

CINETIQUE DU PHOSPHATE LORS DE LA DIALYSE: MODELISATION ET ETUDE PAR SPECTROSCOPIE RMN DU ³¹P

M. Maasrani

Département de Génie Biomédical, Université Islamique du Liban, Beyrouth, Liban
maasrani@cyberia.net.lb

(Received 28 February 2006 - Accepted 30 November 2006)

RESUME

Pour mieux comprendre la cinétique du phosphate lors de la dialyse, un modèle cinétique a été développé qui tient compte des différents phénomènes liés au transfert de phosphate.

La concentration en phosphate plasmatique a été mesurée pendant 8 séances de dialyse pédiatrique. Un modèle cinétique du transfert de phosphate tenant compte des différents secteurs contenant du phosphore a été développé. Ce modèle est basé sur une étude par spectroscopie RMN du ³¹P des globules rouges.

Le rebond postdialytique en phosphate plasmatique peut arriver à 62% une heure après la dialyse et près de sa valeur initiale après 6 heures. Le transfert de phosphate de l'intracellulaire vers l'extracellulaire augmente exponentiellement pendant la phase de dialyse jusqu'à un seuil maximal pour décroître après pendant la phase du rebond jusqu'à un seuil minimal plus élevé que la génération interdialytique. La comparaison des spectres RMN du ³¹P des culots globulaires des patients dialysés avec celui d'un sujet sain montre que les dialysés présentent une accumulation supplémentaire de phosphore sous forme de sucres phosphorylés. Un modèle compartimental basé sur l'épuration négligeable du milieu intracellulaire donne des prédictions acceptables de la cinétique du phosphate.

La cinétique du phosphate ne peut pas être décrite par un modèle diffusif simple à deux compartiments mais doit tenir compte des transferts de l'intra vers l'extracellulaire.

Mots clés : cinétique, dialyse, modélisation, phosphate, spectroscopie RMN

ABSTRACT

For a better comprehension of the phosphate kinetic during dialysis, a kinetic model taking into account the different phenomena involved in the phosphate transfer was developed.

Plasmatic phosphate concentrations were measured during 8 dialysis sessions. A kinetic model for phosphate transfer considering the different pools containing phosphorus was developed. This model is based on a study by ³¹P NMR spectroscopy of red blood cells (RBCs).

The postdialytic rebound for plasmatic phosphate may reach 62% one hour after dialysis and a value similar to its initial value after 6 hours. Intracellular to extracellular phosphate transfer increases exponentially during dialysis until a high threshold and then decreases during rebound until a low threshold higher than the interdialytic generation. The

comparison of ^{31}P NMR spectrum obtained with the dialyzed patients RBCs and those corresponding to a healthy person indicates an accumulation of new forms of phosphorus in the RBCs of dialyzed patients. A compartmental model based on the negligible phosphorus removal from the intracellular space gives acceptable predictions of the phosphate kinetic. The phosphate kinetics can not be described by a simple two pools diffusive model. Its kinetic should take into account the transfers between intra and extracellular spaces.

Keywords: kinetic, dialysis, modeling, phosphate, NMR spectroscopy

INTRODUCTION

L'accumulation du phosphore chez les patients urémiques est l'une des causes principales d'un hyperparathyroïdisme responsable d'un important taux de morbidité et mortalité (Gotch *et al.*, 2003; Gutzwiller *et al.*, 2003). Le contrôle du phosphore épuré par dialyse requiert une modélisation cinétique du phosphate qui est le composant diffusible à travers la membrane cellulaire et la membrane du dialyseur. Les études déjà effectuées sur la cinétique du phosphate (Sugisaki *et al.*, 1983 ; Poggliusch *et al.*, 1989 ; Haas *et al.*, 1991 ; Man *et al.*, 1991) montrent que sa concentration plasmatique diminue rapidement du début d'une séance de dialyse jusqu'à un certain seuil et augmente pendant la phase du rebond pour arriver à une valeur proche de celle du départ. Nous avons montré dans une étude antérieure (Maasrani *et al.*, 1995) que même un modèle cinétique diffusif à deux compartiments (extracellulaire et intracellulaire) pour le transfert de phosphate lors d'une dialyse ne pourrait pas décrire adéquatement la variation de concentration du phosphate plasmatique. La cinétique du phosphate pendant la dialyse n'est pas gouvernée par une diffusion ordinaire avec un coefficient de transfert de masse et une génération constants. Il y a probablement un influx de phosphate dans le compartiment extracellulaire dépendant du temps et résultant d'une production en phosphate par des réactions biochimiques ou par un relargage à partir des os qui constituent un réservoir important de phosphore (Haas *et al.*, 1991; Spalding *et al.*, 2002).

Dans ce travail, le transfert de phosphore entre l'intracellulaire et l'extracellulaire sera étudié à l'aide de spectroscopie de résonance magnétique RMN du phosphore ^{31}P des globules rouges.

MATERIELS ET METHODES

Des mesures de concentration de phosphate plasmatique ont été effectuées pendant huit séances de dialyse pédiatrique (durée = 3 heures). Des échantillons de sang artériel ont été pris à 0, 30, 90, 150 et 180 minutes pendant la dialyse et à 10, 20, 30, 45 et 60 minutes pendant la phase du rebond. Des échantillons supplémentaires ont été parfois ajoutés.

