Zeitschrift: Mémoires de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles

Herausgeber: Société Vaudoise des Sciences Naturelles

Band: 18 (1987-1991)

Heft: 3

Artikel: Les modèles mathématiques en hémodialyse : un retour aux hypothèses

Autor: Gabriel, Jean-Pierre / Fellay, Gilbert

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-259828

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 13.07.2025

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

MÉM. SOC. VAUD. SC. NAT. 18.3, 1990

MODÈLES DYNAMIQUES EN BIOLOGIE, R. ARDITI (DIR.)
DYNAMICAL MODELS IN BIOLOGY, R. ARDITI (ED.)

Les modèles mathématiques en hémodialyse: un retour aux hypothèses

PAR

JEAN-PIERRE GABRIEL [1] et GILBERT FELLAY [2]

Résumé.–GABRIEL J.-P. et FELLAY G., 1990. Les modèles mathématiques en hémodialyse: un retour aux hypothèses. *In*: Modèles dynamiques en biologie, R. Arditi (dir.). *Mém. Soc. vaud. Sc. nat. 18.3*: 285-344.
Les cliniciens sont de plus en plus confrontés à des modèles mathématiques censés permettre un traitement mieux adapté à chaque malade. Dans notre centre, nous avons utilisé deux modèles: la cinétique de l'urée (cu) et la quantification directe de la dialyse (qdd). Alors que les deux approches se proposent de décrire le même pénomène et permettent de déterminer le volume de distribution de l'urée V et son taux de production G, l'expérience montre que les estimations obtenues suivant les deux voies divergent manifestement. Nous tentons ici d'apporter une clarification de ces deux modèles en montrant que, d'un point de vue théorique, la divergence observée est loin d'être surprenante. La comparaison des deux modèles est effectuée en les opposant l'un à l'autre dans leur univers conceptuel. Il en ressort que qdd est plus adéquat que cu dans l'estimation de V et de G.

Mots-clés: Hémodialyse, modèles mathématiques, cinétique de l'urée, quantification directe de la dialyse.

Abstract.–GABRIEL J.-P. and FELLAY G., 1990. Mathematical models in hemodialysis: a discussion of the underlying hypotheses. *In*: Dynamical Models in Biology, R. Arditi (ed.). *Mém. Soc. vaud. Sc. nat. 18.3*: 285-344.
The importance of mathematical modeling in dialysis arose recently as a consequence of the achievment of individualized treatment therapies. Two distinct models were used in our center, namely the urea kinetic model (UK) and the direct dialysis quantification (ddq), for the estimation of the urea distribution volume V and the urea rate G. It turned out that, for the same patient, they provided us with different results. The basic hypotheses on which the two models rely are poorly described in the literature. The aim of this paper is an attempt to fill this gap and to show

[1] Institut de mathématiques, Université de Fribourg, Pérolles, CH-1700 Fribourg, Suisse.

[2] Centre d'hémodialyse de l'Hôpital cantonal, CH-1700 Fribourg, Suisse.

that the discrepancy observed between the two models is not surprising at all. The study also shows that from a theoretical viewpoint, ddq is more appropriate than UK for the estimation of V and G. The question of the intrinsic quality of ddq is not discussed here.

Key words: Hemodialysis, mathematical models, urea kinetic, direct dialysis quantification.

INTRODUCTION

Ce travail est une réponse à la question du choix entre deux modèles mathématiques proposés aux médecins. L'introduction qui suit voudrait apporter au lecteur non familiarisé avec le domaine de l'insuffisance rénale et de son traitement par «dialyse», quelques notions essentielles lui permettant de mieux saisir l'approche par «modélisation» dans un contexte clinique.

Situés derrière le péritoine, allongés de part et d'autre de la colonne vertébrale, les reins reçoivent un flux de sang qui vient de l'aorte, les traverse, et va se jeter dans la veine cave. Ce flux, de l'ordre de 1200 ml/min pour un adulte, peut varier considérablement, et correspond à quelque 20 pourcent du débit cardiaque.

Ces reins maintiennent l'équilibre du bilan hydrosodé, règlent la concentration en électrolytes du plasma sanguin et débarrassent l'organisme de produits acides du métabolisme; ils éliminent les déchets et notamment l'urée, produit final du catabolisme protidique. Ils exercent également des effets «à distance» par voie hormonale.

L'arrêt de leur fonctionnement, qu'il soit brutal ou progressif, menace le malade de façon vitale: la rétention de sel et d'eau entraîne une expansion des compartiments liquidiens. La surcharge intra-vasculaire qui en résulte augmente notamment la pression artérielle, et l'hémorragie cérébrale, l'insuffisance cardiaque et l'infarctus en sont les conséquences bien connues. La perturbation des liquides de l'organisme mène, entre autres, à l'hyperkaliémie, à l'acidose, à l'hyperphosphatémie et l'hypocalcémie. Les produits toxiques s'accumulent, responsables d'un cortège de manifestations constituant le «syndrome urémique»(fatigue, perte de l'appétit, nausées, difficultés respiratoires). La perte des fonctions endocrines complète le tableau, l'érythropoïétine ne stimule plus la synthèse médullaire des globules rouges, la rénine ne joue plus son rôle dans la modulation de la tension artérielle et le manque de vitamines D bioactives déséquilibre le métabolisme phosphocalcique.

Le traitement par dialyse peut corriger le volume liquidien et ramener sa composition vers des zones normales, éliminer des produits toxiques grâce à des membranes artificielles ou à la membrane péritonéale qui permettent des transferts d'eau et de solutés. Il n'enlève pas mais réduit les conséquences des troubles endocriniens.

PRINCIPES DE LA DIALYSE

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

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

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

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

Diffusion et ultrafiltration

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

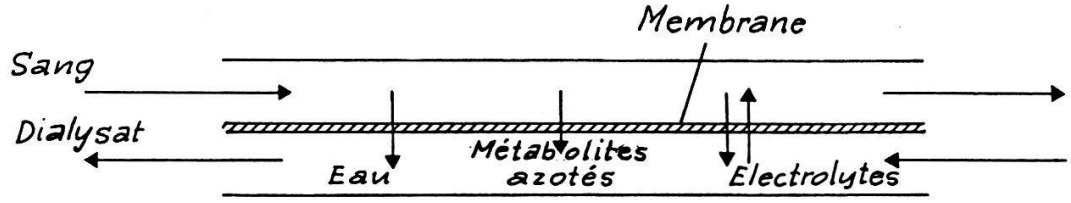

Figure 1.– Schéma d'un dialyseur.

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

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

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

Une membrane semi-perméable sépare le sang et le dialysat qui circulent à contre-courant. Le gradient de pression hydraulique permet une soustraction d'eau et de solutés. Le gradient osmotique permet, en plus, une extraction des métabolites azotés et des électrolytes (effet dominant).
Le problème qui sera discuté concerne surtout les transports d'eau et d'urée. Le volume d'eau extrait par le dialyseur par unité de temps (fig. 2) est donné par $D_{se} - D_{ss} = D_{ds} - D_{de}$, et la quantité correspondante d'urée extraite par $D_{se}C_{se} - D_{ss}C_{ss} = D_{ds}C_{ds}$, où $D =$ débit, $C =$ concentration, $s =$ sang , $se =$ sang qui entre, $ss =$ sang qui sort, $d =$ dialysat, $de =$ dialysat qui entre, $ds =$ dialysat qui sort.

Clairance d'un dialyseur

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

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

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

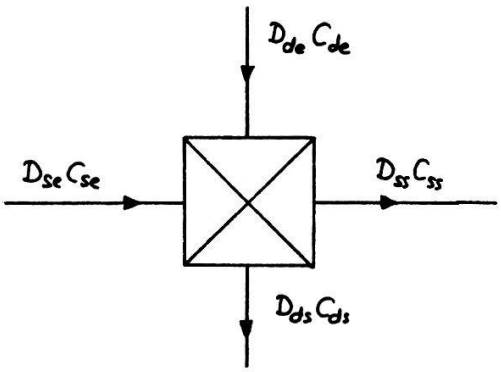

Figure 2.– Débits et concentration en solutés à l'entrée et à la sortie du dialyseur.

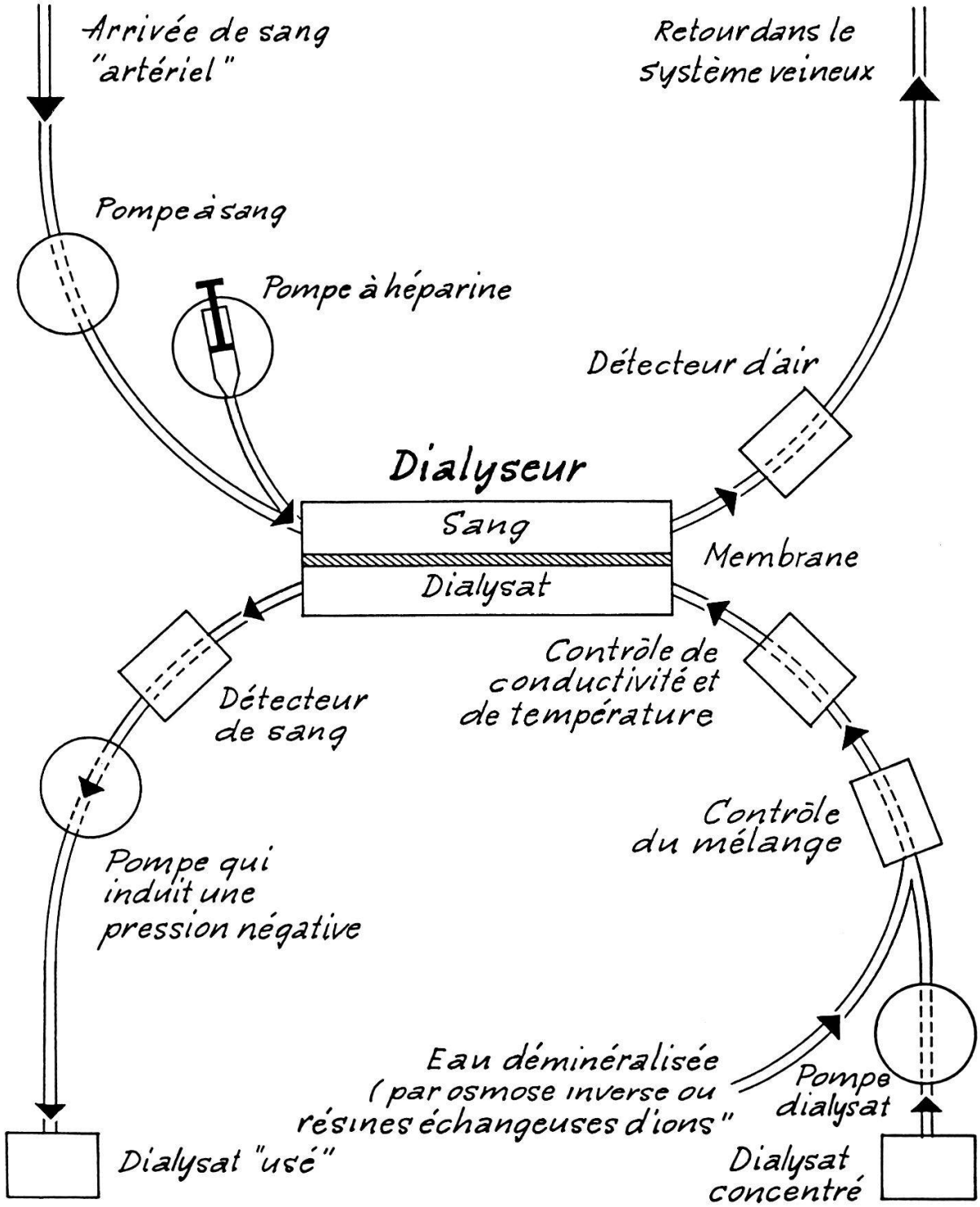

Figure 3.– Hémodialyse. Eléments principaux de l'ensemble du système.

Hémodialyse et dialyse péritonéale

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

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

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

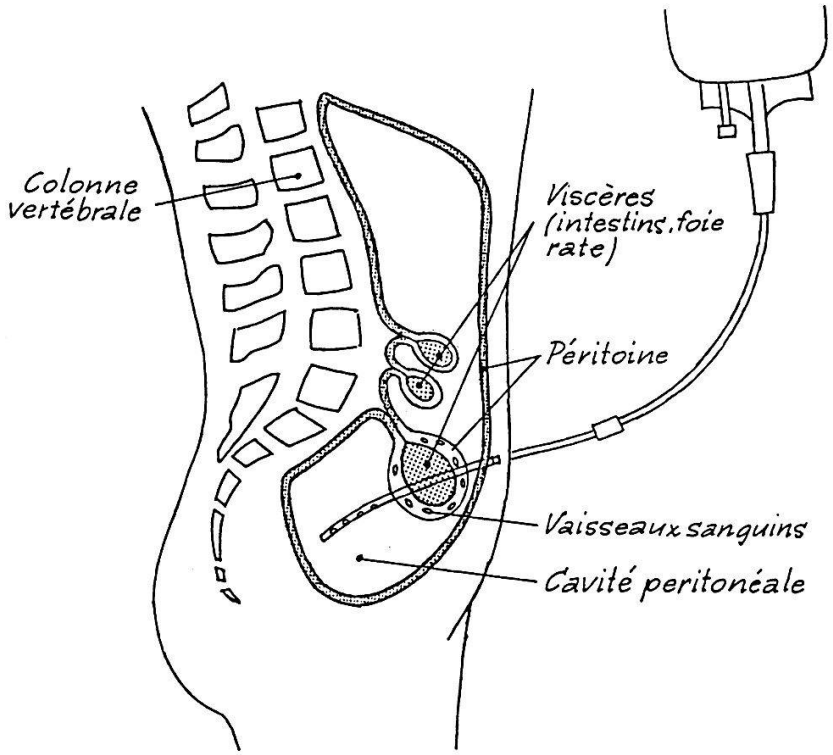

Figure 4.– Schéma d'une coupe sagitale de l'abdomen permettant de situer le niveau des échanges lors d'un traitement par dialyse péritonéale.

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

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

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

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

Tableau 1.– Composition du plasma sanguin (selon normes données par le laboratoire) et du dialysat utilisé pour l'hémodialyse à l'Hôpital cantonal de Fribourg. La concentration des solutés est exprimée en mmol/l.
* Seule la fraction diffusible intervient dans le gradient transmembranaire effectif.

Application clinique

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

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

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

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

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

Evaluation du traitement

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

Premières approches par modélisation

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

Dans le travail qui suit, nous utiliserons les notations suivantes:
t : temps ($t \geq 0$),
0 : début de la dialyse,
t_d : début de la phase interdialytique,
t_θ : début de la dialyse suivante.
Ainsi t_d est la durée de la dialyse et $t_\theta - t_d$ celle de la phase interdialytique.
$C(t)$: concentration de l'urée à l'époque t, $C_0 = C(0)$, $C_d = C(t_d)$, $C_\theta = C(t_\theta)$,
$V(t)$: volume de distribution de l'urée à l'époque t, $V_0 = V(0)$,
$\alpha(t) = V(t) - V(0)$: variation du volume à l'époque t,
$\Delta_d V = V(t_d) - V(0)$: variation du volume durant la dialyse,
$\Delta_\theta V = V(t_\theta) - V(t_d)$: variation du volume durant la phase interdialytique,
Q_d : quantité d'urée présente dans le dialysat total à la fin de la dialyse,
q_d : quantité d'urée éliminée par le rein naturel durant la dialyse,
q_θ : quantité d'urée éliminée par le rein naturel durant la phase interdialytique,
K_D : clairance du rein artificiel,
K_R : clairance du rein naturel,
$K_d(t)$: clairance totale du système sur $[0, t_d)$,
$K_\theta(t)$: clairance totale du système sur $[t_d, t_\theta)$,
$\frac{d}{dt}$: dérivée par rapport à t sur $(0, t_d) \cup (t_d, t_\theta)$ et dérivée à droite en 0 et t_d.

Tableau 2.- Notations.

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

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

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

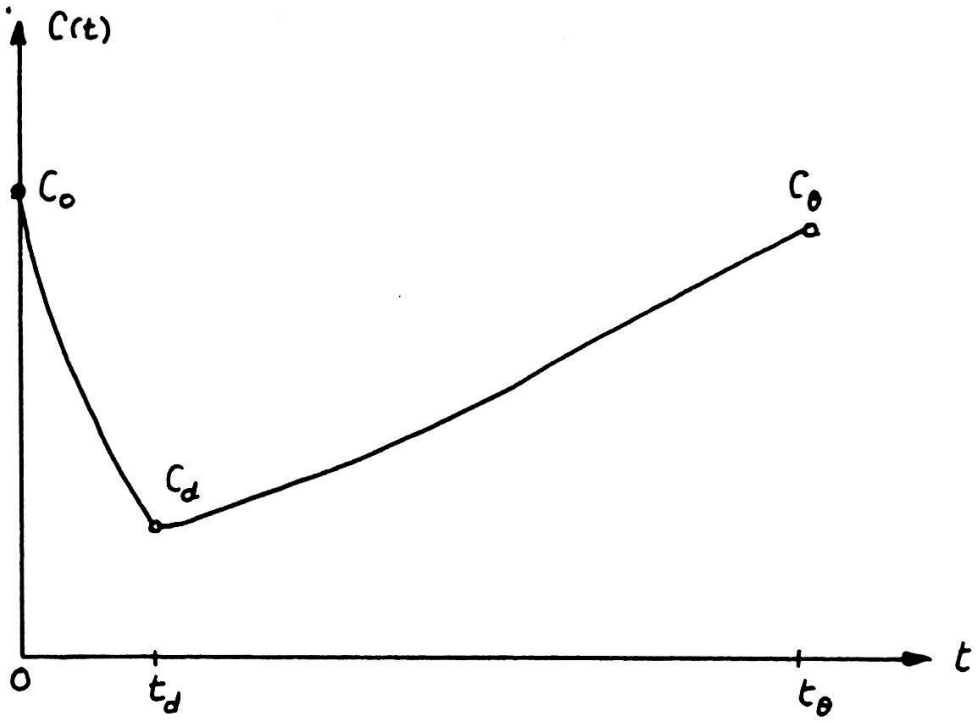

Figure 5.– Evolution de la concentration de l'urée.

PRÉSENTATION DES MODÈLES

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

esky est plus simple que celui de SARGENT et GOTCH. Dans une première étape, nous nous proposons de familiariser le lecteur avec ces modèles en lui donnant un condensé des expositions qu'il trouvera dans la littérature. Le modèle de SARGENT-GOTCH sera appelé «(cu)» pour cinétique de l'urée et celui de Malchesky «(qdd)» pour quantification directe de la dialyse.

