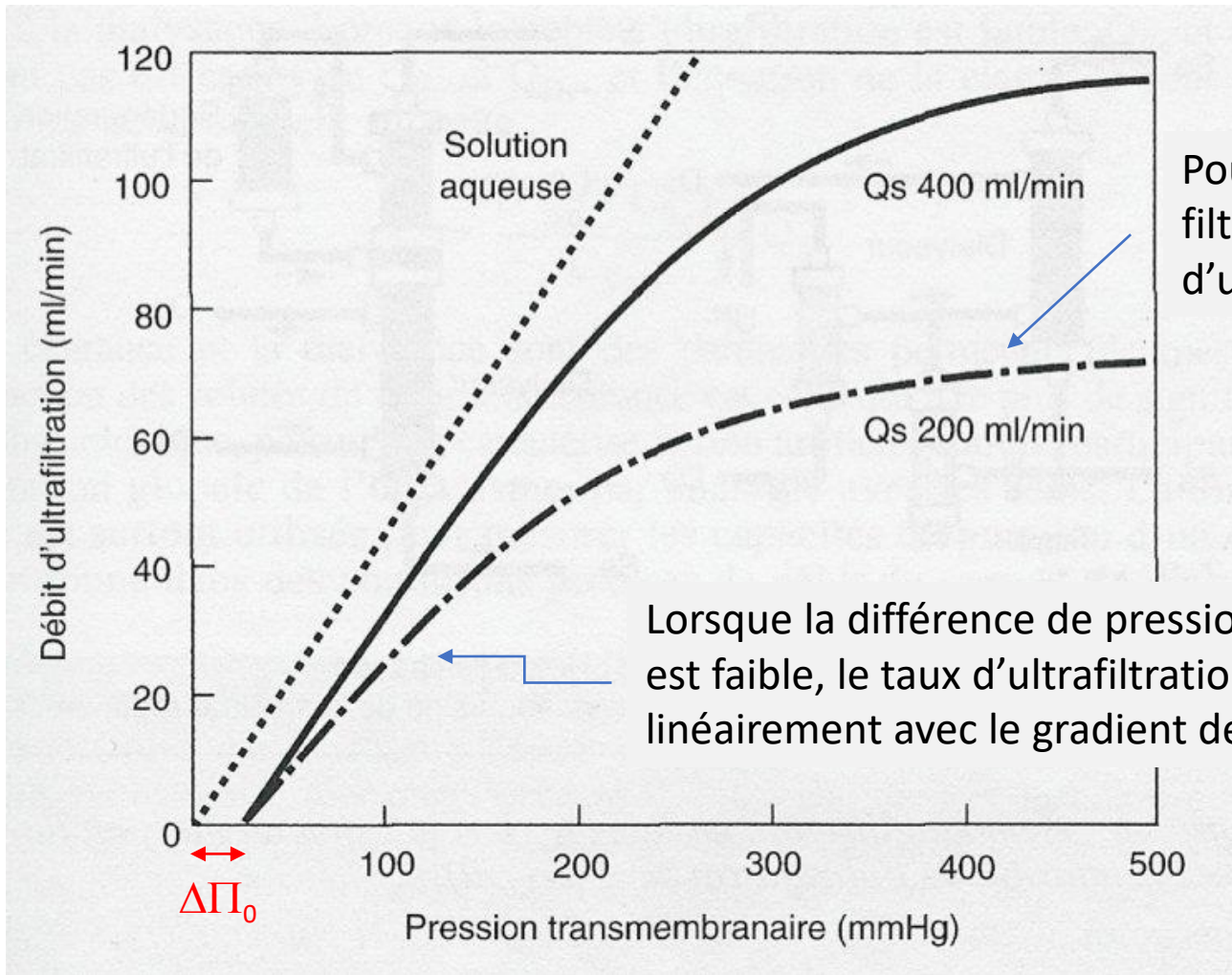
Il existe un mode prédilutionnel ou un mode avec ajout à la fois en amont et en aval de l'hémofiltre. Il y a également des modes plus compliqués comme la "push-pull hemofiltration", où des périodes d'hémofiltration alternent avec des périodes de rétrofiltration,



F1 filtre à usage répété
F2 filtre à usage unique

Dialysat ultrapur pour réinjection

Hemofiltration : effet du colmatage

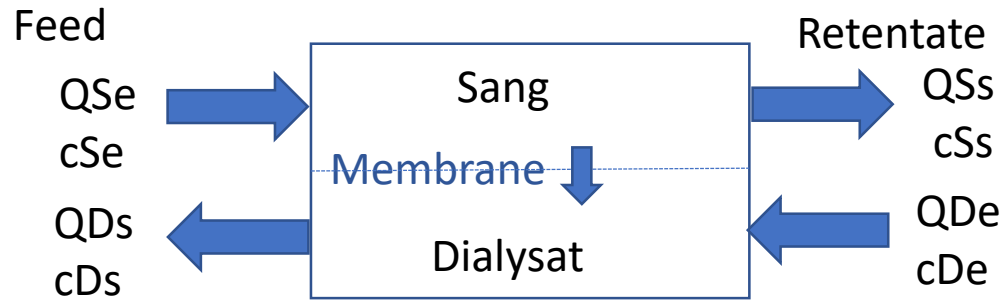


Pour les pressions transmembranaires élevées, le taux de filtration tend à atteindre un plateau, du fait de la formation d'une couche de protéines à la surface de la membrane.

Lorsque la différence de pression transmembranaire est faible, le taux d'ultrafiltration augmente linéairement avec le gradient de pression.

Une solution permettant alors d'améliorer le débit de filtration est l'augmentation du débit sanguin.

Clairance et dialysance en hemodiafiltration (une passe)



Taux de rejet (Retention)
 $R = 1 - c_D / c_S$

Coefficient de tamisage (sieving coeff.)
 ou transmission
 c_D / c_S

ou $(c_{Se} + c_{Ss}) / 2$

Dialysance : $DI = \frac{Q_{Se}c_{Se} - Q_{Ss}c_{Ss}}{c_{Se} - c_{De}}$ $\frac{\text{Elimination}}{\text{Force agissante}}$

Dans le cas d'un dialysat à passage à unique ($c_{De} = 0$), la clairance est égale à la dialysance.

Clairance : $K = \frac{Q_{Se}c_{Se} - Q_{Ss}c_{Ss}}{c_{Se}} \sim \frac{Q_{Se}(c_{Se} - c_{Ss})}{c_{Se}}$ si $Q_{Se} \gg Q_p$

Clairance
diffusive K_{diff}

Bilan multipasse

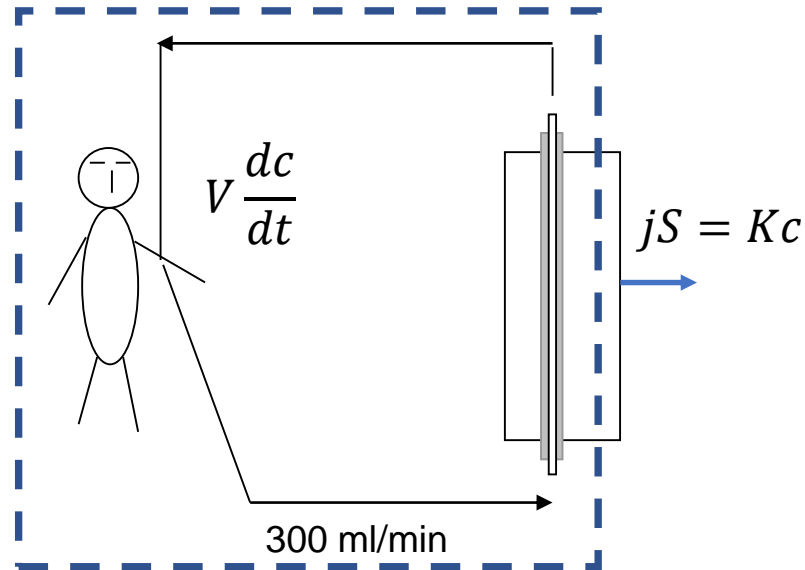
$$V \frac{dc}{dt} = -Kc \quad 1$$

$$\frac{dc}{c} = -\frac{K}{V} dt$$

$$\frac{c}{c_0} = e^{-\frac{K}{V}t}$$

$$\frac{c_f}{c_0} = e^{-\frac{K}{V}t_D}$$

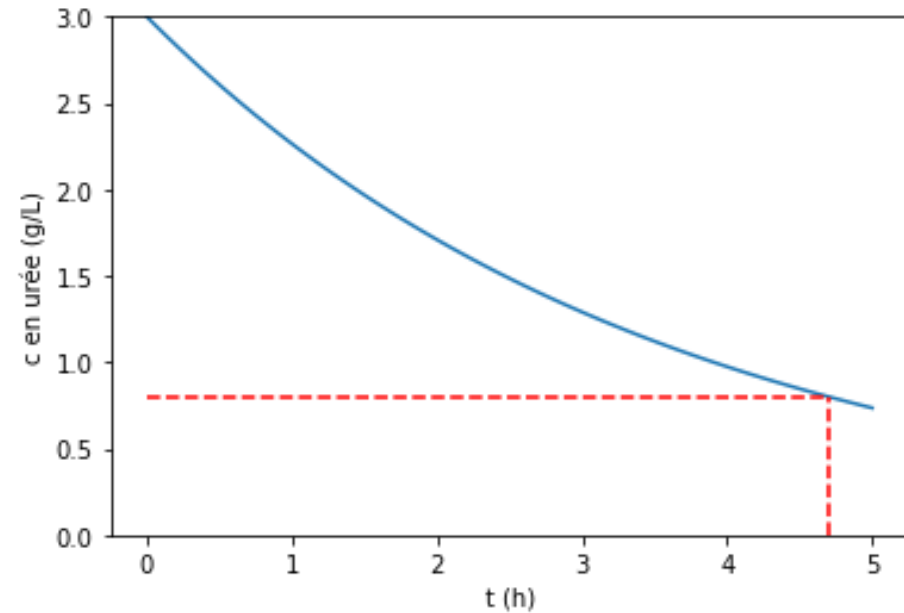
$$\ln \frac{c_0}{c_f} = \frac{K}{V} t_D$$



Quantité de "déchet" éliminée

$$V(c_0 - c_f) = K t_D \frac{c_0 - c_f}{\ln \frac{c_0}{c_f}}$$

$$V(c_0 - c_f) = K t_D C_{moy} \log$$



¹ On fait ici l'hypothèse que le transfert ne dépend pas de la concentration côté Dialysat (cas de l'hémodiafiltration)

Efficacité de la séance de dialyse

Quantité de déchet éliminée

$$M = K C_{moy ln} t_D$$

$$M = C_0(ECTf + V_{\Delta P Poids}) - C_f ECTf$$

concentration (en urée ou créatinine) dans le sang

C_0 : pré-dialytique, C_f : post-dialytique $C_{moy ln}$ de C_0 et C_f

$ECTf$: Volume d'eau corporelle à la fin de séance (env 58% poids du corps)

$V_{\Delta P Poids}$: volume d'eau lié à la perte de poids

t_D temps de dialyse

Mesure plus fiable par mesure de concentration dans le dialysat, C_D , mais nécessite une mesure de l'ensemble du volume de dialysat ou une mesure continue de la cc dans le dialysat

$$M = \int_0^{td} Q_D C_D dt = V_{Df} C_{Df}$$



La mesure de C_f en fin de dialyse peut être sous estimée par effet de rebond (relargage de l'urée à partir des territoires mal perfusés)

Estimation du temps de dialyse

Sur un fonctionnement à une passe, pour un débit de sang de 300 mL/min, un rein artificiel permet de réduire la concentration en urée de 4g/L à 1,1 g/L.

Calculer la clairance

Un patient de 80 kg arrive avec une teneur en urée de 3 g/L. La dialyse doit lui permettre de repartir avec une concentration en urée de 0,8 g/L.

