CONTAMINATION PAR LE TRITIUM ET ÉPURATION EXTRARÉNALE *

Ph. HENRY **

(Manuscrit reçu le 28 mars 1974)

RÉSUMÉ

En cas de contamination interne massive par la tritium, il importe de mettre en œuvre une thérapeutique destinée à accélérer le taux de renouvellement de l'eau dans l'organisme.

Le but de ce travail est de déterminer l'efficacité des méthodes d'épuration extrarénale pour accélérer l'élimination de l'eau tritiée. Les résultats expérimentaux montrent qu'il est possible d'abaisser la période biologique chez l'homme à 13 heures par dialyse péritonéale et à moins de 4 heures par hémodialyse.

Le choix de la nature et de la durée des traitements doit être fondé sur le calcul de la dose engagée; dans la pratique, on peut espérer réduire celle-ci à 5 % de sa valeur initiale.

I - RISQUES DUS AU TRITIUM

Le tritium ^3H ou T est un isotope radioactif de l'hydrogène émetteur β^- , qui se désintègre suivant la réaction $^3\text{H} (\beta^-) \rightarrow ^3\text{He}$ avec une période égale à $12,37 \pm 0,10$ ans.

Les risques d'irradiation par le tritium, émetteur de β^- très mous, sont limités aux cas de contamination interne.

Classé dans les radionuclides de faible toxicité, le tritium, manipulé à l'échelle industrielle, présente cependant un risque potentiel considérable dû à sa haute activité spécifique (env. 10^4 Ci/g pour T_2 et $1,5 \cdot 10^3$ Ci/g pour HTO), à sa grande volatilité et à la facilité avec laquelle il diffuse à travers les matériaux les plus divers. La forme majeure d'incorporation du tritium dans l'organisme est l'eau tritiée. Celle-ci s'absorbe rapidement par la peau et les poumons. La transformation partielle du tritium gaz en HTO s'effectue par oxydation biologique ou spontanée et par échange isotopique avec les atomes H de la vapeur d'eau. Quelle que soit la voie d'introduction, l'eau tritiée diffuse et se répartit dans l'eau totale de l'organisme, extra et intracellulaire. Au bout de 3 à 4 heures l'état d'équilibre est atteint

Ce travail a été réalisé en collaboration avec la Clinique des Maladies Métaboliques et Endocriniennes, Clinique Saint-Eloi à Montpellier.

* Communication présentée au Séminaire de Radiologie sur le thème de la Contamination interne 18-19-20 mars 1974 - Paris, organisé par la Société Française de Radioprotection.

** Laboratoire d'Analyses Médicales, C.E.A., Centre de Marcoule.

dans tous les compartiments aqueux de l'organisme qui se trouve ainsi irradié dans sa totalité.

Après contamination unique, la concentration du tritium dans l'eau corporelle subit une décroissance liée au taux de renouvellement de l'eau dans l'organisme.

Ce taux est égal au rapport entre le volume de la balance hydrique journalière et le volume d'eau corporelle. Lorsqu'il est constant, la décroissance suit une fonction monoexponentielle. La valeur de la balance hydrique journalière dépend de nombreux facteurs individuels ou climatiques, d'où la grande dispersion des valeurs individuelles de la période biologique ou effective de l'eau tritiée. La plupart des auteurs ont trouvé pour cette période des valeurs comprises entre 7 et 14 jours avec des extrêmes de 4 et 18 jours. Les valeurs moyennes se situent entre 9 et 10 jours.

La C.I.P.R., dans sa publication 10, a ramené de 12 à 10 jours la période recommandée pour le calcul de la dose engagée chez l'homme normalisé [1].

Une fraction du tritium contenu dans l'eau tritiée s'échange avec les atomes d'hydrogène des molécules organiques. Cette composante organique a une période nettement plus longue, de l'ordre de 1 à 3 mois. Cependant, sa contribution à la dose totale est suffisamment faible pour être négligée [2, 3].

II - MOYENS DE TRAITEMENT DE LA CONTAMINATION PAR L'EAU TRITIÉE [4]

Pour accélérer l'élimination de l'eau tritiée, il faut de toute évidence s'adresser aux thérapeutiques susceptibles de raccourcir la vie moyenne de l'eau dans l'organisme.

II-1 - EPURATION RÉNALE, DIURÈSE OSMOTIQUE

La première thérapeutique, la moins agressive chez un sujet sain, est la diurèse hydrique, qui consiste à faire ingérer au sujet d'importantes quantités d'eau par jour, mais qui devient très vite intolérable.

La perfusion de molécules ayant un pouvoir osmotique important, filtrables par le rein et non réabsorbables, induit une diurèse abondante, appelée diurèse osmotique. Elle peut être conduite de manière simple par perfusion de mannitol ou d'urée; l'établissement de bilans de sortie est nécessaire pour compenser les pertes et maintenir l'équilibre hydro-ionique du sujet. Cette thérapeutique permet, par des diurèses allant de 5 à 8 litres par jour, d'abaisser la période biologique de l'eau tritiée en dessous de quatre jours.

Une diurèse osmotique plus poussée exige un contrôle de la pression veineuse centrale, la mise en place d'une sonde vésicale avec mesure du débit horaire, une surveillance clinique horaire et des contrôles biologiques fréquents.

II-2 - EPURATION EXTRARÉNALE

Les méthodes d'épuration extrarénale ont habituellement pour but de maintenir ou de rétablir un équilibre biologique satisfaisant chez les insuffisants

rénaux aigus ou chroniques en éliminant les molécules toxiques et les substances de déchets contenues dans les liquides biologiques.

Deux méthodes sont utilisées : la dialyse péritonéale et l'hémodialyse.

II-2-a - *La dialyse péritonéale*

Le principe de ce traitement consiste à injecter dans la cavité péritonéale un volume donné, en général voisin de deux litres, de liquide iso ou hypertonique qui se charge des substances à éliminer par échange avec le sang à travers la séreuse péritonéale.

Après un temps de séjour variable le liquide est drainé puis remplacé par du liquide neuf.

Le temps compris entre le début de l'injection et la fin du drainage constitue un cycle de dialyse.

Les cycles sont répétés jusqu'à l'obtention du résultat désiré; la durée moyenne d'une séance est de 24 heures, mais elle peut être prolongée si nécessaire.

L'entrée et la sortie du liquide de dialyse se font par un cathéter qui doit être posé de la manière la plus aseptique possible, pour éviter une infection cutanée, mais surtout péritonéale.

La prémédication du malade n'est pas obligatoire.

II-2-b - *L'hémodialyse*

Le principe de l'hémodialyse est identique à celui de la dialyse péritonéale, mais les échanges entre le sang et le liquide de dialyse ne se font plus à travers la séreuse péritonéale, mais à travers une membrane semi-perméable dans un ensemble appelé rein artificiel.

Le sang du malade circule dans une poche de cellophane autour de laquelle le liquide de dialyse circule à contre courant. La circulation sanguine extracorporelle nécessite la mise en place d'une canule ou d'une fistule artério-veineuse. L'assistance d'une pompe sanguine sur la canule artérielle n'est pas nécessaire, sauf si le débit est inférieur à 135 ml/mn.

II-2-c - *Nature des mécanismes d'échange dans l'épuration extrarénale*

On sait que le péritoine se comporte pratiquement comme une membrane semi-perméable inerte; les échanges à travers cette séreuse obéissent donc aux lois classiques de l'osmose et de la diffusion et sont de même nature que ceux mis en jeu au cours de l'hémodialyse. La différence entre les deux méthodes réside dans la cinétique des échanges.

Dans les deux cas, l'efficacité de l'épuration est due principalement à la diffusion des molécules à travers la membrane.

Le second mécanisme intervenant dans l'épuration est l'ultrafiltration de l'eau plasmatique sous l'influence d'une différence de pression osmotique ou hydrostatique de part et d'autre de la membrane.

Dans le cas de l'hémodialyse l'ultrafiltration se réalise grâce à la différence de pression hydrostatique qui existe normalement entre les deux courants liquidiens. L'augmentation de cette différence permet d'obtenir une ultrafiltration importante, qui peut être recherchée dans le cas d'une intoxication tritiée.

III - ÉPURATION DE L'EAU TRITIÉE PAR DIALYSE PÉRITONÉALE

III-1 - ETUDE THÉORIQUE DE LA CINÉTIQUE D'ÉPURATION

Dans un but de simplification, nous avons admis que deux compartiments seulement se trouvaient séparés par la séreuse péritonéale; l'eau corporelle, d'une part, et le liquide de dialyse, d'autre part.

III-1-a - Cinétique de la diffusion au cours d'un cycle

Elle obéit à la loi de Fick : « La vitesse de variation de la concentration d'une substance dans l'un des compartiments est proportionnelle à la différence des concentrations entre les deux compartiments ».