Le modèle (cu)

Dans ce modèle, l'urée en solution est contenue dans un compartiment unique. Son volume de distribution V est identifié au volume hydrique du patient. Ce réservoir est alimenté par le catabolisme protidique selon un taux de production instantané (urée) noté G. On désigne par K_D la clairance du rein artificiel et par K_R celle du rein naturel si celui-ci possède une fonction résiduelle. De plus on notera $C(t)$ la concentration de l'urée dans le patient à l'époque t. Le bilan instantané de l'urée s'écrit alors de la façon suivante

$$\frac{d}{dt}(VC(t)) = G - (K_D + K_R)C(t), \text{ sur l'intervalle dialytique,}$$
$$\frac{d}{dt}(VC(t)) = G - K_R C(t), \text{ sur l'intervalle interdialytique.}$$

Ces deux équations fournissent des liaisons quantitatives entre les grandeurs V et G, inaccessibles par une mesure directe dans un contexte clinique, et $C(t)$, K_D et K_R, qui elles le sont. Nous supposons que la phase de dialyse débute en $t = 0$, se termine en $t = t_d$, époque du début de la phase interdialytique qui prend fin en $t = t_\theta$.

SARGENT et GOTCH distinguent les deux cas suivants:
SG(1): *le volume V est constant,*
SG(2): *le volume V est linéairement variable sur chacune des phases.*
L'avantage en traitant ces deux situations réside dans le fait qu'il est possible de résoudre explicitement les équations différentielles du bilan d'urée. On peut cependant remarquer que SG(2) est plus réaliste que SG(1). En effet, en cas d'insuffisance rénale, une partie ou la totalité du liquide absorbé par le patient durant la phase interdialytique n'est plus éliminée par le rein. Il faudra donc que la dialyse supplée à cette déficience. Ainsi le volume est une fonction décroissante du temps durant la phase de dialyse et croissante dans la phase qui lui succède. Nous introduisons les notations suivantes pour traduire la variation linéaire du volume

$$V(t) := V(0) - \varepsilon_d t \text{ , durant la dialyse,}$$
$$V(t) := V(0) - \varepsilon_d t_d + \varepsilon_\theta (t - t_d) \text{ , durant la phase interdialytique,}$$

où ε_d et ε_θ sont des nombres non-négatifs accessibles à la mesure si l'on identifie les variations de volume à celles du poids du patient. Posons

$V(0) := V_0$ et supposons que C(t) soit mesurée aux époques $t = 0$, $t = t_d$ et $t = t_\theta$. Nous noterons $C(0) := C_0$, $C(t_d) := C_d$ et $C(t_\theta) := C_\theta$.

La résolution des équations ci-dessus fournit, pour SG(1), les relations

$$C_d = \left(C_0 - \frac{G}{K_D + K_R}\right) e^{-\frac{K_D + K_R}{V_0} t_d} + \frac{G}{K_D + K_R},$$

$$C_\theta = \begin{cases} \left(C_d - \dfrac{G}{K_R}\right) e^{-\frac{K_R(t_\theta - t_d)}{V_0}} + \dfrac{G}{K_R} & \text{, si } K_R > 0 \\ C_d + \dfrac{G(t_\theta - t_d)}{V_0} & \text{, si } K_R = 0 . \end{cases}$$

A l'aide de quelques manipulations algébriques, on parvient à exprimer G en fonction de V_0 dans les deux relations qui précèdent

$$G_d^1(V_0) = (K_D + K_R)(C_d - \left(\frac{C_0 - C_d)}{e^{\frac{(K_R + K_D)t_d}{V_0}} - 1}\right),$$

$$G_\theta^1(V_0) = \begin{cases} K_R \left(C_\theta + \dfrac{(C_\theta - C_d)}{e^{\frac{K_R(t_\theta - t_d}{V_0}} - 1}\right) & \text{, si } K_R > 0 \\ \dfrac{V_0(C_\theta - C_d)}{t_\theta - t_d} & \text{, si } K_R = 0 . \end{cases}$$

Dans le cas des volumes linéairement variables, on choisit comme inconnue $V(0) = V_0$ et on obtient, pour SG(2),

$$C_d = \left(C_0 - \frac{G}{K_D + K_R - \varepsilon_d}\right) \left(\frac{V_0}{V_0 - \varepsilon_d t_d}\right)^{-\frac{K_D + K_R}{\varepsilon_d} + 1} +$$

$$+ \frac{G}{K_D + K_R - \varepsilon_d},$$

$$C_\theta = \begin{cases} \left(C_d - \dfrac{G}{K_R+\varepsilon_\theta}\right)\left(\dfrac{V_0-\varepsilon_d t_d}{V_0-\varepsilon_d t_d+\varepsilon_\theta(t_\theta-t_d)}\right)^{\frac{K_R}{\varepsilon_\theta}+1} + \\ + \dfrac{G}{K_R+\varepsilon_\theta} & \text{, si } K_R > 0, \\ \dfrac{(V_0-\varepsilon_d t_d)C_d + G(t_\theta - t_d)}{V_0-\varepsilon_d t_d+\varepsilon_\theta(t_d-t_\theta)} & \text{, si } K_R = 0\,. \end{cases}$$

Et après transformation

$$G_d^2(V_0) = (K_D+K_R-\varepsilon_d)\left(C_d - \frac{C_0-C_d}{\left(\dfrac{V_0}{V_0-\varepsilon_d t_d}\right)^{\frac{K_D+K_R}{\varepsilon_d}-1} - 1}\right),$$

$$G_\theta^2(V_0) = \begin{cases} (K_R+\varepsilon_\theta)\left(C_\theta - \dfrac{C_\theta - C_d}{(1+\dfrac{\varepsilon_\theta(t_\theta-t_d)}{V_0-\varepsilon_d t_d})^{\frac{K_R}{\varepsilon_\theta}+1} - 1}\right) \\ & \text{, si } K_R > 0, \\ \dfrac{(V_0-\varepsilon_d t_d)(C_\theta - C_d) + C_\theta\varepsilon_\theta(t_\theta - t_d)}{t_\theta - t_d} & \text{, si } K_R = 0\,. \end{cases}$$

Dans chacune des situations SG(1) et SG(2), les couples (V_0, G) qui expliquent les mesures sont donnés par l'intersection des courbes définies par $G_d^i(V_0)$ et $G_\theta^i(V_0)$, $i = 1,2$. Le problème est résolu numériquement à l'aide d'un algorithme tel que celui de la bissection.

Il nous semble important d'insister sur la structure de ce problème. Le phénomène est décrit à l'aide d'équations différentielles faisant intervenir les deux paramètres inconnus V_0 et G. On mesure les paramètres accessibles $t_d, t_\theta, K_D, K_R, \varepsilon_d, \varepsilon_\theta$ (ces deux derniers pour SG(2) seulement), ainsi que $C(0)$, $C(t_d)$, $C(t_\theta)$, c'est-à-dire certaines valeurs des solutions. On résoud chaque équation avec sa condition initiale ($C(0)$ pour la première sur la phase de dialyse, $C(t_d)$ pour la seconde sur la phase interdialytique) et on impose alors les conditions finales $C(t_d)$ et $C(t_\theta)$. Ces contraintes permettent de définir des courbes dans le plan (V_0, G) dont les points d'intersection fourniront, s'il y en a, d'éventuelles solutions, c'est-à-dire des valeurs de paramètres compatibles avec les observations. Il s'agit d'un problème d'identification de paramètres.

Le modèle (qdd)

Au contraire de (cu) qui se propose de suivre l'évolution du système à chaque époque en s'appuyant sur le bilan instantané de l'urée, (qdd) se contente des bilans globaux sur chaque phase. Le prix à payer est celui du contrôle des sorties globales, c'est-à-dire la récolte du dialysat et des urines. Nous formulons le problème pour une variation arbitraire du volume car la situation générale n'est pas plus difficile à traiter dans ce nouveau contexte. Nous utilisons les notations introduites pour (cu) auxquelles nous ajoutons

$\Delta_d V := V(t_d) - V(0) =$ variation du volume durant la dialyse,
$\Delta_\theta V := V(t_\theta) - V(t_d) =$ variation du volume durant la phase interdialytique.

Rappelons que ces variations sont identifiées à celles du poids du patient

$q_d :=$ quantité totale d'urée éliminée durant la dialyse,
$q_\theta :=$ quantité totale d'urée éliminée durant la phase interdialytique.

En posant $V(0) := V_0$, le bilan de l'urée sur chacune des phases fournit

$$(C_0 - C_d)V_0 + t_d G = C_d \Delta_d V + q_d$$
$$(C_d - C_\theta)V_0 + (t_\theta - t_d)G = C_\theta(\Delta_d V + \Delta_\theta V) - C_d \Delta_d V + q_\theta.$$

Il s'agit d'un système de deux équations à deux inconnues dont la solution sera le couple cherché (V_0, G). (Nous donnons une version légèrement différente de celle de Malchesky. En effet, cet auteur introduit des clairances moyennes qui nous semblent superflues dans ce contexte. Les idées générales restent cependant les mêmes).

RETOUR AUX HYPOTHÈSES

Nous allons tenter de dégager les jeux d'hypothèses sur lesquelles reposent les modèles (cu) et (qdd), dans le but de permettre une meilleure compréhension de leurs positions respectives. Nous espérons également combler une lacune. Nous n'avons trouvé aucune discussion approfondie de ces hypothèses dans la littérature concernée par ce sujet.

Le principe de la conservation de la matière

Le principe de la conservation de la matière, appliqué à l'urée, est l'élément central de la théorie à partir duquel seront engendrés tous les modèles. Dans cette perspective, un modèle particulier du comportement de l'urée sur les

phases concernées découlera tout simplement d'une spécialisation de ce principe obtenue à l'aide d'un jeu spécifique d'hypothèses supplémentaires. Voici donc l'énoncé du principe en question.

(A) *La quantité d'urée dans le corps humain considéré comme système pouvant contenir, produire et échanger cette substance avec le milieu extérieur est une fonction continue du temps régie par l'équation*

$$Q(t_2) - Q(t_1) = E_{[t_1,t_2)} - S_{[t_1,t_2)} \ , \tag{1}$$

où t_1, t_2 désignent deux époques $t_1 \leq t_2$, $[t_1, t_2)$ l'intervalle de temps entre t_1 compris et t_2 non-compris, $Q(t)$ la quantité d'urée présente dans le système à l'époque t (comptée positivement), $E_{[t_1,t_2)}$ la quantité d'urée ayant pénétré dans le système dans l'intervalle $[t_1, t_2)$ (comptée positivement), $S_{[t_1,t_2)}$ la quantité d'urée ayant quitté le système dans l'intervalle $[t_1, t_2)$ (comptée positivement).

Il faut signaler que la formulation générale de ce principe est

$$Q(t_2) - Q(t_1) = E_{(t_1,t_2]} - S_{(t_1,t_2]} \ . \tag{1'}$$

Cependant la continuité de $Q(t)$ garantit l'équivalence des relations (1) et (1'). Nous avons choisi la première car elle est mieux adaptée au modèle (cu) qui, de toute façon, assume implicitement la continuité de la fonction $Q(t)$. Dans un but d'unité de présentation, nous admettons la relation (1') pour (qdd) également. Une autre remarque s'impose: l'équation (1) fournit une liaison entre des grandeurs de natures différentes. En effet, $Q(t)$ est une fonction ponctuelle qui décrit un état instantané du système, tandis que $E_{[t_1,t_2)}$ et $S_{[t_1,t_2)}$ sont des fonctions d'intervalles qui mémorisent une partie de l'histoire entre les époques t_1 et t_2. D'une fonction d'intervalle $F_{[t_1,t_2)}$ telle que $E_{[t_1,t_2)}$ ou $S_{[t_1,t_2)}$ on attendra, à priori, les propriétés (évidentes) suivantes

$$F_{[t,t)} = 0, \quad \forall t \ , \tag{i}$$

$$F_{[t_1,t_2)} \geq 0, \quad \forall t_1 \leq t_2 \ , \tag{ii}$$

(iii) Si $[t_1, t_2) = [t_1, t) \cup [t, t_2)$, $t_1 \leq t \leq t_2$

$$F_{[t_1,t_2)} = F_{[t_1,t)} + F_{[t,t_2)} \quad \text{(additivité).}$$

De (i), (ii) et (iii) on déduit que si $[t_1, t_2) \subset [t_1', t_2')$, alors $F_{[t_1,t_2)} \leq F_{[t_1',t_2')}$. Il suffit d'écrire $[t_1', t_2') = [t_1', t_1) \cup [t_1, t_2) \cup [t_2, t_2')$, d'où l'on tire

$$F_{[t_1',t_2')} = F_{[t_1',t_1)} + F_{[t_1,t_2)} + F_{[t_2,t_2')} \ \geq F_{[t_1,t_2)} \ .$$

Dorénavant toutes nos fonctions d'intervalles vérifieront, par définition, les propriétés (i), (ii) et (iii).
Dans notre contexte, nous travaillerons toujours sur l'intervalle $[0, \infty)$, $t = 0$ coïncidant avec le début de la dialyse. Toute fonction d'intervalle $F_{[t_1,t_2)}$ avec $[t_1, t_2) \subset [0, \infty)$ est complètement déterminée par la fonction ponctuelle $f(t) = F_{[0,t)}$. En effet, on a $F_{[t_1,t_2)} = F_{[0,t_2)} - F_{[0,t_1)} = f(t_2) - f(t_1)$, et réciproquement, toute fonction non-décroissante sur $[0, \infty)$ et nulle en $t = 0$ induit une fonction d'intervalle à l'aide de la relation ci-dessus.

L'hypothèse de l'uniformité de la concentration de l'urée

L'accès expérimental à la grandeur $Q(t)$ est assuré par la mesure de la concentration plasmatique de l'urée en un point déterminé par l'expérimentateur. Pour donner un sens à cette mesure, il est nécessaire de supposer que la concentration de l'urée ne dépende pas du point choisi. Il se trouve que les modèles (cu) et (qdd) ne reposent pas sur la même hypothèse, d'où la distinction suivante
(B*) *A chaque instant, chaque point du volume de distribution de l'urée admet la même concentration.*
(B) *A l'instant de chaque mesure, chaque point du volume de distribution de l'urée admet la même concentration.*
Il est clair que B* est plus fort que B. Remarquons également que l'approche usuelle consiste à imaginer la distribution de l'urée dans un unique compartiment avec une concentration uniforme à chaque instant. La première partie de l'assertion est superflue en ce sens que si la seconde est vérifiée, il devient inutile de se préoccuper du nombre de compartiments qui abritent l'urée. L'uniformité de la concentration, par contre, ne découle nullement de l'unicité d'un compartiment.

L'hypothèse de la production linéaire de l'urée

Si la fonction $S_{[t_1,t_2)}$ est en principe accessible à la mesure, il n'en va pas de même pour $E_{[t_1,t_2)}$. Dans le contexte de la cinétique de l'urée ce terme représente la production propre de l'individu comme conséquence de son catabolisme protidique. Dans l'état actuel des connaissances, il paraît difficile de formuler une hypothèse fondée sur une solide argumentation phénoménologique. Les textes de physiologie semblent muets à ce propos. On peut tout au plus affirmer que $E[0, t)$ est à l'évidence une fonction non-décroissante de t et prend la valeur 0 en $t = 0$. La fonction la plus *simple* dans cette catégorie est la fonction linéaire

$$E_{[0,t)} = Gt, G > 0 ,$$

ce qui équivaut à $E_{[t_1,t_2)} = G(t_2 - t_1)$.

(C) *Pour tout intervalle* $[t_1, t_2)$:

$$E_{[t_1,t_2)} = G(t_2 - t_1) \ ,$$

où G *est une constante positive.*

On peut bien sûr contester ce choix, d'autant plus qu'il est plus contraignant qu'il n'y paraît à première vue. Pour mettre ce fait en évidence, nous indiquons une famille de propriétés équivalentes à l'hypothèse de la production linéaire. Nous aurons besoin de quelques notations. La production moyenne d'urée sur l'intervalle $[t_1, t_2)$ est, par définition,

$$\langle E_{[t_1,t_2)} \rangle := \frac{1}{t_2 - t_1} E_{[t_1,t_2)} \ .$$

Le taux instantané de production de l'urée est, par définition,

$$\lambda(t) := \lim_{h \downarrow 0} \frac{E_{[t,t+h)}}{h} \ ,$$

si cette limite existe.

PROPOSITION 1. *L'hypothèse C équivaut à chacune des assertions suivantes.*

(a) La production moyenne d'urée est indépendante de l'intervalle;

(b) Pour tout $t \geq 0$, $E_{[0,t)} = Gt$, *où* G *est une constante positive;*

(c) $E_{[0,t)}$ *est une fonction continue pour* $t \geq 0$, *le taux instantané de production de l'urée est partout défini et constant (en* $t = 0$, *la continuité est comprise comme continuité à droite);*

(d) $E_{[t_1,t_2)}$ *est invariante pour les translations d'intervalles*

$$\forall T \geq 0 \ , \quad E_{[t_1+T,t_2+T)} = E_{[t_1,t_2)} \ .$$

Démonstration. Nous procéderons en vérifiant les implications suivantes

$$\text{(C)} \Rightarrow \text{(a)} \Rightarrow \text{(b)} \Rightarrow \text{(c)} \Rightarrow \text{(d)} \Rightarrow \text{(C)} \ .$$

Les trois premières étant évidentes, nous passons à (c) $\Rightarrow$ (d). Par hypothèse, $\lambda(t)$ existe et est constant. Appelons G la valeur admise par cette fonction et posons $e(t) := E_{[0,t)}$. Ainsi

$$G = \lim_{h \downarrow 0} \frac{E_{[t,t+h)}}{h} = \lim_{h \downarrow 0} \frac{e(t+h) - e(t)}{h} \ ,$$

d'où l'on conclut que $e(t)$, qui est continue par hypothèse, possède une dérivée à droite constante, donc continue, en tout point $t > 0$. En vertu d'un résultat classique de l'analyse, la fonction $e(t)$ est dérivable en tout point $t > 0$ et on a

$$\frac{d}{dt}e(t) = G, \quad t > 0 .$$

La solution générale de cette équation sur $[0, \infty)$ est bien sûr $e(t) = Gt+b$ et, puisque $e(t)$ est continue à droite en $t = 0$, on a

$$E_{[0,0)} = 0 = \lim_{t \downarrow 0} e(t) = b ,$$

et donc $E_{[0,t)} = Gt$, ce qui entraîne évidemment la propriété cherchée

$$E_{[t_1+T,t_2+T)} = G(t_2 - t_1) = E_{[t_1,t_2)} .$$

Il reste à montrer que $(d) \Rightarrow$ (C). Par hypothèse, $E_{[t,t+s)} = E_{[0,s)}$ pour tout $s, t \geq 0$, et donc

$$\begin{aligned} e(t+s) &= E_{[0,t+s)} = E_{[0,t)} + E_{[t,t+s)} \\ &= E_{[0,t)} + E_{[0,s)} \\ &= f(t) + e(s) . \end{aligned}$$

Nous obtenons une équation fonctionnelle bien connue. Du fait que $e(t) \geq 0$, un résultat de Darboux (voir ACZÈL 1961) nous garantit l'existence d'une constante G telle que $e(t) = Gt$ et notre assertion est démontrée ainsi que la proposition.