Calculer la masse d'urée à éliminer

Calculer le temps de dialyse nécessaire

Les membranes de dialyse

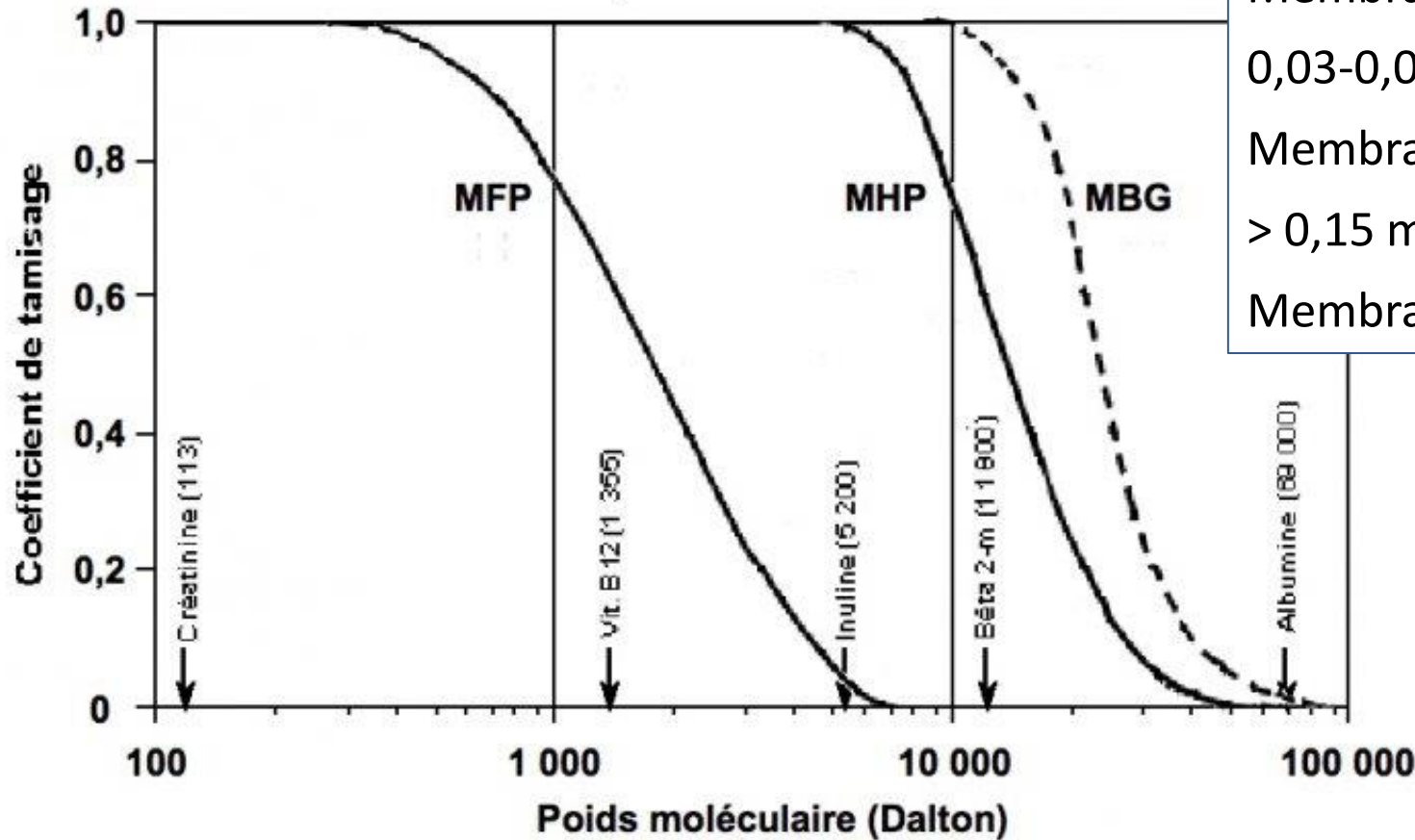
Conçues pour reproduire au plus près possible les caractéristiques de perméabilité de la membrane basale glomérulaire.

En cellulose :

- 1940 cellophane
- 1960 - Cuprophan[®]
- Cellulose substituées : acetate de cellulose comme l'Hemophan[®] pour être plus hydrophile (et biocompatible)
- Membrane (polysulfone, polyamide) à haute perméabilité avec des copolymères à la fois hydrophiles et hydrophobes

Exemple  <https://hemotech.fr/type-de-produit/hemodialyseurs/>

Coefficient de tamisage



Membranes de faible perméabilité (MFP)

0,03-0,09 mL h⁻¹m²Pa⁻¹

Membranes de haute perméabilité (MHP)

> 0,15 mL h⁻¹m²Pa⁻¹

Membrane basale glomérulaire naturelle (MBG)

L'inuline –polyoside qui est une substance de réserve glucidique des Asteraceae (Artichaut Topinambour, Chicorée, Dahlia)- constitue la référence de l'appréciation du débit de filtration glomérulaire rénale car elle est filtrée par les glomérules sans être ni sécrétée, ni réabsorbée par les tubules.

Membranes	Perméabilité hydraulique (ml/h.m ² .mmHg)		Coefficient de tamisage		
	Solution aqueuse	Solution protéique	Inuline (5200 D)	β2-m (11800 D)	Albumine (69000 D)
CA (Althin)	36	16	0,90	0,70	0,1
CTA (Nipro)	60	16	1,00	0,90	0,01
PAN (Asahi)	ND	22	0,95	0,60	0,01
AN69 (Hospal)	50	30	1,00	0,65	0,001
PS (Fresenius)	170	40	0,99	0,60	0,001
EVAL (Kuraray)	14	8	1,00	0,63	0,04
PMMA (Toray)	70	13	0,75	0,00*	ND
Diaphan (Enka)	80	ND	0,99	0,60	0,05
PA (Gambro)	260	35	1,00	0,65	0,001
MBG		200	1,00	0,95	0,01

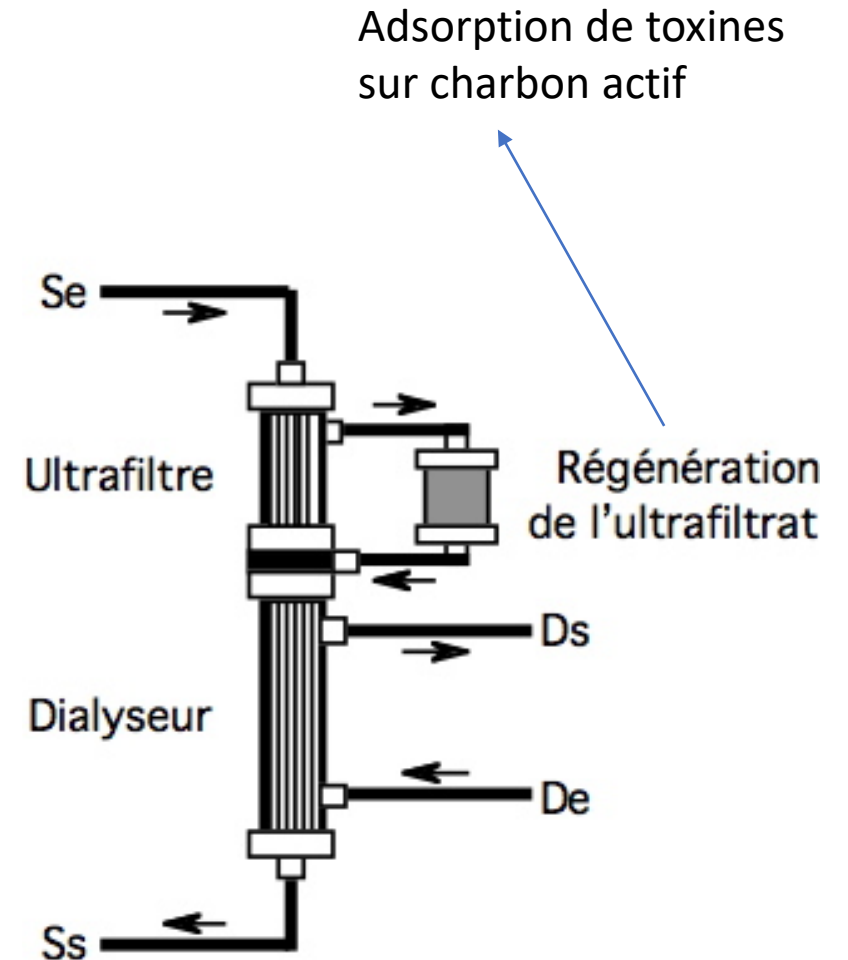
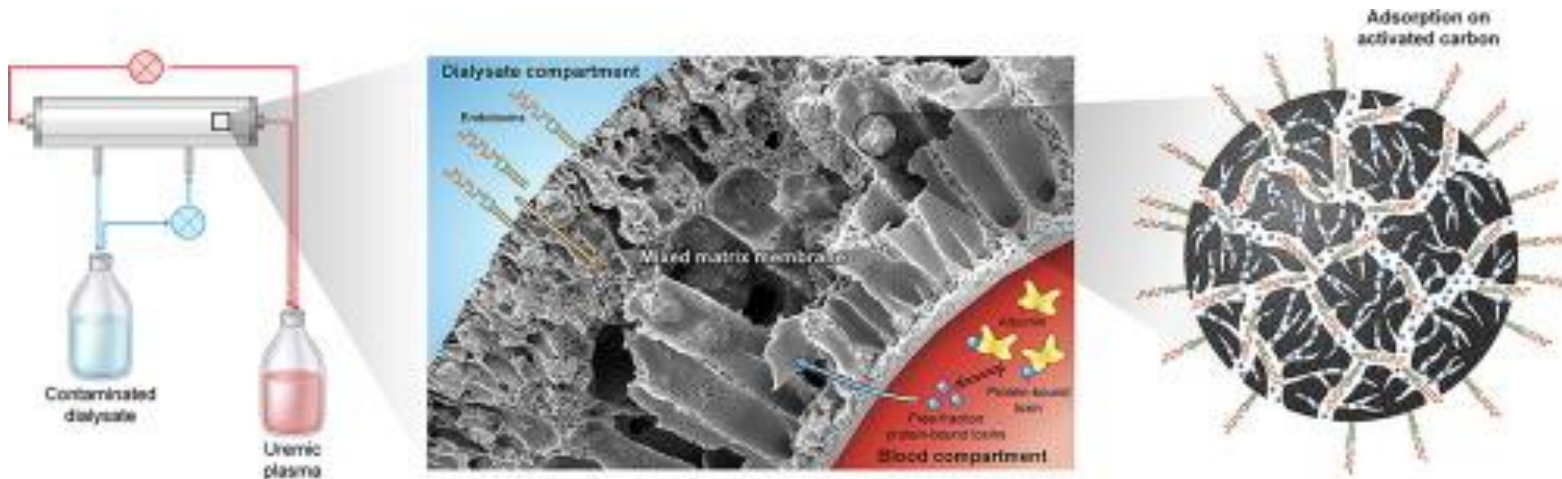
CA : acétate de cellulose ; CTA : triacétate de cellulose ; PAN : polyacrylonitrile ; AN69 : copolymère d'acrylonitrile et de méthallyl sulfonate de sodium ; PS : polysulfone ; EVAL : copolymère d'éthylvinyl-alcool ; PMMA : polyméthylméthacrylate ; Diaphan : cellulose régénérée modifiée ; PA : polyamide.

* forte adsorption de la β2-m sur cette membrane

Nouvelles membranes de dialyse

La filtration et la dialyse peut se compléter par une adsorption sur charbon actif

Il est aussi possible de développer des MMM Mixed Matrice Membrane pour l'élimination des toxines lors de la dialyse ou pour la régénération des dialysats.