Modèle cinétique

Dans le but d'évaluer le transfert de phosphate pendant la dialyse, on écrit simplement l'équation du bilan de masse pour le compartiment extracellulaire (volume V_E), dans lequel le flux de l'intra vers l'extracellulaire est remplacé par $\dot{m}_p(t)$:

Conservation de masse:

$$\frac{dV_E \cdot C_B}{dt} = \dot{m}_p(t) - (K + K_r) \cdot C_B \quad (1)$$

Conservation de volume :

$$\frac{dV_E}{dt} = -Q_f \quad (2)$$

K_r et K sont les clearances rénale résiduelle et du dialyseur respectivement. C_B est la concentration de phosphate dans le plasma sanguin. Q_f est le débit d'ultrafiltration pendant la dialyse. Le transfert de fluide de l'intra vers l'extracellulaire a été négligé puisque ce transfert est faible (Jaffrin *et al.*, 1996).

Clearance

La clearance du dialyseur a été calculée à partir des concentrations d'une paire d'échantillons de sang collectés simultanément de la ligne artérielle (C_{Ba}) et veineuse (C_{Bv}) du circuit:

$$K = \frac{Q_B \cdot C_{Ba} - (Q_B - Q_f) \cdot C_{Bv}}{C_{Ba}} \quad (3)$$

où C_{Ba} , C_{Bv} sont les concentrations artérielle et veineuse respectivement; Q_B est le débit sanguin.

Génération interdialytique

Si le patient est dans un état stable, on peut supposer que la masse de toxine générée entre deux séances de dialyse consécutives est égale à la masse collectée dans le dialysat $V_D \cdot C_D$ après une séance de dialyse. Ainsi, la génération interdialytique G_i peut être donnée par:

$$G_i = \frac{V_D \cdot C_D}{T_{inter}} \quad (4)$$

où T_{inter} est la période interdialytique, V_D est le volume du dialysat et C_D est la concentration dans le dialysat.

Volumes intracellulaire et extracellulaire

Face à la difficulté des méthodes expérimentales valables pour la détermination du partage du volume d'eau total dans les compartiments intracellulaire et extracellulaire, nous avons supposé, suivant les données de Finberg *et al.* (1993) (d'après les données de Friis-Hansen (1961), que le volume extracellulaire initial V_{E0} était le tiers de l'eau totale corporelle:

$$V_{E0} = \frac{V_0}{3} \quad V_{I0} = \frac{2 \cdot V_0}{3} \quad (5)$$

où V_0 est le volume d'eau totale corporelle initial et V_{I0} est le volume intracellulaire initial.

V_0 est estimé à partir du ramassage du dialysat total et du bilan de masse de la cinétique de l'urée (Maasrani *et al.*, 1995).

Transfert de l'intra vers l'extracellulaire

Pendant que $V_E(t)$ est toujours déterminé par l'équation (2), le flux $\dot{m}_p(t)$ pourra être calculé par l'intégration de l'équation (1) avec la méthode de Runge-Kutta depuis le début de la dialyse où C_{B0} est mesurée, avec \dot{m}_p comme paramètre. La valeur appropriée de \dot{m}_p est trouvée quand la valeur calculée par intégration de C_B devient la plus proche possible du point de la mesure suivante. Afin de mieux connaître ce transfert pendant la phase du rebond, nous avons enregistré pour 2 séances de dialyse pédiatrique la variation de la concentration en phosphate plasmatique pendant 6 heures après la fin de la séance.

Etude du phosphore érythrocytaire par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) du ^{31}P

Ces mesures ont été réalisées avec la collaboration du service de dialyse pédiatrique de l'hôpital Hautepierre à Strasbourg (France). Les globules rouges de trois enfants dialysés ont été étudiés par spectroscopie de résonance magnétique du ^{31}P à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg. Le spectre RMN nous permet d'accéder qualitativement et quantitativement aux différents composants contenant du phosphore. La comparaison de ces données avec la mesure du phosphate plasmatique durant la séance nous informera sur les échanges en phosphore entre les globules rouges et le plasma. Nous admettons l'hypothèse que les comportements du phosphore intracellulaire et du phosphore extracellulaire sont les mêmes que ceux du phosphore érythrocytaire et du phosphore plasmatique respectivement.

Préparation des échantillons

Des échantillons de sang ont été pris dans des tubes contenant de l'héparine à différents moments de 3 séances de dialyse pédiatrique, et un échantillon d'un sujet sain comme contrôle. Une fois l'échantillon recueilli, les globules rouges ont été séparés du plasma par centrifugation et gardés à 4°C jusqu'au moment de l'analyse par RMN. Des essais ont été effectués afin d'estimer l'effet du temps écoulé entre la prise du sang et celle du spectre sur la nature de l'échantillon. Cette dernière ne changeait pas après 6 heures à 4°C, une période suffisante pour la détermination du spectre RMN tout en préservant les mêmes caractéristiques du culot globulaire. D'autres essais ont montré que l'ajout de D_2O n'améliorait pas la qualité du spectre.