Remarque. La notion de production moyenne est très souvent utilisée dans le langage médical. Il nous semble important de remarquer que (a) caractérise la propriété de production linéaire. Si cette dernière est fausse, alors il existe au moins deux intervalles distincts pour lesquels les productions moyennes diffèrent.

Le choix de (C) résulte d'une méconnaissance du phénomène fondamental de la production de l'urée. Il est plausible d'imaginer des non-linéarités qui sont nécessaires à la description de situations de saturation qui très certainement apparaissent à haute concentration. Mais il n'est pas impossible que, dans les conditions cliniques qui nous intéressent, (C) reflète la réalité de manière satisfaisante.

L'hypothèse de l'élimination de l'urée

Il est clair que le patient élimine de l'urée par des voies différentes de celles du rein naturel ou artificiel (selles, sueur, ...). Il semble toutefois que ces

quantités sont négligeables dans le contexte d'une dialyse. Nous postulons donc:
(D) *Les seules voies d'élimination de l'urée sont celles du rein artificiel et naturel.*

Retour aux modèles (cu) et (qdd)

La discussion concernant la validation du modèle (qdd) est beaucoup plus simple que celle de (cu). Nous commencerons donc par (qdd). Nous avons déjà remarqué que le travail de Malchesky parut après celui de SARGENT et GOTCH et ne semble pas avoir retenu l'attention des cliniciens qui lui préfèrent en général (cu).

Le modèle (qdd)

Le modèle (qdd) se déduit complètement de la famille d'hypothèses formées par { (A),(B),(C),(D) }. En effet, il suffit d'établir le bilan de l'urée sur les intervalles $[0, t_d)$ et $[t_d, t_\theta)$ en utilisant les hypothèses susmentionnées. Quelques manipulations algébriques fournissent

$$(S)=\begin{cases} (C_0 - C_d)V_0 + t_d G & = C_d \Delta_d V + q_d, \\ (C_d - C_\theta)V_0 + (t_\theta - t_d)G & = C_\theta(\Delta_d V + \Delta_\theta V) - C_d \Delta_d V + q_\theta . \end{cases}$$

La recherche de V_0 et de G se ramène donc à la résolution d'un système inhomogène de deux équations à deux inconnues. En posant

$$A = \begin{pmatrix} C_0 - C_d & t_d \\ C_d - C_\theta & t_\theta - t_d \end{pmatrix}, \quad X = \begin{pmatrix} V_0 \\ G \end{pmatrix}$$

$$\text{et} \quad B = \begin{pmatrix} C_d \Delta_d V + q_d \\ C_\theta(\Delta_d V + \Delta_\theta V) - C_d \Delta_d V + q_\theta \end{pmatrix},$$

le système (S) prend la forme

$$AX = B .$$

On peut remarquer que A et B sont constitués exclusivement de grandeurs accessibles à la mesure. On sait que notre problème possède une solution et une seule si et seulement si

$$det(A) = (C_0 - C_\theta)(t_\theta - t_d) + (C_\theta - C_d)t_d \neq 0 .$$

Il est clair que sans conditions supplémentaires sur C_0, C_d, C_θ, t_d et t_θ, cette expression peut admettre la valeur 0. Dans un contexte de dialyse

itérative nous avons naturellement les inégalités $0 < t_d < t_\theta$, et $C_0 > C_d < C_\theta$ qui impliquent $det(A) > 0$. (Ces inégalités sont indépendantes des unités choisies). On obtient alors facilement la solution de (S)

$$V_0 = \frac{(t_\theta - t_d)(C_d\Delta_d V + q_d) - t_d((C_\theta - C_d)\Delta_d V + C_\theta\Delta_\theta V + q_\theta)}{(C_0 - C_d)(t_\theta - t_d) + (C_\theta - C_d)t_d},$$

$$G = \frac{(C_\theta - C_d)(C_d\Delta_d V + q_d)}{(C_0 - C_d)(t_\theta - t_d) + (C_\theta - C_d)t_d} + \\ + \frac{(C_0 - C_d)((C_\theta - C_d)\Delta_d V + C_\theta\Delta_\theta V + q_\theta)}{(C_0 - C_d)(t_\theta - t_d) + (C_\theta - C_d)t_d}.$$

Il est entendu que le couple (V_0, G) ainsi obtenu aura un sens physiologique si et seulement si

$$V_0 > 0, V_0 + \Delta_d V > 0, V_0 + \Delta_d V + \Delta_\theta V > 0, G \geq 0 .$$

Il nous parait opportun, à ce stade, d'introduire quelques notions. En particulier nous utiliserons celle de «donnée» qui regroupe les grandeurs à mesurer pour obtenir une estimation de (V_0, G) à l'aide de (qdd).

DÉFINITIONS. *Nous appellerons «donnée pour (qdd)» toute famille de nombres*

$$\mathcal{M}^{qdd} = \mathcal{M}^{qdd}(t_d, t_\theta, C_0, C_d, C_\theta, \Delta_d V, \Delta_\theta V, q_d, q_\theta)$$

vérifiant les conditions suivantes

$$0 < t_d < t_\theta, C_0 > 0, C_d > 0, C_0 > C_d < C_\theta, q_d > 0, q_\theta \geq 0 ,$$

(q_θ admet la valeur 0 si la fonction rénale résiduelle a disparu).

Nous appellerons «solution de (qdd) pour la donnée $\mathcal{M}^{qdd}$» toute solution (V_0, G) du système (S). Si de plus

$$V_0 > 0, V_0 + \Delta_d V > 0, V_0 + \Delta_d V + \Delta_\theta V > 0, G > 0 ,$$

alors la solution (V_0, G) sera qualifiée de physiologique.

Remarques générales sur (qdd). Désignons par R^n l'ensemble des n–uples de nombres réels. Dans une situation de dialyse itérative, le patient est représenté par une donnée $\mathcal{M}^{qdd}$ qui consiste en une famille de 9 nombres, donc un point de R^9. Les contraintes associées à ces nombres délimitent un sous-ensemble $D \subset R^9$ et la méthode (qdd) associe un couple (V_0, G), à chaque point de D, de la manière suivante

$$P \in D \longrightarrow (A, B) \longrightarrow A^{-1}B = \begin{pmatrix} V_0 \\ G \end{pmatrix} .$$

On constate que la matrice A ne fait intervenir que les grandeurs t_d, t_θ, C_0, C_d, C_θ (il en va donc de même de A^{-1}) et que le vecteur B peut s'écrire

$$B = B_q + B_v \quad \text{où}$$

$$B_q = \begin{pmatrix} q_d \\ q_\theta \end{pmatrix}, \; B_v = \begin{pmatrix} \Delta_d V C_d \\ \Delta_d V (C_\theta - C_d) + \Delta_\theta V C_\theta \end{pmatrix} .$$

B_q représente la sortie d'urée et B_v les corrections virtuelles de la quantité d'urée dues aux variations de volume.

Si les grandeurs $t_d, t_\theta, C_0, C_d, C_\theta, \Delta_d V$ et $\Delta_\theta V$ sont fixées, alors dans

$$\begin{pmatrix} V_0 \\ G \end{pmatrix} = A^{-1} B_q + A^{-1} B_v,$$

le terme $A^{-1}B_v$ fixé agit comme translation. Dans ce cas on constate que $\begin{pmatrix} V_0 \\ G \end{pmatrix}$ et B_q sont liés par une bijection. Il en va de même de $\begin{pmatrix} V_0 \\ G \end{pmatrix}$ et $\begin{pmatrix} \Delta_d V \\ \Delta_\theta V \end{pmatrix}$ lorsque $t_d, t_\theta, C_0, C_d, C_\theta, q_d, q_\theta$ sont fixés car

$$B_v = \begin{pmatrix} C_d & 0 \\ C_\theta - C_d & C_\theta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Delta_d V \\ \Delta_\theta V \end{pmatrix} ,$$

où

$$\begin{pmatrix} C_d & 0 \\ C_\theta - C_d & C_\theta \end{pmatrix} \text{ est inversible } (C_d C_\theta > 0) .$$

Il nous semble important de constater que les inégalités $C_0 > C_d < C_\theta$ garantissent automatiquement l'existence et l'unicité d'une solution de (qdd). La qualité de celle-ci est évidemment une autre question. En particulier, si le couple solution (V_0, G) comprend un nombre non-positif, il faudra essayer d'expliquer pourquoi on quitte le domaine physiologique.

Le modèle (cu)

La discussion de (cu) est bien plus délicate que celle de (qdd). Au contraire de ce dernier qui ne se préoccupe pas du chemin suivi par le système entre les époques des mesures, l'approche (cu) se propose de suivre ponctuellement l'évolution de la concentration de l'urée. Le prix à payer réside dans un renforcement des hypothèses.

Le modèle (cu) repose sur l'équation du bilan instantané de l'urée. Commençons par considérer un intervalle $[t, t+h)$ avec $h > 0$, grandeur que nous ferons ultimément tendre vers 0. Pour un tel intervalle,

le principe de conservation de l'urée (A), joint à l'hypothèse (C) de la production linéaire, nous autorise à écrire

$$Q(t+h) - Q(t) = Gh - S_{[t,t+h)} ,$$

ou encore

$$(*) \qquad \frac{Q(t+h) - Q(t)}{h} = G - \frac{S_{[t,t+h)}}{h} .$$

On constate ainsi que la fonction $Q(t)$ admet une dérivée à droite si et seulement si $\frac{S_{[t,t+h)}}{h}$ possède une limite pour h tendant vers 0. Il nous faut introduire des propriétés de régularité a priori si l'on désire fabriquer une équation différentielle. Afin d'éviter toute ambiguïté nous rappelons quelques définitions.

DÉFINITIONS. *Soit f une fonction à valeurs réelles définie sur un intervalle $[a,b]$. Nous dirons que*

f est continue sur $[a,b]$ si elle est continue sur (a,b), continue à droite en a et continue à gauche en b;

f est dérivable sur $[a,b]$ si elle est dérivable sur (a,b), dérivable à droite en a et dérivable à gauche en b;

f est continûment dérivable sur $[a,b]$ si f est dérivable sur $[a,b]$ et sa dérivée continue sur $[a,b]$.

Hypothèse de régularité

(E) *Les fonctions C(t) et V(t) sont continûment dérivables sur chacun des intervalles $[0,t_d]$ et $[t_d,t_\theta]$. De plus V(t) est strictement positive.*

Remarques. La positivité stricte de $V(t)$ est naturelle puisque cette fonction représente un volume. En ce qui concerne la régularité des fonctions ci-dessus, nous postulons leur dérivabilité car nous ne voulons pas développer ici le point de vue du calcul différentiel à droite. Il est nécessaire cependant d'exclure la dérivabilité au point t_d car cette époque correspond à un changement discontinu de régime (début de la phase interdialytique) qui entraînera un *saut* des dérivées. La non-négativité de $C(t)$ (concentration) découlera du modèle.

Ainsi sous les hypothèses (A), (B*), (C), (E), nous pouvons écrire

$$\lim_{h\downarrow 0} \frac{Q(t+h) - Q(t)}{h} = \frac{d}{dt}(V(t)C(t)), \quad t \in [0,t_\theta) ,$$

où il faut comprendre $\dfrac{d}{dt}$ de la manière suivante

$$\frac{d}{dt} = \begin{cases} \text{dérivée à droite en } t=0 \text{ et } t=t_d, \\ \text{dérivée usuelle dans } (0,t_d) \cup (t_d,t_\theta) . \end{cases}$$

Nous aimerions insister sur le fait que ce modèle repose sur l'hypothèse forte (B*) et non pas sur (B), car nous utilisons la relation $Q(t) = V(t)C(t)$ pour tout t dans $[0, t_\theta]$ tandis que (qdd) l'exige seulement pour les époques de mesure.

L'existence de la limite du membre de gauche de (*) lorsque $h \downarrow 0$ implique celle du membre de droite et donc de

$$\beta(t) := \lim_{h \downarrow 0} \frac{S_{[t,t+h)}}{h} .$$

La fonction $\beta(t)$ exprime la quantité d'urée qui quitte le système par unité de temps. Sous l'hypothèse (D), elle coïncide avec la quantité d'urée extraite par les reins (naturels et artificiels) par unité de temps. Il se trouve que dans les deux modes d'élimination (diffusion ou ultrafiltration), la quantité ainsi extraite est proportionnelle à la concentration de l'urée à l'entrée du système d'épuration considéré (voir le chapitre I). Désignons par K le facteur de proportionnalité en question, c'est-à-dire

$$\beta(t) = KC(t) .$$

La grandeur K, appelée «clairance totale», est un débit: il s'agit en fait du volume virtuel complètement épuré par les systèmes d'extraction par unité de temps. La question de savoir de quoi dépend K est délicate. Il ne semble pas déraisonnable d'imaginer que K dépende de t à travers les différentes variations que subit le rein artificiel (variations thermiques, de débit, de qualité de la membrane,...). Il nous apparait toutefois naturel d'admettre que K est une fonction bornée sur $[0, t_\theta)$.

Hypothèse de la clairance

(F) Il existe une fonction $K(t)$ définie, bornée et non-négative sur $[0, t_\theta)$ telle que

$$\beta(t) = K(t)C(t), \quad t \in [0, t_\theta) .$$

Un fait important est contenu dans l'hypothèse (F). Dans tous les travaux de SARGENT et GOTCH, les clairances sont *implicitement* supposées constantes sur chacun des intervalles $[0, t_d)$ et $[t_d, t_\theta)$. Nous autorisons ici les clairances à dépendre explicitement du temps mais nous excluons toute dépendance à travers $C(t)$ et $V(t)$.

Le jeu d'hypothèses (A), (B*), (C), (D), (E), (F) nous permet maintenant d'écrire le bilan instantané sous la forme

$$K(t)C(t) = G - \frac{d}{dt}(V(t)C(t)), \quad t \in [0, t_\theta) .$$

Nous n'avons exigé aucune régularité sur la fonction $K(t)$ à l'exception toutefois de sa «bornitude». La relation ci-dessus entraînera cependant d'autres propriétés a posteriori pour cette dernière. Pour les faire apparaître nous utiliserons le lemme suivant.

LEMME 2. *Soit* $G > 0$ *et* $V(t), C(t), K(t)$ *trois fonctions vérifiant les hypothèses (E) et (F) ainsi que*

$$K(t)C(t) = G - \frac{d}{dt}(V(t)C(t)), \quad t \in [0, t_\theta).$$

Si $C(0) > 0$ *alors C(t) ne s'annule jamais sur* $[0, t_\theta)$.

Démonstration. Supposons que le lemme soit faux. Il existe donc s dans $[0, t_\theta)$ tel que $C(s) = 0$. Posons

$$t_0 := \inf(s \in [0, t_\theta) | C(s) = 0) .$$

La continuité de $C(t)$ nous garantit que $C(t_0) = 0$ et on a de plus $t_0 \in (0, t_\theta)$. Ces deux faits, avec la «bornitude» de $K(t)$, entraînent que

$$\lim_{t \uparrow t_0} K(t)C(t) = 0 .$$

L'équation figurant dans l'énoncé s'écrit aussi de la manière suivante

$$(*) \qquad K(t)C(t) = G - \frac{dV(t)}{dt}C(t) - V(t)\frac{dC(t)}{dt}, \quad t \in [0, t_\theta) .$$

De (E) on déduit que $\frac{dV(t)}{dt}$ est une fonction bornée et donc on a

$$\lim_{t \uparrow t_0} \frac{dV(t)}{dt} C(t) = 0 .$$

En faisant tendre $t \uparrow t_0$ dans l'équation (*) on obtient

$$0 = G - V(t_0)\dot{C}^-(t_0) ,$$

où $\dot{C}^-(t_0)$ est la dérivée à gauche de $C(t)$ au point t_0. Puisque $G > 0$, $V(t_0) > 0$ et $C(0) > 0$, on a

$$0 < \frac{G}{V(t_0)} = \dot{C}^-(t_0) = \lim_{h \downarrow 0} \frac{C(t_0 - h) - C(t_0)}{-h} = -\lim_{h \downarrow 0} \frac{C(t_0 - h)}{h} \leq 0 .$$

La contradiction achève la démonstration du lemme.

COROLLAIRE 3. *La fonction K(t), dans le contexte du lemme précédent, est continue sur* $[0, t_d)$ *et* $[t_d, t_\theta)$ *avec limite à gauche en* t_d *et* t_θ .

Démonstration. Sous l'hypothèse $C(0) > 0$ on peut écrire

$$K(t) = \frac{1}{C(t)}(G - \frac{d}{dt}(V(t)C(t))), \ t \in [0, t_\theta) \ ,$$

comme conséquence de la positivité stricte de $C(t)$.

Nous n'envisageons pas le cas où $G = 0$ qui rejetterait toute problématique. La conclusion est alors évidente. (La dérivabilité de $K(t)$ découlerait de l'existence d'une seconde dérivée pour $V(t)$, ce qui n'a pas été postulé). On peut donc ajouter à (F) la propriété contenue dans le corollaire précédent. Si l'on désigne par (F*) cette nouvelle formulation, les résultats qui précèdent nous assurent l'équivalence des deux familles { (A), (B*), (C), (D), (E), (F) } et { (A), (B*), (C), (D), (E), (F*) } .
Nous noterons $K_d(t)$, respectivement $K_\theta(t)$, la restriction de $K(t)$ à $[0, t_d)$, respectivement à $[t_d, t_\theta)$.

Plus précisément nous décidons de faire débuter la phase interdialytique en t_d . La continuité à droite de la clairance reflète en particulier ce choix et l'existence d'un saut en t_d , le changement brutal de régime.

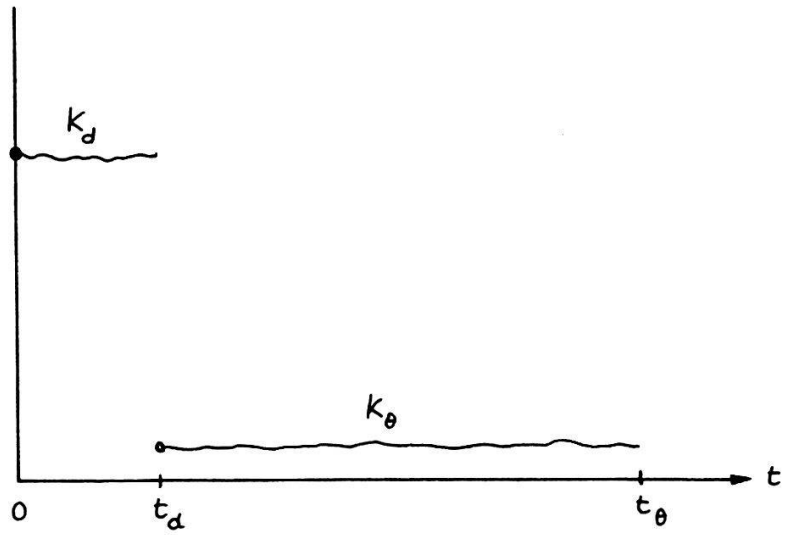

Figure 6.– La clairance.

