

Zeitschrift: Mémoires de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles
Herausgeber: Société Vaudoise des Sciences Naturelles
Band: 18 (1987-1991)
Heft: 3

Artikel: Les modèles mathématiques en hémodialyse : un retour aux hypothèses
Autor: Gabriel, Jean-Pierre / Fellay, Gilbert
Kapitel: Principes de la dialyse
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-259828>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 27.12.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

PRINCIPES DE LA DIALYSE

Comme approche initiale, il est intéressant de rappeler l'expérience de GRAHAM (1805-1869). Ce chercheur étudiait la diffusibilité de différentes substances. Dans une éprouvette, il superposait une solution aqueuse du corps considéré et de l'eau. Des bases, des acides minéraux, des sels et du sucre diffusaient rapidement dans le solvant. D'autres, comme la gélatine, la gomme arabique et l'albumine, n'y pénétraient que très lentement et se présentaient comme une espèce de colle (d'où colloïdes). Ce fait est à l'origine d'une classification basée sur la vitesse de diffusion. Remarquons encore que la séparation était plus nette en interposant une membrane entre la solution et le solvant.

Graham définit ce procédé comme «une méthode de séparation par diffusion à travers une membrane» et l'appela «dialyse».

Les membranes utilisées en dialyse sont généralement poreuses. Les particules qui les traversent diffusent dans la solution; les grosses molécules (protéines) sont freinées ou arrêtées, alors que les petites molécules (urée, créatinine...) et les ions (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^- ...) passent facilement. Cet effet tamis joue un rôle très important dans le modèle conçu par le clinicien. Pour expliquer la perméabilité sélective, il faut également faire appel à d'autres phénomènes, tels que la charge électrique, les propriétés de solubilité, etc.

La facilité de passage qu'offre une membrane à une substance en solution ou «coefficient de dialyse» est définie de façon empirique dans les conditions mêmes d'utilisation.

Diffusion et ultrafiltration

Lorsque deux solutions différentes sont placées de part et d'autre d'une membrane perméable, chaque soluté passe, par *diffusion*, de la solution où sa concentration est élevée vers celle où elle est basse. La vitesse de passage dépend du gradient de concentration et de la perméabilité de la membrane.

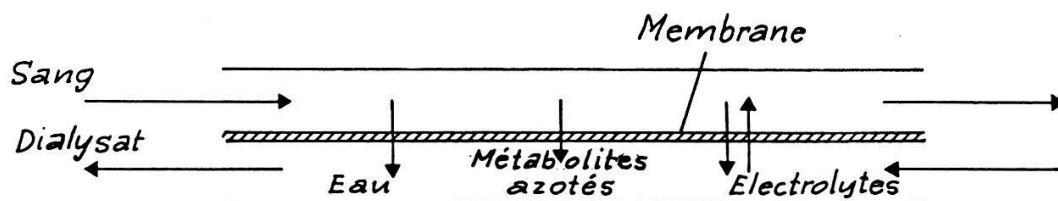


Figure 1.- Schéma d'un dialyseur.

Le maximum du transfert correspond donc au maximum du gradient de concentration qu'il faudra conserver afin de maintenir l'efficacité du procédé d'extraction. Pour ce, dans un système où les deux solutions sont en mou-

vement et qui correspond au principe utilisé en hémodialyse (fig. 1), le gradient est maintenu élevé par renouvellement des surfaces liquidiennes qui touchent la membrane. La perméabilité dépend bien sûr de la nature de cette membrane (cuprophane, acétate de cellulose, acrylonitrile...) et, pour une membrane donnée, de la nature du soluté et notamment de son poids moléculaire.

Nous avons parlé de diffusion des solutés. Le transfert de masse de la solution (solvant+solutés) peut également s'effectuer à travers la membrane sous l'effet d'un gradient de pression hydraulique ou osmotique. On parle alors de transfert par *ultrafiltration* (ou convection).

Une membrane semi-perméable sépare le sang et le dialysat qui circulent à contre-courant. Le gradient de pression hydraulique permet une soustraction d'eau et de solutés. Le gradient osmotique permet, en plus, une extraction des métabolites azotés et des électrolytes (effet dominant).