Spectroscopie RMN du ^{31}P

Pour les analyses par RMN, 3 ml d'érythrocytes ont été mis dans un tube à RMN de 10 mm. Le spectromètre était opérationnel à 161.98 MHz pour ^{31}P et était équipé pour avoir le spectre par transformée de Fourier. Les mesures ont été effectuées avec un signal de référence (0 ppm) pour celui de l'acide orthophosphorique H_3PO_4 à 67 mmole/l qui a été utilisé comme une référence interne-externe. Pour chaque spectre, nous avons accumulé 1632 scans (90 minutes) pour accéder à une bonne définition. Les surfaces des pics ont été déterminées par une intégration numérique effectuée sur le signal transformé.

RESULTATS ET DISCUSSION

La variation de la concentration en phosphate pendant la dialyse pour un patient est montrée sur la Figure 1. On peut remarquer, comme Man *et al.* (1991) l'ont noté, que la cinétique du phosphate est caractérisée par une décroissance rapide de la concentration plasmatique durant la première heure de dialyse, suivie par une stabilisation et une montée rapide durant la période du rebond. Ces observations sont en accord parfait avec les observations de Spalding *et al.* (2002) qui montrent que la cinétique du phosphate obéit à un modèle à 2 compartiments au début de la dialyse pour arriver après un certain temps à un plateau ou même augmenter vers la fin de la dialyse.

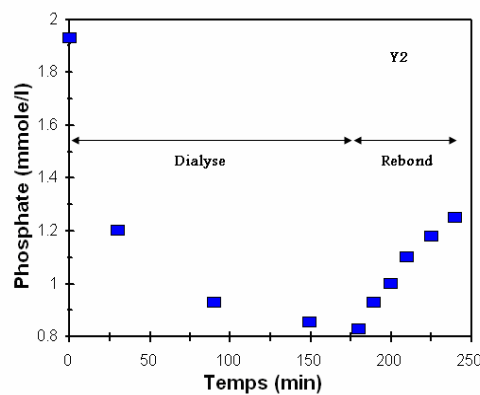


Figure 1. Concentration en phosphate plasmatique chez un enfant pendant la dialyse et la période du rebond.

Transfert de phosphate entre l'intracellulaire et l'extracellulaire calculé à partir des données cliniques

En se basant sur les mesures cliniques de concentration en phosphate plasmatique pendant la dialyse et le rebond postdialytique, on a calculé le transfert de phosphate de l'intra vers l'extracellulaire $\dot{m}_p(t)$.

Les résultats de ce calcul sont montrés sur la Figure 2 pour une séance de dialyse pédiatrique suivie jusqu'à 6 heures après la fin du traitement puisque le rebond post-dialytique du phosphate dure nettement plus qu'une heure (Ratanarat *et al.*, 2005 ; Fischbach *et al.*, 1997). On peut remarquer que le flux augmente rapidement au-dessus du taux de la génération interdialytique et aboutit à un plateau après environ 90 minutes. Il diminue ensuite durant la période du rebond pour arriver à un nouveau plateau légèrement plus élevé que la génération interdialytique. Pendant la dialyse et le rebond postdialytique, ce flux peut être représenté comme indique la Figure 3 par une fonction du temps de la forme suivante:

$$\text{dialyse: } \dot{m}_p(t) = a - b.e^{-c.T} \quad 0 < t < T \quad (6)$$

$$\text{rebond: } \dot{m}_p(t) = (a - b.e^{-c.T}).e^{-c.(t-T)} + G_s.(1 - e^{-c.(t-T)}) \quad t > T \quad (7)$$

avec a, b, c: constantes
 T : période de la dialyse
 G_S : valeur du plateau après la phase de décroissance.

Afin de connaître les valeurs des paramètres a, b et c, on a cherché, par la méthode des moindres carrés, le profil exponentiel le mieux adapté à la variation de \dot{m}_p pendant la phase de dialyse. On a montré sur le Tableau 1 les valeurs moyennes des paramètres a, b, c déterminées pour plusieurs séances de dialyse (Maasrani *et al.*, 1995).

La valeur du paramètre G_S de l'équation (7) n'est calculée que pour les deux séances qui ont été suivies pendant 6 heures après la fin de la dialyse. Nous notons une valeur moyenne de $G_S = 0.012$ mmole/min. Cette valeur est quatre fois plus élevée que la génération inter-dialytique ($G_S \approx 4 \times G_i$).

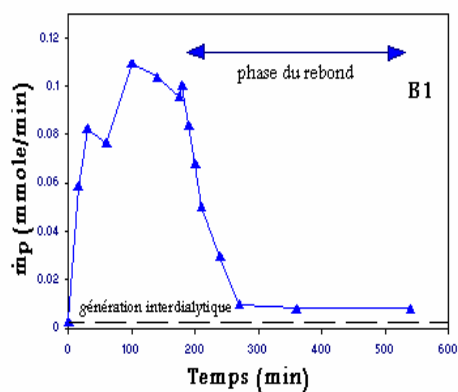


Figure 2. Transfert de phosphate de l'espace intracellulaire vers l'espace extracellulaire en fonction du temps calculé à partir des mesures effectuées pendant la dialyse et les 6 heures qui ont suivi ce traitement.