Soit K la constante de proportionnalité ou perméabilité de la membrane pour la substance étudiée.

Soit :

1 l'indice affecté au compartiment eau de l'organisme.

2 l'indice affecté au compartiment eau du liquide de dialyse.

V_1 et V_2 les volumes.

C_1 et C_2 les concentrations au temps t .

$C_{1,0}$ et $C_{2,0}$ les volumes au temps $t = 0$.

Au temps $t = 0$ toutes les molécules sont dans le compartiment 1.

Lorsque l'égalité des concentrations s'établit de part et d'autre de la membrane, on a :

$$C_1 = C_2 = C_{eq} \text{ (équilibre)}$$

et

$$C_{eq} = C_{1,0} \frac{V_1}{V_1 + V_2}$$

Le calcul de la concentration au temps t dans le liquide de dialyse aboutit à la formule suivante :

$$C_2 = C_{eq} (1 - e^{-\lambda_D t})$$

où

$$\lambda_D = K \frac{V_1 + V_2}{V_1 V_2} = \text{Constante de diffusion}$$

III-1-b - Cinétique de l'épuration en cours de dialyse

Soit t la durée totale d'un cycle, supposée égale, en première hypothèse, à la durée de la diffusion.

$C_{1,0}$ la concentration dans l'eau corporelle au début de chaque cycle.

La fraction de la quantité présente épurée à chaque cycle est égale à :

$$\frac{C_{1,0} V_1}{C_2 V_2} = \frac{C_{1,0} \frac{V_1}{V_1 + V_2} \cdot V_2 (1 - e^{-\lambda_D t})}{C_{1,0} V_1} = \frac{V_2}{V_1 + V_2} (1 - e^{-\lambda_D t})$$

La fraction épurée en moyenne par unité de temps, soit λ_E , est donc égale à :

$$\lambda_E = \frac{V_2}{V_1 + V_2} \cdot \frac{1 - e^{-\lambda_D t}}{t}$$

La fraction λ_E représente la constante d'épuration ou clearance relative et, $T_E = \frac{0,693}{\lambda_E}$, la période d'épuration.

A la fin du $N^{\text{ème}}$ cycle, après une durée de dialyse D égale à Nt , la concentration dans l'eau corporelle est donnée par l'équation :

$$C_1 = C_i e^{-\lambda_E D}$$

où C_i représente la valeur initiale de C_1 avant l'épreuve ($C_{1,0}$ du premier cycle).

La clearance absolue CL s'obtient en multipliant la clearance relative par le volume à épurer soit :

$$CL = \lambda_E V_1 = \frac{C_2 V_2}{C_{1,0} t} = \frac{V_1 V_2}{V_1 + V_2} \cdot \frac{1 - e^{-\lambda_D t}}{t}$$

D'après cette formule, la clearance doit augmenter avec le débit du dialysat pour tendre, à la limite, vers la constante K de perméabilité du péritoine.

Or, l'expérience montre en effet que la clearance passe par un maximum, puis diminue lorsqu'on augmente le débit du dialysat. L'explication de ce phénomène est simple.

Pendant le remplissage et le drainage de la cavité péritonéale, une partie seulement du péritoine participe aux échanges. Tout se passe comme si une partie du temps t était perdue en temps mort inefficace pour la diffusion.

Dans ces conditions :

- Soit m la valeur du temps mort
- et $\theta = t - m$ le temps efficace de diffusion.

La constante λ_E est alors donnée par la formule,

$$\lambda_E = \frac{V_2}{V_1 + V_2} \cdot \frac{1 - e^{-0,693 \frac{t-m}{T_D}}}{t}$$

Le calcul montre que, pour une valeur donnée du rapport m/T_D , il existe une valeur optimale de t correspondant à une clearance λ_E maximale.

En exprimant l'unité de temps t en valeur relative par rapport à T_D , il est possible de calculer les valeurs numériques que prend l'expression $\frac{1 - e^{-0,693 \frac{t-m}{T_D}}}{t/T_D}$ lorsqu'on fait varier le rapport t/T_D .

Les courbes obtenues sont montrées figure 1. Elles permettent, lorsque m et T_D sont connus de choisir la durée du cycle et par conséquent le débit correspondant à la meilleure épuration.

On montrera plus loin la façon pratique d'évaluer les deux paramètres m et T_D qui sont à la base de cette méthode d'interprétation de la dialyse.

III-2 - TRAVAIL EXPÉRIMENTAL

Les sujets soumis à l'expérimentation étaient des malades anuriques, en état d'insuffisance rénale aiguë ou chronique, traités par dialyse péritonéale.

III-2-a - Protocole expérimental

Marquage de l'espace eau à l'eau tritiée

— Ingestion à jeun de 50 cm³ d'eau tritiée contenant environ 1 millicurie et de deux fois 50 cm³ d'eau de rinçage (activité dosée avant l'ingestion).

— Trois heures plus tard, prélèvement d'un échantillon de sang destiné à la mesure de l'activité de l'eau plasmatique en équilibre avec l'eau corporelle. Les données publiées montrent que ce laps de temps est largement suffisant. Une étude faite sur un sujet sain a permis de confirmer ce point.

La figure 2 montre que l'activité de l'eau plasmatique passe par un maximum 14 minutes après l'ingestion et se stabilise à sa valeur d'équilibre en moins de deux heures.

Réalisation de la dialyse péritonéale

Le circuit de dialyse se compose d'un flacon d'injection et d'un flacon de drainage reliés au cathéter intrapéritonéal par un simple Y. Les deux tuyaux sont clampés alternativement pendant l'injection et le drainage, qui s'effectuent par simple gravité.

Le liquide de drainage est recueilli dans un flacon gradué en vue du dosage et du bilan des substances étudiées.

Pendant toute l'expérimentation, le volume injecté par cycle a été fixé à deux litres environ d'une solution contenant : glucose 15 g, chlorure de sodium 100 meq, acétate de sodium 35 meq et chlorure de calcium 3 meq/litre.

On a fait par contre varier la durée des cycles en fonction des buts recherchés.

Pour la clarté de l'exposé, on appellera :

- t_1 la durée d'injection du liquide de dialyse,
- t_2 la durée de séjour dans la cavité péritonéale entre la fin de l'injection et le début du drainage,
- t_3 la durée du drainage,
- $t = t_1 + t_2 + t_3$ la durée totale de chaque cycle.

La durée t_2 varie d'une expérience à l'autre et, dans certains cas, deux valeurs différentes ont été choisies au cours d'une même séance de dialyse, afin d'observer leur influence sur l'efficacité d'épuration.

Au début ou en fin de chaque séance, certains cycles ont été réservés à l'étude des caractéristiques de la diffusion suivant des modalités exposées plus loin.

Prélèvements effectués pendant la dialyse

Ils comprennent :

— des prélèvements de sang effectués à intervalles réguliers, toutes les trois ou quatre heures, le premier ayant lieu après l'ingestion et juste avant la mise en route de la dialyse ($D = 0$). Dans certains cas, un prélèvement de contrôle a été effectué deux heures après la fin de la séance de dialyse pour détecter un éventuel « rebond » de l'activité plasmatique,

— des prélèvements de dialysats, en nombre variable, pris en cours de dialyse après drainage, ou recueillis au cours des cycles réservés à l'étude de la diffusion.

III-2-b - *Exploitation des résultats*

Les résultats des mesures ont été exprimés en concentrations ou activités volumiques, exprimées en μCi par litre d'eau contenue dans les plasmas (C_1) ou les dialysats (C_2).

Calcul du Volume V_1 de l'espace eau

L'espace eau est calculé d'après la formule :

$$V_1 = \frac{\text{Activité ingérée} - \text{Activité éliminée}}{\text{Activité volumique de l'eau plasmatique}}$$

L'activité du plasma est celle du prélèvement effectué trois heures après l'ingestion.

Dans le cas des malades anuriques, l'activité excrétée, par la peau ou les poumons, pendant ces trois heures est considérée comme négligeable.

Calcul de la constante λ_E et de la période T_E d'épuration

Plutôt que de représenter la fonction $C_1 = C_i e^{-\lambda_E D}$ sur papier semi-logarithmique, on a préféré prendre les logarithmes népériens des valeurs de C_1 et tracer sur papier à coordonnées linéaires la droite décrivant la fonction :

$$\ln C_1 = \ln C_i - \lambda_E D$$

La constante λ_E est égale à la pente de la droite, soit :

$$\lambda_E = \frac{\ln C_i - \ln C_1}{D}$$

Calcul des paramètres de la diffusion

a) *Calcul de la période de diffusion T_D*

Deux méthodes ont été utilisées.