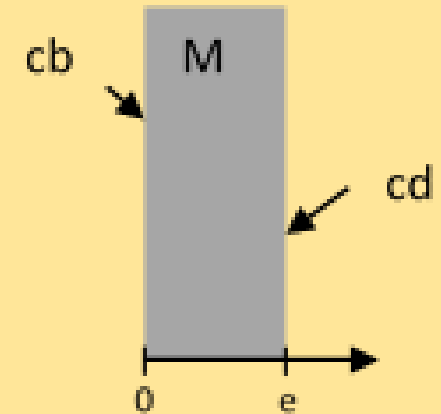


Geremia I, Bansal R, Stamatialis D. In vitro assessment of mixed matrix hemodialysis membrane for achieving endotoxin-free dialysate combined with high removal of uremic toxins from human plasma. Acta Biomater. 2019

Ilaria Geremia, Jacobus A.W. Jong, Cornelus F. van Nostrum, Wim E. Hennink, Karin G.F. Gerritsen, Dimitrios Stamatialis, New mixed matrix membrane for the removal of urea from dialysate solution, Separation and Purification Technology, Volume 277, 2021,

Effet de l'adsorption sur le transfert en MMM

En considérant le seul transfert par diffusion à travers la membrane, **exprimer puis calculer la densité de flux et le flux (en g/h)** diffusif d'urée et de toxine pour une concentration dans le sang de 3g/L et de 100 mg/L en urée et en toxine respectivement



- Surface du rein artificiel 0,6 m²
- Coefficient de diffusion de l'urée dans la membrane (classique ou MMM) : $D_u = 4 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2 / \text{s}$
- Coefficient de diffusion de la toxine dans la membrane (classique ou MMM) : $D_t = 2 \cdot 10^{-12} \text{ m}^2 / \text{s}$
- Epaisseur de la membrane de dialyse : $e = 50 \text{ micromètres}$
- Surface spécifique des adsorbants dans la MMM : $a = 10 \text{ m}^2 / \text{m}^3$
- Constante de vitesse de la réaction d'adsorption assimilée à une réaction hétérogène d'ordre 1 : $k \cdot R = 0,01 \text{ m/s}$

Effet de l'adsorption sur le transfert en MMM

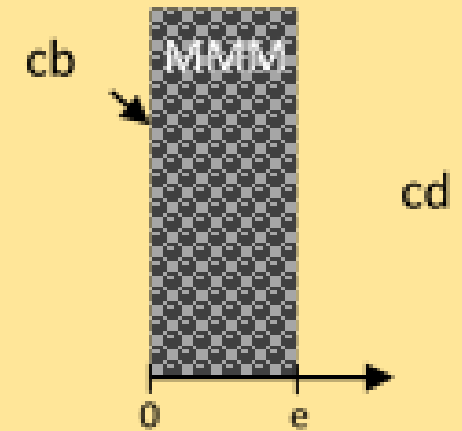
Une membrane MMM contient des adsorbants. Ces adsorbants, dispersés finement dans la membrane, représentent une surface d'adsorption caractérisée par une surface spécifique, a , représentant la surface active par unité de volume de la membrane. L'adsorption peut être décrite par une réaction hétérogène d'ordre 1.

En écrivant l'équation de continuité sur la membrane, on peut démontrer que :

$$\frac{c}{c_b} = \text{ch}\left(\varphi \frac{x}{e}\right) - \frac{\text{sh}(\varphi \frac{x}{e})}{\text{th}(\varphi)} \quad \text{avec} \quad \varphi = \sqrt{\frac{ak_R^*}{D}} e$$

On peut démontrer que

$$j|_{x=0} = \frac{D}{e} \frac{\varphi}{\text{th}(\varphi)} c_b \quad \text{et} \quad j|_{x=e} = \frac{D}{e} \frac{\varphi}{\text{sh}(\varphi)} c_b$$



Calculer le flux de matière de toxine en $\text{kg}/(\text{m}^2\text{s})$ et en g/h qui sera extrait du compartiment sang. Chiffrer le gain par rapport à une membrane opérant par diffusion seule (voir diapo précédente).

Calculer la **concentration** en toxine présente à la moitié de l'épaisseur de la membrane.

Conclure sur l'intérêt d'intégrer les adsorbants sur toute l'épaisseur de la membrane.

Développement d'un modèle pour la filtration glomulaire et l'hémodialyse

Prise en compte :

1. la contre pression osmotique de l'HSA
2. l'augmentation de la concentration le long du canal
3. la perte de charge le long du canal dans le sang
4. la perte de charge le long du canal dans le dialysat (voir retrofiltration)
5. La sélectivité imparfaite de la membrane (coefficient de rétention ou de partition)
6. Le transfert dans les couches limites
7. Le développement 2D-3D des couches limites

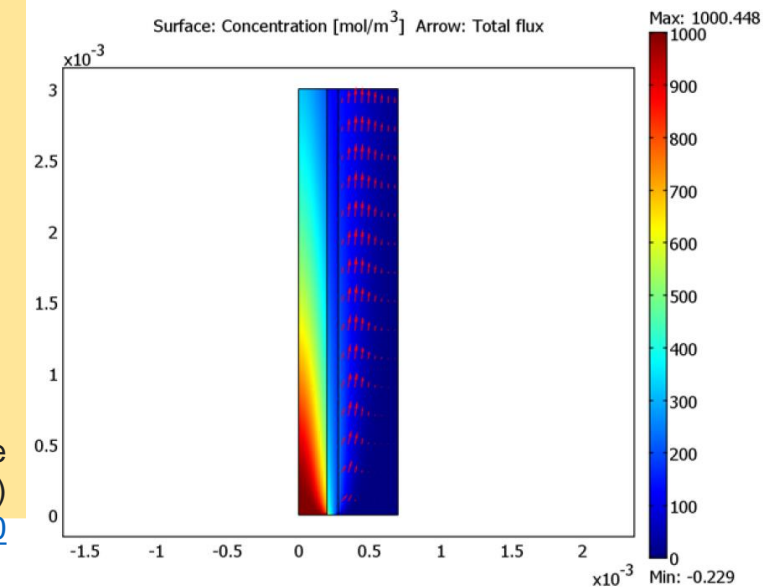
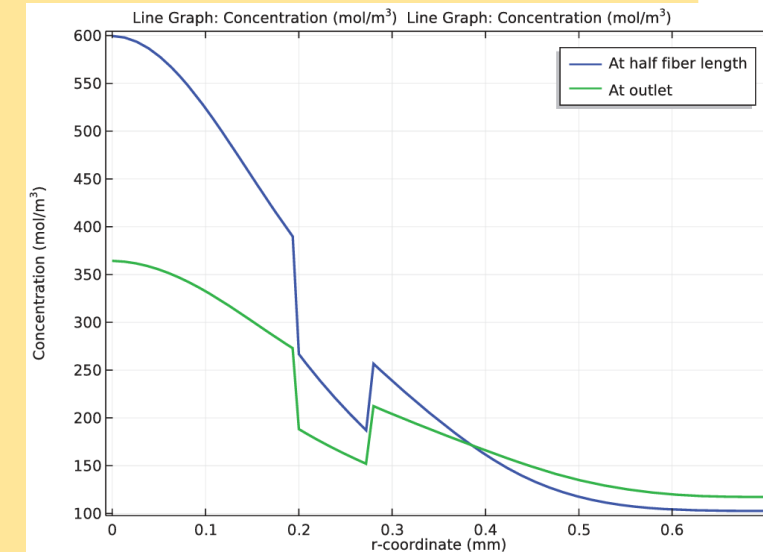
Principe KISS : Keep It as Simple as possible

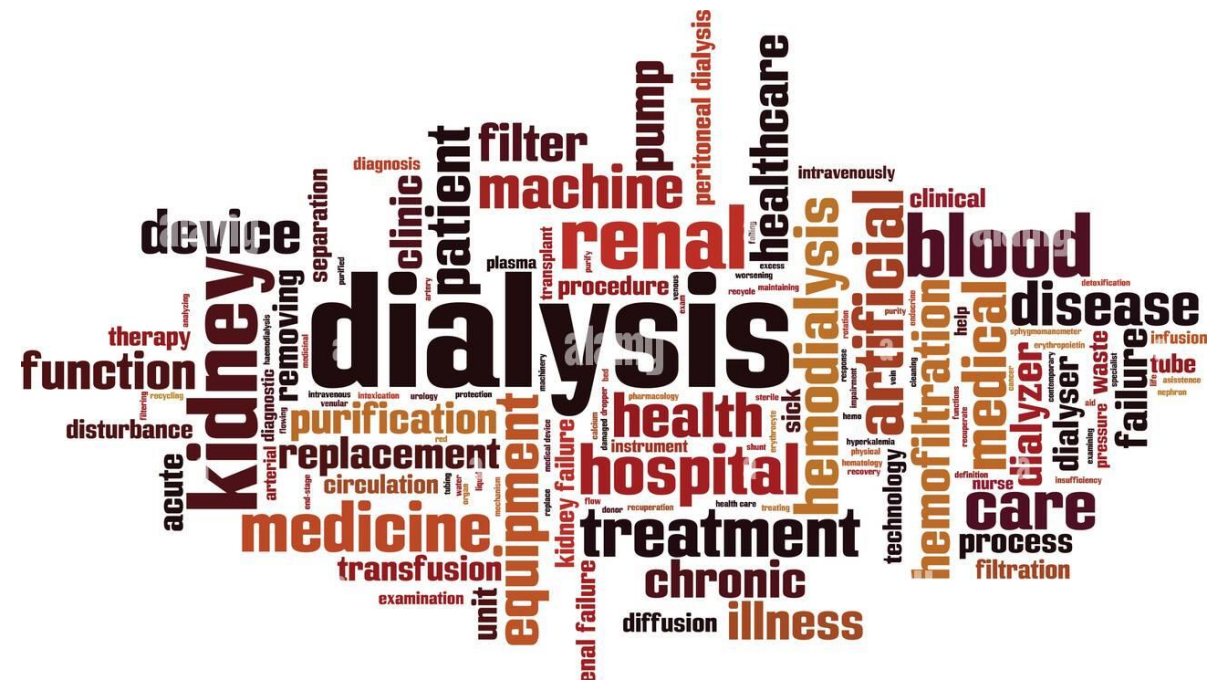
Find the simplest way to describe the complexity

En modélisation rajouter les ingrédients petit à petit pour éviter les grumeaux –les bugs difficiles à corriger-

Simulation de la dialyse (pas de l'hémodiafiltration !)

https://www.comsol.com › dialysis_sbs-230





Hemodialyse

Les risques et complications

Biocompatibilité

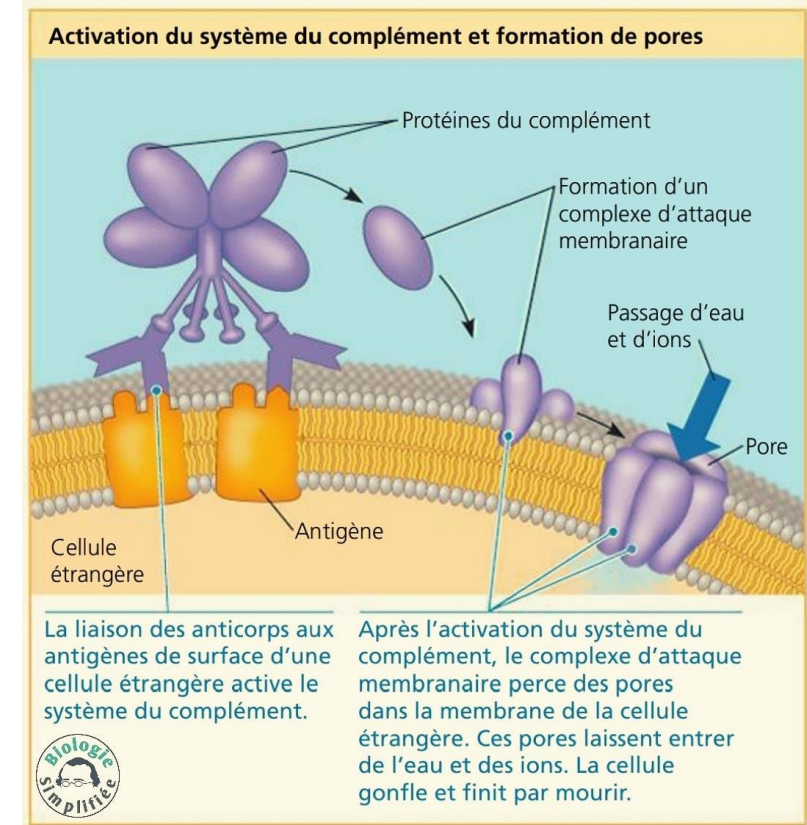
Capacité à effectuer une fonction au prix d'une réactivité biologique acceptable (sans déclencher de réponse de l'organisme) : tolérance par les systèmes de défense de l'organisme