Le problème qui sera discuté concerne surtout les transports d'eau et d'urée. Le volume d'eau extrait par le dialyseur par unité de temps (fig. 2) est donné par $D_{se} - D_{ss} = D_{ds} - D_{de}$, et la quantité correspondante d'urée extraite par $D_{se}C_{se} - D_{ss}C_{ss} = D_{ds}C_{ds}$, où D = débit, C = concentration, s = sang, se = sang qui entre, ss = sang qui sort, d = dialysat, de = dialysat qui entre, ds = dialysat qui sort.

Clairance d'un dialyseur

Il est d'usage de mesurer la performance d'un dialyseur à l'aide de la notion de clairance (clearance) définie par (fig. 2)

$$K = \frac{D_{se}C_{se} - D_{ss}C_{ss}}{C_{se}} = \frac{D_{ds}C_{ds}}{C_{se}}.$$

Les modes d'extraction utilisés par les dialyseurs rendent cette grandeur indépendante (en principe) de la concentration C_{se} à l'entrée de la machine. La clairance est en fait un débit: il s'agit du volume virtuel de sang (plasma) complètement épuré par unité de temps. La même notion vaut pour le rein naturel (on utilisera bien sûr la seconde forme pour K).

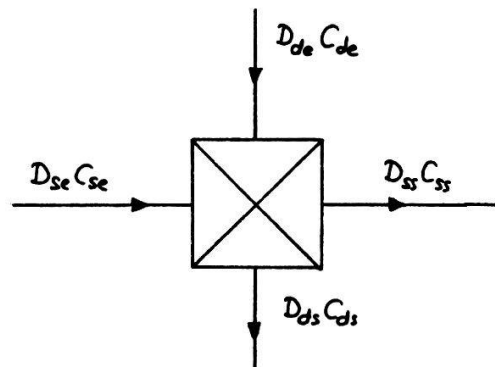


Figure 2.— Débits et concentration en solutés à l'entrée et à la sortie du dialyseur.