TABLEAU 1

Valeurs Moyennes des Paramètres a, b, c pour Plusieurs Séances de Dialyse Pédiatrique

	$a \times 10^2$ mmole/min	$b \times 10^2$ mmole/min	$c \times 10^2$ min^{-1}	R^2
Moy	10.705	10.234	2.756	0.955
$\pm \sigma$	± 1.439	± 1.087	± 1.228	± 0.040

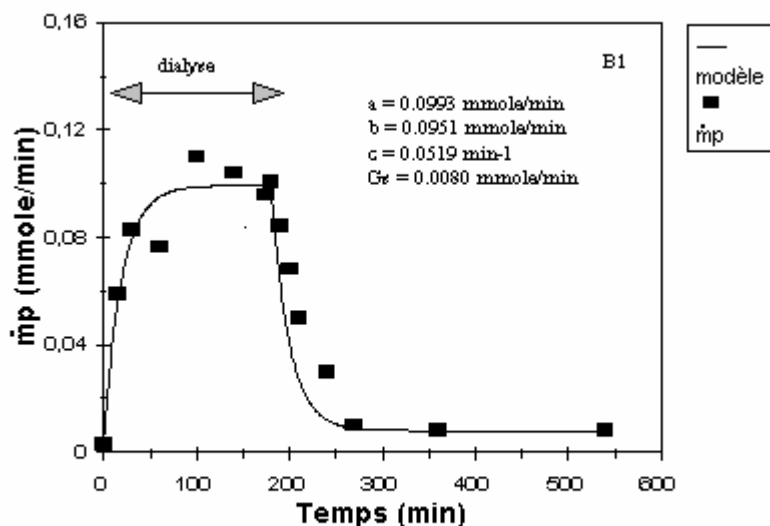


Figure 3. Comparaison entre le transfert de phosphate de l'intra vers l'extracellulaire $\dot{m}_p(t)$ avec les valeurs données par le modèle décrit par les équations 6 et 7.

Etude du transfert de phosphore entre les érythrocytes et le plasma par spectroscopie de résonance magnétique du ^{31}P

Présentation du spectre du culot globulaire:

On a représenté sur la Figure 4 le spectre RMN du ^{31}P d'un culot globulaire de sang d'un enfant urémique sous traitement de dialyse. Mis à part le signal situé à 0 ppm qui caractérise l'acide orthophosphorique pris comme référence, nous pouvons distinguer, d'après Moon & Richards (1973) et Henderson *et al.* (1974), deux pics à 2.1 ppm et 3.3 ppm caractérisant les 2,3 DPG (diphospho-2,3 glycérate) ; un massif entre 3.6 et 4.6 ppm correspondant aux sucres phosphorylés SC (tels que trioses et hexoses phosphates); deux pics de faible intensité situés à 1.9 et 2.1 ppm correspondant aux phosphates inorganiques Pi (les deux pics se lient souvent pour former un seul pic); un massif situé à 1.6 ppm et lié au phospholipide SPL; 3 pics caractérisant le phosphore lié à l'ATP (adénosine triphosphate):

- -5.6 ppm: phosphore lié à l'ATP- γ
- -10.6 ppm: phosphore lié à l'ATP- α
- -19.3 ppm: phosphore lié à l'ATP- β

et enfin deux massifs de faible intensité situés à -5.9 et -10.9 ppm et correspondant au phosphore lié à l'ADP (adénosine diphosphate) et à la NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) respectivement.

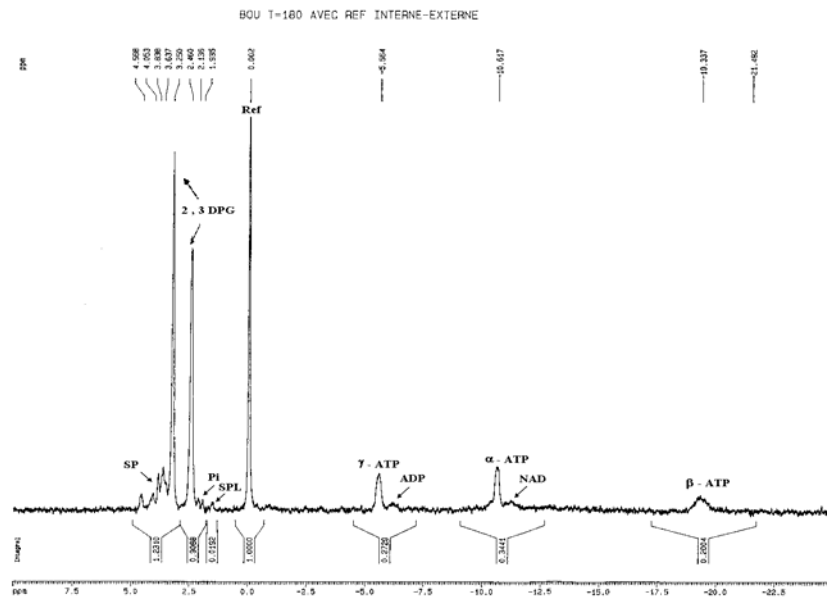


Figure 4. Spectre RMN ^{31}P d'un culot globulaire à 161,98 MHz d'un enfant urémique sous traitement de dialyse.