— *Méthode utilisant un cycle de dialyse*

Après injection du liquide de dialyse, des échantillons d'environ 5 ml sont retirés toutes les cinq, puis toutes les dix minutes par le cathéter d'entrée, après élimination du volume mort dû au cathéter.

Le premier prélèvement est effectué immédiatement à la fin de t_1 . On mesure la concentration C_2 de l'eau tritiée dans chaque échantillon, et on calcule $C_{\text{éq}}$

$$\text{à l'aide de la formule } C_{\text{éq}} = C_{1,0} \cdot \frac{V_1}{V_1 + V_2}.$$

La valeur $C_{1,0}$ début de cycle, notée C_1 dans la suite du texte, est lue sur la courbe des activités plasmatiques. On peut alors tracer l'exponentielle ascendante $C_2/C_{\text{éq}} = 1 - e^{-\lambda_D t}$ ainsi que l'exponentielle descendante.

$$1 - C_2/C_{\text{éq}} = e^{-\lambda_D t}.$$

La droite représentant la fonction linéaire $\ln(1 - C_2/C_{\text{éq}}) = -\lambda_D t$ a pour pente négative la constante λ_D , dont on déduit la période de diffusion T_D suivant la formule habituelle $T_D = 0,693/\lambda_D$.

— *Méthode utilisant plusieurs cycles complets*

On effectue successivement plusieurs cycles complets avec drainage en gardant t_1 et t_3 aussi constants que possible et en augmentant progressivement t_2 . On fait les mêmes calculs que dans la méthode précédente en utilisant la valeur $C_{\text{éq}}$ propre à chaque cycle.

On trace la droite obtenue en prenant pour chaque valeur de $\ln(1 - C_2/C_{\text{éq}})$ l'abscisse correspondant au temps complet du cycle ($t = t_1 + t_2 + t_3$). Cette droite passe par l'ordonnée 0 (où $4,6 = \ln 100$, si le rapport $C_2/C_{\text{éq}}$ est exprimé en pour-cent) pour une valeur de t supérieure à 0, égale à la valeur m du temps mort moyen de chaque cycle.

b) *Calcul du temps mort m et du temps efficace de diffusion θ*

— Lorsque la diffusion a été étudiée sur plusieurs cycles complets, la valeur du temps mort est obtenue directement par la méthode graphique qui vient d'être écrite.

— Si la diffusion a été étudiée sur un seul cycle ne comportant pas de temps de drainage t_3 , la courbe ne peut servir au calcul du temps mort.

On peut cependant le calculer d'une façon indirecte en utilisant les mesures effectuées sur les dialysats recueillis en cours de séance et provenant de cycles pour lesquels t_1 , t_2 , t_3 ont été standardisés.

La formule $C_2/C_{\text{éq}} = 1 - e^{-\lambda_D \theta}$ permet alors de calculer θ . Le temps mort m est ensuite obtenu grâce à la relation $m = t - \theta$.

Calcul de la clearance absolue

En prenant pour unité de temps la minute et pour unité de volume le millilitre la clearance exprimée en millilitre/minute, peut être calculée par trois formules.

1) $CL = \lambda_E \cdot V_1$. Cette formule donne la clearance basée sur l'évolution de l'activité plasmatique. Elle mesure l'épuration totale, péritonéale et extrapéritonéale (sueur et air expiré). Dans les conditions normales et en dehors de toute

perfusion, cette dernière ne représente qu'une fraction négligeable de l'épuration totale.

2) $CL = \frac{C_2 \cdot V_2}{C_1 \cdot t}$. Cette formule permet de calculer la clearance cycle par cycle en utilisant les valeurs réelles et mesurées de C_2 , V_2 et t , la valeur C_1 étant lue sur la courbe des activités plasmatiques. Les clearances ainsi calculées mesurent l'épuration péritonéale seule.

Elles fluctuent naturellement d'un cycle à l'autre. Dans tous les cas, une clearance moyenne peut être établie, dont la valeur dépend essentiellement du nombre de cycles étudiés.

3) $CL = \frac{V_1 \cdot V_2}{V_1 + V_2} \cdot \frac{1 - e^{-\lambda_D \theta}}{t}$. Cette formule permet de prévoir la clearance péritonéale en fonction des seuls paramètres de la diffusion. Elle permet surtout, grâce aux courbes de la figure 1, de calculer la durée optimale de temps de séjour dans le péritoine pour obtenir la clearance maximale dans les conditions opératoires.

III-2-c - Résultats expérimentaux

Cas N° 1 - Mme ARC...

Poids : 50,4 kg - Taille : 1,52 m.

Insuffisance rénale chronique, traitée par dialyses péritonéales répétées, à raison d'une séance de 24 heures par semaine.

Espace eau

Activité ingérée	900 μCi
Activité de l'eau plasmatique à l'équilibre	29,7 $\mu\text{Ci/l}$
Volume d'eau corporelle : $V_1 = 900/29,7 = \dots$	30,3 l

Etude de la diffusion (sur un cycle)

Constante de diffusion	$\lambda_D = 5,57 \cdot 10^{-2} \text{ mn}^{-1}$
Période de diffusion	$T_D = 12,4 \text{ mn}$
Voir figure 3.	

Modalités de la dialyse

51 cycles dont un (le premier) réservé à l'étude de la diffusion.

Durée moyenne des 50 cycles :

$$t_1 = 10 \text{ mn}$$

$$t_2 = 0 \text{ mn}$$

$$t_3 = 16,2 \text{ mn}$$

$$t = 26,2 \text{ mn}$$

V_2 moyen : 1 930 ml.

Cinétique de l'épuration

Constante d'épuration	$\lambda_E = 7,12 \cdot 10^{-2} \text{ h}^{-1}$
Période d'épuration	$T_E = 9,75 \text{ h}$

Voir figure 4.

Etude de la clearance

$$(1) CL = \lambda_E \cdot V_1 = \frac{7,12 \cdot 10^{-2}}{60} \cdot 30,3 \cdot 10^3 = 36 \text{ ml/mn.}$$

$$(2) CL = \frac{C_2 \cdot V_2}{C_1 \cdot t} = 35,5 \text{ ml/mn moyenne sur les 50 cycles.}$$

La concordance entre les deux clearances est excellente.

Calcul indirect du temps mort

Sur la moyenne des 50 cycles

$$\theta = 12,6 \text{ mn}$$

$$\text{d'où } m = t - \theta = 26,2 - 12,6 = 13,6 \text{ mn.}$$

Le temps mort important est dû à la longueur du temps de drainage (16,2 mn).

Conditions optimales de dialyse pour l'eau tritiée

En gardant $t_1 + t_3$ inchangée, le calcul montre que la clearance maximale ne peut dépasser 36 ml/mn. Cette valeur reste constante pour un temps t compris entre 27 et 37 minutes, ce qui aurait permis d'obtenir le même résultat avec un débit de liquide nettement plus faible.

Cas N° 2 - Mlle TRI...

Poids : 54,2 kg - Taille : 1,66 m.

Insuffisance rénale aiguë, traitée par dialyse péritonéale.

Espace eau

Activité ingérée	900 μCi
Activité de l'eau plasmatique à l'équilibre	26,2 $\mu\text{Ci/l}$
Volume d'eau corporelle : $V_1 = 900/26,2 = \dots$	34,4 l

Etude de la diffusion (sur un cycle)

Constante de diffusion	$\lambda_D = 2,48 \cdot 10^{-2} \text{ mn}^{-1}$
Période de diffusion	$T_D = 28 \text{ mn}$

Voir figure 5.

Afin de s'assurer que la période de diffusion reste constante pendant toute la dialyse, trois cycles pris au début, au milieu et en fin de dialyse ont été réservés à l'étude de la diffusion.

Les périodes de diffusion trouvées, respectivement égales à 27,7 - 28 - 28,4 minutes ne présentent pas de différences significatives. Pour ne pas alourdir la présentation de ce travail, nous n'avons détaillé que les résultats obtenus au cours du 27^e cycle.

Modalités de la dialyse

49 cycles dont 3 réservés à l'étude de la diffusion.

La séance de dialyse comprend deux phases distinctes, différents par la durée moyenne du cycle.

Phase I (1 ^{er} au 26 ^e cycle)	Phase II (28 ^e au 48 ^e cycle)
$t_1 = 9,4 \text{ mn}$	$t_1 = 9,0 \text{ mn}$
$t_2 = 0 \text{ mn}$	$t_2 = 15,0 \text{ mn}$
$t_3 = 15,3 \text{ mn}$	$t_3 = 8,3 \text{ mn}$
<hr/>	<hr/>
$t = 24,7 \text{ mn}$	$t = 32,3 \text{ mn}$

La durée moyenne t_3 des cycles de la phase I a été anormalement longue par suite de difficultés techniques.

Nous utiliserons l'indice I pour les données relatives à la phase I, et l'indice II pour les données relatives à la phase II.