Problème de biocompatibilité en HemoDialyse

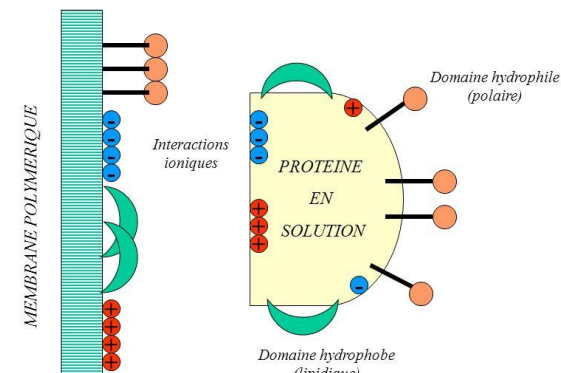
- Interface sang surface (dialyseur, lignes)
 - Activation cascade de coagulation
 - Activation système du complément (inflammation, réaction auto-immune)
 - Interaction cellulaire
- Type de stérilisation : agent stérilisant
- Composition et qualité des solutions de dialyse
- Résidus de fabrication

<https://slideplayer.fr/slide/4260090/>

<https://dialyse.asso.fr/n43-juin-2011/>



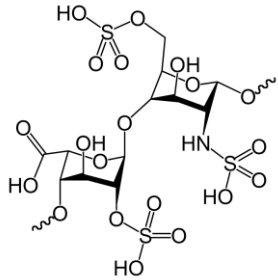
MECANISMES PHYSICO-CHIMIQUES D'ADSORPTION MEMBRANAIRE



Prévention de la coagulation

Les dialyseurs et tubulures du circuit sanguin sont thrombogènes

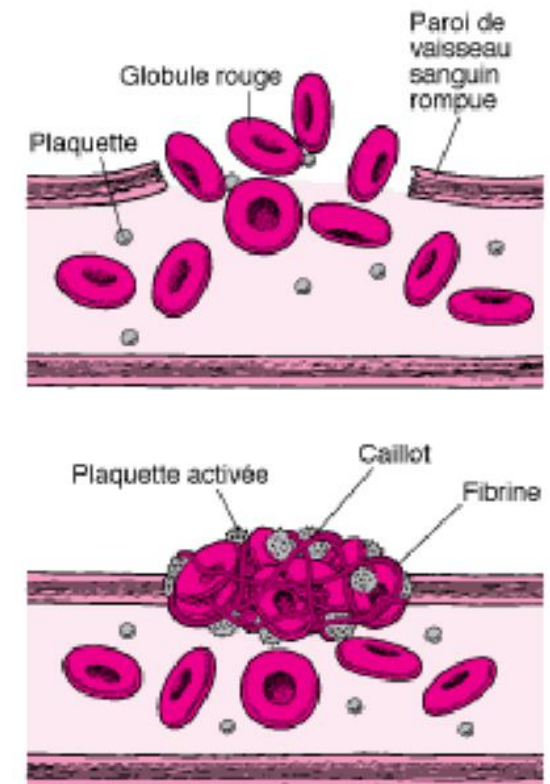
➔ Anticoagulation soit du patient, soit du circuit sanguin extracorporel



Si **héparinisation** insuffisante : formation de caillots qui réduisent la surface membranaire et, donc, diminuent la clairance et le débit d'ultrafiltration du dialyseur, et entraînent une perte de globules rouges pour le patient.

Nouvelles membranes :

- Membranes recouvertes de polyéthylène-imine (PEI), telles que la membrane AN69 St qui
 - adsorbent l'héparine contenue dans le liquide de rinçage, diminuant ainsi le risque de coagulation dans le dialyseur.
 - Permettent une hémodialyse sans héparinisation chez les patients à risque hémorragique élevé, notamment en péri-opératoire.
- Membranes rendues bio-réactives par greffe à leur surface de substances organiques telle que la vitamine E (Excebrane®)
 - Diminuent le stress oxydant provoqué par la membrane.
 - Bénéfiques à long terme sur la prévention des complications liées à l'inflammation et au stress oxydant (en cours d'évaluation)



<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/processus-de-coagulation/comment-le-sang-coagule-t-il>

Complications

- Aiguës

- Soustraction trop rapide de fluide -> hypotension
- Exposition du sang à la membrane -> Réaction allergique -> Améliorer la biocompatibilité
- Modification de composition électrolytique -> crampe -> optimisation du dialysat
- Soustraction du bicarbonate -> baisse du pH du sang -> hypoxémie (baisse du taux d'oxygène dans le sang)
- Réduction du potassium -> hypokaliémie et arythmies cardiaques.
- Fuite d'air -> embolie gazeuse

-émie : Du grec ancien αἷμα, *haîma* (« sang »).

Autres dispositifs (procédés) médicaux

Fabrication du dialysat

Plasmaphérèse / Oxygénateur / Organe bioartificiel / Tissue engineering

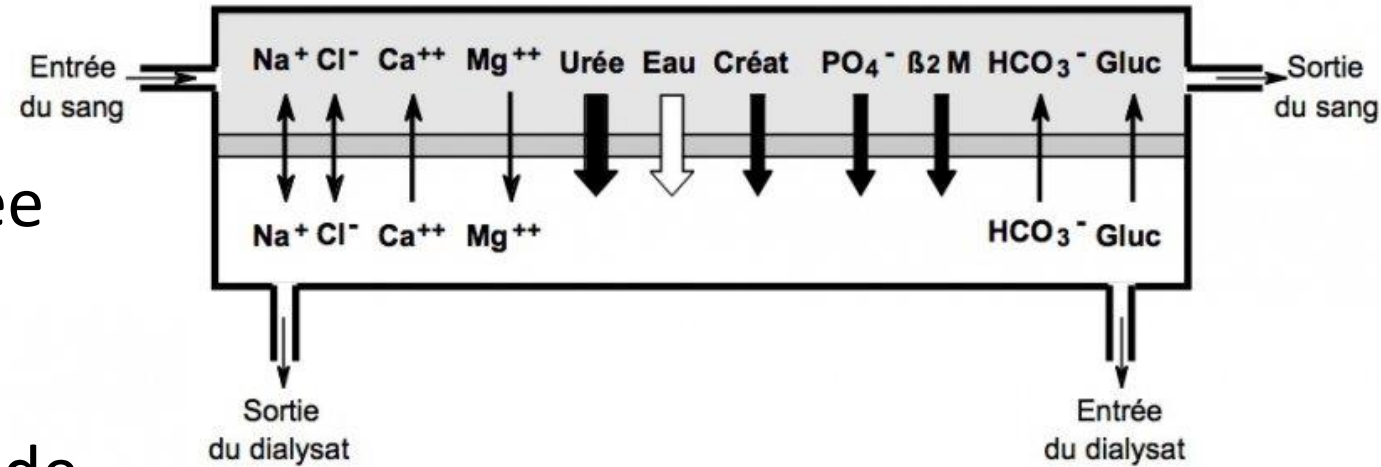
Fabrication du dialysat

Techniques annexes

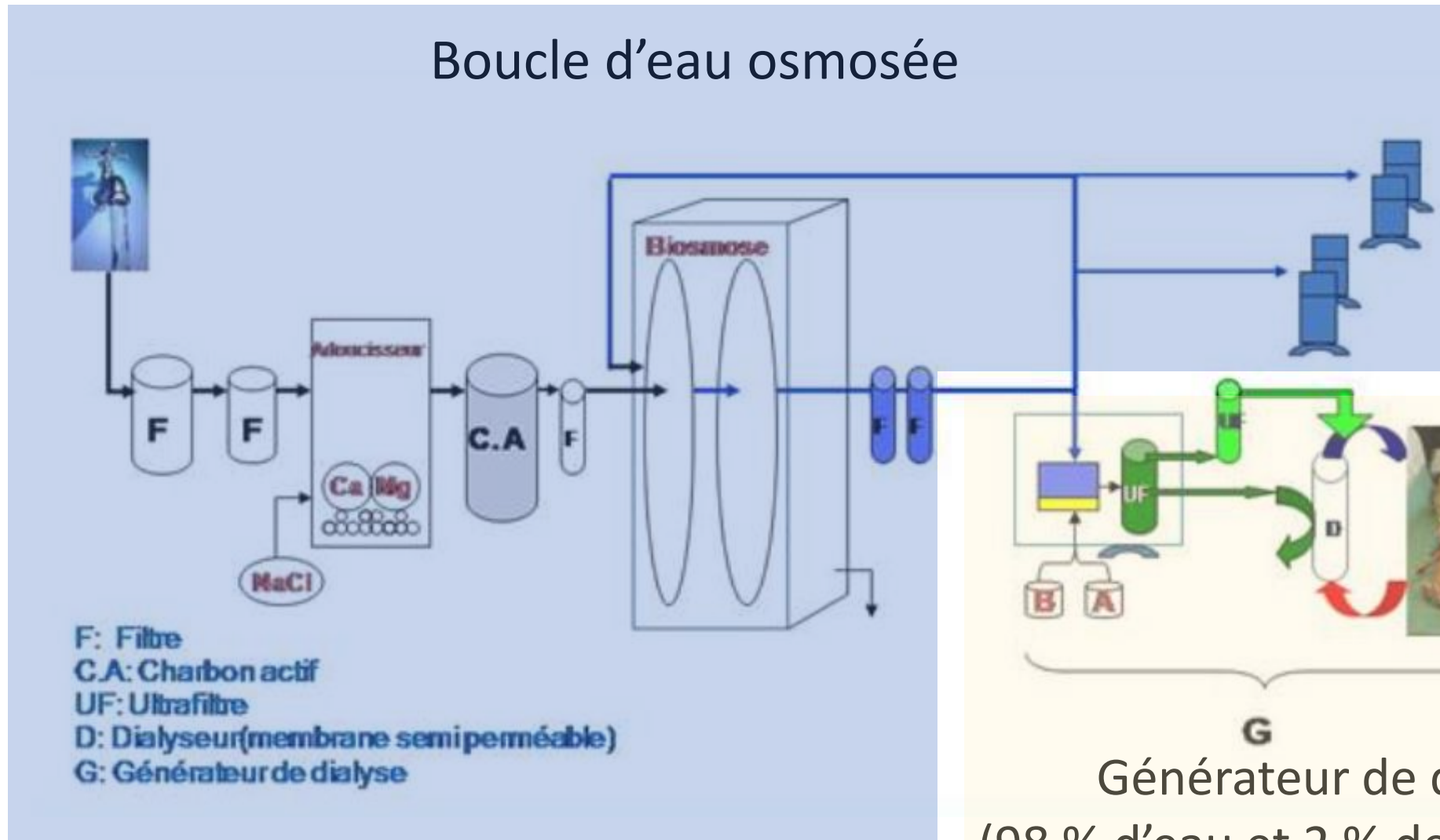
Propriétés du dialysat

Sans urée, créatinine, acide urique, phosphore

Avec une concentration appropriée de sodium, de chlore, de bicarbonates et de glucose pour garder l'équilibre du plasma : sels de qualité pharmaceutique dilués dans de l'eau traitée