Pour pouvoir caractériser l'accumulation du phosphore dans les cellules des patients urémiques, nous avons déterminé sur la figure 5 un spectre du ^{31}P d'un culot globulaire obtenu à partir d'un sujet sain. La comparaison des 2 spectres (Figures 4 et 5) nous montre que le massif caractérisant les sucres phosphorylés SC est bien plus important chez les patients urémiques que chez un sujet normal. Les autres pics semblent ne pas varier ni quantitativement ni qualitativement entre les 2 spectres; les pics correspondant aux phosphates inorganiques dans les deux cas sont assez faibles et similaires. D'après les surfaces des pics correspondant aux 3 séances étudiées, nous avons estimé une concentration en phosphate intracellulaire du même ordre que celle du plasma (Fischbach *et al.*, 1992).

Transfert de phosphore entre les érythrocytes et le plasma

D'après des études *in vitro* effectuées par Sugisaki *et al.* (1983) sur des incubations des globules rouges des patients urémiques avec du sérum physiologique, on montre que seul le phosphore lié au sucre SC et au 2,3 DPG diminue en concentration en fonction du temps d'incubation alors que la concentration en phosphate intra-érythrocytaire augmente. Les autres composants, dont la plupart sont liés à la structure membranaire de la cellule n'ont pas été atteints. Ces observations nous permettront de supposer que le phosphate épuré du milieu intracellulaire provient certainement du phosphate intracellulaire initial ou bien de réactions biochimiques transformant le phosphore lié au SC ou au 2,3 DPG en phosphate. Un relargage de phosphate à partir des os du patient n'est pas exclu (Spalding *et al.*, 2002).

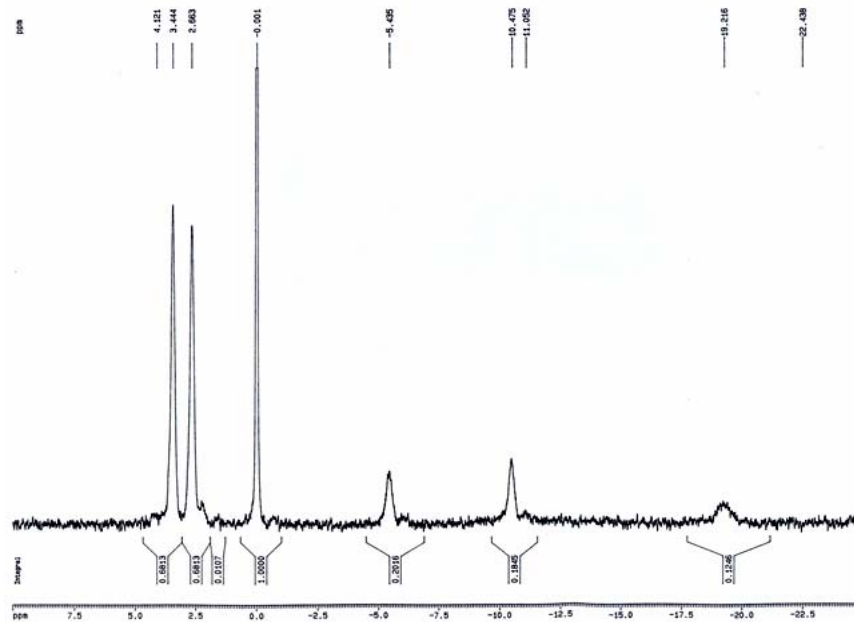


Figure 5. Spectre RMN ^{31}P d'un culot globulaire d'un sujet sain à 161,98 MHz.

Pour avoir une idée sur l'évolution de ces composants pendant une dialyse, on a déterminé les spectres du ^{31}P des culots globulaires pris à 0, 60, 120 et 180 minutes pendant une séance de dialyse pédiatrique et 60 minutes après sa fin. Nous avons remarqué qu'il n'y a pas de différence qualitative notable entre les différents spectres. D'autre part, en calculant les surfaces des pics de ces spectres ainsi que celles des spectres des 2 autres séances étudiées, on n'a pas observé de réels changements en concentration des différents types de phosphore intra-érythrocytaire au cours de la séance de dialyse (Figure 6).

Ce résultat semble être tout à fait logique, puisque seulement 10.3 mmoles de phosphore ont été retirées du milieu intracellulaire pendant cette séance alors que les cellules contiennent près de $120 \times$ (volume intracellulaire (L)) mmoles de phosphore lié au SC, 2,3 DPG et au Pi, ce qui représente dans ce cas 2536 mmoles de phosphore. D'une manière quantitative, le phosphore épuré du plasma est négligeable devant le contenu intracellulaire en phosphore (Man *et al.*, 1991). La variation dialytique du phosphore intra-érythrocytaire n'est pas détectable à cause des erreurs de mesure et de son faible taux d'épuration.

Néanmoins, ces mesures par RMN ont montré que le phosphore lié au 2,3 DPG semble ne pas changer entre les patients urémiques et les sujets normaux, ce qui justifie

L'hypothèse que le phosphore intracellulaire épuré provient des phosphates ou du phosphore lié au SC.