V_2 moyen pour les deux phases : 1 910 ml.

Cinétique de l'épuration

$$\lambda_{EI} = 4,9 \cdot 10^{-2} \text{ h}^{-1}$$

$$\lambda_{EII} = 5,9 \cdot 10^{-2} \text{ h}^{-1}$$

$$T_{EI} = 14,15 \text{ h}$$

$$T_{EII} = 11,75 \text{ h}$$

Voir figure 6.

Etude des clearances

$$1 - CL = \lambda_E \cdot V_1$$

$$CL_I = \frac{4,9 \cdot 10^{-2}}{60} \times 34,4 \cdot 10^3 = 28,1 \text{ ml/mn}$$

$$CL_{II} = \frac{5,9 \cdot 10^{-2}}{60} \times 34,4 \cdot 10^3 = 33,8 \text{ ml/mn}$$

$$2 - CL = \frac{C_2 \cdot V_2}{C_1 \cdot t}$$

$$CL_I = 24,8 \text{ ml/mn (moyenne de 3 cycles)}$$

$$CL_{II} = 31,6 \text{ ml/mn (moyenne de 5 cycles)}$$

L'écart entre les clearances est de 3,3 ml pour la phase I et 2,2 ml pour la phase II. Il faut citer que CL_I ne représente que la moyenne de trois cycles assez hétérogènes.

Calcul indirect du temps mort

Phase I :

$$\theta = 16,4 \text{ mn}$$

$$\text{d'où } m = t - \theta = 24,7 - 16,4 = 8,3 \text{ mn.}$$

Phase II :

$$\theta = 32,6 \text{ mn}$$

$$\text{d'où } m = t - \theta = 32,3 - 32,6 \approx 0 \text{ mn.}$$

C'est le seul cas où un temps mort n'a pu être mis en évidence.

Conditions optimales de dialyse pour l'eau tritiée

L'absence apparente de temps mort, dans la phase II, reste inexpliquée. Si l'on admet que tout le temps du cycle est efficace pour la diffusion, les conditions optimales sont atteintes lorsqu'on fait $t_2 = 0$.

On obtient alors : $t = t_1 + t_3 = 17,3 \text{ mn} = \theta$.

Dans ces conditions : $CL = \frac{V_1 \cdot V_2}{V_1 + V_2} \times \frac{1 - e^{-\lambda_D \theta}}{t} = 36,5 \text{ ml/mn}$.

Cas N° 3 - M. THIB... - Séance N° 1

Poids : 70 kg - Taille : 1,70 m.

Polytraumatisé - Coma neurologique - Insuffisance rénale aiguë d'origine toxique.

Espace eau

Activité ingérée 890 μCi

La dialyse n'ayant pu commencer dans les délais prévus, 20 heures se sont écoulées entre l'ingestion et le début de la dialyse.

Activité de l'eau plasmatique 20 h après 19,7 $\mu\text{Ci/l}$

Compte tenu des pertes en eau (aspiration gastrique, saignée, etc.) et des apports (perfusions), le volume d'eau a été estimé à 41 litres.

Etude de la diffusion (sur un cycle)

Constante de diffusion $\lambda_D = 2,2 \cdot 10^{-2} \text{ mn}^{-1}$

Période de diffusion $T_D = 31,5 \text{ mn}$

Voir figure 7.

Modalités de la dialyse

52 cycles, dont un (le 52^e) réservé à l'étude de la diffusion.

La séance de dialyse comprend deux phases distinctes, différant par la durée moyenne du cycle.

Phase I (1 ^{er} au 26 ^e cycle)	Phase II (27 ^e au 51 ^e cycle)
$t_1 = 8,45 \text{ mn}$	$t_1 = 8,1 \text{ mn}$
$t_2 = 0$	$t_2 = 15,0 \text{ mn}$
$t_3 = 12,05 \text{ mn}$	$t_3 = 10,3 \text{ mn}$
$t = 20,5 \text{ mn}$	$t = 33,4 \text{ mn}$

V_2 moyen pour les deux phases : 1 980 ml.

Débit moyen V_2/t : $\frac{1,98 \times 60}{20,5} = 5,8 \text{ l/h}$ et $\frac{1,98 \times 60}{33,4} = 3,55 \text{ l/h}$.

Cinétique de l'épuration

$\lambda_{E I} = 3,84 \cdot 10^{-2} \text{ h}^{-1}$

$T_{E I} = 18 \text{ h}$

$\lambda_{E II} = 4,6 \cdot 10^{-2} \text{ h}^{-1}$

$T_{E II} = 15 \text{ h}$

Voir figure 8.

Etude des clearances

$$1 - CL = \lambda_E \cdot V_1$$

$$CL_I = \frac{3,84 \cdot 10^{-2}}{60} \times 41 \cdot 10^3 = 26,2 \text{ ml/mn}$$

$$CL_{II} = \frac{4,6 \cdot 10^{-2}}{60} \times 41 \cdot 10^3 = 31,4 \text{ ml/mn}$$

$$2 - CL = \frac{C_2 \cdot V_2}{C_1 \cdot t}$$

$$CL_I = 25,9 \text{ ml/mn (moyenne sur 4 cycles)}$$

$$CL_{II} = 27,3 \text{ ml/mn (moyenne sur 5 cycles)}$$

La concordance des clearances, excellente pour la phase I, est très médiocre pour la phase II. Dans ce dernier cas, l'écart observé, environ 4 ml, provient probablement d'une épuration extrapéritonéale, due à des pertes, particulièrement abondantes et compensées par des perfusions.

*Calcul indirect du temps mort**Phase I*

$$\theta = 15,2 \text{ mn}$$

$$\text{d'où } m = t - \theta = 20,5 - 15,2 = 5,3 \text{ mn}$$

Phase II

$$\theta = 29,7 \text{ mn}$$

$$\text{d'où } m = t - \theta = 33,4 - 29,7 = 3,7 \text{ mn}$$

Conditions optimales de dialyse pour l'eau tritiée

$$\text{Phase I } m/T_D = 5,3/31,5 = 0,17$$

La clearance maximale est obtenue pour $t/T_D \approx 0,85$, soit pour $t = 27 \text{ mn}$, $t_2 = 6,5 \text{ mn}$ et $\theta = 27 - 5,3 = 21,7 \text{ mn}$.

$$\text{On obtient : } CL_{\max} = \frac{V_1 \cdot V_2}{V_1 + V_2} \times \frac{1 - e^{-\lambda_D \theta}}{t} = 26,6 \text{ ml/mn.}$$

$$\text{Phase II } m/T_D = 3,7/31,5 = 0,12.$$

La clearance maximale est obtenue pour $t/T_D \approx 0,7$, soit pour $t = 22 \text{ mn}$, $t_2 = 3,6 \text{ mn}$ et $\theta = 22 - 3,7 = 18,3 \text{ mn}$.

$$\text{On obtient : } CL_{\max} = \frac{V_1 \cdot V_2}{V_1 + V_2} \times \frac{1 - e^{-\lambda_D \theta}}{t} = 28,5 \text{ ml/mn.}$$

Cas N° 3 - M. THIB... - Séance N° 2

Il s'agit du même malade que le cas précédent, soumis à une nouvelle dialyse quatre jours plus tard.

Espace eau

Activité ingérée	890 μCi
Activité de l'eau plasmatique à l'équilibre	28,25 $\mu\text{Ci/l}$
Activité plasmatique résiduelle	5,35 $\mu\text{Ci/l}$
(activité résiduelle de la séance 1)	

$$\text{Volume d'eau corporelle : } \frac{890}{28,25 - 5,35} = 39 \text{ litres.}$$

Modalités de la dialyse

35 cycles ont été effectués. La première partie de la dialyse, soit les 20 premiers cycles, a été réalisée avec des cycles identiques, dont la durée moyenne se décompose comme suit :

$$t_1 = 6,8 \text{ mn}$$

$$t_2 = 20 \text{ mn}$$

$$t_3 = 10,6 \text{ mn}$$

$$t = 37,4 \text{ mn} \quad t_1 + t_3 = 17,4 \text{ mn.}$$

La seconde partie, allant du 22^e au 35^e cycle a été réservée à l'étude de la diffusion.

V_2 moyen pour toute dialyse : 1 880 ml.

Etude de la diffusion (Etude sur plusieurs cycles).

Dans ce cas ainsi que dans les cas suivants, l'étude de la diffusion a été effectuée sur plusieurs cycles complets de façon à pouvoir déterminer directement la valeur du temps mort. Tous les deux cycles, les points ayant été doublés, la valeur de t_2 est augmentée, tandis que les temps t_1 et t_3 sont gardés aussi constant que possible (± 1 minute). On a ainsi obtenu :

$$\text{Constante de diffusion} \dots\dots\dots \lambda_D = 2,95 \cdot 10^{-2} \text{ mn}^{-1}$$

$$\text{Période de diffusion} \dots\dots\dots T_D = 23,5 \text{ mn}$$

$$\text{Temps mort (graphique)} \dots\dots\dots m = 6 \text{ mn soit } 6/18 \\ = 33 \% \text{ de } t_1 + t_3$$

Voir figure 9.