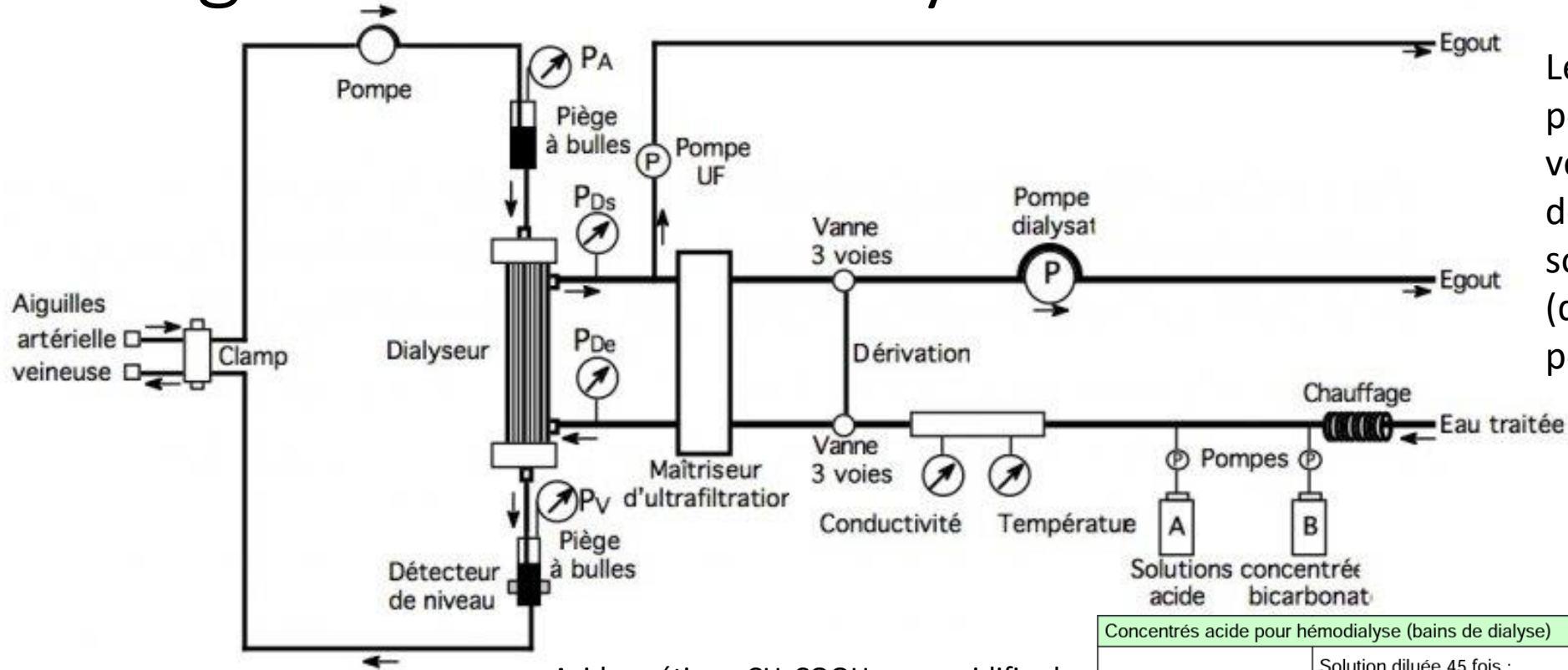


Production globale du dialysat



Générateur de dialyse
 (98 % d'eau et 2 % de concentré)

Le générateur de dialyse



Le maîtreur d'ultrafiltration permet de soustraire un volume de dialysat égal à celui de la perte de poids souhaitée. (débitmètre et pompe peristaltique).

Concentré Citrasate à base acide citrique



Pollet Medical Group

<https://hemotech.fr/type-de-produit/concentres-de-dialyse/>

Acide acétique CH_3COOH pour acidifier le dialysat et prévenir la précipitation du bicarbonate avec les cations divalents

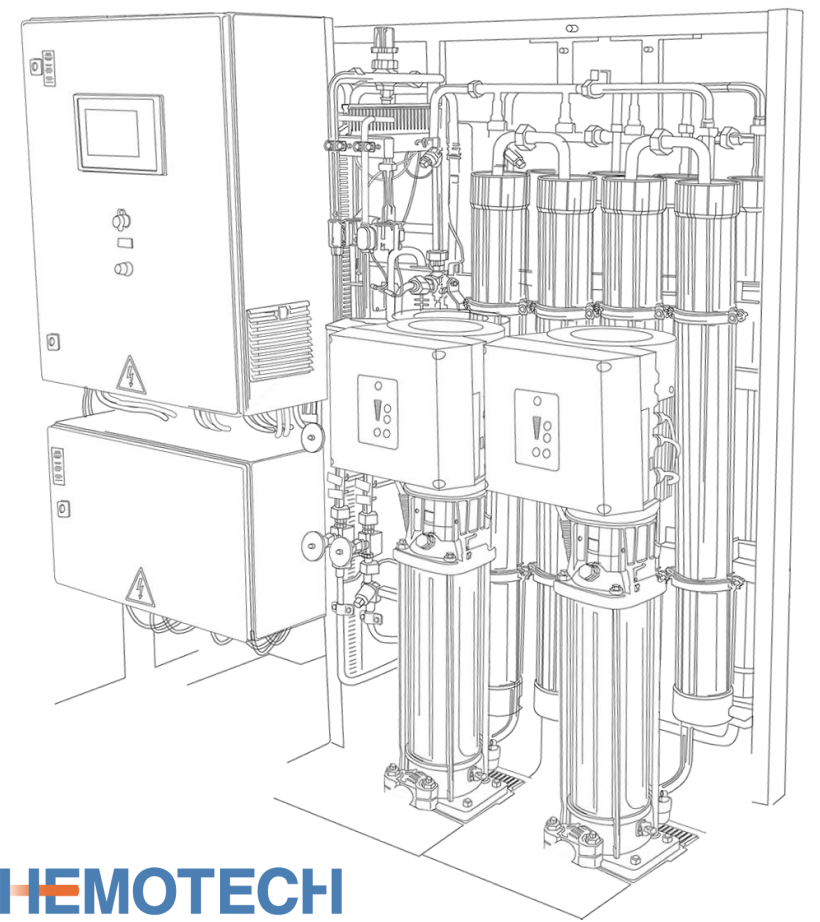
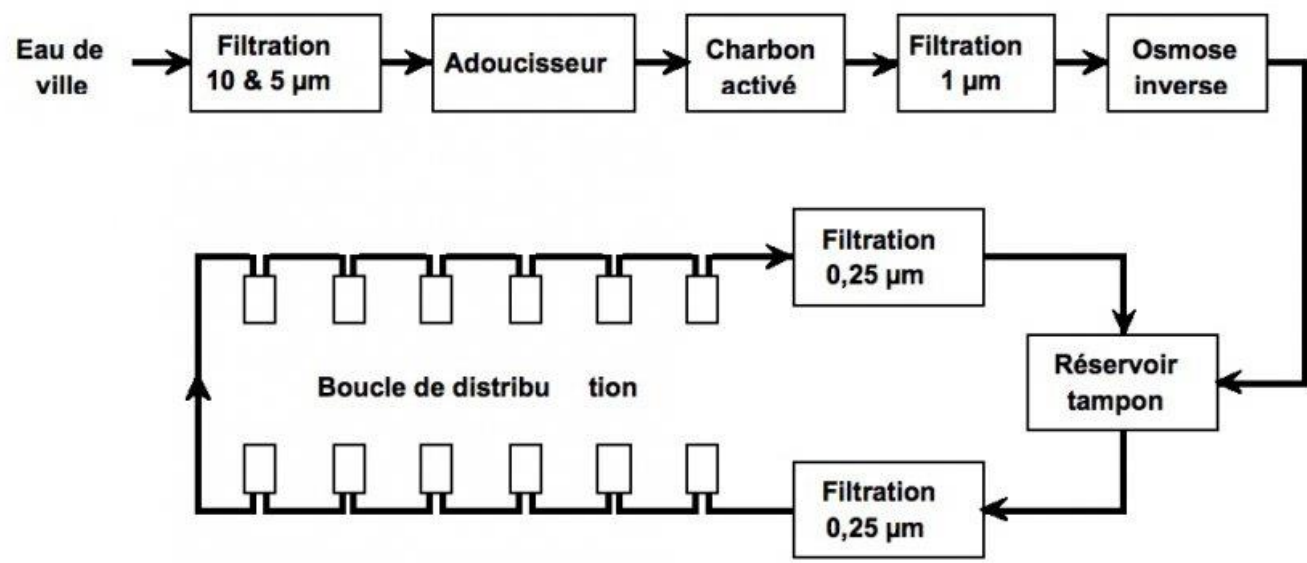


Augmentation d'ion acétate CH_3COO^- dans le sang (acétatémie) -> céphalée, nausée ...



Concentrés acide pour hémodialyse (bains de dialyse)			
	Solution diluée 45 fois :		
Concentré acide (1 + 44) Bidon 4,7 L Fresenius	Na^+	138 mmol/L	<ul style="list-style-type: none"> → Concentré à diluer avant usage 45 fois (1+44) avec de l'eau purifiée par osmose-inverse dans l'unité → Solution sous-dosée en Na^+ afin de tenir compte de l'apport du bicarbonate de sodium → Utiliser en combinaison avec les cartouches de bicarbonate
	Mg^{2+}	0.5 mmol/L	
	K^+	3 mmol/L	
	Cl^-	110 mmol/L	
	CHCOO^- HCO_3^- Glucose	3 mmol/L 32 mmol/L 1 g/L - 6.6 mmol/L	
AC-F313/1	Ca^{2+}	1.5 mmol/L	
AC-F313/2	Ca^{2+}	1.25 mmol/L	
Concentrés de bicarbonate de sodium (cartouche)			
Bibag® Fresenius	NaHCO_3 : 950 g	Hémodialyse d'une durée de 8h max.	

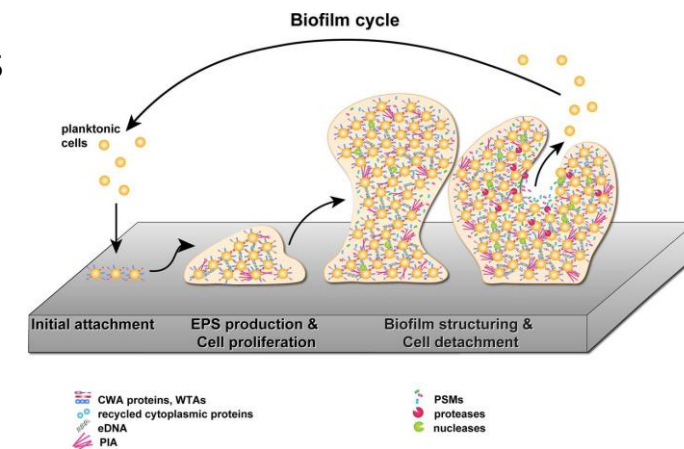
Boucle d'eau osmosée



<https://hemotech.fr/bureau-detudes-traitement-deau/>

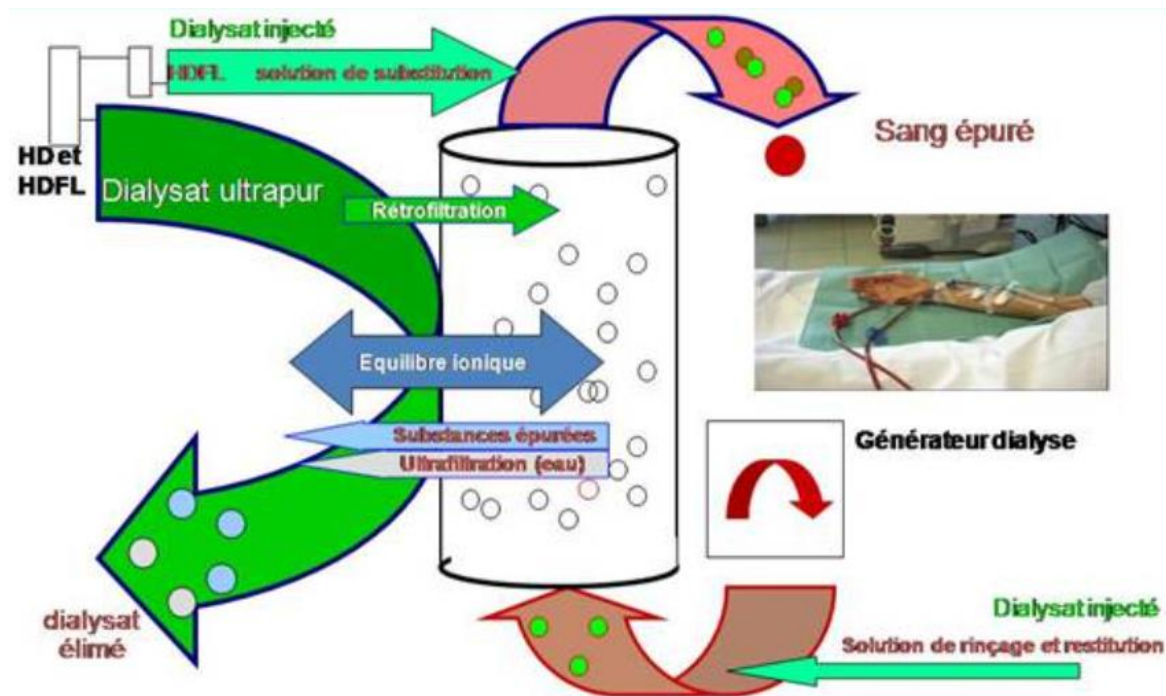
Boucle d'eau osmosée

- Osmoseur : Dispositif médical marqué CE
 - Suivi des performances des membranes d'osmose
 - En continu par la conductivité
 - Pour garantir la pureté chimique
 - Pour garantir la pureté microbiologique par l'intégrité des membranes
- Boucle de distribution
 - Doit prévenir la contamination et la formation de biofilm
 - Nécessite une circulation permanente à une vitesse de 1 m/s
 - Nécessite une procédure de désinfection efficace
 - Matériau : inerte, opaque, le + lisse possible (raccords parfaits), résistant à la désinfection