A propos des volumes, nous écrirons $V(t) = V(0) + \alpha(t)$. Comme pour $K(t)$ nous introduisons les fonctions $\alpha_d(t)$ et $\alpha_\theta(t)$ comme restrictions de $\alpha(t)$ à $[0, t_d)$ et $[t_d, t_\theta]$. Dans ce dernier cas, t_θ est inclus dans le domaine de définition (voir (E)) et par continuité $\alpha_d(t_d) = \alpha_\theta(t_d)$. Remarquons que nous aurions pu traiter ces notions sur $[0, t_\theta)$ sans passer aux intervalles $[0, t_d)$ et $[t_d, t_\theta)$. C'est dans le but de mieux traduire la situation phénoménologique et de rester fidèle à (qdd) que nous avons structuré le problème de cette manière.

Ainsi le modèle (cu) (généralisé) consiste en les deux équations différentielles

$$\frac{d}{dt}((V_0 + \alpha_d(t))C(t)) = G - K_d(t)C(t), \ t \in [0, t_d),$$
$$\frac{d}{dt}((V_0 + \alpha_\theta(t))C(t)) = G - K_\theta(t)C(t), \ t \in [t_d, t_\theta) \ ,$$

qui elles-mêmes découlent du jeu d'hypothèses

$$\{ \text{(A), (B*), (C), (D), (E), (F*)} \} .$$

Les intervalles de validité des équations ci-dessus sont ouverts à droite car les clairances font un saut aux points t_d et t_θ.

Dans le but de clarifier notre problème nous introduisons, comme pour (qdd), la notion de donnée. Il s'agit de la famille des grandeurs à mesurer pour reconstituer le couple inconnu (V_0, G) à l'aide du modèle. La structure de (cu) fait intervenir, dans le cas général, des fonctions du temps. Il nous faudra contrôler les clairances et les variations de volume à chaque époque. La question de l'estimation de (V_0, G) devient plus difficile que dans (qdd). La notion même de solution devra être dégagée, car elle n'est pas aussi explicite que pour le modèle précédent.

Les conditions de régularité que nous imposons aux fonctions intervenant dans (cu) participent d'un choix a priori. Elles constituent un point de vue qui nous semble raisonnable mais évidemment discutable. Nous aurions pu décider de travailler avec des fonctions discontinues également à l'intérieur des intervalles et développer les équations à l'aide du calcul différentiel à droite. Bien que ceci soit réalisable, la difficulté en est grandement augmentée.

Il nous est possible d'introduire des conditions supplémentaires sur les clairances. Dans la phase dialytique, l'extraction de l'urée se fait par diffusion ou par ultrafiltration. L'extraction de l'eau, dans ces systèmes, se fait principalement par ultrafiltration. Dans cette dernière situation, le solvant (eau) et le soluté (urée) sont extraits simultanément à l'aide d'un gradient de pression hydrostatique. Il se trouve que la membrane est parfaitement perméable à l'eau et à l'urée (coefficient de tamisage égal à 1) si bien que le volume de plasma virtuellement épuré coincide avec le volume d'eau extrait. Si l'on désigne par K_u la clairance par ultrafiltration et par $\dot{\alpha}_u$ le débit d'eau instantané extrait par ce processus, on a $K_u + \dot{\alpha}_u = 0$. Cette méthode permet d'extraire eau et urée simultanément en maintenant constante la concentration de l'urée dans le réservoir. Mais si à l'ultrafiltration vient s'ajouter l'extraction de l'urée par diffusion, alors le volume virtuellement épuré par unité de temps est strictement plus grand que $\dot{\alpha}_u$. S'il n'y a pas de perte d'eau autre que celle due à l'ultrafiltration, les seules variations possibles du volume proviennent des apports qui sont alors des

accroissements à dérivées positives. Toutes ces considérations nous amènent naturellement à l'inégalité

$$K_d(t) + \dot{\alpha}_d(t) \geq 0, \ t \in [0, t_d) \ .$$

La discussion ci-dessus reste bien sûr inchangée pour la phase interdialytique. Nous admettons donc

$$K_\theta + \dot{\alpha}_\theta(t) \geq 0, \ t \in [t_d, t_\theta) \ .$$

Remarquons que si $K_\theta \equiv 0$, alors $\dot{\alpha}_\theta(t) \geq 0$ signifie que le patient s'alimente en eau.

Nous disposons des ingrédients nécessaires à la mise en place de la notion de donnée, c'est-à-dire l'ensemble des grandeurs à mesurer pour procéder à l'estimation de (V_0, G) à l'aide de (cu).

DÉFINITION. *Nous appellerons «donnée pour (cu)» toute famille*

$$\mathcal{M}^{cu} := \mathcal{M}^{cu}(t_d, t_\theta, C_0, C_d, C_\theta, \alpha_d(t), \alpha_\theta(t), K_d(t), K_\theta(t))$$

vérifiant les propriétés suivantes

$0 < t_d < t_\theta, C_0 > 0, C_d > 0, C_\theta > 0, C_0 > C_d < C_\theta$, *(dialyse itérative),*

$\alpha_d(t)$ *est définie et continûment dérivable sur* $[0, t_d]$,

$\alpha_\theta(t)$ *est définie et continûment dérivable sur* $[t_d, t_\theta]$,

$K_d(t)$ *est définie et continue sur* $[0, t_d)$, *non-négative avec limite à gauche en* t_d,

$K_\theta(t)$ *est définie et continue sur* $[t_d, t_\theta)$, *non-négative avec limite à gauche en* t_θ,

$K_d(t) + \dot{\alpha}_d(t) \geq 0$ sur $[0, t_d)$,

$K_\theta(t) + \dot{\alpha}_\theta(t) \geq 0$ *sur* $[t_d, t_\theta)$,

$\alpha_d(0) = 0, \alpha_d(t_d) = \alpha_\theta(t_d)$.

Si nous désirons entreprendre une discussion de l'existence d'une solution pour (cu), il nous faut commencer par dégager la notion même de solution. Notre problème consiste en une identification de paramètres en ce sens que l'on mesure la valeur de la solution d'équations différentielles en certains points (époques) et on tente d'en déduire les valeurs des paramètres inconnus intervenant dans les équations. La définition donnée ci-dessous nous semble naturelle et traduit fidèlement, dans le cas général, la méthode proposée par SARGENT et GOTCH dans leur travail. Nous nous intéresserons d'emblée aux couples solutions (V_0, G) qui ont un sens physiologique, c'est-à-dire

$$G > 0 \ \text{ et } \ V_0 + \alpha(t) > 0 \ \text{ sur } \ [0, t_\theta] \ .$$

DÉFINITION. *Un couple* (V_0, G) *sera dit « d-admissible » pour une donnée* $\mathcal{M}^{cu}$ *si* $G > 0$, $V_0 + \alpha_d(t) > 0$ *sur* $[0, t_d]$, *et s'il existe une fonction* $C_d(t)$ *définie et continûment dérivable sur* $[0, t_d]$, *telle que*

$$\frac{d}{dt}((V_0 + \alpha_d(t))C_d(t)) = G - K_d(t)C_d(t),\ t \in [0, t_d) \quad et$$

$$C_d(0) = C_0, C_d(t_d) = C_d\ .$$

Si (V_0, G) est d-admissible pour une donnée $\mathcal{M}^{cu}$, alors la fonction $C_d(t)$ ci-dessus sera appelée «fonction associée à (V_0, G) sur $[0, t_d]$ pour la donnée $\mathcal{M}^{cu}$ ». De la même manière, on définit la notion de couple « θ-admissible » et de fonction associée pour une donnée $\mathcal{M}^{cu}$. Il suffit de remplacer 0 par t_d, t_d par t_θ et d par θ dans la définition qui précède. Finalement un couple (V_0, G) sera dit «solution de (cu) pour une donnée $\mathcal{M}^{cu}$ » s'il est à la fois d- et θ-admissible pour $\mathcal{M}^{cu}$.

Remarque. Un couple d-admissible est donc un couple qui permet d'appuyer une solution de l'équation différentielle sur les conditions aux bords données par C_0 en 0 et C_d en t_d. La continuité de $C_d(t)$ sur $[0, t_d]$ est essentielle dans notre contexte car elle empêche de prendre une solution sur $[0, t_d)$ et de la modifier de manière discontinue en t_d. Le même raisonnement est reproductible pour les couples θ-admissibles.

Les modèles de SARGENT et GOTCH comme cas particuliers de l'approche générale

Nous avons maintenant la possibilité de comprendre les modèles de SARGENT et GOTCH dans le contexte élargi par les considérations qui précèdent. Nous partons du jeu d'hypothèses

{ (A),(B*),(C),(D),(E),(F*) } ,

que nous renforçons dans le but d'obtenir les deux situations traitées par SARGENT et GOTCH. Nous commençons par la question qui concerne la clairance totale du système d'épuration. Les deux auteurs précités postulent, sans autre justification, que la clairance totale du système formé par les reins artificiel et naturel est donnée par la somme des clairances de chacun de ceux-ci. Cette assertion nous paraît fondée dans le cas où les deux systèmes travaillent en parallèle. Le problème est différent pour le groupement en série.

Admettons, pour simplifier, que le débit de plasma D soit le même dans les deux systèmes. Il est alors facile de calculer la clairance totale

$$\begin{aligned} K_{tot} &= \frac{1}{C_e^D} D(C_e^D - C_s^R) \\ &= \frac{D}{C_e^D}(C_e^D - C_s^D) + \frac{D}{C_e^R}((C_e^R - C_s^D)\frac{C_s^D}{C_e^D} \end{aligned}$$

$= K_D + K_R \frac{C_s^D}{C_e^D}$. Or $K_D = D(1 - \frac{C_s^D}{C_e^D})$, donc $\frac{C_s^D}{C_e^D} = 1 - \frac{K_D}{D}$. Finalement on trouve

$$K_{tot} = K_D + K_R(1 - \frac{K_D}{D}) = K_D + K_R - \frac{K_R K_D}{D} < K_D + K_R \,.$$

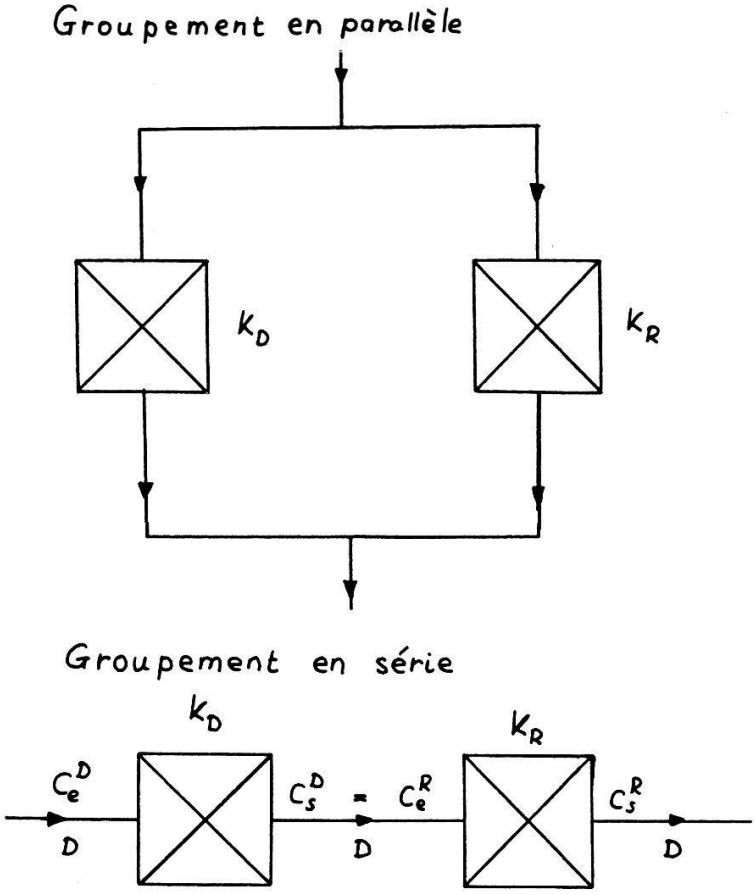

Figure 7.– Groupement des reins en parallèle et en série.

Remarquons que la formule est symétrique et ne change pas si l'on inverse l'ordre des systèmes. La situation habituelle rencontrée en hémodialyse peut raisonnablement être assimilée au groupement parallèle. Le rein naturel effectue son travail sur l'artère rénale et le dialyseur sur l'artère radiale. Leurs sorties se rejoignent dans la veine cave et sont énergiquement mélangées par la circulation sanguine. Dans le cas d'une insuffisance rénale aiguë, le sang est prélevé et réinjecté dans le système veineux, le groupement en série semble plus approprié. Nous proposons donc l'hypothèse suivante

(G) *Dans la situation rencontrée en hémodialyse chronique, la clairance totale du système formé par les deux reins est donnée par la somme des clairances de chacun de ceux-ci.*

Nous introduisons encore

(H_1) *La clairance totale est constante sur chacun des intervalles* $[0, t_d)$ *et* $[t_d, t_\theta)$ *et le volume hydrique du patient est constant.*

(H $_2$) *La clairance totale ainsi que la dérivée du volume sont constantes sur chacun des intervalles* $[0, t_d)$ *et* $[t_d, t_\theta)$.
Ainsi le cas SG(1), traité par SARGENT et GOTCH, se déduit de

$$\{ \text{(A),(B*),(C),(D),(E),(F*),(G),(H}_1\text{)} \},$$

et le cas SG(2), de

$$\{ \text{(A),(B*),(C),(D),(E),(F*),(G),(H}_2\text{)} \}.$$

Les données correspondantes sont respectivement

$$\mathcal{M}^{cu}(t_d, t_\theta, C_0, C_d, C_\theta, K_d, K_\theta) \quad \text{et}$$
$$\mathcal{M}^{cu}(t_d, t_\theta, C_0, C_d, C_\theta, \varepsilon_D, \varepsilon_R, K_d, K_\theta) ,$$

où $K_d = K_D + K_R, K_\theta = K_R$. Remarquons que la première famille est plus pauvre que la seconde puisque les accroissements des volumes sont identiquement nuls. Ce gain de simplicité ne participe pas forcément d'un gain en réalisme et, dans le cas général, est une simplification inacceptable .

Quelques résultats sur l'existence et l'unicité d'une solution pour (cu)

Nous avons vu, dans la présentation des modèles, que les situations particulières étudiées par SARGENT et GOTCH nous procurent des représentations simples des fonctions $G_d^i(V_0)$ et $G_\theta^i(V_0)$, $i = 1, 2$. Il nous semble donc raisonnable de considérer en premier lieu les cas SG(1) et SG(2). Le lecteur vérifiera aisément que les points d'intersection des courbes ci-dessus sont des solutions de (cu) au sens de la définition donnée précédemment. La question revient donc à savoir si de tels points existent et, si oui, combien il y en a. La vérification des propriétés suivantes est une conséquence immédiate des relations données dans la présentation de (cu).

PROPOSITION 4. *Posons* $K_d = K_D + K_R$ *et* $K_\theta = K_R$.
a) Pour SG(1):

$G_d^1(V_0)$ *est strictement croissante sur* $(0, \infty)$,
$G_\theta^1(V_0)$ *est strictement décroissante sur* $(0, \infty)$,
Les fonctions $G_d^1(V_0)$ *et* $G_\theta^1(V_0)$ *sont continues sur* $(0, \infty)$,
$\lim_{V_0 \downarrow 0} G_d^1(V_0) = K_d C_d$,
$\lim_{V_0 \downarrow 0} G_\theta^1(V_0) = K_\theta C_\theta$,
$\lim_{V_0 \uparrow \infty} G_d^1(V_0) = -\infty, \lim_{V_0 \uparrow \infty} G_\theta^1(V_0) = +\infty.$

b) Pour SG(2):

$G_d^2(V_0)$ *est strictement croissante sur* $(\varepsilon_d t_d, \infty)$,
$G_\theta^2(V_0)$ *est strictement décroissante sur* $(\varepsilon_d t_d, \infty)$,
Les fonctions $G_d^2(V_0)$ *et* $G_\theta^2(V_0)$ *sont continues sur* $(\varepsilon_d t_d, \infty)$,
$\lim_{V_0 \downarrow \varepsilon_d t_d} G_d^2(V_0) = (K_d - \varepsilon_d) C_d$,

$$\lim_{V_0 \downarrow \varepsilon_d t_d} G_\theta^2(V_0) = (K_\theta + \varepsilon_\theta) C_\theta,$$
$$\lim_{V_0 \uparrow \infty} G_d^2(V_0) = -\infty, \lim_{V_0 \uparrow \infty} G_\theta^1(V_0) = +\infty.$$

De ces propriétés découle immédiatement la proposition suivante.

PROPOSITION 5. *Soit* $\mathcal{M}^{cu}$ $(t_d, t_\theta, C_0, C_d, C_\theta, K_d, K_\theta)$ *une donnée pour SG(1). Le modèle admet une solution et une seule si et seulement si* $K_d C_d > K_\theta C_\theta$. *Dans ce cas* $V_0 > 0$ *et* $0 \leq K_\theta C_\theta < G < K_d C_d$.

Soit $\mathcal{M}^{cu}(t_d, t_\theta, C_0, C_d, C_\theta, K_d, K_\theta, \varepsilon_d, \varepsilon_\theta)$ *une donnée pour SG(2). Le modèle admet une solution et une seule si et seulement si* $(K_d - \varepsilon_d) C_d > (K_\theta + \varepsilon_\theta) C_\theta$. *Dans ce cas* $V_0 > 0$ *et* $0 \leq (K_\theta + \varepsilon_\theta) C_\theta < G < (K_d - \varepsilon_d) C_d$.

Ces résultats appellent quelques commentaires. On peut naturellement se demander si la question de l'existence et de l'unicité d'une solution, dans ce contexte, est vraiment pertinente. Ne serait-il pas légitime d'attendre de nos modèles qu'ils fournissent automatiquement une solution unique à notre problème d'estimation? Répondre à cette question n'est pas tâche facile. Quels sont les facteurs qui pourraient compromettre l'existence ou l'unicité des solutions?