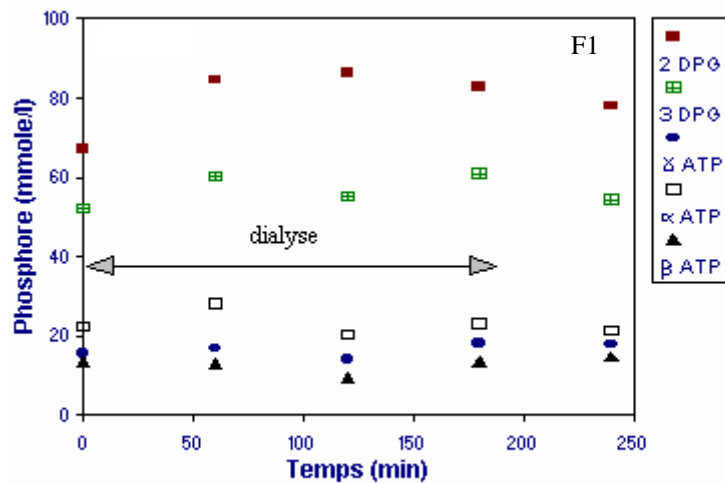


Figure 6. Evolution des concentrations de différents composants intra-érythrocytaires contenant du phosphore pendant une séance de dialyse pédiatrique.

D'autre part, les ressemblances qualitative et quantitative entre les pics liés au Pi intracellulaire chez les urémiques et chez les normaux permettent de constater l'existence d'une sorte de concentration intracellulaire seuil en Pi nécessaire pour un fonctionnement adéquat de la cellule. Cette concentration peut probablement être ajustée par un transport actif ou une captation cellulaire couplée avec une accumulation du phosphore sous forme de SC dans le cas des urémiques.

Accumulation du phosphore

Il semble que la majorité de phosphore s'accumule dans les cellules des patients urémiques sous forme de phosphore lié surtout aux sucres phosphorylés (SC). L'épuration du phosphate plasmatique au cours d'une dialyse crée un gradient de concentration entre les milieux intracellulaire et extracellulaire. Un transport actif en phosphate ou une captation cellulaire empêche le phosphate intracellulaire, dont la concentration est ajustée pour un bon fonctionnement physiologique, de quitter les cellules. Cela justifie la forte chute de concentration extracellulaire au début de la séance. Par contre, ce gradient de concentration provoque probablement la transformation du phosphore lié au SC en phosphate afin de libérer la cellule de cette surcharge en phosphore. Suite à cette production, la membrane cellulaire laisse échapper le phosphate en excès non nécessaire pour la cellule vers le milieu extracellulaire. Ce transfert croît avec le gradient de concentration jusqu'à un taux suffisant pour empêcher la concentration extracellulaire de diminuer en dessous d'un certain seuil physiologique (Pogglichsch *et al.*, 1989). A partir de ce seuil, le phosphate épuré du milieu

extracellulaire par dialyse sera remplacé par du phosphate produit par les SC et cela jusqu'à la fin de la séance. Cette production intracellulaire provoquée par un gradient de concentration en phosphate pourra bien se stabiliser malgré un gradient de concentration constant. En effet, la quantité de phosphore accumulée dans les cellules sous forme de SC est bien plus élevée que celle retirée du plasma. Pendant la phase post-dialytique, l'important rebond de la concentration en phosphate plasmatique jusqu'à une valeur proche de celle du début de la dialyse pourrait bien s'expliquer par une équilibration entre les surcharges en phosphore intracellulaire et extracellulaire. En estimant qu'un équilibre entre ces deux compartiments se traduit par le même rapport de concentration, le phosphate plasmatique devrait obéir à :

$$\frac{C_B}{C_{B0}} = \frac{C_{SC}}{C_{SC0}} \quad (8)$$

où C_B et C_{SC} sont les concentrations en phosphate plasmatique et en phosphore lié au SC respectivement.

Or, puisque le phosphore épuré du milieu intracellulaire est négligeable devant la quantité de phosphore intracellulaire lié au SC, la concentration C_{SC} reste sensiblement inchangée ($C_{SC} \approx C_{SC0}$) pendant une dialyse. Ainsi, en considérant l'égalité (8), C_B doit converger pendant la phase du rebond vers une valeur proche de sa valeur initiale. Haas et al (Haas, 1991) ont montré qu'après quelques heures de dialyse, le plasma rejoint sa concentration initiale en phosphate pour ne plus augmenter jusqu'à la séance suivante. Cette observation montre que l'accumulation de phosphore pendant les heures qui précèdent la dialyse, se produit surtout dans l'intracellulaire et que la faible accumulation extracellulaire n'est qu'un témoin de la surcharge des cellules.

D'ailleurs, ces observations sont en parfait accord avec le calcul du transfert de phosphate des cellules vers l'extracellulaire (Figure 2). On remarque que ce transfert est faible au début de la séance, puis il croît jusqu'à un seuil suffisant pour garder la concentration plasmatique au dessus du seuil physiologique. Pendant la phase post-dialytique, ce transfert diminue pour converger vers une valeur sensiblement plus élevée que sa valeur interdialytique. Cet écart montre que l'effet d'une production de phosphate dans l'intracellulaire est toujours présent afin d'équilibrer les surcharges intracellulaire et extracellulaire. Dans ce cas, 6 heures ont suffi afin que la concentration du phosphate dans le plasma récupère 80% de sa chute durant la dialyse ce qui confirme ces observations.

Il faut noter que toutes ces cinétiques peuvent être accompagnées d'un relargage de phosphate d'origine osseuse.