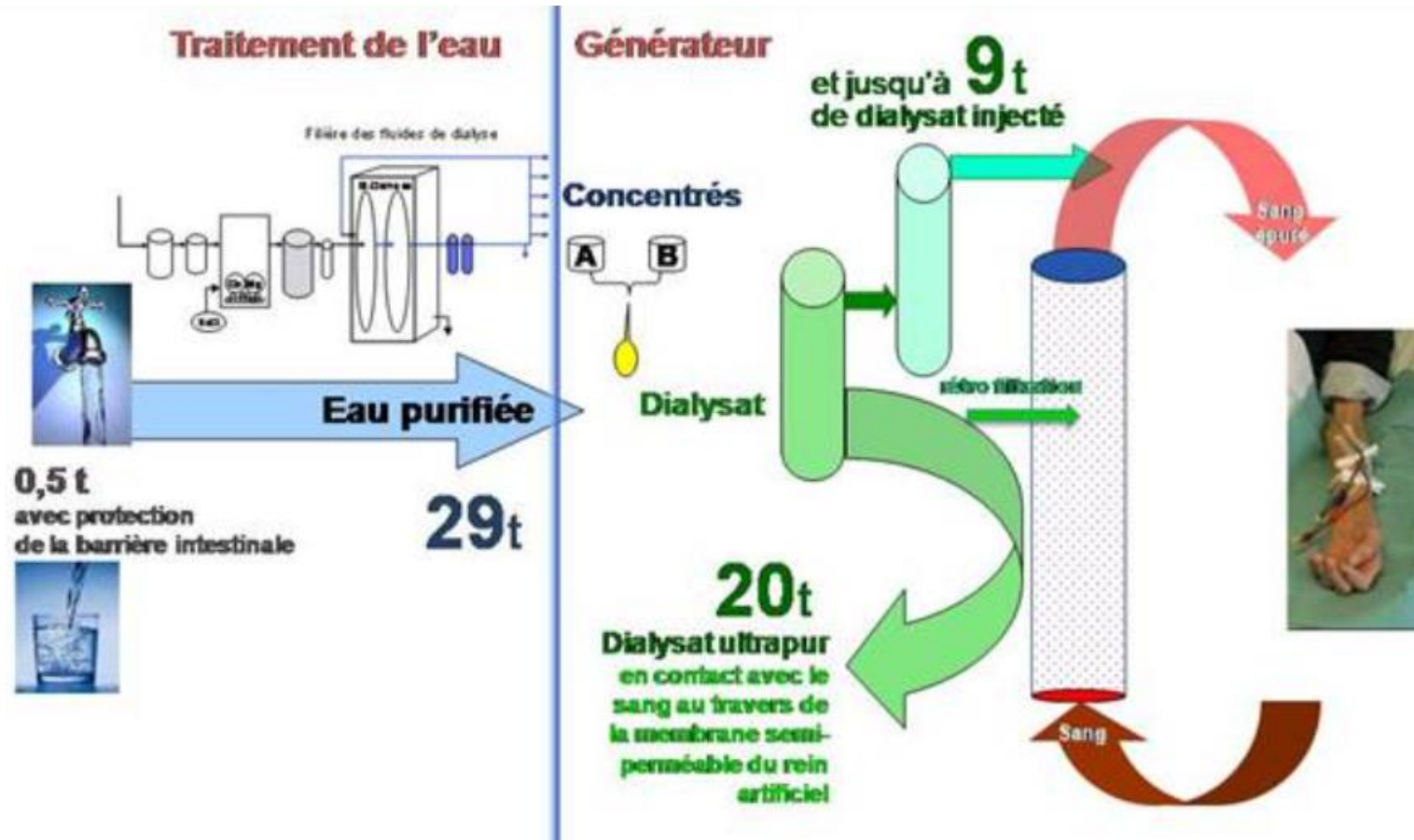
Risques

Le dialysat est en contact avec le sang à travers la membrane et est parfois injecté directement dans le sang (par retrofiltration jusqu'à 3L/h, solution de rinçage, solution de substitution ...)



Risque élevé

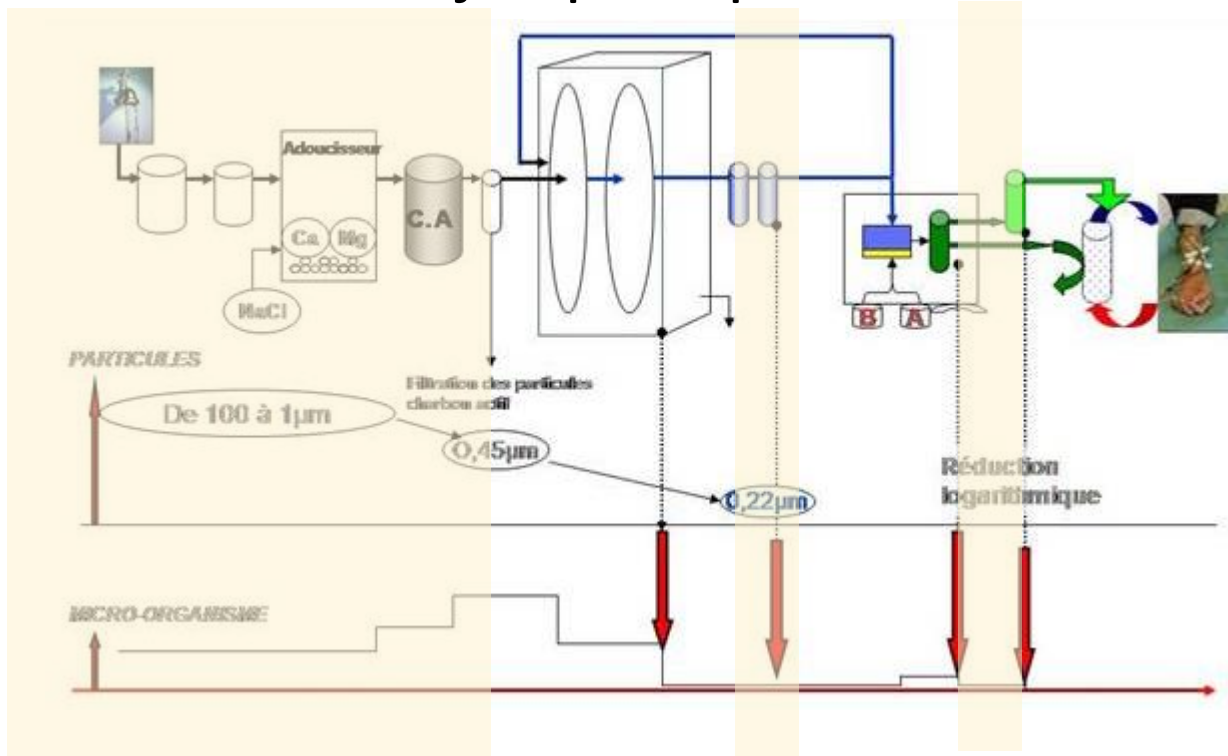
Exposition aux risques : volumes mis en jeu par an et par patient



➔ Nécessité d'un dialysat "ultrapur"

Maîtrise de la microbiologie et des modes de désinfection

Filtrations en cascade jusqu'au patient



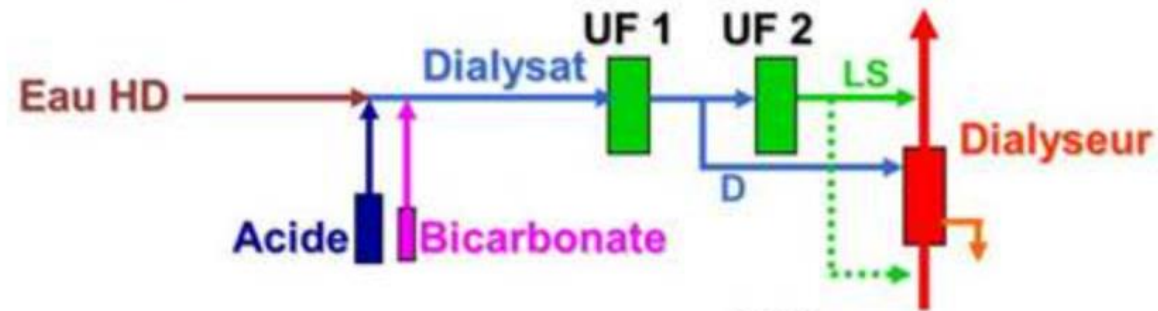
Rétention de particules (fibres, fines de charbon, colloïdes)

Rétention des bactéries

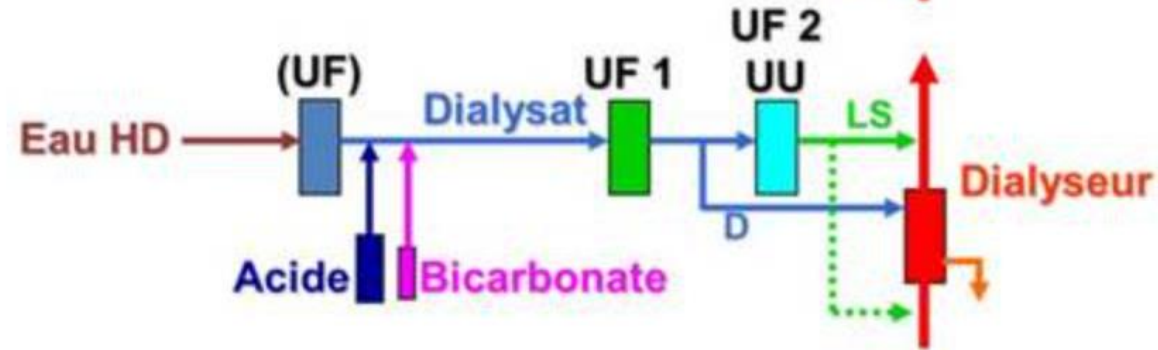
UF Rétention des bactérie et endotoxines (fragment de paroi de bactérie)
Réduction log de 10-6

Conception des générateurs de dialysat

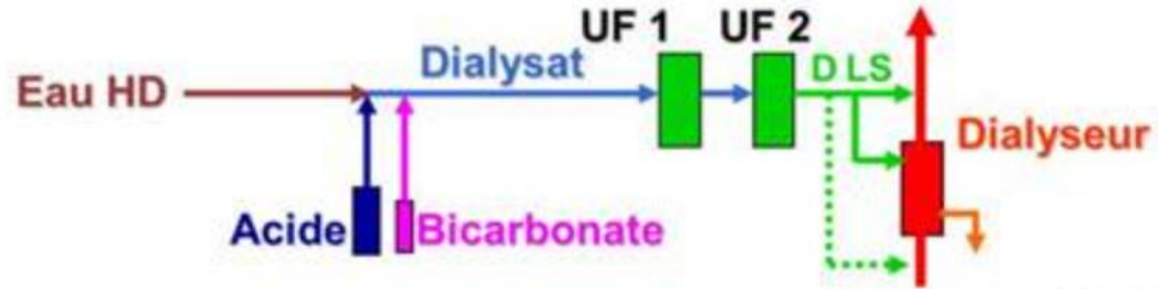
Conception 1



Conception 2



Conception 3



A. Ragon

D : dialysat
LS : liquide de substitution

Sécurité en fonction de l'analyse des risques

- Recommandation Afnor :
 - Ultrafiltration du dialysat pour tous les générateurs
 - Position des professionnels de santé :
 - Dialysat stérile et apyrogène pour tous les modalités de dialyse : en unité et à domicile
- En tenant compte de la rétrofiltration :
- Ultrafiltration au minimum une fois pour le dialysat
 - Deux UF par sécurité pour tous les fluides de dialyse