Tout modèle est une caricature de la réalité, obtenue à la suite d'une démarche de modélisation. Un objet conceptuel a été créé, le modèle, qui obéit à la logique découlant des hypothèses choisies. Il peut arriver que ces dernières, comme conséquence d'une modélisation incorrecte, forment un jeu contradictoire. Dans ce cas le modèle lui-même n'a pas d'existence et il est problématique de lui demander de fournir une solution. De plus, dans notre problème d'estimation, nous avons une interaction entre deux entités: le modèle et la donnée. Il faut veiller à ce que les deux soient compatibles en ce sens que l'on n'exige ni trop ni trop peu d'informations dans la donnée pour permettre l'estimation à l'aide du modèle. On peut concevoir le sentiment que, pour (cu), si les clairances ou les variations de volume sont des fonctions «sauvages», alors la donnée adéquate pour estimer (V_o, G) devra probablement contenir des mesures intermédiaires de la concentration pour éviter la présence de solutions étrangères (cette question sera abordée ultérieurement). Un théorème qui assure l'existence et l'unicité d'une solution pour certaines valeurs des paramètres constitue un bon point en faveur du travail de modélisation. Il ne nous garantit cependant aucunement la qualité de l'estimation. En effet, la solution obtenue est celle qui correspond à la situation idéalisée dans nos hypothèses. Si une de celles-ci s'écarte du phénomène, il faut s'attendre à voir la solution s'éloigner de la vraie valeur. Il serait intéressant, à ce propos, de faire une étude de la sensibilité de la solution aux différentes variations des hypothèses.

Rappelons également que l'un des buts de notre approche réside dans

la comparaison de (cu) avec (qdd). Il faut à tout prix s'assurer que les déviations observées par les cliniciens entre les solutions fournies par ces deux modèles ne proviennent pas de la présence de solutions multiples. Seule une garantie d'unicité de la solution pourra satisfaire notre exigence.

Il nous faut également envisager le problème des erreurs de mesure. Dans les cas traités par SARGENT et GOTCH, nous avons trouvé des conditions nécessaires et suffisantes pour l'existence et l'unicité d'une solution. Si, en raison d'erreurs de mesures, celles-ci étaient violées, alors la donnée introduite dans l'algorithme de résolution ne nous conduirait à aucune solution. Il nous semble important de pouvoir comprendre les causes de l'échec si une telle situation se présentait.

Nous constatons donc que (V_0, G) peut être obtenu sans ambiguïté par la méthode (cu) dans les deux cas particuliers proposés par SARGENT et GOTCH. Remarquons que la discussion de l'existence et de l'unicité de la solution a été grandement simplifiée par les propriétés de monotonie de $G_d(V_0)$ et $G_\theta(V_0)$ sur leur domaine de définition. En fait on vérifie aisément que la même monotonie se retrouve dans les fonctions associées $C_d(t)$ et $C_\theta(t)$. Dans SG(1) et SG(2) on peut obtenir directement la monotonie des concentrations. En effet, dans ces deux derniers modèles, la dérivée de la concentration s'annule si et seulement si le système se trouve en un point d'équilibre. L'unicité de la solution assure qu'il n'est pas possible d'atteindre un tel point en un temps fini. Ces propriétés sont-elles liées et se retrouvent-elles dans un contexte plus général? Avant de proposer une réponse partielle à cette double question, il nous faut discuter une caractérisation analytique des couples admissibles, dans la situation générale.

Pour chacun des intervalles $[0, t_d]$ et $[t_d, t_\theta]$ nous définissons

$$D^d := (V_0 > 0 \mid V_0 + \alpha_d(t) > 0,\ t \in [0, t_d]) \ ,$$

$$D^\theta := (V_0 > 0 \mid V_0 + \alpha_\theta(t) > 0,\ t \in [t_d, t_\theta]) \ ,$$

puisque nous nous restreignons à la discussion des volumes V_0 pourvus d'une signification physiologique. Signalons que l'on a

$$D^d = (0, \infty) \cap (\underset{t \in [0, t_d]}{-inf}\ \alpha_d(t), \infty) \quad \text{et} \quad D^\theta = (0, \infty) \cap (\underset{t \in [t_d, t_\theta]}{-inf}\ \alpha_\theta(t), \infty)$$

et que les deux ensembles sont donc des intervalles. Dans le contexte d'une dialyse itérative on aura $D^d = D^\theta$ car le système extrait de l'eau durant la dialyse et il en reçoit dans la phase qui suit. Ce point sera repris ultérieurement.

LEMME 6. *Soit $\mathcal{M}^{cu}$ une donnée pour (cu). Le couple (V_0, G) est d-admissible si et seulement si*

(a) $$V_0 \in D^d \ ,$$

$$(b) \qquad G = \frac{C_d - C_0 e^{-\int_0^{t_d} \frac{K_d(s)+\dot{\alpha}_d(s)}{V_0+\alpha_d(s)} ds}}{\int_0^{t_d} \frac{1}{V_0+\alpha_d(s)} e^{-\int_s^{t_d} \frac{K_d(u)+\dot{\alpha}_d(u)}{V_0+\alpha_d(u)} du} ds} := G_d(V_0) ,$$

$$(c) \qquad G > 0 ,$$

Le couple (V_0, G) *est* θ*-admissible si et seulement si*

$$(a') \qquad V_0 \in D^\theta ,$$

$$(b') \qquad G = \frac{C_\theta - C_d e^{-\int_{t_d}^{t_\theta} \frac{K_\theta(s)+\dot{\alpha}_\theta(s)}{V_0+\alpha_\theta(s)} ds}}{\int_{t_d}^{t_\theta} \frac{1}{V_0+\alpha_\theta(s)} e^{-\int_s^{t_\theta} \frac{K_\theta(u)+\dot{\alpha}_\theta(u)}{V_0+\alpha_\theta(u)} du} ds} := G_\theta(V_0) .$$

Remarques. Il est clair que $G_\theta(V_0) > 0$ puisque $C_\theta > C_d$.

Pour un couple admissible, le volume $V_0 + \alpha(t)$ est toujours > 0 sur $[0, t_\theta]$. On peut donc écrire l'équation de base sous la forme

$$\frac{d}{dt}(V(t)C(t)) + \frac{K}{V(t)}(V(t)C(t)) = G ,$$

et la résoudre pour $V(t)C(t)$. Ceci équivaut à remarquer que dans l'intégrant,

$$\frac{\dot{\alpha}(t)}{V_0 + \alpha(t)}$$

possède une primitive qui est $ln(V_0 + \alpha(t))$. On obtient alors une représentation pour G qui semble à première vue plus simple, mais qui, à l'usage, présente tour à tour des avantages ou des inconvénients.

Démonstration. Supposons que (V_0, G) soit d-admissible pour une donnée $\mathcal{M}^{cu}$. Ceci implique l'existence d'une fonction $C_d(t)$ définie et continûment dérivable sur $[0, t_d]$ telle que

$$\frac{d}{dt}((V_0 + \alpha_d(t))C_d(t)) = G - K_d(t)C_d(t), \ t \in [0, t_d),$$

$$\text{et} \qquad C_d(0) = C_0, \ \ C_d(t_d) = C_d .$$

Puisque $V_0 + \alpha_d(t)$ est continue et strictement positive sur $[0, t_d]$, elle n'admet jamais la valeur 0 sur cet intervalle fermé. On peut donc écrire l'équation sous la forme

$$\dot{C}_d(t) + \frac{K_d(t) + \dot{\alpha}_d(t)}{V_0 + \alpha_d(t)} C_d(t) = \frac{G}{V_0 + \alpha_d(t)} .$$

On interprète alors l'égalité $C_d(0) = C_0$ comme condition initiale. La théorie générale des équations différentielles linéaires du premier ordre s'applique sans difficulté puisque chaque coefficient est continu et borné sur $[0, t_d]$. On conclut que $C_d(t)$ coïncide avec l'unique solution du problème donnée par

$$C_d(t) = C_0 \, e^{-\int_0^t H_d(s)ds} + G \int_0^t \frac{1}{V_0 + \alpha_d(s)} \, e^{-\int_s^t H_d(u)du} ds ,$$

$$t \in [0, t_d) , \quad \text{où} \quad H_d(t) = \frac{K_d(t) + \dot{\alpha}_d(t)}{V_0 + \alpha_d(t)} .$$

Il suffit maintenant d'examiner ce qui se passe au point t_d. Par hypothèse on a

$$C_d = \lim_{t \uparrow t_d} C_d(t) = \lim_{t \uparrow t_d} (C_0 \, e^{-\int_0^t H_d(s)ds} +$$

$$+ G \int_0^t \frac{1}{V_0 + \alpha_d(s)} e^{-\int_s^t H_d(u)du} ds) ,$$

puisque la fonction $C_d(t)$ est continue sur $[0, t_d]$. Par ailleurs, $H_d(t)$ est continue sur $[0, t_d)$ donc presque partout continue sur $[0, t_d]$. Elle est bornée par hypothèse (voir (F*)) et donc intégrable (Riemann). Par conséquent chacune des intégrales est continue, comme fonction de t, sur $[0, t_d]$ et on a

$$C_d = C_0 \, e^{-\int_0^{t_d} H_d(s)ds} + G \int_0^{t_d} \frac{1}{V_0 + \alpha_d(s)} e^{-\int_s^{t_d} H_d(u)du} ds$$

qui est une forme équivalente de la relation cherchée.

Inversément, supposons la validité de cette dernière relation. On définit alors la fonction suivante sur $[0, t_d]$

$$C(t) := C_0 \, e^{-\int_0^t \tilde{H}_d(s)ds} + G \int_0^t \frac{1}{V_0 + \alpha_d(s)} e^{-\int_s^t \tilde{H}_d(u)du} ds ,$$

$$\text{où} \quad H_d(t) := \begin{cases} H_d(t) & \text{si } t \in [0, t_d), \\ \lim\limits_{t \uparrow t_d} H_d(t) & \text{si } t = t_d \,. \end{cases}$$

La limite en question existe par hypothèse (voir (F*)) et la fonction $\tilde{H}_d(t)$ est continue sur $[0, t_d]$. On en déduit facilement que C(t) est continûment dérivable sur $[0, t_d]$, que $C(0) = C_0$ et, en vertu de notre hypothèse, que $C(t_d) = C_d$. La fonction C(t) a donc toutes les propriétés exigées de $C_d(t)$ et la démonstration est achevée. Signalons que la deuxième partie de la preuve nous confirme les propriétés de régularité de la solution de l'équation différentielle au point t_d.

La même démarche fournit l'assertion équivalente sur $[t_d, t_\theta]$. Remarquons encore l'importance de l'exigence de la continuité (à gauche) de $C_d(t)$ au point t_d. Elle empêche une modification arbitraire de la valeur de la fonction en ce point.

LEMME 7. *Soit $\mathcal{M}^{cu}$ une donnée pour (cu). Le graphe des points d-admissibles induit une fonction*

$$V_0 \in D^d \longmapsto G_d(V_0) \,.$$

Le graphe des points θ-admissibles induit une fonction

$$V_0 \in D^\theta \longmapsto G_\theta(V_0) \,.$$

Chacune de ces fonctions est continue sur son domaine de définition et on a

$$\lim_{V_0 \uparrow \infty} G_d(V_0) = -\infty, \quad \lim_{V_0 \uparrow \infty} G_\theta(V_0) = +\infty \,.$$

Démonstration. Il suffit d'appliquer le théorème de la convergence dominée dans les représentations analytiques obtenues précédemment. Les comportements asymptotiques découlent des mêmes considérations ainsi que des inégalités $C_0 > C_d < C_\theta$.

Nous commençons par discuter la question de l'unicité d'une solution de (cu) pour une donnée $\mathcal{M}^{cu}$. Nous ferons usage de la notion de changement de signe d'une fonction, notion qui est précisée dans la définition suivante.

DÉFINITION. *Soit f une fonction réelle définie sur un intervalle $I \subset R$. Nous dirons que f change de signe sur I s'il existe $t_1 < t_2$ dans I tels que $f(t_1)f(t_2) < 0$; dans le cas contraire nous dirons que f ne change pas de signe sur I.*
Nous dirons que f change au moins deux fois de signe sur I s'il existe $t_1 < t_2 < t_3$ dans I tels que $f(t_1)f(t_2) < 0$ et $f(t_2)f(t_3) < 0$; dans le cas contraire nous dirons que f change au plus une fois de signe sur I.

Le lemme qui suit nous fournit une première conséquence de la monotonie d'une solution de (cu) sur une des deux phases.

LEMME 8. *Soient* (V_0', G') *et* (V_0'', G''), $V_0' \neq V_0''$, *deux couples* d-*admissibles pour une donnée* $\mathcal{M}^{cu}$ *et* $C_d'(t)$, $C_d''(t)$ *leurs fonctions associées. Si une de ces deux fonctions est monotone, alors* $G' \neq G''$. *La même propriété vaut pour les couples* θ-*admissibles.*

Démonstration. Il suffit de montrer que si $G' = G_d(V_0') = G_d(V_0'') = G''$, alors $V_0' = V_0''$. Supposons que $G' = G''$ et que $C_d''(t)$ soit une fonction monotone sur $[0, t_d]$. Par définition de la d-admissibilité on a

$$(V_0' + \alpha_d(t))\dot{C}_d'(t) + (K_d(t) + \dot{\alpha}_d(t))C_d'(t) = G', \ t \in [0, t_d) ,$$

$$(V_0'' + \alpha_d(t))\dot{C}_d''(t) + (K_d(t) + \dot{\alpha}_d(t))C_d''(t) = G', \ t \in [0, t_d) ,$$

et bien sûr $C_d'(0) = C_d''(0) = C_0$, $C_d'(t_d) = C_d''(t_d) = C_d$. Posons

$$V_0'' = V_0' + \delta, \ \delta \neq 0 \ \text{ et } \ \mathrm{u}(t) = C_d''(t) - C_d'(t) .$$

En effectuant la différence membre à membre des deux équations ci-dessus, on obtient

$$(V_0' + \alpha_d(t))\dot{\mathrm{u}}(t) + (K_d(t) + \dot{\alpha}_d(t))\mathrm{u}(t) = -\delta\dot{C}_d''(t) \ , \ t \in [0, t_d) ,$$

et $\mathrm{u}(0) = \mathrm{u}(t_d) = 0$. Par conséquent, on trouve

$$\begin{aligned} \mathrm{u}(t_d) = & \mathrm{u}(0)\, e^{-\int_0^{t_d} \frac{K_d(s) + \dot{\alpha}_d(s)}{V_0' + \alpha_d(s)} ds} - \\ & - \delta \int_0^{t_d} \dot{C}_d''(s)\, e^{-\int_s^{t_d} \frac{K_d(r) + \dot{\alpha}_d(r)}{V_0' + \alpha_d(r)} dr} ds . \end{aligned}$$

La fonction $C_d''(t)$ étant monotone, sa dérivée ne change pas de signe et, de plus, il existe $\xi \in (0, t_d)$ tel que

$$\dot{C}_d''(\xi) = \frac{C_d''(t_d) - C_d''(0)}{t_d} = \frac{C_d - C_0}{t_d} < 0 ,$$

on obtient ainsi la contradiction

$$-\delta \int_0^{t_d} e^{-\int_s^{t_d} \frac{K_d(r) + \dot{\alpha}_d(r)}{V_0' + \alpha_d(r)} dr} \dot{C}_d''(s) ds > 0 .$$

On répétera la même démarche pour les couples θ-admissibles.

Voici une considération qui nous mènera à un critère simple pour contrôler le changement de signe de la dérivée de la fonction concentration.

Supposons que l'on puisse dériver l'équation

$$\frac{d}{dt} : V(t)\dot{C}(t) + (K(t) + \dot{V}(t))C(t) = G \ .$$

On obtient

$$V(t)\ddot{C}(t) + (K(t) + 2\dot{V}(t))\dot{C}(t) = -(\dot{K}(t) + \ddot{V}(t))C(t) \ ,$$

dont on déduit facilement la relation

$$\frac{d}{dt}\left(e^{\int_{t_0}^{t} \frac{K(s)+2\dot{V}(s)}{V(s)} ds} \dot{C}(t) \right)$$

$$= - \frac{\dot{K}(t) + \ddot{V}(t)}{V(t)} C(t) e^{\int_{t_0}^{t} \frac{K(s)+2\dot{V}(s)}{V(s)} ds} \ ,$$

et donc $e^{\int_{t_0}^{t} \frac{K(s)+2\dot{V}(s)}{V(s)} ds} \dot{C}(t)$

$$= \dot{C}(t_0) - \int_{t_0}^{t} \frac{\dot{K}(s) + \ddot{V}(s)}{V(s)} C(s) e^{\int_{t_0}^{s} \frac{K(r)+2\dot{V}(r)}{V(r)} dr} ds \ .$$

Posons

$$P(t) := \int_{t_0}^{t} \frac{\dot{K}(s) + \ddot{V}(s)}{V(s)} C(s) e^{\int_{t_0}^{s} \frac{K(r)+2\dot{V}(r)}{V(r)} dr} ds \ .$$

On constate que si $P(t)$ est une fonction monotone, alors $\dot{C}(t)$ change au plus une fois de signe. Puisque les solutions $C(t)$ de (cu) qui nous intéressent sont toujours positives, la propriété précédente est vraie si $K+\dot{V}$ est une fonction monotone. Cette condition est suffisante mais, comme on peut le constater aisément, loin d'être nécessaire. Cette démarche repose sur des conditions de régularité plus fortes que celles énoncées dans nos données pour (cu). La propriété reste cependant vraie dans le cas qui nous intéresse. Ceci est l'objet du lemme suivant.

LEMME 9. *Soit $\mathcal{M}^{cu}$ une donnée pour (cu) telle que $K_d(t) + \dot{\alpha}_d(t)$ est non-décroissante sur $[0, t_d)$. Soit (V_0, G) un couple d-admissible pour cette donnée et $C_d(t)$ la fonction qui lui est associée. La situation $0 \leq t' < t'' < t_d$, $\dot{C}_d(t') \leq 0$ et $\dot{C}_d(t'') > 0$ est impossible. Il en découle en particulier que $\dot{C}_d(t)$ change au plus une fois de signe sur $[0, t_d]$.*

Démonstration. Supposons le contraire. Alors il existe

$$t_0 := \sup(t|\ t' \leq t < t'',\ \dot{C}_d(t) = 0) \ < \ t'') .$$

Par continuité, $\dot{C}_d(t_0) = 0$ et de plus $\dot{C}_d(t) > 0$ sur (t_0, t''), assurant la croissance stricte de $\dot{C}_d(t)$ sur cet intervalle. Posons $a(t) := K_d(t) + \dot{\alpha}_d(t)$. Puisque $\dot{C}_d(t_0) = 0$, on a $a(t_0)C_d(t_0) = G$, et pour $\varepsilon > 0$, $t_0 + \varepsilon < t''$

$$\begin{aligned} C_d(t_0+\varepsilon) &= C_d(t_0) e^{\int_{t_0}^{t_0+\varepsilon} \frac{a(s)}{V(s)} ds} + \\ &\quad + a(t_0)C_d(t_0) \int_{t_0}^{t_0+\varepsilon} \frac{1}{V(s)} e^{-\int_s^{t_0+\varepsilon} \frac{a(r)}{V(r)} dr} ds \\ &\leq C_d(t_0)(e^{\int_{t_0}^{t_0+\varepsilon} \frac{a(s)}{V(s)} ds} + \\ &\quad + \int_{t_0}^{t_0+\varepsilon} \frac{a(s)}{V(s)} e^{-\int_s^{t_0+\varepsilon} \frac{a(r)}{V(r)} dr} ds) \\ &= C_d(t_0) . \end{aligned}$$

Ceci est une contradiction puisque $C_d(t_0 + \varepsilon) > C_d(t_0)$. On peut adapter de façon évidente le lemme 9 à la situation où $K_d(t) + \dot{\alpha}_d(t)$ est non-croissante sur $[0, t_d]$; il suffit alors d'inverser les inégalités. Le lemme fonctionne de la même façon sur $[t_d, t_\theta)$.