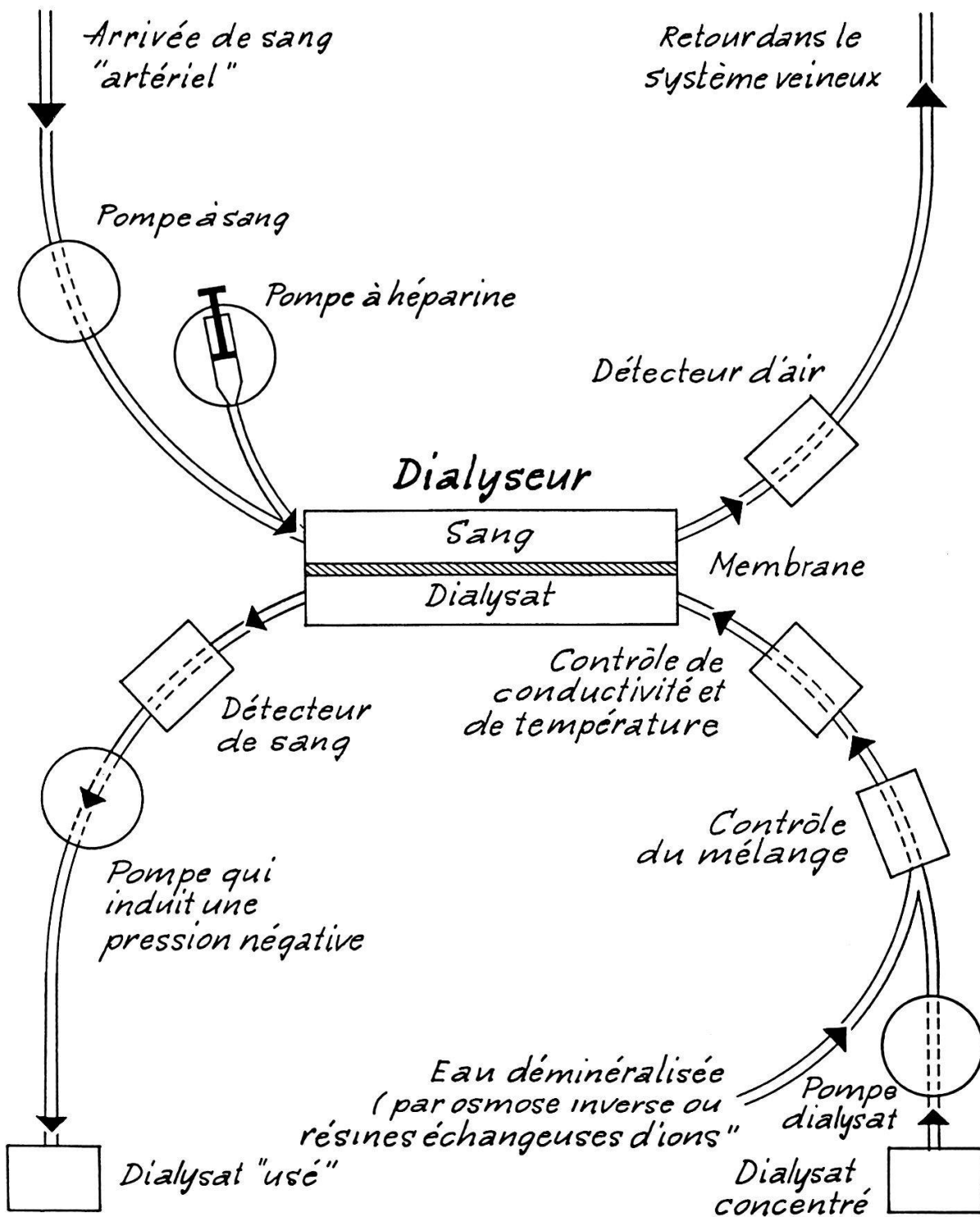


Figure 3.- Hémodialyse. Eléments principaux de l'ensemble du système.

Hémodialyse et dialyse péritonéale

La dialyse, au sens clinique, combine diffusion et ultrafiltration. Elle permet ainsi de modifier la composition et le volume des liquides corporels.

Un choix est offert aux insuffisants rénaux: l'hémodialyse et la dialyse péritonéale. Dans *l'hémodialyse*, le sang et un dialysat de composition proche du plasma traversent le dialyseur de part et d'autre de la membrane (fig. 3). Un *accès au système vasculaire* est indispensable. Dans une situation d'urgence, on ponctionne une veine de gros calibre (veine jugulaire interne, sous-clavière ou fémorale) qui permet un débit suffisant (environ 300 ml/minute), alors que pour un traitement chronique une fistule artério-veineuse confectionnée chirurgicalement sur l'avant-bras, permet le prélèvement de sang dans la partie veineuse dilatée et sa réinjection en aval. L'introduction du sang dans les tubulures et dans le filtre déclenche une réaction en cascade complexe –la coagulation– qui aboutit à la formation du caillot. Un anticoagulant est donc nécessaire (héparine).

Dans la *dialyse péritonéale* (fig. 4), les échanges en eau et en solutés s'effectuent entre le dialysat, introduit artificiellement dans la cavité péritonéale, et les vaisseaux sanguins. Le péritoine joue le rôle de membrane naturelle. Le dialysat est renouvelé 4 à 5 fois par jour.

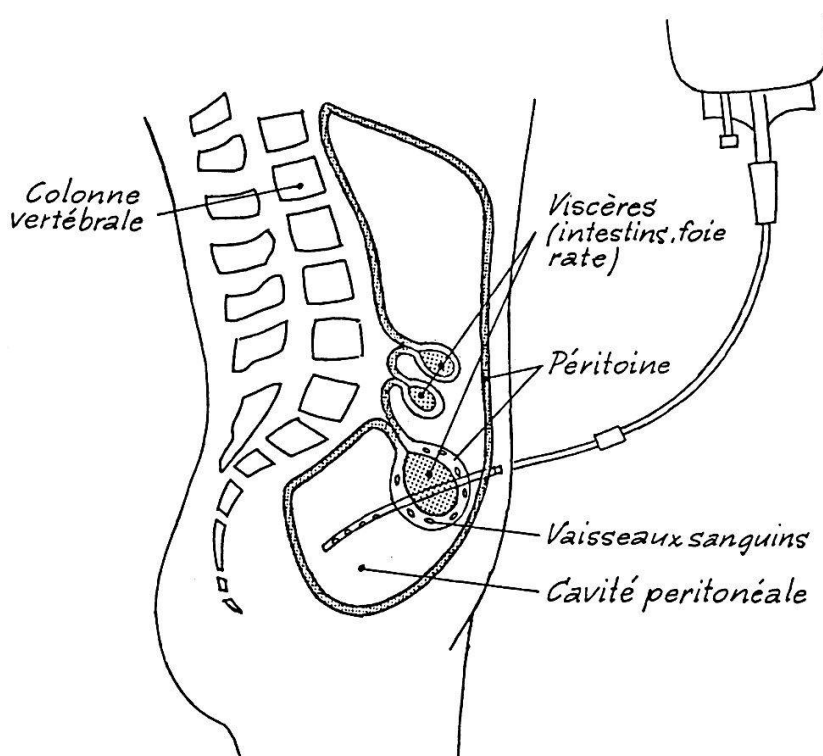


Figure 4.— Schéma d'une coupe sagittale de l'abdomen permettant de situer le niveau des échanges lors d'un traitement par dialyse péritonéale.