Modélisation

Ces observations sur la cinétique de phosphate pendant la dialyse et le rebond correspondant pourront être décrites par le modèle suivant:

Dialyse :

$$\text{Volume extracellulaire} \quad \frac{d(V_E \cdot C_B)}{dt} = -(K + K_r) \cdot C_B + \dot{m}_p(t) \quad (9)$$

Volume intracellulaire $\frac{d(V_I \cdot C_I)}{dt} \approx V_I \cdot \frac{dC_I}{dt} = -\dot{m}_p(t) + G(t) \approx 0$ (10)

avec $G(t) \approx \dot{m}_p(t) = a - b \cdot e^{-c \cdot t}$

Rebond :

Volume extracellulaire $\frac{d(V_E \cdot C_B)}{dt} = -K_r \cdot C_B + \dot{m}_p(t)$ (11)

Volume intracellulaire $\frac{d(V_I \cdot C_I)}{dt} \approx V_I \cdot \frac{dC_I}{dt} = -\dot{m}_p(t) + G(t) \approx 0$ (12)

avec $G(t) \approx \dot{m}_p(t) = (a - b \cdot e^{-c \cdot T}) \cdot e^{-c \cdot (t-T)} + G_s \cdot (1 - e^{-c \cdot (t-T)})$; $G_s \approx 4 \times G_i$

où G(t) est la génération de phosphate à l'intracellulaire probablement due à une réaction biochimique. V_I est le volume du fluide intracellulaire. C_I est la concentration en phosphate dans le liquide intracellulaire.

Ce modèle traduit le fait que la concentration en phosphate intracellulaire reste constante au cours d'une dialyse et tout le phosphate transféré vers l'extracellulaire est originaire d'une réaction produisant du phosphate à partir d'autres formes de composants intracellulaires contenant du phosphore tels les sucres phosphorylés.

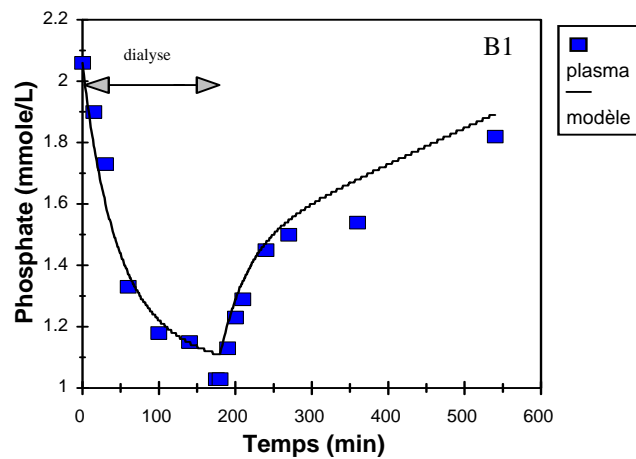


Figure 7. Variation de la concentration en phosphate plasmatique pendant la dialyse et 6 heures après le traitement, comparée avec les prédictions du modèle de la cinétique du phosphate.

La comparaison des prédictions du modèle avec les mesures de concentration plasmatique a été effectuée pour les deux séances qui ont été suivies pendant 6 heures après le traitement (Figure 7 en illustre un exemple) ainsi que pour les six autres séances suivies pendant une heure après la dialyse. Une comparaison entre les mesures et les valeurs données par le modèle a été montrée sur le Tableau 2. Ces prédictions ont été calculées numériquement à l'aide de la méthode de Runge-Kutta en utilisant les valeurs moyennes des paramètres a, b et c du Tableau 1. La valeur du paramètre G_s a été prise comme étant égale à quatre fois celle de la génération G_i .

TABLEAU 2

Comparaison entre les Mesures Cliniques et les Prédictions du Modèle Pendant la Dialyse et Pendant la Phase du Rebond. Le Pourcentage du Rebond est Calculé avec la

Formule : $R = \frac{C_{BR} - C_{BF}}{C_{BF}} \times 100$. (C_{B0} , C_{BF} et C_{BR} : Concentrations en Phosphate

Plasmatique au Début de la Séance, à la Fin de la Dialyse et à la Fin du Rebond Respectivement)

patient	Dialyse		Rebond postdialytique R (%)			
	C_{BF}/C_{B0}		1 heure		6 heures	
	mesures	modèle	mesures	modèle	mesures	modèle
Y1	0.49	0.56	47%	67%		
Y2	0.43	0.45	51%	71%		
F1	0.31	0.38	60%	55%		
F2	0.37	0.50	62%	55%		
B1	0.50	0.53	41%	32%	77%	68%
B2	0.39	0.43	37%	35%	111%	78%
S1	0.47	0.49	45%	67%		
S2	0.33	0.29	53%	74%		
Moy ± σ	0,41±0,06	0,45±0,07	50 %±7	57% ±13	94%±17	73%±5

D'après ces variations, on peut constater que les prédictions du modèle décrit par les équations 9, 10, 11 et 12 sont compatibles, pour la plupart des cas, avec les mesures plasmatiques de la concentration en phosphate. Ces prédictions étaient mieux adaptées aux mesures cliniques pendant la dialyse que pendant la phase du rebond. Cela est dû sans doute à la complexité des phénomènes régissant ce rebond. Cependant, nous pouvons avoir des erreurs de prédiction à cause d'une mauvaise estimation des volumes intracellulaire et extracellulaire du patient. Malgré ces erreurs, on constate que ce modèle de la cinétique de phosphate permet d'avoir une estimation acceptable de l'évolution de la concentration du phosphate pendant et après la dialyse de n'importe quel enfant dialysé.