LEMME 10. *Soient (V_0', G) et (V_0'', G), $V_0' \neq V_0''$ deux couples d-admissibles pour une donnée $\mathcal{M}^{cu}$ et $C_d'(t)$, $C_d''(t)$ leurs fonctions associées sur $[0, t_d]$. Si $\dot{C}_d'(t)$ et $\dot{C}_d''(t)$ changent chacune au plus une fois de signe sur $[0, t_d]$, alors les courbes définies par $C_d'(t)$ et $C_d''(t)$ sur $[0, t_d]$ n'ont pas de points communs autres que les extrémités. La même propriété vaut pour les couples θ-admissibles.*

Démonstration. Supposons que les deux courbes en question se coupent en un point d'abcisse $t_1 \in (0, t_d)$. Puisque $V_0' \neq V_0''$, on a

$$\dot{C}_d'(0) = \frac{G - (K_d(0) + \dot{\alpha}_d(0))C_0}{V_0'} \neq \frac{G - (K_d(0) + \dot{\alpha}_d(0))C_0}{V_0''} = \dot{C}_d''(0) ,$$

et pour les mêmes raisons $\dot{C}'_d(t_1) \neq \dot{C}''_d(t_1)$. Ainsi au moins une des deux fonctions est non-constante sur $[0, t_1]$ et il en va de même sur $[t_1, t_d]$.

Si $C_0 \neq C'_d(t_1) = C''_d(t_1)$, alors aucune des deux fonctions n'est constante sur $[0, t_1]$ et en vertu de l'argument donné dans la démonstration du lemme 8, aucune ne peut être monotone sur $[0, t_1]$. Notre hypothèse assure alors que le changement de signe de leurs dérivées a lieu sur $(0, t_1)$. Par conséquent nos deux fonctions sont monotones sur $[t_1, t_d]$ et puisque l'une des deux n'est pas constante, une nouvelle application de l'argument précédent exclut cette possibilité.

Si $C_0 = C'_d(t_1) = C''_d(t_1)$, alors la fonction non-constante sur $[0, t_1]$ ne peut être monotone, entraînant qu'elle l'est sur $[t_1, t_d]$. L'inégalité $C_0 > C_d$ assure qu'elle est non-constante sur $[t_1, t_d]$ et le même argument rejette à nouveau cette éventualité. Le lemme est ainsi démontré.

PROPOSITION 11. *Soit $\mathcal{M}^{cu}$ une donnée telle que $K_d + \dot{\alpha}_d$ soit monotone non-décroissante sur $[0, t_d]$. L'ensemble des couples d-admissibles (V_0, G) pour $\mathcal{M}^{cu}$ définit, sur D^d, une fonction continue strictement décroissante.*

Démonstration. Nous avons déjà démontré que l'ensemble des couples d-admissibles définit le graphe d'une fonction $G_d(V_0)$ continue sur D^d. Vérifions d'abord que notre hypothèse entraîne l'injectivité de cette fonction, d'où découlera sa monotonie stricte puisque D^d est un intervalle.

Rappelons tout d'abord que l'hypothèse ci-dessus implique que les fonctions $C_d(t)$ associées aux couples d-admissibles ont une dérivée qui change au plus une fois de signe sur $[0, t_d]$. Soient $(V'_0, G_d(V'_0))$ et $(V''_0, G_d(V''_0))$ deux couples d-admissibles pour $\mathcal{M}^{cu}$ avec $V'_0 < V''_0$ et $C'_d(t)$, $C''_d(t)$ leurs fonctions associées. Si un des deux nombres $\dot{C}'_d(0)$ ou $\dot{C}''_d(0)$ est négatif ou nul, alors le lemme 9 nous assure que la fonction correspondante est non-décroissante sur $[0, t_d]$ et le lemme 8 permet alors de conclure que $G_d(V'_0) \neq G_d(V''_0)$. Il reste à considérer le cas $\dot{C}'_d(0) > 0$ et $\dot{C}''_d(0) > 0$. Supposons que $G_d(V'_0) = G_d(V''_0) = G$. On a alors

$$V'_0 \dot{C}'_d(0) = (K_d(0) + \dot{\alpha}_d(0))C_0 - G = V''_0 \dot{C}''_d(0) .$$

De $V'_0 > V'_0$ on déduit $\dot{C}'_d(0) < \dot{C}''_d(0)$. Par ailleurs, nous nous trouvons dans la situation exposée dans le lemme 10, ce qui nous permet d'affirmer que $C'_d(t) > C''_d(t)$, $t \in (0, t_d)$, puisque les courbes définies par ces deux fonctions ne peuvent pas se couper sur $(0, t_d)$. Or, par intégration des équations de base (cette question sera traitée en détail dans l'argumentation précédant la proposition 16), on obtient

$$(V'_0 + \alpha_d(t_d))C_d - V'_0 C_0 - G t_d = -\int_0^{t_d} (K_d(t) + \dot{\alpha}_d(t))C'_d(t)dt ,$$

$$(V_0'' + \alpha_d(t_d))C_d - V_0''C_0 - Gt_d = -\int_0^{t_d} (K_d(t) + \dot{\alpha}_d(t))C_d''(t)dt\ ,$$

et la différence membre à membre de ces deux équations nous fournit

$$0 \ > \ (V_0' - V_0'')(C_d - C_0) = \int_0^{t_d} (K_d(t) + \dot{\alpha}_d(t))(C_d'(t) - C_d''(t))dt \ \geq \ 0\ ,$$

donc une contradiction car, par hypothèse, $K_d(t) + \dot{\alpha}_d(t) \geq 0$ sur $[0, t_d)$ (voir la notion de donnée pour $\mathcal{M}^{cu}$). Il en résulte que

$$G_d(V_0') \neq G_d(V_0'')$$

et donc l'injectivité souhaitée. La monotonie stricte de la fonction $G_d(V_0)$ est donc établie. De $C_0 > C_d$ et de la caractérisation analytique de $G_d(V_0)$ dans le lemme 6, on déduit facilement que $G_d(V_0)$ tend vers $-\infty$ lorsque $V_0 \to \infty$. Notre fonction est donc strictement décroissante.

Le lemme dual lorsque l'on remplace d par θ est évident.

LEMME 12. *Soit $\mathcal{M}^{cu}$ une donnée telle que $K_\theta + \dot{\alpha}_\theta$ soit monotone non-croissante sur $[t_d, t_\theta)$. L'ensemble des couples θ-admissibles (V_0, G) pour $\mathcal{M}^{cu}$ définit, sur D^θ , une fonction continue strictement croissante.*

La conclusion de ce développement peut être résumée dans la proposition suivante.

PROPOSITON 13. *Soit (V_0, G) une solution de (cu) pour une donnée $\mathcal{M}^{cu}$ telle que $K_d + \dot{\alpha}_d$ est non-décroissante sur $[0, t_d)$ et $K_\theta + \dot{\alpha}_\theta$ non-croissante sur $[t_d, t_\theta)$. Alors (V_0, G) est l'unique solution de (cu) pour la donnée en question.*

La démonstration est une simple application des lemmes qui précèdent. On utilise le fait que l'intersection d'une courbe strictement décroissante et d'une autre strictement croissante consiste en un point au plus.

Remarque. La proposition ci-dessus est certainement très éloignée de la proposition la plus générale qui amènerait à la même conclusion. Elle présente cependant l'avantage de contenir les cas étudiés par SARGENT et GOTCH puisque $K_d + \dot{\alpha}_d$ et $K_\theta + \dot{\alpha}_\theta$ sont alors supposés constants. De plus cette condition autorise des variations de chacun des termes et généralise donc la situation classique.

L'existence d'une solution pour (cu)

De même que pour la question de l'unicité nous n'apporterons qu'une réponse partielle. De plus nous renforçons certaines propriétés en commençant par celles qui concernent l'accroissement de volume. Dans un

contexte de dialyse itérative, le volume du patient diminue durant la phase dialytique puisque le système d'épuration prélève une partie de son eau par ultrafiltration. Dans la phase qui suit, le volume aura tendance à croître par suite de l'alimentation en eau et de l'insuffisance rénale de ce même patient. Il nous semble donc réaliste de supposer que le volume en question atteint sa valeur minimale à l'époque t_d. Ainsi nous postulons que

$$\min_{t\in[0,t_d]} \alpha(t) = \alpha_d(t_d) = \alpha_\theta(t_d) \ < \ 0 \ ,$$

et, de plus, que celui-ci est strict

$$\alpha(t) > \alpha_d(t_d) = \alpha_\theta(t_d), \ \forall t \in [t_d, t_\theta] \setminus \{t_d\} \ .$$

Cette contrainte exclut le cas SG(1) du volume constant proposé par SARGENT et GOTCH mais contient SG(2); nous traiterons cette situation séparément. La limitation introduite ci-dessus entraîne que

$$D^d = D^\theta = \{V_0 > 0 \mid V_0 > -\alpha_d(t_d)\} \ ,$$

qui, à son tour, nous assure que toute solution de (cu), s'il y en a, est automatiquement physiologique (rappelons que $G_\theta(V_0) > 0$).

La discussion de l'existence d'une solution équivaut à celle de l'intersection des courbes données par $G_d(V_0)$ et $G_\theta(V_0)$. Il est facile de voir que

$$\lim_{V_0\to\infty} G_d(V_0) = -\infty, \quad \text{et} \quad \lim_{V_0\to\infty} G_\theta(V_0) = +\infty \ .$$

Il est donc logique d'étudier la valeur limite, si elle existe, de chacune de ces fonctions lorsque $V_0 \downarrow -\alpha_d(t_d)$. Le lemme suivant nous sera utile pour cette discussion. Il s'agit d'une légère modification du résultat donné par FLETT (1966).

LEMME DE COMPARAISON 14. *Soient f et g deux fonctions définies sur $[a,b)$, Riemann-intégrables sur $[a,x)$, $\forall x \in (a,b)$ et telles que $f \geq 0$ et $g > 0$ sur $[a,b)$.*

(a) *Si* $\displaystyle\int_a^b g(x)dx < +\infty$ *et si* $\displaystyle\limsup_{x\uparrow b} \frac{f(x)}{g(x)} < \infty$, *alors*

$$\int_a^b f(x)dx < +\infty \ ,$$

(b) *Si* $\displaystyle\int_a^b g(x)dx = +\infty$ *et si* $\displaystyle\liminf_{x\uparrow b} \frac{f(x)}{g(x)} > 0$, *alors*

$$\int_a^b f(x)dx = +\infty \ ,$$

où les $\int_a^b$ *sont à comprendre comme limites de* $\int_a^x$ *lorsque* $x \uparrow b$.

Démonstration.
(a) Si

$$\overline{L} := \limsup_{x \uparrow b} \frac{f(x)}{g(x)} < \infty ,$$

alors

$$\forall \varepsilon > 0, \exists x_\varepsilon \in (a,b) \text{ tel que } \frac{f(x)}{g(x)} < \overline{L} + \varepsilon, \ \forall x \in (x_\varepsilon, b) .$$

Par conséquent

$$f(x) \leq (L+\varepsilon) g(x) \text{ sur } (x_\varepsilon, b), \text{ et donc } \int_a^b f(x)dx < +\infty .$$

(b) Si

$$\underline{L} := \liminf_{x \uparrow b} \frac{f(x)}{g(x)} > 0 ,$$

alors il existe $x_0 \in (a,b)$ tel que $f(x) > 0$ sur (x_0, b). Ainsi $\frac{g(x)}{f(x)}$ est bien défini sur (x_0, b) et on a

$$\limsup_{x \uparrow b} \frac{g(x)}{f(x)} = \frac{1}{\liminf\limits_{x \uparrow b} \dfrac{f(x)}{g(x)}} < +\infty .$$

En vertu de (a), si

$$\int_a^b f(x)dx < +\infty, \quad \text{alors} \int_a^b g(x)dx < +\infty .$$

Puisque, par hypothèse, cette dernière intégrale diverge, on conclut que

$$\int_a^b f(x)dx = +\infty .$$

(Cette démarche évite de devoir distinguer les cas $\overline{L}$ fini et $\overline{L} = \infty$.) Le résultat vaut aussi dans le cas $(a,b]((x,b],\ x \downarrow a)$.

Dans les prochains développements nous ferons usage de la grandeur suivante

$$\lim_{t \uparrow t_d} (K_d(t) + \dot{\alpha}_d(t)) = K_d^-(t_d) + \dot{\alpha}_d^-(t_d) .$$

Nos hypothèses de régularité garantissent l'identité de $\dot{\alpha}_d^-(t_d)$ et de la dérivée à gauche de $\alpha_d(t)$ au point t_d.

PROPOSITION 15. *Soit $\mathcal{M}^{cu}$ une donnée telle que la fonction $\alpha(t)$ admet un unique minimum global sur $[0, t_\theta]$ au point t_d et $K_d^-(t_d) + \dot{\alpha}_d^-(t_d) > 0$. Alors on a*

(a) $$\lim_{V_0 \downarrow -\alpha_d(t_d)} \int_t^{t_d} \frac{K_d(s) + \dot{\alpha}_d(s)}{V_0 + \alpha_d(s)} ds = +\infty, \quad \textit{pour tout } t \in [0, t_d),$$

(b) $$\lim_{V_0 \downarrow -\alpha_d(t_d)} G_d(V_0) = (K_d^-(t_d) + \dot{\alpha}_d^-(t_d))C_d,$$

(c) $$\lim_{V_0 \downarrow -\alpha_d(t_d)} G_\theta(V_0) = \frac{(\alpha_\theta(t_\theta) - \alpha_\theta(t_d))C_\theta}{\displaystyle\int_{t_d}^{t_\theta} e^{-\int_{t_d}^{t_\theta} \frac{K_\theta(r)}{\alpha_\theta(r) - \alpha_\theta(t_d)} dr} ds}.$$

(d) Le modèle (cu) admet au moins une solution si

$$(K_d^-(t_d) + \dot{\alpha}_d^-(t_d))C_d > \frac{(\alpha_\theta(t_\theta) - \alpha_\theta(t_d))C_\theta}{\displaystyle\int_{t_d}^{t_\theta} e^{-\int_{t_d}^{t_\theta} \frac{K_\theta(r)}{\alpha_\theta(r) - \alpha_\theta(t_d)} dr} ds}.$$

Démonstration. (a) Par le lemme de Fatou on a, pour tout $t \in [0, t_d)$,

$$\liminf_{V_0 \downarrow -\alpha_d(t_d)} \int_t^{t_d} \frac{K_d(s) + \dot{\alpha}_d(s)}{V_0 + \alpha_d(s)} ds \geq \int_t^{t_d} \frac{K_d(s) + \dot{\alpha}_d(s)}{\alpha_d(s) - \alpha_d(t_d)} ds.$$

Posons

$$f(s) := \frac{K_d(s) + \dot{\alpha}_d(s)}{\alpha_d(s) - \alpha_d(t_d)} \quad \text{et} \quad g(s) := \frac{1}{t_d - s} \quad \text{sur} \quad [0, t_d).$$

Il est clair que $\displaystyle\int_t^{t_d} g(s) ds = +\infty$ et

$$\frac{f(s)}{g(s)} = \frac{K_d(s) + \dot{\alpha}_d(s)}{-\dfrac{\alpha_d(s) - \alpha_d(t_d)}{s - t_d}} \xrightarrow[s \uparrow t_d]{} \frac{K_d^-(t_d) + \dot{\alpha}_d^-(t_d)}{-\dot{\alpha}_d^-(t_d)} \in [0, \infty].$$

puisque le minimum de $\alpha_d(t)$ sur $[0, t_d]$ est réalisé en t_d entraînant que $\dot{\alpha}_d^-(t_d) \leq 0$. Dans le cas où ce nombre est zéro, le quotient ci-dessus prend la valeur $+\infty$. Dans tous les cas nous avons

$$\liminf_{s \uparrow t_d} \frac{f(s)}{g(s)} > 0 ,$$

si $K_d^-(t_d) + \dot{\alpha}_d^-(t_d)$ est positif, et le lemme de comparaison nous garantit que

$$\int_t^{t_d} f(s)ds = +\infty .$$

Ainsi la démonstration du point (a) est achevée. Passons à celle de (b). La seconde condition de l'énoncé, avec la continuité des fonctions en présence, nous assure l'existence de $t_0 \in [0, t_d)$, tel que $K_d(t) + \dot{\alpha}_d(t) > 0$ sur $[t_0, t_d)$. Par conséquent le résultat précédent s'applique à notre situation. De plus, la fonction

$$s \in [t_0, t_d] \longmapsto \int_s^{t_d} \frac{K_d(r) + \dot{\alpha}_d(r)}{V_0 + \alpha_d(r)} dr, \text{ pour } t_d \text{ fixé} ,$$

est continue, strictement décroissante sur $[t_0, t_d]$, et admet la valeur 0 en t_d. Ce fait entraîne que

$$s \in [t_0, t_d] \longmapsto Y_{V_0} := e^{-\int_s^{t_d} \frac{K_d(r) + \dot{\alpha}_d(r)}{V_0 + \alpha_d(r)} dr}$$

est strictement croissante et définit une bijection de $[t_0, t_d]$ sur l'intervalle suivant

$$[e^{-\int_{t_0}^{t_d} \frac{K_d(r) + \dot{\alpha}_d(r)}{V_0 + \alpha_d(r)} dr}, 1] .$$

En vertu du résultat (a) qui précède, on a

$$\lim_{V_0 \downarrow -\alpha_d(t_d)} Y_{V_0} = \begin{cases} 1 & \text{si } s = t_d , \\ 0 & \text{si } t_0 \leq s < t_d . \end{cases}$$

La fonction $Y_{V_0}(s)$ est évidemment inversible et l'égalité précédente implique la propriété suivante de sa fonction inverse

$$\lim_{V_0 \downarrow -\alpha_d(t_d)} S_{V_0}(y) = \begin{cases} t_0 & \text{si } y = 0, \\ t_d & \text{si } 0 < y \leq 1 . \end{cases}$$