Remarques sur la composition du dialysat (ou bain de dialyse)

Si la composition du plasma est relativement fixe, celle du dialysat préparé pour hémodialyse est modifiable et permet d'orienter le transfert de chaque soluté (tableau 1). Ainsi, dans le bain de dialyse, une concentration nulle en urée et en créatinine favorise leur extraction alors qu'une concentration

en calcium plus élevée que celle du plasma engendre un flux diffusif inverse. Quant au sodium, élément charnière dans les variations de volume et d'osmolalité des différents compartiments de l'organisme (plasmatic, interstitiel, cellulaire), sa concentration est à adapter à chaque malade en tenant compte de son contexte pathologique. Cependant la concentration adéquate reste un problème clinique loin d'être résolu, pour lequel l'élaboration d'un modèle mathématique, si délicate qu'elle soit, paraît indispensable. En ce qui concerne le potassium, si l'élimination par voie rénale est nulle, une soustraction artificielle est nécessaire afin d'éviter les risques mortels d'une hyperkaliémie. Par contre, en cas de diurèse et kaliurie conservées, une adaptation du gradient potassique transmembranaire permet d'éviter l'hypokaliémie, source de troubles graves du rythme cardiaque. Enfin la correction de l'acidose demande un apport de bicarbonate; mais celui-ci, mis en présence de calcium forme un précipité. Cette difficulté a d'abord été contournée, au prix d'autres ennuis, en utilisant du lactate ou de l'acétate qui, après métabolisation hépatique, donnent du bicarbonate. Actuellement, de nombreux appareils permettent, à partir de 2 dialysats concentrés, l'un contenant du calcium et l'autre du bicarbonate, d'éviter la précipitation de sel en effectuant le mélange en cours de dilution.

	Plasma	Dialysat
Sodium	135-145	132-150
Potassium	3,7-5,0	0-4
Chlore	90-108	97-110
Calcium total*	2,2-2,8	1,3-1,6
Phosphore minéral	0,8-1,6	0-0
Magnésium*	0,8-1,0	0,35-0,4
Bicarbonate	23-27	27-31,4
Glucose	3,9-6,1	0-10

Tableau 1.— Composition du plasma sanguin (selon normes données par le laboratoire) et du dialysat utilisé pour l'hémodialyse à l'Hôpital cantonal de Fribourg. La concentration des solutés est exprimée en mmol/l.

* Seule la fraction diffusible intervient dans le gradient transmembranaire effectif.

Application clinique

Si les expériences sur la diffusion conduisirent Graham à définir la *dialyse* dans la seconde partie du XIX^e, ce n'est qu'un demi-siècle plus tard que ABEL *et al.* (1913-1914) appliquent, chez l'animal, le principe à l'extraction de solutés sanguins. Leur premier «rein artificiel» est étrangement proche des filtres capillaires actuels. Malgré d'intenses recherches de part et d'autre de l'Atlantique, deux obstacles majeurs freinent l'utilisation du procédé en clinique humaine: un problème de membrane et un problème de coagulation dès que le sang entre dans le système extra-corporel.

Les premières tentatives d'applications chez l'homme datent des années 20. HAAS (1923) figure parmi les pionniers. Les difficultés sont nombreuses: les infections sans antibiotiques, les thromboses sans anticoagulants, les membranes sans cellophane. Ces problèmes sont partiellement maîtrisés dans les années 30; l'obstacle peut-être le plus difficile reste alors celui de l'accès répété au courant vasculaire. C'est pourquoi, en 1946, KOLFF écrit en substance que le rein artificiel est indiqué dans l'insuffisance rénale aiguë temporaire, non dans l'insuffisance rénale chronique irréversible (pourtant la cible initiale de l'auteur). Mais la recherche continue et apporte ses fruits par la voie inévitable des échanges interdisciplinaires. La collaboration entre Domingo et Kolff en est une belle illustration: le constructeur du photomètre à flamme offre au médecin une analyse correcte du sodium et du potassium.