 Conception 3

Désinfection des circuits

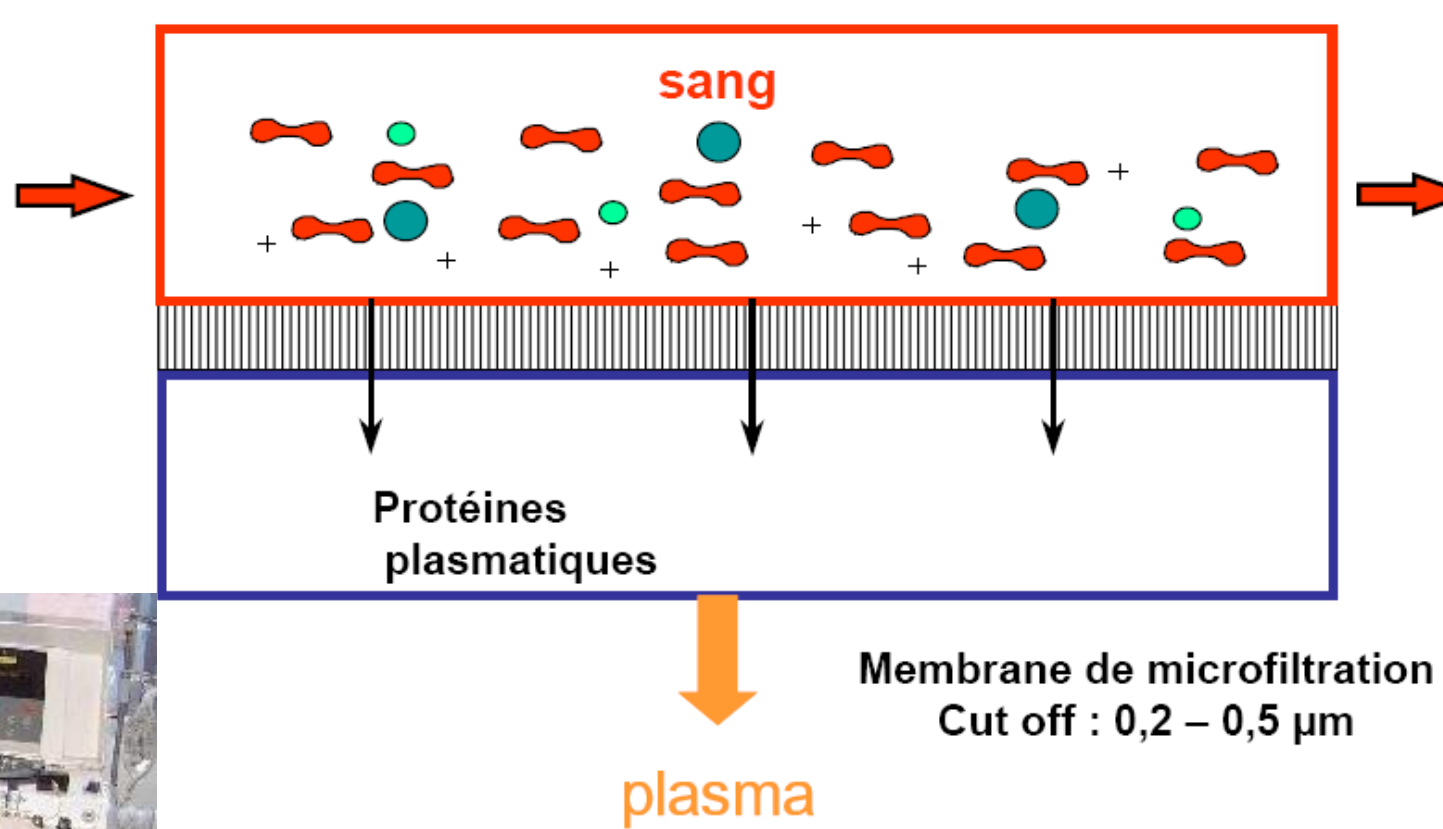
Circuit de bain de dialyse nettoyé et désinfecté à la fin de chaque dialyse.

Désinfection avec des agents chimiques tels que le formol, l'hypochlorite de sodium, l'eau oxygénée, l'acide acétique ou paracétique ou des préparations associant plusieurs de ces agents, ou la chaleur.

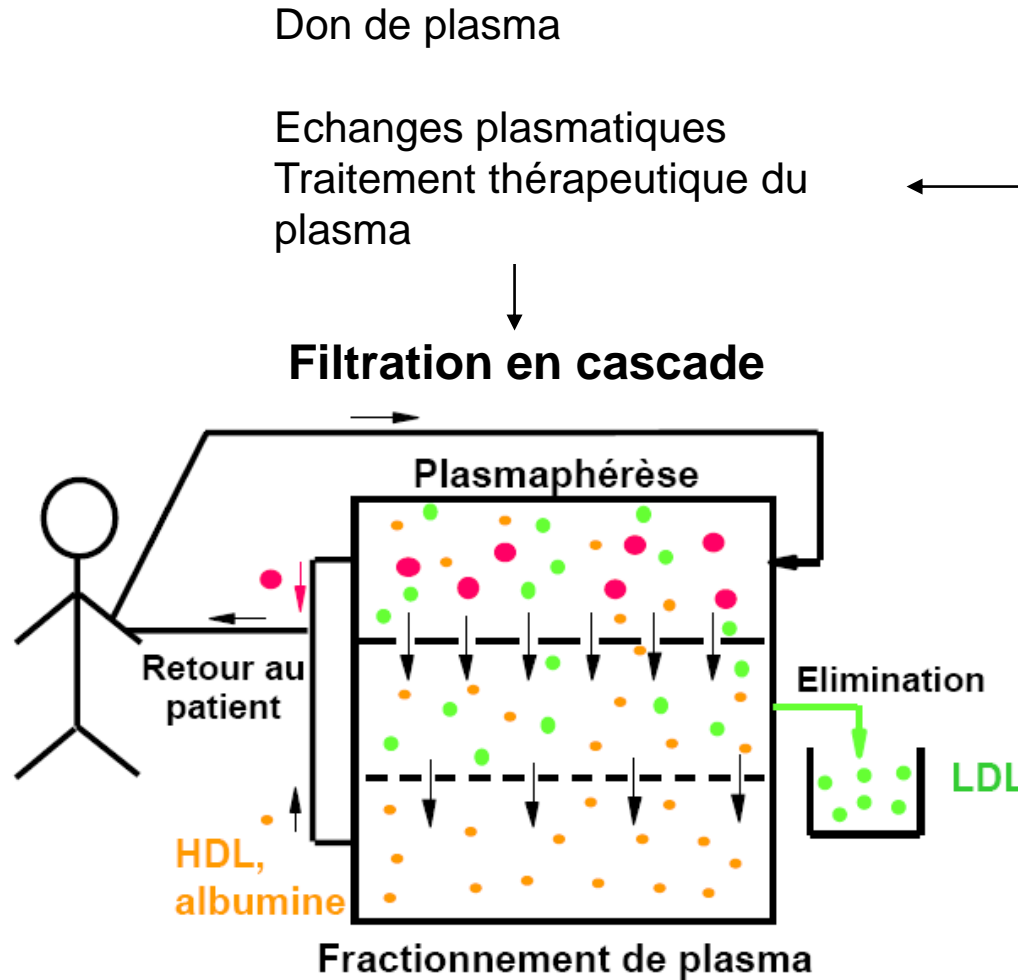
Les agents désinfectants séjournent dans les circuits hydrauliques jusqu'à la dialyse suivante, où ils doivent être éliminés par rinçage.

Rinçage : La présence éventuelle de traces résiduelles d'agents stérilisants dans le dialysat doit être soigneusement recherchée à l'aide de tests appropriés, tels que le test de Hantzsch ou le réactif de Schiff pour le formol, ou l'iodure de potassium pour l'hypochlorite et l'acide acétique.

Plasmaphérèse



Traitement thérapeutique du sang

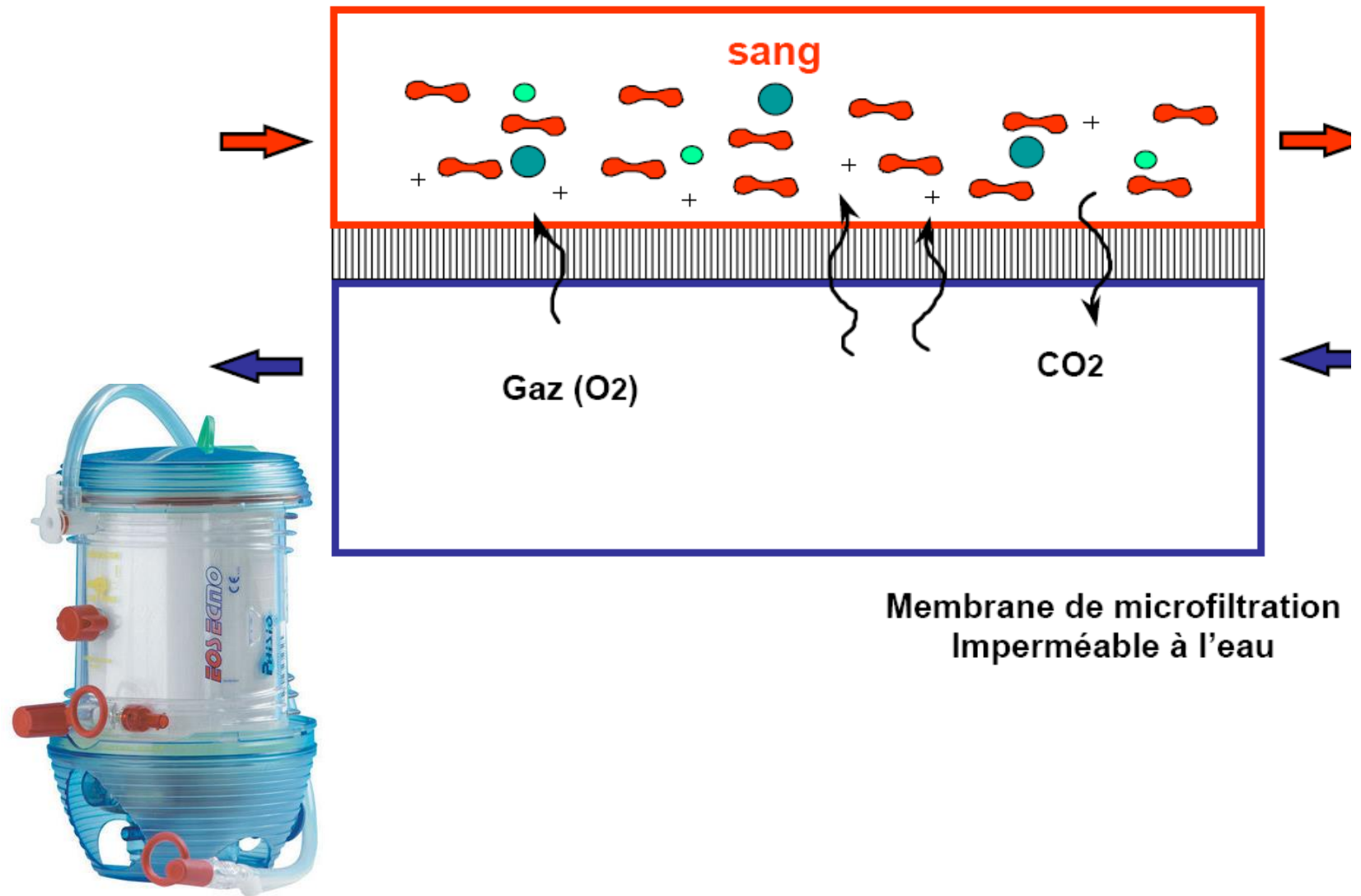


- Maladies auto-immunes (ex :
Lupus, Guillain-Barré)
- Hypercholestérolémie familiale