La période de diffusion est nettement plus courte que celle établie lors de la première séance.

Cinétique de l'épuration au cours des 20 premiers cycles

$$\text{Constante d'épuration} \dots\dots\dots \lambda_E = 5,45 \cdot 10^{-2} \text{ h}^{-1}$$

$$\text{Période d'épuration} \dots\dots\dots T_E = 12,7 \text{ h}$$

Voir figure 10.

Etude de la clearance

$$1) CL = \lambda_E \cdot V_1 = \frac{5,45 \cdot 10^{-2}}{60} \times 39,10^3 = 35,5 \text{ ml/mn (20 premiers cycles)}$$

$$2) CL = \frac{C_2 \cdot V_2}{C_1 \cdot t}$$

Les cycles complets réservés à l'étude de la diffusion ont permis d'étudier l'évolution de la clearance en fonction de la durée du cycle. Aux deux cycles pour lesquels $t_2 = 20$ minutes ont été ajoutés quatre cycles pris au hasard au cours de la première partie de la dialyse.

La moyenne des six valeurs aboutit à une clearance égale à 28 ml/mn.

L'écart important (7,5 ml) entre les clearances calculées par les deux formules provient certainement d'une épuration extrapéritonéale. Celle-ci peut s'expliquer, du moins en partie, par l'état critique du malade, ayant nécessité d'abondantes perfusions.

Le tableau suivant montre l'évolution des clearances (en fonction de t) calculées en prenant pour V_2 et $(t_1 + t_3)$ les valeurs moyennes et arrondies observées pendant l'étude de la diffusion.

Etude de la clearance en fonction de la durée du cycle

(Valeur moyenne pour V_2 et $t_1 + t_3$)

$$V_2 \text{ moyen} = 1\,880 \text{ ml}$$

$$t_1 + t_3 \text{ moyen} = 18 \text{ mn}$$

TABLEAU I

t (mn)	18	23	28	33	38	43	48
C_2/C_1 moyen	0,2825	0,3775	0,4730	0,5200	0,5633	0,6290	0,6785
$\frac{C_2 \cdot V_2}{C_1 \cdot t}$ (ml/mn)	29,5	30,9	31,8	29,6	27,9	27,5	26,6

Conditions optimales de dialyse pour l'eau tritiée

Les courbes montrent que, pour $m/T_D = 6/23,5 = 0,25$, la meilleure clearance est obtenue pour $t/T_D \approx 1,05$ soit $t \approx 25$.

$$t_2 \approx 7 \text{ minutes et } \theta = 25 - 6 = 19 \text{ minutes.}$$

Dans ces conditions, on obtient : $CL_{\max} = 31 \text{ ml/mn}$.

Cas N° 4 - M. VID...

Poids : 55,4 kg - Taille : 1,68 m.

Insuffisance rénale chronique traitée par dialyses péritonéales répétées.

Espace eau

Activité ingérée 885 μCi

Activité de l'eau plasmatique à l'équilibre 23,4 μCi

Volume d'eau corporelle $V_1 = 885/23,4 = 37,8$ litres.

Modalités de la dialyse

33 cycles de dialyse ont été effectués. La première partie de la dialyse du 4^e au 13^e cycle a été réservée à l'étude de la diffusion.

La deuxième partie de la dialyse, du 14^e au 33^e cycle, a été réalisée avec des cycles identiques, dont la durée moyenne se décompose comme suit :

$$t_1 = 9,6 \text{ mn}$$

$$t_2 = 15,0 \text{ mn}$$

$$t_3 = 11,7 \text{ mn}$$

$$t = 36,3 \text{ mn}$$

V_2 moyen pour les deux phases 2 040 ml.

Etude de la diffusion (sur plusieurs cycles)

L'étude de la diffusion est identique à celle du cas présent, mais le temps t_2 a été poussé jusqu'à 60 minutes.

En raison de la longueur de l'étude, les points n'ont pas été doublés.

Pendant cette phase les temps moyens d'entrée et de sortie du liquide ont été

$$t_1 = 6 \text{ minutes}$$

$$t_3 = 12 \text{ minutes}$$

La petitesse du temps t_1 provient de ce que le flacon d'injection a été réhaussé d'une hauteur d'environ 50 cm.

Les résultats ont été les suivants :

Constante de diffusion	$\lambda_D = 3,8 \cdot 10^{-2} \text{ mn}^{-1}$
------------------------------	---

Période de diffusion	$T_D = 18,3 \text{ mn}$
----------------------------	-------------------------

Temps mort (graphique)	$m = 4,6 \text{ mn}$
------------------------------	----------------------

Voir figure 11.

Il faut noter qu'au 10^e cycle le cathéter péritonéal a dû être déplacé parce que le malade souffrait. Ce déplacement explique peut-être la dispersion des derniers points de la courbe de diffusion.

Remarque : Le temps t_1 au cours de la deuxième partie de la dialyse est notablement plus long qu'au cours de la première partie, le flacon d'injection ayant été remis à la hauteur habituelle.

Cinétique de l'épuration au cours des 20 derniers cycles

Constante d'épuration	$\lambda_E = 5,75 \cdot 10^{-2} \text{ h}^{-1}$
-----------------------------	---

Période d'épuration	$T_E = 12 \text{ h.}$
---------------------------	-----------------------

Voir figure 12.

Etude de la clearance

$$1) \text{ CL} = \lambda_E \cdot V_1 = \frac{5,75 \cdot 10^{-2}}{60} \times 37,8 \cdot 10^3 = 36,2 \text{ ml/mn.}$$

$$2) \text{ CL} = \frac{C_2 \cdot V_2}{C_1 \cdot t}.$$

L'étude de la clearance en fonction de la durée de cycle a été réalisée de la même façon que dans le cas précédent, à la différence près qu'aucun dialysat n'a été prélevé au cours de la deuxième partie de la dialyse.

Etude de la clearance en fonction de la durée du cycle(Valeur moyenne pour V_2 et $t_1 + t_3$)

$$V_2 \text{ moyen} = 2\,040 \text{ ml}$$

$$t_1 + t_3 \text{ moyen} = 18 \text{ mn}$$

TABLEAU II

t (mn)	18	23	28	33	38	43	48	58	68	78
C_2/C_1	0,392	0,477	0,559	0,633	0,659	0,744	0,820	0,877	0,884	0,890
$\frac{C_2 \cdot V_2}{C_1 \cdot t}$ (ml/mn)	44,4	42,3	40,7	39,1	35,4	35,3	34,8	30,8	26,5	23,3

Pour $t_2 = 15$ minutes, on obtient $CL = 39$ ml/mn.

La clearance est supérieure à celle calculée par la formule (1). Ce fait n'a rien d'étonnant, car, pour des raisons déjà décrites, la durée moyenne des temps t_1 et t_3 n'a pas été la même pendant toute la dialyse.

Conditions optimales de dialyse pour l'eau tritiée

— Avec $t_1 + t_3 = 18$ mn $m = 4,6$ et $m/T_D = 4,6/18,3 = 0,25$, la clearance maximale est obtenue pour $t/T_D \approx 1,05$, soit $t = 19,3$ mn et $\theta = 19,3 - 4,6 = 14,7$ mn.

Le calcul donne $CL_{\max} = 43$ ml/mn.

— Avec $t_1 + t_3 = 21,3$ mn $m = 5,6$ mn et $m/T_D = 5,6/18,3 = 0,30$, la clearance maximale est obtenue pour $t/T_D \approx 1,15$, soit $t = 21$ mn et $\theta = 21 - 5,6 = 15,4$ mn.

Le calcul donne $CL_{\max} = 41$ ml/mn.

Cas N° 5 - M. GOS...

Poids : 55,1 kg - Taille : 1,70 m.

Insuffisance rénale chronique.

Espace eau

Activité ingérée	885 μCi
Activité de l'eau plasmatique à l'équilibre	25,95 $\mu\text{Ci/l}$
Volume d'eau corporelle : $V_1 = 885/25,95 =$	34,1 litres.

Modalités de la dialyse

38 cycles de dialyse. Etude de la diffusion du 3^e au 12^e cycle. Il faut noter que les cycles 3, 4, 9, 10, 11 et 12 ont été réalisés avec un liquide hypertonique contenant 40 g/g de glucose, avec pour conséquence une augmentation notable du volume de drainage : 2 250 ml en moyenne pour ces cycles.