C'est en 1945 que l'on trouve le premier survivant à un épisode d'insuffisance rénale aiguë traitée par dialyse (KOLFF 1946). Bientôt différents types de dialyseurs sont inventés. ALWALL *et al.* (1949) apportent une réponse nouvelle à la question de l'accès vasculaire: une canule entre artère et veine. Parmi les nombreuses techniques proposées, celle de Scribner et coll. verra son application très étendue. Elle permettra, en 1960, le succès du premier traitement par dialyse chronique (HEGSTROM *et al.* 1961).

Les progrès technologiques adaptés aux connaissances de la physiopathologie favorisent l'expansion de la méthode. En 1965, dans quelque 40 centres européens, plus de 150 malades sont en traitement chronique (ALBERTS et DRUKKER 1965). Un grave problème éthique se pose alors: les malades en insuffisance rénale terminale sont nombreux, et l'on ne peut en traiter que quelques-uns. La multiplication des centres spécialisés, l'hémodialyse à domicile et les recherches en matière de transplantation sont les réponses qu'on y apporte.

Pour le malade traité, le risque de la coagulation et d'infection lié au shunt externe menace toujours dangereusement l'accès vasculaire. En 1966, BRESCIA, CIMINO *et al.* proposent un nouvel abord: la confection chirurgicale d'une fistule artério-veineuse interne. Un pas décisif est franchi. Dans la décennie suivante, le traitement dialytique devient courant dans la plupart des pays industrialisés. A titre d'indication, à l'Hôpital cantonal de Fribourg la première hémodialyse a été effectuée en janvier 1974, et en 1987 plus de 40 malades bénéficient d'un traitement chronique, soit de façon «définitive», soit dans l'attente d'une transplantation. Pour l'année, le nombre total de séances (aiguës et chroniques) dépasse 4000. Le contexte socio-économique permet de traiter chaque fois qu'il y a indication. Si celle-ci est claire dans l'insuffisance aiguë transitoire, elle l'est beaucoup moins dans l'insuffisance rénale chronique de certains malades âgés.

Evaluation du traitement

Jusque vers le milieu des années 60, la recherche touchant l'insuffisance rénale terminale visait la survie du malade. Celle-ci atteinte il fallait en améliorer les conditions. Dès lors s'est posé le problème complexe de l'évaluation du traitement. En fait, le clinicien conduit son traitement surtout selon sa propre *expérience clinique*. Différentes méthodes d'évaluation ont été proposées (BOBB *et al.* 1971, 1975; GINN *et al.* 1978; LINDHOLM *et al.* 1969) et notamment des modèles mathématiques sensés permettre une meilleure thérapeutique.

Premières approches par modélisation

Dans les années 70, les travaux de GOTCH et SARGENT (1975, 1978, 1980) et de SARGENT et LOWRIE (1982) faisant appel à un modèle mathématique tentent de déterminer, chez l'hémodialysé, le volume de distribution de l'urée (V) (assimilé à l'eau totale du corps), son taux de production (G) et partant, le catabolisme protidique (PCR = protein catabolic rate). Ces paramètres intéressent directement la surveillance et le traitement des malades. On retrouvera ce modèle sous le nom de cinétique de l'urée (cu).

Dans le travail qui suit, nous utiliserons les notations suivantes:

t : temps ($t \geq 0$),

0: début de la dialyse,

t_d : début de la phase interdialytique,

t_θ : début de la dialyse suivante.

Ainsi t_d est la durée de la dialyse et $t_\theta - t_d$ celle de la phase interdialytique.

$C(t)$: concentration de l'urée à l'époque t , $C_0 = C(0)$, $C_d = C(t_d)$, $C_\theta = C(t_\theta)$,

$V(t)$: volume de distribution de l'urée à l'époque t , $V_0 = V(0)$,

$\alpha(t) = V(t) - V(0)$: variation du volume à l'époque t ,

$\Delta_d V = V(t_d) - V(0)$: variation du volume durant la dialyse,

$\Delta_\theta V = V(t_\theta) - V(t_d)$: variation du volume durant la phase interdialytique,

Q_d : quantité d'urée présente dans le dialysat total à la fin de la dialyse,

q_d : quantité d'urée éliminée par le rein naturel durant la dialyse,

q_θ : quantité d'urée éliminée par le rein naturel durant la phase interdialytique,

K_D : clairance du rein artificiel,

K_R : clairance du rein naturel,

$K_d(t)$: clairance totale du système sur $[0, t_d)$,

$K_\theta(t)$: clairance totale du système sur $[t_d, t_\theta)$,

$\frac{d}{dt}$: dérivée par rapport à t sur $(0, t_d) \cup (t_d, t_\theta)$ et dérivée à droite en 0 et t_d .

