

Simulation de la perte d'ultrafiltration osmotique en DPCA dans un modèle de membranes à trois pores et de matrice fibreuse en série. [Am J Physiol Renal Physiol.](#) 2007 Mar;292(3)

Simulations of osmotic ultrafiltration failure in CAPD using a serial three-pore membrane/fiber matrix model.

Résumé : Antoine LANOT (CHU Caen)

Introduction

Cet article traite d'un travail de simulation informatique, dont le but est d'améliorer la compréhension des mécanismes des échanges en dialyse péritonéale (DP). Dans les années 1990, B. Rippe a proposé un modèle de membrane péritonéale composée de 3 pores de tailles différentes, construit sur la base de simulations informatiques, permettant d'expliquer les transports d'eau et de solutés au cours des échanges de dialyse péritonéale (DP). Ce modèle des 3 pores, largement utilisé actuellement, ne tient pas compte du tissu interstitiel, et ne permet pas d'expliquer le phénomène de perte d'ultrafiltration (UF) observé chez au moins 30% des patients après 5 ans de DP.

Une résistance en série modélisant l'interstitium et son éventuelle fibrose est ici ajoutée au modèle des trois pores, afin d'expliquer le phénomène de perte d'UF sur un modèle mathématique de membrane péritonéale.

Méthodes

Selon le modèle originel, la membrane péritonéale est constituée de 3 types de pores : les petits pores de rayon 43-45 Å, qui comptent pour 90% de la conductance hydraulique (L_pS) et 99% du transport des petites molécules. Les grands pores, de rayon 250 Å comptent pour 7 à 8% de la conductance hydraulique et autorisent le passage des macromolécules. Les ultra-petits pores sont trans-cellulaires et correspondent anatomiquement aux canaux aquaporines 1. Ils ne sont perméables qu'à l'eau libre, et comptent pour 2% de la conductance hydraulique.

Le modèle informatique de membrane péritonéale est étoffé d'une résistance en série supplémentaire aux 3 pores, qui représente l'interstitium par un réseau de fibres dont le rayon est équivalent à celui du protéoglycane (6 Å), et dont la densité peut varier, simulant alors la présence d'une fibrose interstitielle. Différents paramètres des échanges en DP : tamisage du sodium, volume drainé, volume et débit d'UF, sont calculés en faisant varier les paramètres du modèle, afin de simuler notamment la fibrose du péritoine.

Résultats

Dans ce modèle constitué de 2 barrières en série (membrane capillaire aux 3 pores puis interstitium), 80% de la résistance à la diffusion des petites molécules est due à la membrane capillaire, et 20% à l'interstitium. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent de la conductance hydraulique provient de la membrane capillaire et 0,9% de l'interstitium.

Les altérations du péritoine observées en cas de perte d'UF avec fibrose interstitielle sont modélisées par une augmentation de la densité de la matrice fibreuse de 0,5 à 3%, et du rayon des fibres de 6 à 7,5 Å, et par une augmentation de 40% de la surface vasculaire pour simuler la vasculopathie et la prolifération vasculaire. Dans ces conditions, le coefficient de transfert de masse (MTAC) du glucose augmente de 9,3 à 11,5 ml/min alors que la conductance hydraulique reste constante. En outre, le tamisage du sodium diminue quand le MTAC augmente, alors que le nombre de canaux aquaporines n'est pas modifié.

Discussion

La perte d'ultrafiltration (UF) est un obstacle fréquent à la pérennité de la PD dans le temps. Anatomiquement, elle est associée à une fibrose de la zone sous-mésothéliale du péritoine qui devient avasculaire, associée à une vasculopathie et une néo angiogenèse dans les tissus profonds. Du point de vue fonctionnel, la perte d'UF est caractérisée dans la grande majorité des cas par une augmentation de la perméabilité membranaire aux petits solutés (et donc au glucose). Le glucose du dialysat est donc rapidement absorbé, ce qui entraîne une dissipation de la différence de pression osmotique entre sang et dialysat, phénomène moteur de l'UF.

Il n'existait pas jusqu'alors d'explication des corrélations anatomo-fonctionnelles observées dans les cas de perte d'UF. En effet, la néo angiogenèse et la vasculopathie des capillaires péritonéaux qui est observée en cas de perte d'UF offre une augmentation de la surface d'échange et explique l'hyperperméabilité au glucose. Cependant cette augmentation de la surface d'échange devrait selon le modèle des 3 pores entraîner une augmentation de la conductance hydraulique et donc de l'UF, ce qui est contradictoire.