Rappelons que nous nous intéressons au comportement de

$$G_d(V_0) = \frac{C_d - C_0 e^{-\int_0^{t_d} \frac{K_d(s)+\dot{\alpha}_d(s)}{V_0+\alpha_d(s)} ds}}{\int_0^{t_d} \frac{1}{V_0+\alpha_d(s)} e^{-\int_s^{t_d} \frac{K_d(r)+\dot{\alpha}_d(r)}{V_0+\alpha_d(r)} dr} ds},$$

lorsque $V_0 \downarrow -\alpha_d(t_d)$. En vertu de (a) et du théorème de la convergence dominée, le numérateur tend vers C_d et

$$\lim_{V_0 \downarrow -\alpha_d(t_d)} \int_0^{t_0} \frac{1}{V_0+\alpha_d(s)} e^{-\int_s^{t_d} \frac{K_d(r)+\dot{\alpha}_d(r)}{V_0+\alpha_d(r)} dr} ds = 0 .$$

Ainsi il nous suffira d'étudier l'expression

$$\frac{C_d}{\int_{t_0}^{t_d} \frac{1}{V_0+\alpha_d(s)} e^{-\int_s^{t_d} \frac{K_d(r)+\dot{\alpha}_d(r)}{V_0+\alpha_d(r)} dr} ds},$$

lorsque $V_0 \downarrow -\alpha_d(t_d)$. Nous effectuons le changement de variable $S = S = S_{V_0}(y)$.

$$\begin{aligned}
&\int_{t_0}^{t_d} \frac{1}{V_0+\alpha_d(s)} e^{-\int_s^{t_d} \frac{K_d(r)+\dot{\alpha}_d(r)}{V_0+\alpha_d(r)} dr} ds \\
&= \int_{Y_{V_0}(t_0)}^{1} \frac{1}{V_0+\alpha_d(S_{V_0}(y))} \frac{V_0+\alpha_d(S_{V_0}(y))}{K_d(S_{V_0}(y))+\dot{\alpha}_d(S_{V_0}(y))} dy \\
&= \int_{Y_{V_0}(t_0)}^{1} \frac{dy}{K_d(S_{V_0}(y))+\dot{\alpha}_d(S_{V_0}(y))} \\
&= \int_0^1 \mathrm{I}_{[Y_{V_0}(t_0),1]} \frac{dy}{K_d(S_{V_0}(y))+\dot{\alpha}_d(S_{V_0}(y))},
\end{aligned}$$

où I_A est l'indicatrice de l'ensemble A. Il est clair que l'intégrant est majoré par une constante sur $[0,1]$, donc une fonction intégrable, et que

$$\frac{\mathrm{I}_{[Y_{V_0}(t_0),1]}}{K_d(S_{V_0}(y))+\dot{\alpha}_d(S_{V_0}(y))} \xrightarrow[V_0 \downarrow -\alpha_d(t_d)]{} \begin{cases} \frac{1}{K_d(t_0)+\dot{\alpha}_d(t_0)}, & \text{si } y = 0, \\ \frac{1}{K_d(t_d)+\dot{\alpha}_d(t_d)}, & \text{si } 0 < y \leq 1 . \end{cases}$$

La convergence a donc bien lieu presque partout vers

$$\frac{1}{K_d(t_d) + \dot{\alpha}_d(t_d)} .$$

Le théorème de la convergence dominée et la caractérisation analytique de $G_d(V_0)$ achèvent la démonstration de (b).

Remarque. La technique exposée ici fournit le même résultat dans le cas où le volume est supposé constant et égal à V_0. Il faut alors faire tendre V_0 vers 0, la seconde hypothèse étant remplacée par $K_d^-(t_d) > 0$.

Nous passons au point (c), c'est-à-dire au comportement de $G_\theta(V_0)$ lorsque $V_0 \downarrow -\alpha_\theta(t_d)$. Il se trouve que notre travail est cette fois simplifié si l'on fait appel à l'autre représentation de $G_\theta(V_0)$. Nous avons

$$\frac{d}{dt}((V_0 + \alpha_\theta(t))C_\theta(t) + \frac{K_\theta(t)}{V_0 + \alpha_\theta(t)}((V_0 + \alpha_\theta(t)))C_\theta(t)) = G$$

sur $[t_d, t_\theta)$ et on impose $C_\theta(t_d) = C_d, C_\theta(t_\theta) = C_\theta$. On obtient alors la relation

$$(V_0 + \alpha_\theta(t_\theta))C_\theta = (V_0 + \alpha_\theta(t_d))C_d e^{-\int_{t_d}^{t_\theta} \frac{K_\theta(r)}{V_0 + \alpha_\theta(r)} dr} + \\ + G \int_{t_d}^{t_\theta} e^{-\int_s^{t_\theta} \frac{K_\theta(r)}{V_0 + \alpha_\theta(r)} dr} ds ,$$

et ainsi

$$G = \frac{(V_0 + \alpha_\theta(t_\theta))C_\theta - (V_0 + \alpha_\theta(t_d))C_d e^{-\int_{t_d}^{t_\theta} \frac{K_\theta(r)}{V_0 + \alpha_\theta(r)} dr}}{\int_{t_d}^{t_\theta} e^{-\int_s^{t_\theta} \frac{K_\theta(r)}{V_0 + \alpha_\theta(r)} dr} ds} .$$

Lorsque $V_0 \downarrow -\alpha_\theta(t_d)$, on voit immédiatement que le numérateur de la fonction ci-dessus converge vers $(\alpha_\theta(t_\theta) - \alpha_\theta(t_d))C_\theta$. De plus l'intégrant du dénominateur est non-négatif et borné supérieurement par 1 sur $[t_d, t_\theta]$. Il est donc dominé par une fonction intégrable. Par ailleurs, on a

$$\frac{K_\theta(r)}{V_0 + \alpha_\theta(r)} \underset{V_0 \downarrow -\alpha_\theta(t_d)}{\longrightarrow} \begin{cases} \dfrac{K_\theta}{\alpha_\theta(r) - \alpha_\theta(t_d)}, & \text{si } r \in (t_d, t_\theta] \\ +\infty, & \text{si } r = t_d . \end{cases}$$

On a donc une convergence *p.p.* en croissant vers

$$\frac{K_\theta(r)}{\alpha_\theta(r) - \alpha_\theta(t_d)}$$

puisque, par hypothèse, $\alpha_\theta(r) - \alpha_\theta(t_d)0$, $\forall r \in (t_d, t_\theta]$. Le théorème de la convergence monotone nous assure que

$$\lim_{V_0 \downarrow -\alpha_\theta(t_d)} \int_s^{t_\theta} \frac{K_\theta(r)}{V_0 + \alpha_\theta(r)} dr = \int_s^{t_\theta} \frac{K_\theta(r)}{\alpha_\theta(r) - \alpha_\theta(t_d)} dr ,$$

pour tout $s \in (t_d, t_\theta]$, donc presque partout sur $[t_d, t_\theta]$. Le théorème de la convergence dominée nous permet finalement de conclure que

$$\begin{aligned} &\lim_{V_0 \downarrow -\alpha_\theta(t_d)} \int_{t_d}^{t_\theta} e^{-\int_s^{t_\theta} \frac{K_\theta(r)}{V_0 + \alpha_\theta(r)} dr} ds \\ &= \int_{t_d}^{t_\theta} e^{-\int_s^{t_\theta} \frac{K_\theta(r)}{\alpha_\theta(r) - \alpha_\theta(t_d)} dr} ds . \end{aligned}$$

Ainsi

$$\lim_{V_0 \downarrow -\alpha_\theta(t_d)} G_\theta(V_0) = \frac{(\alpha_\theta(t_\theta) - \alpha_\theta(t_d))C_\theta}{\int_{t_d}^{t_\theta} e^{-\int_s^{t_\theta} \frac{K_\theta(r)}{\alpha_\theta(r) - \alpha_\theta(t_d)} dr} ds} .$$

Remarque. Ce dernier résultat vaut aussi pour $K_\theta = 0$. Si par contre le volume est constant, la technique utilisée ici ne s'applique plus. Il faut traiter le problème de la même façon que le cas précédent sur la phase dialytique. On obtient alors

$$\lim_{V_0 \downarrow 0} G_\theta(V_0) = K_\theta^-(t_d) C_\theta ,$$

en supposant bien sûr que $K_\theta^-(t_d) > 0$.
La démonstration de (d) découle immédiatement de la continuité de $G_d(V_0)$ et $G_\theta(V_0)$ ainsi que de

$$\lim_{V_0 \uparrow \infty} G_d(V_0) = -\infty, \quad \lim_{V_0 \uparrow \infty} G_\theta(V_0) = +\infty .$$

On pourrait évidemment étudier les limites dans tous les cas possibles, à commencer par $K_d^-(t_d) + \dot{\alpha}_d^-(t_d) = 0$. On peut également supposer

que $\alpha(t)$ admet un ou plusieurs minima globaux ailleurs qu'au point t_d. L'exercice, sans aucun doute intéressant d'un point de vue analytique, ne nous semble pas apporter une contribution suffisante à la compréhension du modèle pour justifier un traitement détaillé.

Une dernière remarque s'impose: la condition suffisante d'existence d'une solution donnée dans (d) devient nécessaire si $G_d(V_0)$ est croissante et $G_\theta(V_0)$ décroissante sur $(-\alpha_d(t_d), \infty)$. En vertu de l'analyse qui précède, ceci est le cas si $K_d + \dot{\alpha}_d$ est non-décroissante sur $[0, t_d)$ et $K_\theta + \dot{\alpha}_\theta$ est non-croissante sur $[t_d, t_\theta)$.

Remarques sur la «robustesse» des méthodes proposées

Nous voulons insister sur un aspect important de (qdd). Ce modèle se moque de la complexité de la trajectoire suivie par le système entre $0, t_d$ et t_θ. Sa structure n'est absolument pas altérée par les variations que l'on fait subir au réservoir et les formules pour estimer (V_0, G) sont les mêmes.

Malheureusement il n'en va pas de même pour (cu), car ce modèle est extrêmement sensible à la façon dont on agit sur le système. Les formules simples dans les cas SG(1) et SG(2) se compliquent tout de suite si les variations de volume et des clairances deviennent arbitraires. Il se trouve que la méthode d'estimation elle-même doit être modifiée suivant la complexité des variations. Nous n'avons pas l'intention d'entrer dans le détail de cette question. Nous nous contentons de décrire une situation dans laquelle ce phénomène devient apparent.

Nous nous plaçons dans le cas SG(1) que nous perturbons sur la phase de dialyse de la façon suivante. Posons $K_R + K_D = K_d$ et pour chaque $n \geq 1$, construisons la fonction $K_{d,n}(t)$ qui correspond à une chute de la clairance vers la fin de la dialyse.

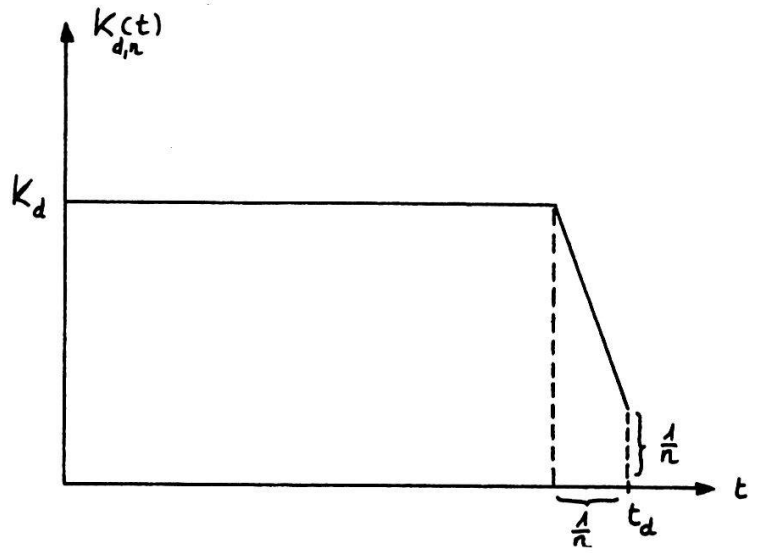

Figure 8.– La fonction $K_{d,n}(t)$.

Ainsi on voit facilement que

$$\lim_{n\to\infty} K_{d,n}(t) = K_d \ , \forall \ \ t \in [0, t_d) \ .$$

La limite ponctuelle est dominée dans L_1 , a même lieu dans L_1 , mais n'est pas uniforme. Ce dernier aspect joue un rôle décisif dans notre argument.

En supposant $K_\theta > 0$, nous savons que dans la situation SG(1), $G_d^{(1)}(V_0)$ décroît strictement de $K_d C_d$ à $-\infty$ tandis que $G_\theta^{(1)}(V_0)$ croît strictement de $K_\theta C_\theta$ à $+\infty$. Dans le cas perturbé, pour chaque $n \geq 1$, nous pouvons écrire

$$G_{d,n}(V_0) = \frac{C_d e^{(\frac{1}{V_0}\int_0^{t_d} K_{d,n}(s)ds)} - C_0}{\int_0^{t_d} e^{(\frac{1}{V_0}\int_0^{s} K_{d,n}(r)dr} ds} \ .$$

Remarquons que nous pourrions être tentés d'intégrer explicitement ces expressions dans le cas d'une chute linéaire de la clairance. Nous n'en ferons rien afin de bien mettre en évidence le fait que notre phénomène n'est pas lié à une telle chute, mais que celle-ci peut prendre une forme arbitraire. La convergence de $K_{d,n}(t)$ vers K_d étant dominée, nous avons pour $V_0 > 0$

$$G_{d,n}(V_0) \underset{n\to\infty}{\longrightarrow} G_d^{(1)}(V_0), \ V_0 > 0 \ .$$

Par ailleurs, on sait que pour chaque $n \geq 1$

$$G_{d,n}(V_0) \underset{V_0 \downarrow 0}{\longrightarrow} K_{d,n}^{-}(t_d) C_d = \frac{1}{n} C_d.$$

Il est clair que nous admettons la condition d'existence d'une solution $K_d C_d > K_\theta C_\theta$ pour SG(1). De ceci découle la possibilité de choisir $0 < V_0' < V_0$ et n_0 suffisamment grand pour obtenir la configuration puisque $G_{d,n_0}(V_0) \to -\infty$ lorsque $V_0 \to +\infty$, nous concluons que

$$G_{d,n_0}(V_0) \ \text{ et } \ G_\theta^{(1)}(V_0)$$

possèdent au moins deux points en commun. L'approche (cu) dans ce cas fournit plusieurs solutions ce qui indique l'insuffisance de la donnée pour aboutir à l'unicité.

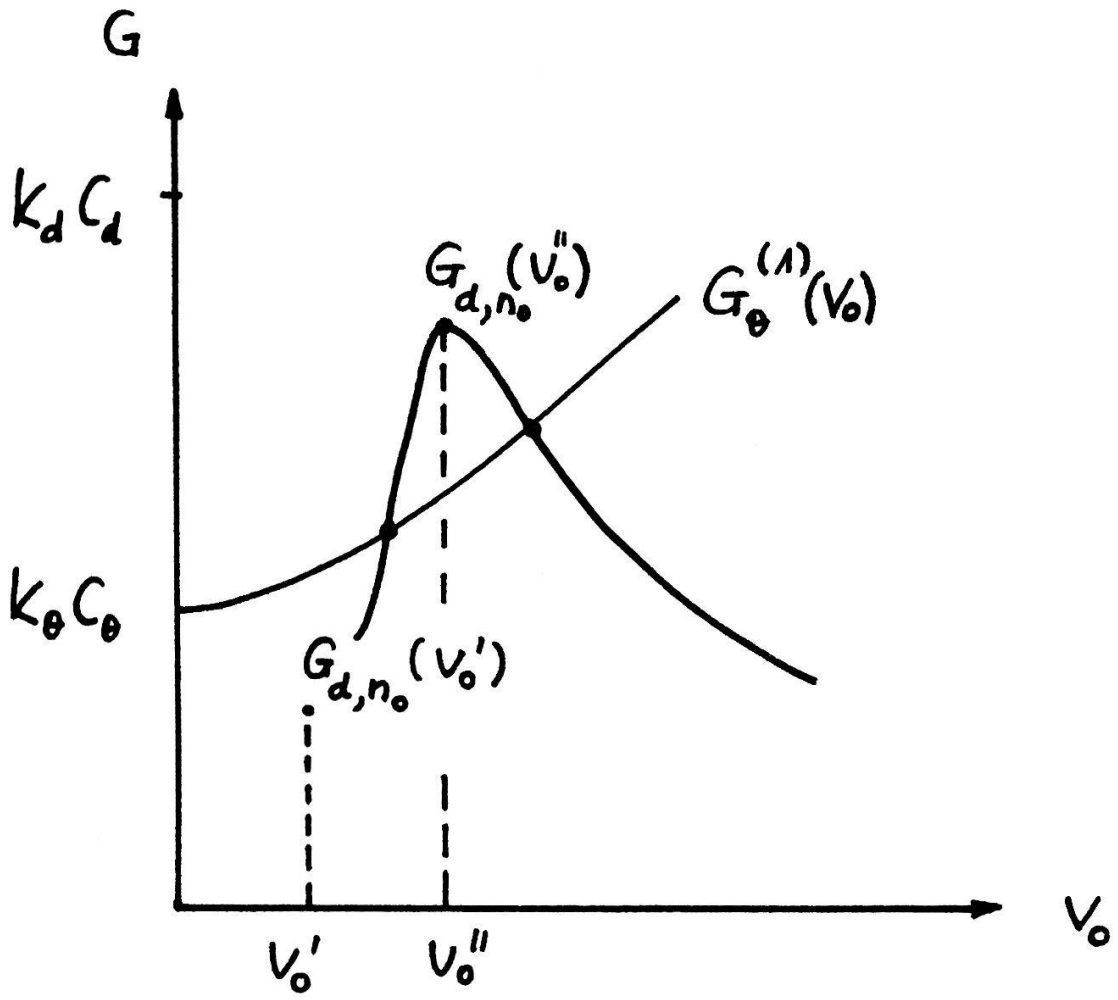

Figure 9.– Configuration souhaitée.

On pourra certainement séparer les solutions en procédant à des mesures de la concentration en de nouveaux points intermédiaires. On constate ainsi que l'estimation par (cu) n'est pas robuste pour la généralisation de SG(1) et SG(2) aux cas de clairances et volumes arbitrairement variables.