La deuxième partie de la dialyse, du 13^e au 38^e cycle, a été réalisée avec des cycles identiques, dont la durée moyenne se décompose comme suit :

$$t_1 = 9,2 \text{ mn}$$

$$t_2 = 15,0 \text{ mn}$$

$$t_3 = 9,5 \text{ mn}$$

$$t = 33,7 \text{ mn} \quad t_1 + t_3 = 18,7 \text{ mn.}$$

Le liquide de dialyse utilisé pendant cette phase avait la composition habituelle, le volume moyen du liquide de drainage étant de 1 950 ml. C'est ce volume qui sera utilisé pour le calcul de la clearance moyenne.

Etude de la diffusion (sur plusieurs cycles)

Etude identique à celle du cas précédent.

Constante de diffusion $\lambda_D = 3,4 \cdot 10^{-2} \text{ mn}^{-1}$

Période de diffusion $T_D = 20,4 \text{ mn}$

Temps mort (graphique) $m = 3 \text{ mn}$

Voir figure 13.

Cinétique de l'épuration (du 13^e au 38^e cycle)

Constante d'épuration $\lambda_E = 6,1 \cdot 10^{-2} \text{ h}^{-1}$

Période d'épuration $T_E = 11,35 \text{ h}$

Voir figure 14.

Etude de la clearance

$$1) CL = \lambda_E \cdot V_1 = \frac{6,1 \cdot 10^{-2}}{60} \times 34,1 \cdot 10^3 = 34,7 \text{ ml/mn (cycles 13 à 38).}$$

$$2) CL = \frac{C_2 \cdot V_2}{C_1 \cdot t}.$$

L'étude de la clearance en fonction de la durée du cycle a été effectuée de la même manière que dans le cas précédent.

Etude de la clearance en fonction de la durée du cycle

(Valeur moyenne pour V_2 et $t_1 + t_3$)

$$V_2 \text{ moyen} = 1\,950 \text{ cm}^3$$

$$t_1 + t_3 \text{ moyen} = 18 \text{ mn}$$

TABLEAU III

t (mn)	18	23	28	33	38	43	48	58	68	78
C_2/C_1	0,371	0,482	0,543	0,591	0,628	0,656	0,741	0,807	0,828	0,880
$\frac{C_2 \cdot V_2}{C_1 \cdot t}$ (ml/mn)	40,2	40,9	37,8	34,9	32,2	29,7	30,1	27,1	23,7	22,0

Valeur obtenue pour $t_2 = 15$ mn et $t = 33$ mn, $CL = 34,9$ ml/mn.

Conditions optimales de dialyse pour l'eau tritiée

Les courbes montrent que pour $m/T_D = 3/20,4 = 0,15$, la meilleure clearance est obtenue pour $t/T_D \approx 0,8$, soit $t = 16$ à 17 minutes et $t_2 = 0$.

Avec $t = 18$ mn (conditions de la dialyse), $\theta = 18 - 3 = 15$ mn et $V_2 = 1\ 950$ ml.

$$CL_{\max} = 41 \text{ ml/mn.}$$

III-2-d - Résumé de l'étude expérimentale sur la dialyse péritonéale

Périodes de diffusions - Tableau IV

TABLEAU IV
PÉRIODES DE DIFFUSIONS

Cas N° 1	$T_D = 12,4$ mn
Cas N° 2	$T_D = 28,0$ mn
Cas N° 3 - Séance 1	$T_D = 31,5$ mn
Cas N° 3 - Séance 2	$T_D = 23,5$ mn
Cas N° 4	$T_D = 18,3$ mn
Cas N° 5	$T_D = 20,4$ mn
Moyenne :	$T_D = 22,3$ mn

La période de diffusion varie notablement d'une personne à l'autre. Il semble qu'elle soit plus courte chez les insuffisants chroniques, soumis à des dialyses répétées, mais ce fait demanderait à être confirmé.

TABLEAU V
TEMPS MORT (mn)

Cas	Calcul direct	Calcul indirect	$(t_1 + t_3)$ moyen	$m/(t_1 + t_3)$
1	—	13,6	26,2	0,52
2	—	8,3	24,7	0,34
	—	0,0	17,3	0,00
3 I	—	5,3	20,5	0,26
	—	3,7	18,4	0,20
3 II	6,0	—	18,0	0,33
4	4,6	—	18,0	0,25
5	3,0	—	18,0	0,17

Ce tableau montre que le temps mort représente environ 25 %, soit 1/4 en moyenne, de la somme $t_1 + t_3$, lorsque celle-ci est comprise entre 18 à 20 minutes, durée normale pour un cycle de dialyse sans incident technique.

Clearances

Les cas étudiés montrent une bonne concordance entre les clearances calculées par des voies différentes, les quelques divergences observées ayant pu être expliquées.

Le tableau ci-dessous groupe les clearances péritonéales expérimentales ainsi que les clearances maximales calculées en fonction des temps d'injection et de drainage moyens observés au cours des séances.

TABLEAU VI

Cas	CL (ml/mn)	CL _{max} (ml/mn)
1	35,5	36,0
2	31,6	36,5
3 I	27,3	28,5
3 II	28,0	31,0
4	36,8	41,0
5	34,9	41,0
Moyennes	32,3	36,0

Nota : Pour les séances de dialyse comportant deux phases, nous n'avons noté que la phase la mieux adaptée à l'élimination de l'eau tritiée.

Conclusion

Que peut-on attendre du traitement par dialyse péritonéale d'une personne contaminée par l'eau tritiée ?

Les clearances expérimentales obtenues aboutissent à une moyenne de 32,3 ml/mn, qui aurait pu être montée à 36 dans des conditions optimales de dialyse.

On peut également calculer la clearance prévisible d'après les valeurs moyennes adoptées pour les paramètres de la diffusion.

Soit

$$V_1 = 4,3 \cdot 10^4 \text{ ml (homme normalisé)}$$

$$V_2 = 2 \cdot 10^3 \text{ ml}$$

$$t_1 + t_3 = 20 \text{ mn}$$

$$T_D = 22 \text{ mn}$$

$$\lambda_D = 3,15 \cdot 10^{-2} \text{ mn}^{-1}$$

$$m = 5 \text{ mn (25 \% de } t_1 + t_3)$$

$$\text{On a : } m/T_D = 5/22 = 0,23.$$

La meilleure clearance est obtenue pour $t/T_D \approx 1$, soit $t \approx 22 \text{ mn}$. Dans ces conditions :

$$\theta = 22 - 5 = 17 \text{ mn et } CL = \frac{V_1 \cdot V_2}{V_1 + V_2} \cdot \frac{1 - e^{-\lambda_D \theta}}{\theta} = 36 \text{ ml/mn}$$

On peut ajouter à cette valeur la clearance naturelle, chez un sujet sain, égale à environ 2 ml/mn pour une balance journalière variant de 2,5 à 3 litres. On aboutit ainsi à une clearance de 38 cm³/mn.

On en déduit la constante d'épuration

$$\lambda_E = \frac{CL}{V_1} = \frac{38 \times 60}{4,3 \cdot 10^4} = 5,3 \cdot 10^{-2} \text{ h}^{-1}$$

et la période d'épuration $T_E = 0,693/\lambda_E = 13 \text{ h}$.

IV - ÉPURATION DE L'EAU TRITIÉE PAR HÉMODIALYSE

IV-1 - RAPPEL DE NOTIONS ESSENTIELLES

La théorie du rein artificiel est suffisamment connue pour qu'il soit utile d'en faire un exposé détaillé. Nous nous limiterons donc à un bref rappel de quelques notions essentielles.

L'hémodialyse met en jeu les mêmes mécanismes d'épuration que la dialyse péritonéale; mais il s'agit ici d'un phénomène continu, sans temps mort et qui dépend essentiellement de la qualité de la membrane, de la géométrie du rein et de la vitesse des débits.

Le pouvoir épurateur d'un rein artificiel s'exprime en terme de dialysance, identique à celui de clearance employé dans l'épuration naturelle.

Soit :

Q_1 le débit du sang en ml/mn

Q_2 le débit du liquide de dialyse

C_{1E} la concentration de la substance dans le sang à l'entrée du dialyseur

C_{1S} la concentration de la substance dans le sang à la sortie du dialyseur

C_{2E} la concentration dans le liquide de dialyse à l'entrée du dialyseur

C_{2S} la concentration dans le liquide de dialyse à la sortie du dialyseur.

La dialysance D est donnée par la formule :

$$D = Q_1 \cdot \frac{C_{1E} - C_{1S}}{C_{1E} - C_{2E}} = Q_2 \cdot \frac{C_{2S} - C_{2E}}{C_{1E} - C_{2E}}$$

Lorsque $C_{2E} = 0$, cas le plus fréquent, la formule devient :

$$D = Q_1 \left(1 - \frac{C_{1S}}{C_{1E}} \right) = Q_2 \cdot \frac{C_{2S}}{C_{1E}}$$

Lorsque les courants du sang et du dialysat vont dans le même sens, la meilleure performance du dialyseur est obtenue lorsque les deux liquides sortent à la même concentration.