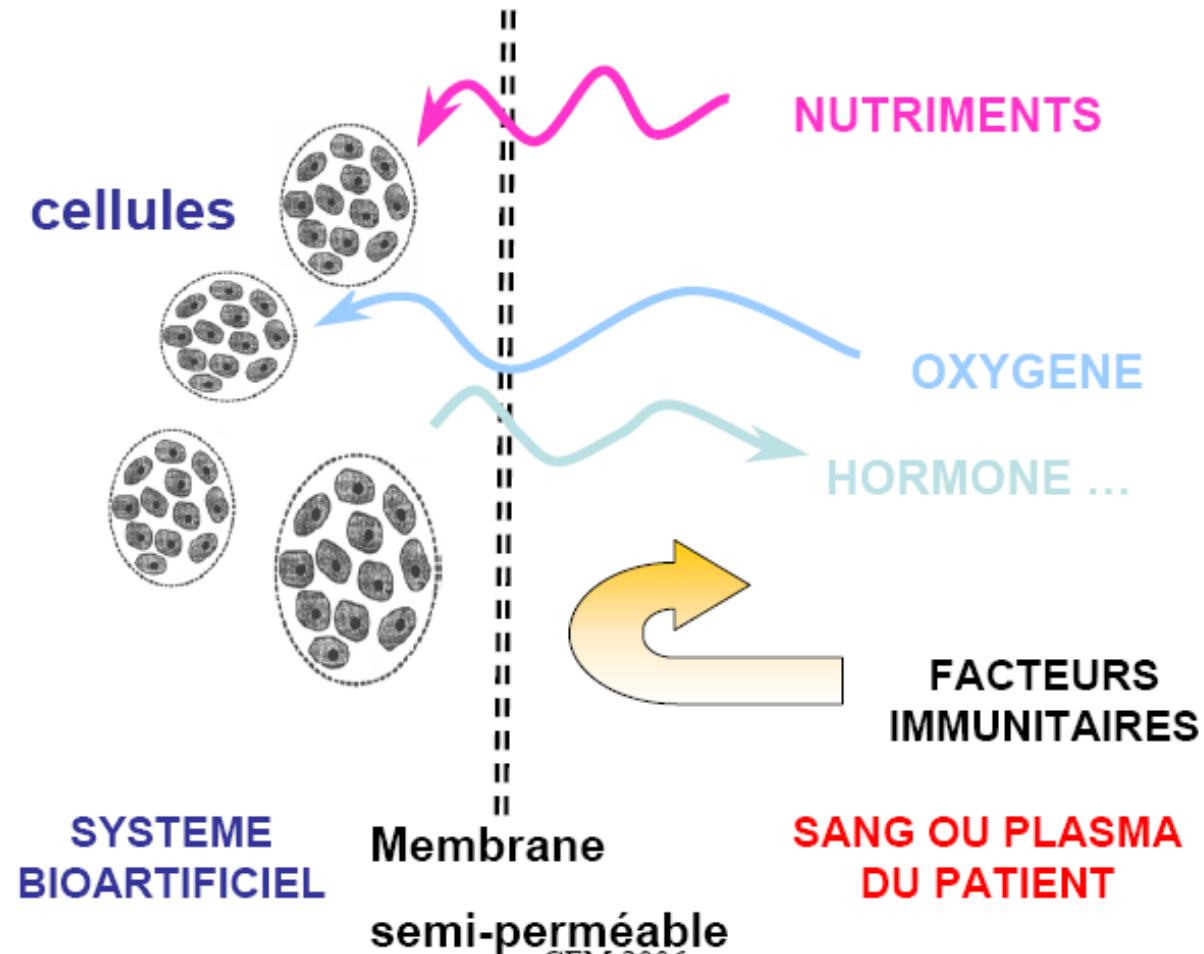
Les problèmes résolus :
La biocompatibilité
Le colmatage

“Low-density lipoprotein”
Mauvais cholestérol

Oxygénateur du sang



Vers les organes bio-artificiel



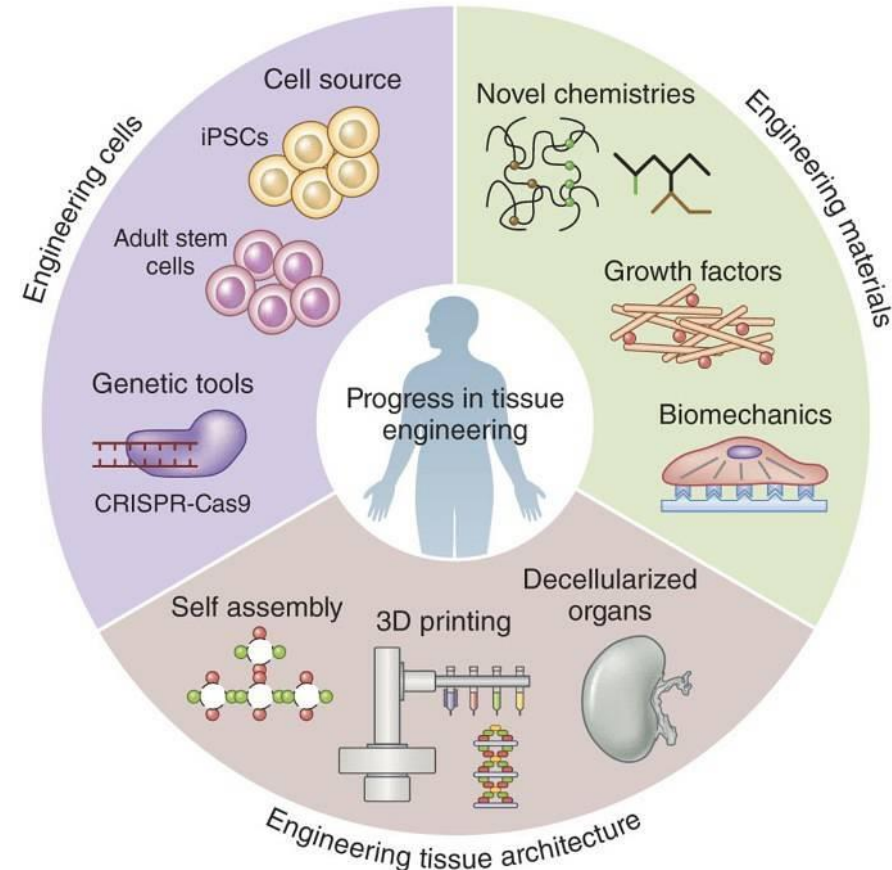
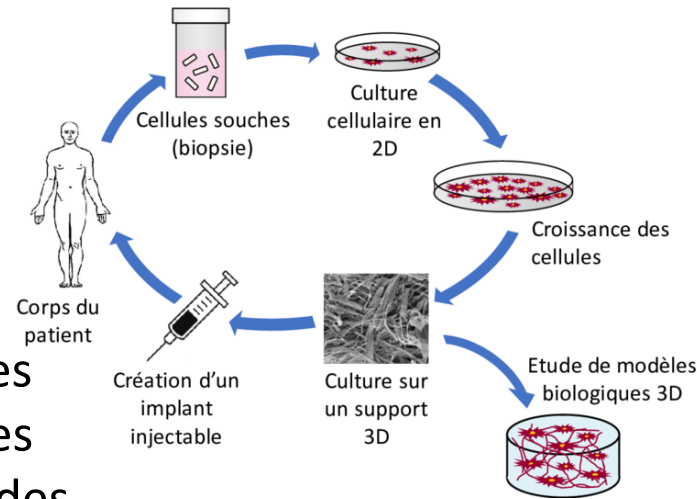
Recherche en cours menée à l'UTC Compiègne (eq. C. Legallais)

Tissue engineering

L'ingénierie tissulaire (tissue engineering) : ensemble des techniques visant à développer des substituts biologiques pouvant restaurer, maintenir ou améliorer les fonctions des tissus (ex : os, cartilage, vaisseaux sanguins, vessie, peau, muscle, etc.)

Basée sur la construction ou l'utilisation d'un « échafaudage » (scaffold) qui sert de support à la croissance de nouveaux tissus viables (lien avec les membranes).

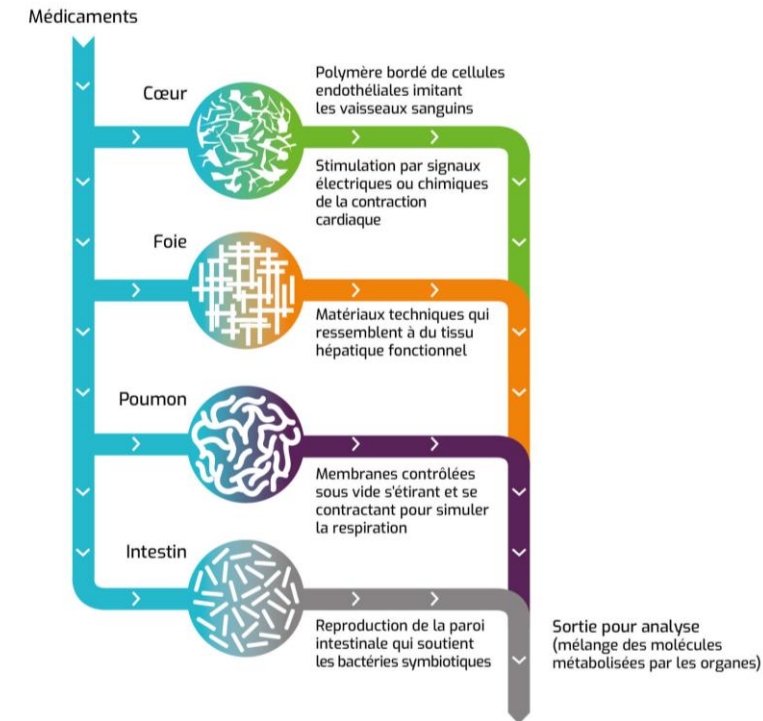
Nécessite de bien contrôler à la fois la culture de cellules (souvent souches), leur différenciation, la présence de molécules bioactives, les propriétés de matériaux (transferts) et l'architecture des tissus.



Microfluidique : des lab on chip au Organ on chip

Les techniques microfluidiques permettent de manipuler des fluides à l'échelle micrométrique.

- Le laboratoire sur puce (lab on chip) peut, à partir d'une goutte de sang, diagnostiquer une crise cardiaque. Diagnostic est délivré **rapidement** en quinze minutes, alors que les systèmes traditionnels nécessitaient plus d'une dizaine d'heures.
- Les puces de diagnostic de pathogènes utilisent un échantillon corporel, permettant de déterminer la présence d'un virus, bactérie ou micro-organisme en quelques minutes, et à **très bas coût**.
- Le test sanguin équipé d'une puce électronique permet désormais de détecter **simultanément** en vingt minutes le virus du sida, la syphilis et une dizaine d'autres maladies infectieuses (hépatites B et C, herpès.).
- Les micropompes permettent d'injecter un produit dans le corps humain. La pompe d'injection d'insuline dans le foie, pour le traitement du diabète, est plus efficace et confortable pour le malade.



Source schéma : ESPCI ParisTech "Microfluidique : tout savoir sur ces labos qui tiennent dans une goutte", avril 2018.

LA BIOFAB 4500, UNE IMPRIMANTE 3D CAPABLE D'IMPRIMER DES ORGANES HUMAINS



Source schéma : courtesy of <http://www.espci-paristech.com/bioma147047-the-first-3d-printed-human-stem-cells> - BioFAB 4500

<https://www.institut-pgg.fr/> pour la science

<https://www.leem.org/la-microfluidique> pour la science fiction !

Références

- Techniques de l'ingénieur sur les bioprocédés <https://doi.org/10.51257/a-v1-bio10>
- Agence nationale sécurité du médicament et des produits de santé ([dispositifs médicaux](#))
- Diplôme Universitaire des Techniques d'Epuration Extra-Rénale <https://duter.unistra.fr/17>
 - **Principes physico-chimiques de l'hémodialyse** <https://duter.unistra.fr/17>
 - **Traitement de suppléance de l'insuffisance rénale terminale – Dialyse** <https://duter.unistra.fr/15>
 - **Le matériel d'hémodialyse** <https://duter.unistra.fr/94>
 - **Mesure et estimation de la filtration glomérulaire** <https://duter.unistra.fr/91>
- Manuel de Néphrologie <http://cuen.fr/manuel/>
- Association des techniques de dialyse <https://dialyse.asso.fr/n43-juin-2011/>