En ajoutant en série aux 3 pores une matrice fibreuse représentant l'interstitium, Rippe parvient à modéliser les modifications anatomiques de la membrane et à expliquer le phénomène de perte d'UF car alors malgré la prolifération vasculaire, la conductance hydraulique est diminuée par la fibrose interstitielle. Ce modèle permet de mieux appréhender le rôle de la fibrose dans la perte de fonction du péritoine, ce que ne permettait pas d'expliquer le modèle des 3 pores simple.

Appendices : équations de modélisation des échanges en DP

Flux d'eau (UF):

$$J_v = L_p S \cdot [\Delta P - \sigma_P \cdot \Delta \Pi - \sum \sigma_S \cdot \Delta \pi \omega_S] - L$$

Flux de solutés :

$$J_s = -D \cdot A_o / \Delta x \cdot \Delta C_s + (1 - \sigma_s) \cdot J_v \cdot C_s$$

Avec :

J_v : Flux d'eau

$L_p S$: conductance hydraulique ou coefficient d'UF

ΔP : différence de pression hydrostatique sang/dialysat

σ_P : coefficient de réflexion du soluté P

(macromolécules)

$\Delta \Pi$: différence de pression oncotique sang/dialysat

σ_S : coefficient de réflexion du soluté S (glucose)

$\Delta \pi \omega_S$: différence de pression osmotique sang/dialysat due au soluté S

L : réabsorption lymphatique

$D \cdot A_o / \Delta x = MTAC$: coefficient de transfert de masse (selon la loi de Fick)

ΔC_s : différence de concentration sang/dialysat du soluté S

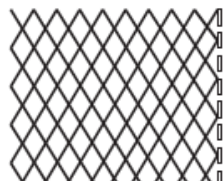
C_s : concentration du soluté S dans le sang.

B Three pore membrane with a fibrotic ("dense") serial fiber matrix

$$\mathcal{E} = 0,96$$

$$r_f = 7.5 \text{ (Å)}$$

$L_p S \sigma_g = 3,02$	$\mu\text{L/min/mmHg}$
$PS_g = 13,46$	mL/min
$\sigma_g = 0,039$	
$L_p S = 0,078$	mL/min/mmHg



$$S = 1.8$$

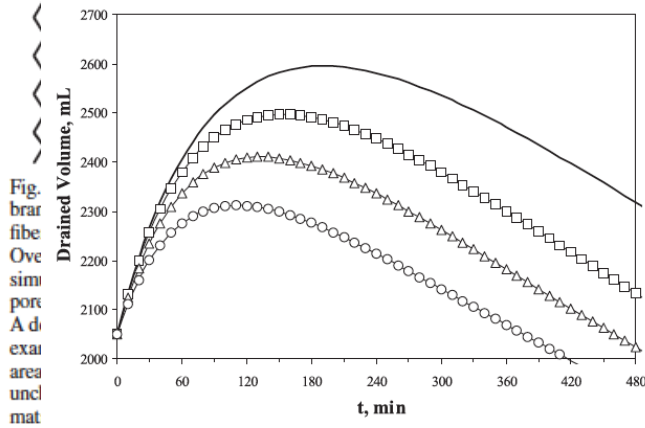


Fig. 3. Computer-simulated drained volume curves obtained for the 4 scenarios shown in Table 4 (solid line) and in Table 5 (squares), (triangles), and (circles), respectively. Manifest UFF at 4 h is evident in the last 2 scenarios. Note that in the scenario tabulated in Table 5, the initial UF rate is nearly unchanged compared with the basic ("normal") situation. In the scenarios described by Table 5 (bottom 2 curves), $L_p S \sigma_g$ is reduced, causing a reduction in the initial UF rate.

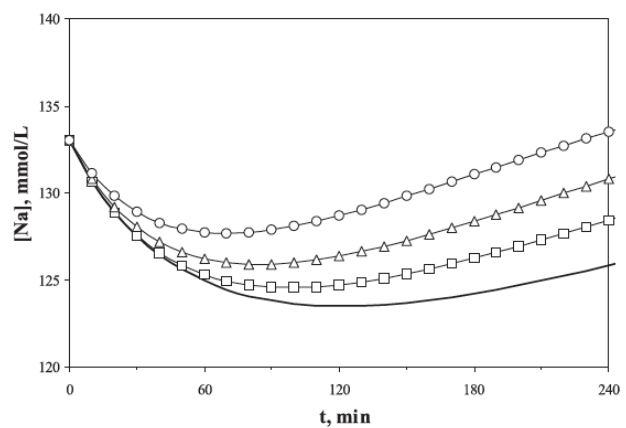


Fig. 4. Sodium sieving curves corresponding to the scenarios depicted in Fig. 3. Note that the sodium sieving is progressively reduced when the vascular surface area and the interstitial fibrosis both progress in parallel, despite that fact that the capillary α_c (reflecting the relative capillary density of aquaporins) is kept unchanged.