Le calcul montre alors que :

$$D_{\max} = \frac{Q_1 \cdot Q_2}{Q_1 + Q_2} \text{ ou } \frac{1}{D_{\max}} = \frac{1}{Q_1} + \frac{1}{Q_2}$$

Lorsque le dialysat et le sang circulent à contre courant, l'état d'équilibre théorique est atteint lorsque $C_{2S} = C_{1E}$. La dialysance maximale devient alors égale à Q_2 .

Dans la pratique, les dialyseurs commerciaux, où la circulation des deux liquides se fait en sens opposés, ne réalisent pas une véritable extraction à contre courant permettant, avec les débits sanguins utilisés, d'atteindre les conditions idéales d'équilibre.

La limitation du pouvoir d'extraction de tous les dialyseurs ne provient généralement pas de la qualité des membranes, mais des caractéristiques des flux et des conditions géométriques régissant la distribution du sang et du dialysat.

Les meilleures conditions de dialyse sont en général obtenues avec un débit de dialysat égal à quatre fois celui du sang.

IV-2 - TRAVAIL EXPÉRIMENTAL

IV-2-a - *Protocole expérimental*

Les deux malades soumis à l'expérimentation étaient des polytraumatisés atteints d'insuffisances rénales aiguës. Le marquage au tritium de l'espace eau et la mesure des activités dans les liquides biologiques ont été effectués dans les mêmes conditions que pour la dialyse péritonéale.

Réalisation de l'hémodialyse

Dans la clinique des malades métaboliques et endocriniennes, Clinique Saint Eloi à Montpellier, l'établissement d'une circulation sanguine extracorporelle se fait pas la pose chirurgicale, sous anesthésie locale, d'un court-circuit artério-veineux type Scribner, entre une artère distale et une veine d'un membre supérieur ou inférieur.

Les reins à plaques utilisés sont du type KIIL et les membranes, des cuprophanes P.T. 150. L'héparinisation prévue pour les malades est générale et continue.

Le débit du dialysat circulant dans le rein varie habituellement entre 500 et 600 ml/mn. Le liquide de dialyse utilisé a la composition suivante : chlorure de sodium : 100 meq; acétate de sodium : 35 meq; chlorure de calcium : 3 meq; chlorure de magnésium : 1,5 meq et chlorure de potassium : 1,5 meq par litre.

En cours de séance, on a effectué les prélèvements suivants :

- sang à l'entrée du rein : 1 échantillon par heure;
- sang à la sortie du rein : 2 ou 3 échantillons;
- effluents de dialyse : 1 échantillon toutes les demi-heures.

Exploitation des résultats

L'exploitation des résultats a consisté en :

- Calcul du volume de l'espace eau;
- Tracé de l'exponentielle d'épuration, $\log C_{1E}$ en fonction du temps;

Sur le même graphique a été tracée la droite représentant l'évolution de l'activité des dialysats, $\ln C_{2S}$ en fonction du temps.

— Calcul de la dialysance par les deux formules :

$$D = Q_1 \cdot \left(1 - \frac{C_{1S}}{C_{1E}}\right) \quad \text{et} \quad D = Q_2 \frac{C_{2S}}{C_{1E}}$$

Les activités volumiques C_{1S} et C_{1E} étant celles de l'eau plasmatique, le débit Q_1 (et la dialysance) a été calculé en eau, compte tenu de l'hématocrite, et de la teneur volumique moyenne en eau du plasma (94 %) et des globules (66 %)

— Comparaison de la dialysance obtenue et de la clearance déduite de la courbe d'épuration plasmatique.

IV-2-b - Résultats expérimentaux

Cas N° 1 - Mlle MES...

Activité ingérée	904 μCi
Activité de l'eau plasmatique à l'équilibre	37,1 $\mu\text{Ci/l}$
Volume d'eau corporelle $V = 904/37,1 = \dots$	24,3 litres

Conditions de l'hémodialyse

La faiblesse du taux d'hématocrite (16) chez cette malade nous a conduit à n'utiliser qu'un seul secteur du rein, la dialyse sur deux étages risquant d'entraîner d'importantes difficultés de réanimation.

Débit sanguin	$Q_1 = 128 \text{ ml/mn}$ $= 115 \text{ ml d'eau/mn}$
Débit du dialysat	$Q_2 \approx 600 \text{ ml/mn}$

Interprétation des résultats

Constante d'épuration (voir figure 15)	$\lambda_E = 1,64 \cdot 10^{-1} \text{ h}^{-1}$
Période d'épuration	$T_E = 4,2 \text{ h}$
Clearance $\lambda_E \cdot V = (0,164/60) \cdot 24,4 \cdot 10^3 = \dots$	66,5 ml/mn
Dialysance $D = Q_1 \left(1 - \frac{C_{1S}}{C_{1E}}\right) = 115 (1 - 0,44) = 64,5 \text{ ml/mn}$	

$$D = Q_2 \times \frac{C_{1S}}{C_{1E}} = 600 \times 0,11 = 66 \text{ ml/mn}$$

L'accord entre les valeurs est satisfaisant.

Cas N° 2 - Mme DES...

Activité ingérée	890 μCi
Activité de l'eau plasmatique à l'équilibre	36,05 $\mu\text{Ci/l}$
Volume d'eau corporelle $V = 890/36,05 = \dots$	24,6 litres

Conditions de l'hémodialyse

La coagulation d'un étage supérieur du rein en début de séance, excluant toute efficacité de cet étage, fait que l'hémodialyse n'a été réalisée que sur un seul secteur.

Débit sanguin $Q_1 = 160 \text{ ml/mn} = 138 \text{ ml d'eau/mn}$ (hématocrite = 29)
Débit du dialysat Q_2 compris entre 650 et 580 ml/mn (moyenne 615 ml/mn).

Interprétation des résultats

Constante d'épuration (voir figure 16) $\lambda_E = 1,99 \cdot 10^{-1} \text{ h}^{-1}$
 Période d'épuration $T_E = 3,5 \text{ h}$

$$\text{Clearance } \lambda_E \cdot V = \frac{0,199}{60} \times 24,6 = 81,6 \text{ ml/mn}$$

$$\text{Dialysance } D = Q_1 \left(1 - \frac{C_{1S}}{C_{1E}} \right) = 138 (1 - 0,424) = 79,5 \text{ ml/mn}$$

$$D = Q_2 \cdot \frac{C_{2S}}{C_{1E}} = 615 \times 0,133 = 81,8 \text{ ml/mn}$$

L'accord entre les valeurs est satisfaisant, compte tenu de la précision des débits.

IV-2-c - Conclusion de l'étude sur l'hémodialyse

Dans notre étude très brève sur l'hémodialyse, les résultats médiocres que nous avons obtenus sont dus au fait que, pour des raisons diverses, l'épuration n'a pu être réalisée que sur un seul secteur du rein. Dans les deux cas, les dialysances obtenues pour l'eau tritiée (66 et 80 ml/mn) atteignent environ 58 % de la dialysance maximale théorique représentée par les débits Q_1 (115 et 138 ml/mn) de l'eau du sang. Tout laisse à penser que cette performance doit être notablement améliorée en opérant avec un rein complet et qu'il est possible d'obtenir une dialysance approchant 90 % de Q_1 .

En supposant un débit sanguin moyen de 180 ml/mn, soit 145 ml d'eau/mn chez un sujet sain de 70 kg, on peut ainsi s'attendre à une dialysance voisine de 130 ml/mn.

Nous admettrons donc, pour l'épuration de l'homme normalisé par hémodialyse les valeurs moyennes suivantes :

$$CL = 130 \text{ ml/mn}$$

$$\lambda_E = \frac{130 \times 60}{43 \cdot 10^3} = 1,81 \cdot 10^{-1} \text{ h}^{-1}$$

$$T_E = 0,693 / \lambda_E = 3,8 \text{ h.}$$

IV-3 - COMPARAISON ENTRE DIALYSE PÉRITONÉALE ET HÉMODIALYSE

L'avantage incontestable de l'hémodialyse réside dans son efficacité très supérieure à celle de la dialyse péritonéale. Mais l'épuration par rein artificiel présente certains inconvénients, en particulier :

- l'obligation d'utiliser une artère et une veine.
- une mise en route assez longue.
- les risques inhérents à la technique du rein artificiel.

Les inconvénients de la dialyse péritonéale résident principalement dans les dangers d'infection qui peuvent être minimisés par une asepsie correcte.