CONCLUSION

Le transfert du phosphate à travers les membranes cellulaires n'obéit pas à une simple diffusion. Il est régi probablement par des régulations biochimiques. Cette cinétique du phosphate chez les dialysés peut être approchée par un modèle considérant un transfert à travers les membranes cellulaires décrit par une fonction exponentielle. En déterminant les valeurs moyennes des paramètres de cette fonction, on pourra prédire la concentration en

phosphate plasmatique pendant et après la dialyse. Cependant le problème majeur reste lié à l'accumulation du phosphore dans les cellules qui ne sont pas suffisamment accessibles à l'épuration. Cela est en accord avec les observations de Gutzwiller *et al.* (2003) qui ont montré qu'une augmentation de la clearance de phosphate n'a pas d'effet notable sur l'épuration du phosphate. Pour lutter contre ce problème, on pourrait imaginer l'existence d'agents biochimiques ayant le rôle de catalyser les réactions responsables de la transformation du phosphore, en surcharge dans les cellules, en phosphate, ou bien de faciliter le passage du phosphate à travers les membranes cellulaires. Le changement de technique d'épuration comme l'utilisation d'une hémodiafiltration ne semble pas améliorer l'élimination de phosphate (Zehnder *et al.*, 1999).

REMERCIEMENTS

Ce travail a été supporté par l'Université de Technologie de Compiègne et par l'Hôpital Hautepierre à Strasbourg.

REFERENCES

- Finberg, L., Kravath, R.E., Hellerstein, S. 1993. *Water and electrolytes in pediatrics physiology, pathology and treatment*. Textbook, Saunders Company, second edition.
- Fischbach, M., Hamel, G., Simeoni, U., Geisert, J. 1992. Phosphate dialytic removal, enhancement of phosphate cellular clearance by biofiltration (with acetate-free buffer dialysate). *Nephron*, 62: 155-160.
- Fischbach, M., Boudailliez, B., Foulard, M. 1997. Phosphate end dialysis value: a misleading parameter of hemodialysis efficiency. *Pediatric Nephrology*, 11(2): 193-195.
- Friis-Hansen, B. 1961. Body water compartments in children. Changes during growth and related changes in body composition. *Pediatrics*, 28: 169-81.
- Gotch, F.A., Panlilio, F., Sergeyeva, O., Rosales, L., Folden, T., Kaysen, G. 2003. A kinetic model of inorganic phosphorus mass balance in hemodialysis therapy. *Blood Purification*, 21(1) : 51-57.
- Gutzwiller, J.P., Schneditz, D., Huber, A.R., Schindler, C., Garbani, E., Zehnder, C.E. 2003. Increasing blood flow increases KT/V (urea) and potassium removal but fails to improve phosphate removal. *Clin. Nephrol.*, 59(2): 130-136.
- Haas, T., Hillion, D., Dongradi, G. 1991. Phosphate kinetics in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant*, Suppl 2: 108-113.
- Henderson, T.O., Costello, A.J., Omachi, R. 1974. A. Phosphate metabolism in intact human erythrocytes: determination by phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , 71: 2487-2490.
- Jaffrin, M.Y., Maasrani, M., Boudailliez, B., Le Gourrier, A. 1996. Extracellular and intracellular fluid volume monitoring during dialysis by multifrequency impedancemetry. *ASAIO Journal*, 42 : M533.
- Maasrani, M., Jaffrin, M.Y., Fischbach, M., Boudailliez, B. 1995. Urea, creatinine and phosphate kinetic modeling during dialysis : application to pediatric hemodialysis. *International Journal of Artificial Organs*, 18 : 122-129
- Man, N.K., Chauveau, P., Kuno, T., Poignet, J.L., Yanai, M. 1991. Phosphate removal during hemodialysis, hemodiafiltration and hemofiltration. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 37: 463-465.
- Moon, R.B. and Richards, J.H. 1973. Determination of intracellular pH by ³¹P NMR

- spectroscopy. *J. Biol. Chem.*, 248: 7276-7278.
- Pogglichs, H., Estelberger, W., Petek, W., Zitta, S., Ziak, E. 1989. Relationship between generation and plasma concentration of anorganic phosphorus. *In vivo* studies on dialysis patients and *in vitro* studies on erythrocytes. *Int. J. Art. Org.*, 12: 524-532.
- Ratanarat, R., Brendolan, A., Volker, G., Bonello, M., Salvatori, G., Andrikos, E., Yavuz, A. 2005. Phosphate kinetics during different dialysis modalities. *Blood Purification*, 23: 83-90.
- Spalding, E.M., Chamney, P.W., Farrington, K. 2002. Phosphate kinetics during hemodialysis: Evidence for biphasic regulation. *Kidney Int.*, 61(2): 655-667.
- Sugisaki, H., Onohara, M., Kunitomo, T. 1983. Phosphate in dialysis patient. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 29: 38-43.
- Zehnder, C., Gutzwiller, J.P., Renggli, K. 1999. Hemodiafiltration- a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.*, 52(3) : 152-159.