Tableau 2.- Notations.

Dans le centre de dialyse de l'Hôpital cantonal de Fribourg, l'utilisation de ce modèle a permis d'obtenir une meilleure thérapeutique; il a par exemple été aisé de suivre les recommandations proposées à la suite de l'étude multicentrique américaine NCDS LOWRIE *et al.* (1980, 1981, 1983, 1984): ainsi pour atteindre une concentration d'urée plasmatique pré-dialytique donnée, (cu) permet plusieurs possibilités d'intervention, notamment sur le temps de dialyse, la clairance et le débit sanguin à travers le filtre.

Dans les années 80, une approche différente a été proposée par MALCHESKY *et al.* (1982) et appelée quantification directe de la dialyse (qdd). Les deux voies proposent de décrire le même phénomène et d'estimer, à partir de (V) et (G) , le taux de catabolisme protidique. Cependant les estimations obtenues suivant (cu) ou (qdd) semblent diverger bien au-delà des erreurs de mesure (AEBISCHER *et al.* 1985), ce qui nous a convaincus de la nécessité d'une étude comparant les deux modèles.

La figure suivante contribuera à la compréhension de la situation. Un traitement par hémodialyse itérative n'a de sens que s'il fait chuter la concentration durant la phase dialytique et si cette concentration remonte dans la phase qui suit.

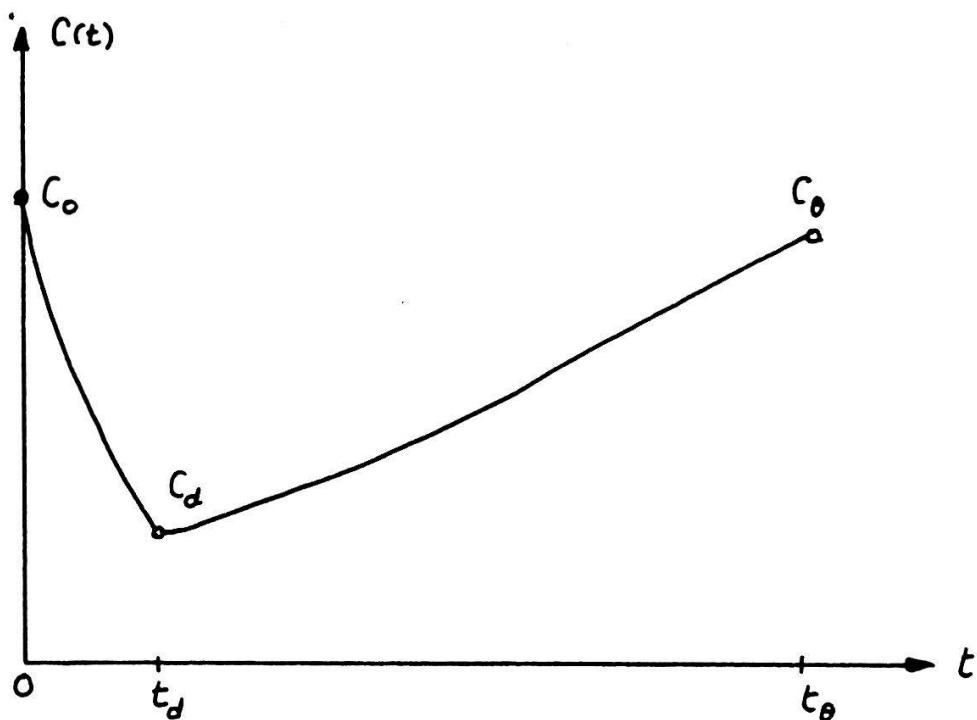


Figure 5.— Evolution de la concentration de l'urée.

PRÉSENTATION DES MODÈLES

Historiquement le travail de SARGENT et GOTCH (1975) a précédé celui de MALCHESKY (1982). Ceci peut paraître étonnant car le modèle de Malch-