Cette méthode d'épuration présente par contre des avantages importants :

- la rapidité de mise en œuvre.
- le respect du capital artério-veineux du sujet;
- une rééquilibration du malade ne nécessitant pas de moyens de surveillance importants;
- Une durée d'épreuve pouvant être prolongée, si nécessaire, plusieurs jours avec possibilité d'automatisation des cycles de dialyse.

En conclusion, la dialyse péritonéale constitue une thérapeutique de choix, l'hémodialyse ne devant être pratiquée que dans des cas exceptionnels.

Ceci nous amène à envisager la conduite à tenir en fonction de l'importance de la contamination.

V - CONDUITE A TENIR EN FONCTION DE L'IMPORTANCE DE LA CONTAMINATION

L'importance d'une contamination accidentelle par le tritium est évaluée par le calcul de la dose (équivalent de dose) engagée.

Formule générale

$$D = 51,2 \varepsilon m^{-1} Q$$

où :

D = Dose en rems délivrée à l'organe critique.

ε = Energie effective en MeV absorbée par désintégration.

m = Masse de l'organe critique en grammes.

Q = Intégrale de la charge de l'organe critique exprimée en $\mu\text{Ci-jours}$.

Cas de l'eau tritiée

• $\varepsilon = 5,7 \cdot 10^{-3}$ ($F \cdot Q = 1$ [5]).

• Organe critique = Organisme entier. La teneur en eau la plus élevée, voisine de 80 % se trouve dans les gonades et la moelle osseuse. Dans ces conditions, l'activité massique de l'organe critique est évaluée en multipliant par 0,8 la concentration c de l'eau tritié dans l'eau corporelle ou l'urine.

En désignant par C l'intégrale de la concentration dans l'urine, la formule générale devient :

$$D = 51,2 \times 5,7 \cdot 10^{-3} \times 0,8 \times C$$

$$D = 0,233 C$$

La dose est en rems ou en millirems, suivant que l'intégrale est exprimée en $\mu\text{Ci ml}^{-1} \text{ j}^{-1}$ ou en $\mu\text{Ci l}^{-1} \text{ j}^{-1}$. En admettant une fonction de rétention

monoexponentielle, on a :

$$C = \int_0^t c_t \cdot dt \\ = c_0 \lambda^{-1} (1 - e^{-\lambda t})$$

et pour $t \gg T$,

$$C = c_0 \lambda^{-1} \\ D = 0,23 \lambda^{-1} c_0$$

En adoptant pour T la valeur moyenne de 10 jours ($\lambda = 6,93 \cdot 10^{-2}$) l'évaluation de la dose engagée se fait à l'aide de la formule suivante :

$$D = 3,37 c_0$$

La valeur c_0 est la concentration initiale du tritium dans l'eau corporelle, lorsque l'état d'équilibre est réalisé.

À titre indicatif, nous donnerons la charge corporelle Q_0 correspondant pour l'homme normalisé à la valeur c_0 .

1^{er} Cas

D inférieur à 10 rems
 c_0 inférieur à $3 \mu\text{Ci cm}^{-3}$
 Q_0 inférieur à 130 mCi

Aucune thérapeutique poussée ne semble justifiée. Seule une augmentation de l'ingestion journalière de boissons peut être recommandée.

2^e Cas

D compris entre 10 et 100 rems
 c_0 compris entre 3 et $30 \mu\text{Ci-cm}^{-3}$
 Q_0 compris entre 130 mCi et 1,3 Ci

Ce cas nous semble nécessiter une hospitalisation et un traitement par diurèse osmotique qui, appliqué pendant quelques jours, doit permettre de réduire de moitié la dose engagée.

3^e Cas

D supérieur = 100 rems
 c_0 supérieur = $30 \mu\text{Ci-cm}^{-3}$
 Q_0 supérieur = 1,3 Ci

Lorsque la dose engagée est supérieure à 100 rems, nous estimons qu'un traitement poussé doit être mis en œuvre. Le choix de la thérapeutique, diurèse osmotique, dialyse péritonéale ou hémodialyse sera essentiellement fonction de la dose engagée. Dans la plupart des cas on pourra choisir la dialyse péritonéale, traitement modérément agressif et de mise en route rapide en milieu hospitalier.

Le choix de la durée du traitement et la décision d'entreprendre une hémodialyse seront guidés par un calcul soigneux de la dose qui sera réellement délivrée, compte tenu du traitement.

A titre d'exemple, nous choisirons le cas de l'Homme normalisé ayant absorbé accidentellement 10 Ci de tritium, ce qui correspond en valeurs arrondies à une activité volumique initiale de $230 \mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ et à une dose engagée de 800 rems.

La dose totale D reçue par la personne contaminée peut être divisée en trois composantes.

$1^\circ D_1$ = dose reçue pendant le délai séparant l'incident et le début du traitement. Nous supposons ce délai égal à 4 heures.

$2^\circ D_2$ = dose reçue pendant le traitement avec une période de 13 heures.

$3^\circ D_R$ = dose à recevoir après la dialyse, avec une période de 10 jours.

La dose totale reçue D sera égale à la somme $D_1 + D_2 + D_R$.

Le tableau suivant résume les doses reçues en fonction de la durée de la dialyse.

TABLEAU VII

Dose en rems délivrée par 10 Ci d'HTO dans l'homme standard

Dose engagée $\approx$ 800 rems

Traitement par dialyse péritonéale

Durée de la dialyse	D_1	D_2	D_R	D_T	D/D_E
12 heures	9	20	410	439	55 %
24 heures	9	30	216	255	32 %
36 heures	9	36	113	158	20 %
48 heures	9	39	60	108	14 %

Ce tableau donne une simple prévision de l'efficacité du traitement en fonction de sa durée.

En admettant 48 heures comme durée limite raisonnable de la dialyse, on peut aboutir à une dose environ sept fois moins importante que la dose engagée. Si cette réduction est jugée insuffisante, il faut envisager d'instaurer le plus rapidement possible un traitement par hémodialyse qui viendra s'ajouter à la dialyse péritonéale. La décision peut être prise si le calcul montre que 48 heures de dialyse seront insuffisantes pour descendre la dose en dessous de 100 rems.

En utilisant les deux méthodes d'épuration combinées on peut obtenir une période biologique sous traitement égale à :

$$\frac{13 \times 3,8}{13 + 3,8} \text{ heures, soit environ 3 heures.}$$

Supposons à titre d'exemple que, dans le cas étudié plus haut, (absorption de 10 Ci par l'homme normalisé) l'hémodialyse soit mise en route douze heures après le début de la dialyse péritonéale, les autres hypothèses restant inchangées.

Suivant la durée de l'hémodialyse, on obtient les résultats suivants :

TABLEAU VIII
DIALYSE PÉRITONÉALE (12 H) + HÉMODIALYSE

Durée de l'hémodialyse	$D_1 + D_2$	D_3	D_R	D_T	D/D_E
12 heures	29	4,8	25,5	59	7,5 %
24 heures	29	5,1	1,6	36	4,5 %

D_1 = Dose avant traitement

D_2 = Dose pendant la dialyse péritonéale

D_3 = Dose pendant dialyse + hémodialyse

D_R = Dose engagée résiduelle après traitement

D_N = Dose totale.

Ce tableau montre que l'on peut espérer réduire la dose engagée d'un facteur 20.

Une réduction plus poussée de la dose ne peut être obtenue qu'en raccourcissant les délais de mise en route des traitements.

CONCLUSION

Les méthodes d'épuration extrarénale constituent un traitement de choix pour accélérer l'élimination de l'eau tritiée dans le cas de contaminations accidentelles importantes. La conduite à suivre que nous proposons ne saurait être prise pour une règle absolue; elle peut être modifiée en fonction des éléments cliniques propres à chaque cas. Nous pensons néanmoins qu'elle peut servir de guide dans le choix des décisions à prendre en cas d'incident.

RÉFÉRENCES

- [1] CIPR, Publication n° 10, Pergamon Press (1968).
- [2] SNYDER W.S., FISH B.R., BERNARD S.R., FORD M.R., MUIR J.R. Urinary Excretion of Tritium following Exposure of Man to HTO, a Two Exponential Model, *Phys. Med. Biol.* **13** (1968), 547.
- [3] HENRY Ph. Etude d'une contamination accidentelle par l'eau tritiée. « Assesment of radioactive Contamination in man », IAEA - Vienna (1972), 641.
- [4] MIROUZE J., MION C., FABRE J.L., MAZAURY E., HENRY Ph., MERCIER J. Utilisation des méthodes d'épuration extrarénale dans le traitement de la contamination par l'eau tritiée. Rapport CEA/R/3974 (1970).
- [5] Report on the 1969 meeting of the International Commission on Radiological Protection, *Brit. J. Radiol.* **42** (1969), 558.

Fig. 1