L'équivalence des modèles (qdd) et (cu)

On trouvera dans l'étude de ALBERTS *et al.* (1985) une comparaison expérimentale des solutions (V_0, G) fournies par les modèles (qdd) et (cu) pour un même patient. Dans une première étape les auteurs montrent que ces solutions divergent considérablement. Une étude quantitative simple montre que ce fait peut difficilement être expliqué par les erreurs de mesure. Les auteurs proposent ensuite de modifier les clairances mesurées ponctuellement et de les remplacer par des valeurs corrigées sur la base des sorties q_d et q_θ mesurées dans le contexte de (qdd). On voit alors les solutions se rapprocher considérablement. Nous allons traiter ici cette question dans un contexte théorique et montrer que cette constatation est très pertinente.

Supposons qu'une prise de données soit effectuée sur le même patient pour (qdd) et (cu). On obtiendra

$$\mathcal{M}^{qdd}(t_d, t_\theta, C_0, C_d, C_\theta, \Delta_d V, \Delta_\theta V, q_d, q_\theta) \ ,$$

$$\mathcal{M}^{cu}(t_d, t_\theta, C_0, C_d, C_\theta, \alpha_d(t), \alpha_\theta(t), K_d(t), K_\theta(t)) \ ,$$

avec les conditions suivantes de compatibilité

$$\Delta_d V = \alpha_d(t_d) - \alpha_d(o) = \alpha_d(t_d) \ ,$$

$$\Delta_\theta V = \alpha_\theta(t_\theta) - \alpha_\theta(t_d) \ ,$$

puisque les mesures de variations de volume sont effectuées de la même manière.

DÉFINITION. *Les deux familles $\mathcal{M}^{qdd}$ et $\mathcal{M}^{cu}$ seront appelées «compatibles» si les deux égalités ci-dessus sont vérifiées.*

Nous insistons sur le fait que dans (qdd) les sorties q_d et q_θ sont mesurées tandis que dans (cu) elles sont obtenues à partir des clairances, c'est-à-dire des sorties instantanées. On retrouve l'opposition globale-locale attachée à ces deux approches. Ainsi les sorties globales dans (cu) ne sont accessibles que par le calcul basé sur les clairances. Si celles-ci sont supposées constantes (SARGENT et GOTCH) et estimées ponctuellement, toute variation même minime de ces clairances induira une divergence des sorties calculées par rapport aux sorties mesurées. Les études numériques que nous avons effectuées montrent une grande sensibilité des solutions de (cu) à la variation des clairances (celles-ci interviennent dans un exposant!).

La première question que l'on peut formuler est celle de savoir dans quelles conditions les deux approches fournissent la même solution. Supposons que deux données compatibles $\mathcal{M}^{qdd}$ et $\mathcal{M}^{cu}$ fournissent les solutions respectives (V_0^{qdd}, G^{qdd}) et (V_0^{cu}, G^{cu}). Par définition il existe $C_d(t)$ et $C_\theta(t)$ continûment dérivables sur $[0, t_d]$ telles que

$$K_d(t)C_d(t) = G^{cu} - \frac{d}{dt}((V_0^{cu} + \alpha_d(t))C_d(t)) \ , \ t \in [0, t_d) \ ,$$

$$K_\theta(t)C_\theta(t) = G^{cu} - \frac{d}{dt}((V_0^{cu} + \alpha_\theta(t))C_\theta(t)), \ t \in [t_d, t_\theta) \ ,$$

et $C_d(0) = C_d$, $C_d(t_d) = C_\theta(t_d) = C_d$, $C_\theta(t_\theta) = C_\theta$. L'interprétation des clairances nous suggère que les sorties globales dans (cu) sont fournies par

$$q_d^{cu} = \int_{[0,\, t_d)} K_d(t)C_d(t)\ dt \quad \text{et} \quad q_\theta^{cu} = \int_{[t_d,\, t_\theta)} K_\theta(t)C_\theta(t)\ dt \ .$$

Montrons que ceci est correct. Tout d'abord ces intégrales existent car les intégrants sont continus et bornés sur les intervalles en question. On peut donc écrire

$$\int_{[0,\,t_d)} K_d(t)C_d(t)\ dt = \int_{[0,\,t_d]} (G^{cu} - \frac{d}{dt}((V_0^{cu} + \alpha_d(t))C_d(t))dt\ ,$$

la deuxième égalité provenant de la continuité de l'intégrant sur $[0, t_d]$. Rappelons que F est une primitive de f sur $[a, b]$ si F est continue sur $[a, b]$ et $F'(x)f(x)$ sur (a, b) sauf éventuellement pour un ensemble fini de points. Dans ce cas on a

$$\int_{[a,\,b]} f(x)dx = F(b) - F(a)\ .$$

Ainsi $G^{cu}t - (V_0^{cu} + \alpha_d(t))C_d(t)$ est une primitive de

$$\frac{d}{dt}(G^{cu}t - (V_0^{cu} + \alpha_d(t))C_d(t)),\ \text{sur}\ [0, t_d]\ ,$$

et l'on a

$$\int_{[0,\,t_d)} K_d(t)C_d(t) = G^{cu}t_d - (V_0^{cu} + \alpha_d(t_d))C_d + V_0^{cu}C_0\ .$$

On reconnait dans le membre de droite le bilan de l'urée et par conséquent le membre de gauche peut-être identifié à la sortie globale d'urée sur $[0, t_d]$. Le même raisonnement effectué sur $[t_d, t_\theta)$ fournit

$$\int_{[t_d,\,t_\theta)} K_\theta C_\theta dt = G^{cu}(t_\theta - t_d) - (V_0^{cu} + \alpha_\theta(t_\theta))C_\theta + (V_0^{cu} + \alpha_\theta(t_d))C_d\ .$$

En utilisant les notations

$$Q^{cu} = \begin{pmatrix} q_d^{cu} \\ q_\theta^{cu} \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad X^{cu} = \begin{pmatrix} V_0^{cu} \\ G^{cu} \end{pmatrix}\ ,$$

les deux équations ci-dessus peuvent être écrites sous la forme matricielle

$$A\ X^{cu} = B + Q^{cu}\ ,$$

où A et B sont les matrices introduites dans la discussion de (qdd). En posant

$$Q^{qdd} = \begin{pmatrix} q_d \\ q_\theta \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad X^{qdd} = \begin{pmatrix} V_0^{qdd} \\ G^{qdd} \end{pmatrix}\ ,$$

le système associé à (qdd) prend la forme

$$A\ X^{qdd} = B + Q^{qdd}\ ,$$

si bien qu'en faisant la différence membre à membre des deux dernières équations, on obtient

$$A\ (X^{cu} - X^{qdd}) = Q^{cu} - Q^{qdd}\ .$$

Une première conclusion s'impose: si

$$X^{cu} = X^{qdd} \ \text{ alors } \ Q^{cu} = Q^{qdd}\ .$$

Inversément, la condition $C_0 > C_d < C_\theta$ figurant dans les données $\mathcal{M}^{qdd}$ et $\mathcal{M}^{cu}$ nous assure l'existence de l'inverse de A et ainsi

$$X^{cu} - X^{qdd} = A^{-1}(Q^{cu} - Q^{qdd})\ ,$$

d'où l'on conclut que

$$Q^{cu} = Q^{qdd} \Longrightarrow X^{cu} = X^{qdd}\ .$$

Donc les solutions coïncident si et seulement si les sorties sont identiques. De plus A^{-1} définissant une application linéaire sur R^2, on conclut que $X^{cu} - X^{qdd}$ est une fonction continue de $Q^{cu} - Q^{qdd}$. En utilisant une norme de matrice compatible avec une norme sur R^2, on peut écrire

$$||X^{cu} - X^{qdd}\ || \leq ||A^{-1}||\ ||Q^{cu} - Q^{qdd}||\ .$$

Tout ceci signifie que plus les sorties sont proches, plus les solutions le sont. Nous avons le sentiment que cette assertion traduit fidèlement l'intuition d'AEBISCHER *et al.* (1965); dans leur tentative de correction des clairances ils ne font pas autre chose que de rapprocher les sorties des deux modèles. Nous résumons les résultats ci-dessus dans la proposition suivante.

PROPOSITION 16. *Soient X^{cu} et X^{qdd} deux solutions associées respectivement aux deux données compatibles $\mathcal{M}^{qdd}$ et $\mathcal{M}^{cu}$. Les deux assertions (a) et (b) sont équivalentes*
(a) $Q^{cu} = Q^{qdd}$
(b) $X^{cu} = X^{qdd}$.
De plus $X^{cu} - X^{qdd}$ est une fonction continue de $Q^{cu} - Q^{qdd}$.

Il existe en fait un lien d'une autre nature entre les modèles (cu) et (qdd), qui donne un sens plus précis au travail (AEBISCHER *et al.* 1965) sur la correction des clairances. La proposition qui suit montre que si l'on dispose

d'une solution pour (qdd), tout modèle (cu) compatible peut être converti en modèle à clairances constantes qui admet la même solution. Autrement dit, on peut toujours choisir des clairances corrigées constantes. Ceci est implicite dans le travail de AEBISCHER *et al.* (1985) et si l'on fait un bon choix, les points viennent se loger sur les bissectrices dans les graphes de comparaison (V_0^{qdd}, V_0^{cu}) et (G^{qdd}, G^{cu}).

PROPOSITION 17. *Soit* $X^{qdd} = \begin{pmatrix} V_0^{qdd} \\ G^{qdd} \end{pmatrix}$ *une solution physiologique de (qdd) pour la donnée*

$$\mathcal{M}^{qdd}(t_d, t_\theta, C_0, C_d, C_\theta, \Delta_d V, \Delta_\theta V, q_d, q_\theta) .$$

Soient $\alpha_d(t)$ *et* $\alpha_\theta(t)$ *deux fonctions définies respectivement sur* $[0, t_d]$ *et* $[t_d, t_\theta]$, *continûment dérivables et telles que*

$$\alpha_d(0) = 0,\ \alpha_d(t_d) = \alpha_\theta(t_d),\ V_0^{qdd} + \alpha_d(t) > 0 \text{ sur } [0, t_d] ,$$

$$\alpha_d(t_d) = \Delta_d V,\ \alpha_\theta(t_\theta) - \alpha_\theta(t_d) = \Delta_\theta V,\ \ V_0^{qdd} + \alpha_\theta(t) > 0 \text{ sur } [t_d, t_\theta] ,$$

Il existe alors deux nombres K_d *et* K_θ, *non-négatifs, tels que* X^{qdd} *est solution de (cu) pour la donnée (compatible)*

$$\mathcal{M}^{cu}\ (t_d, t_\theta, C_0, C_d, C_\theta, \alpha_d(t), \alpha_\theta(t), K_d, K_\theta) .$$

Démonstration. Il faut fabriquer une solution de (cu) à partir de X^{qdd}. Considérons l'équation de (cu) pour la phase de dialyse, où nous notons K (constante ≥ 0) la clairance qu'il faudra déterminer

$$\frac{d}{dt}(V_0^{qdd} + \alpha_d(t))C(t)) + KC(t) = G^{qdd},\ t \in [0, t_d) .$$

Nous imposons bien sûr la condition initiale $C(0) = C_0$. Puisque par hypothèse $V_0^{qdd} + \alpha_d(t) > 0$ sur $[0, t_d]$, on peut écrire

$$\frac{d}{dt}(V_0^{qdd} + \alpha_d(t))C(t)) + \frac{K}{(V_0^{qdd} + \alpha_d(t))}(V_0^{qdd} + \alpha_d(t))C(t) = G^{qdd} ,$$

d'où l'on déduit que

$$(V_0^{qdd} + \alpha_d(t))C(t) = V_0^{qdd} C_0\ e^{-\int_0^t \frac{K}{V_0^{qdd} + \alpha_d(s)} ds} +$$

$$+ G^{qdd} \int_0^t e^{-\int_s^t \frac{K}{V_0^{qdd} + \alpha_d(r)} dr} ds ,$$

$$\text{et donc} \quad C(t_d) = \frac{V_0^{qdd} C_0}{V_0^{qdd} + \alpha_d(t_d)} e^{\int_0^{t_d} \frac{K}{V_0^{qdd} + \alpha_d(s)} ds} +$$

$$+ \frac{G}{V_0^{qdd} + \alpha_d(t_d)} \int_0^{t_d} e^{-\int_s^{t_d} \frac{K}{V_0^{qdd} + \alpha_d(r)} dr} ds .$$

Pour montrer que (V_0^{qdd}, G^{qdd}) est d-admissible, il suffit de prouver que l'on peut choisir K de telle façon que $C(t_d) = C_d$. Une première propriété est évidente

(a) $C(t_d)$ *est une fonction strictement décroissante de* $K \geq 0$.

Montrons que

(b) $C(t_d)$ *est une fonction continue de* K.

Il suffit de constater que

$$e^{-K \int_s^{t_d} \frac{1}{V_0^{qdd} + \alpha_d(r)} dr}$$

est borné par la constante 1 sur $[0, t_d]$. Une simple application du théorème de la convergence dominée fournit le résultat souhaité de même que

(c) $\lim_{k \to \infty} C(t_d) = 0$,

(d) $\lim_{k \to 0} C(t_d) = \dfrac{V_0^{qdd} C_0 + G^{qdd} t_d}{V_0^{qdd} + \alpha_d(t_d)}$.

Ainsi lorsque K varie de 0 à ∞, $C(t_d)$ parcourt de façon continue en décroissant strictement l'intervalle

$$(0, \frac{V_0^{qdd} C_0 + G^{qdd} t_d}{V_0^{qdd} + \alpha_d(t_d)}] .$$

Il suffira d'appliquer le théorème des valeurs intermédiaires pour une fonction continue, si l'on peut montrer au préalable que

$$C_d \in (0, \frac{V_0^{qdd} C_0 + G^{qdd} t_d}{V_0^{qdd} + \alpha_d(t_d)}] .$$

Ceci est une conséquence de la première équation de (qdd) qui nous donne

$$C_d = \frac{V_0^{qdd} C_0 + G^{qdd} t_d - q_d}{V_0^{qdd} + \alpha_d(t_d)} .$$

Par hypothèse $C_d > 0$ et $q_d > 0$, donc on a bien

$$0 < C_d < \frac{V_0^{qdd} C_0 + G^{qdd} t_d}{V_0^{qdd} + \alpha_d(t_d)} .$$

La valeur K_d de K qui fournit $C_d(t_d) = C_d$ est donc uniquement déterminée. En répétant l'argument pour l'intervalle $[t_d, t_\theta]$, on trouve une unique valeur $K_\theta \geq 0$ que garantit la θ-admissibilité de

$$(V_0^{qdd}, G^{qdd}) .$$

Ce dernier est donc une solution de (cu) et la démonstration est achevée.

· CONCLUSIONS GÉNÉRALES CONCERNANT L'ESTIMATION DE (V_0, G) PAR (cu) ET PAR (qdd)

Nous avons déjà signalé que les cliniciens, à l'usage, ont constaté que les deux méthodes fournissent des estimations très différentes de (V_0, G) pour des situations identiques. De façon générale, le modèle (cu) a la préférence des praticiens. Le fait que (cu) ait précédé (qdd) n'est certainement pas étranger à ce choix. Une raison souvent évoquée est que (cu) évite la récolte du dialysat total, ce qui à notre avis reste un problème mineur, même pour un petit centre. Le travail théorique qui précède nous conduira à la conclusion que (qdd) est préférable à (cu) pour l'estimation de (V_0, G). Qu'il soit bien entendu que cette assertion n'enlève aucune qualité au travail de pionnier que l'on doit à SARGENT et GOTCH et que leur approche permet de discuter des situations que (qdd) ne peut, par essence, pas envisager.

Revenons aux hypothèses qui gouvernent chacun des modèles. A cette occasion nous introduisons les notations suivantes

$$\begin{aligned}
H^{(cu)} &= \{ (A), (B*), (C), (D), (E), (F*) \} , \\
H_1^{(cu)} &= \{ (A), (B*), (C)(D), (E), (F*), (G), (H_1) \} , \\
H_2^{(cu)} &= \{ (A), (B*), (C), (D), (E), (F*), (G), (H_2) \} , \\
H^{(qdd)} &= \{ (A), (B), (C), (D) \} .
\end{aligned}$$

Le modèle (cu) géneralisé repose sur $H^{(cu)}$, famille de base qui, complété avec $((G), (H_1))$ ou $((G), (H_2))$, fournit les supports de SG(1) ou SG(2). Le modèle (qdd) repose sur $H^{(qdd)}$. On vérifie immédiatement que

$$H_1^{(cu)} \Rightarrow H_2^{(cu)} \Rightarrow H^{(cu)} \Rightarrow H^{(qdd)} .$$

Il faut cependant noter que les flèches ne peuvent pas être inversées en général. Nous sommes donc amenés à la conclusion suivante.

Le modèle (cu), et bien sûr les situations SG(1) et SG(2) considérées par SARGENT *et* GOTCH*, sont des cas particuliers du modèle (qdd).*

Ce fait peut être compris intuitivement de la façon suivante: on passe de (qdd) à (cu) en passant d'un bilan global à un bilan instantané. Le prix à payer pour connaître la trajectoire suivie par le système entre deux époques réside dans l'augmentation du nombre d'hypothèses. Cela ne va pas bien sûr sans augmenter le risque de voir le modèle s'éloigner de la réalité. Remarquons aussi que le passage de (qdd) à (cu) entraîne le remplacement de (B) par (B*). Ce point nous paraît important car nos mesures indiquent que le réservoir n'est vraisemblablement pas en équilibre durant la dialyse. L'hypothèse (B) permet d'éviter partiellement cet inconvénient en autorisant un arrêt temporaire du processus pour s'approcher de l'équilibre et améliorer ainsi la qualité de la mesure des concentrations. Il faut bien sûr négliger l'apport dû à G durant ce bref intervalle ou l'incorporer au modèle. Sous l'hypothèse (B*), nécessaire à (cu), ceci ne peut pas être réalisé. Nous avons le sentiment que ces problèmes proviennent principalement des déséquilibres osmotiques dûs en particulier au mouvement du sodium dans les différents compartiments physiologiques du corps humain. Nous prévoyons de traiter ces questions dans un autre travail. Remarquons cependant que l'hypothèse (B*) est difficilement compatible avec un mode d'extraction qui implique localement des gradients de concentration. On peut bien sûr chercher des arguments pour se convaincre de la possibilité de négliger cet aspect. Il n'en reste pas moins que cette problématique peut être partiellement évitée avec (B) et donc (qdd).

Il faut aussi noter que (qdd) ne se préoccupe pas du mode d'extraction de l'urée et nous libère ainsi de la distinction entre transfert par diffusion et par convection, le modèle restant valable aussi bien pour l'hémodialyse que pour l'hémofiltration. La question de la mesure des clairances ainsi que celle de savoir comment fabriquer la clairance totale à partir des clairances partielles tombent toutes deux. Précisons que la mesure d'une clairance est toujours délicate. De plus cette grandeur intervient à des endroits numériquement sensibles dans SG(1) et SG(2). Une petite erreur de mesure peut avoir de fâcheuses répercussions sur l'estimation.

Si l'on compare les données nécessaires à l'estimation dans les deux approches, on remarquera aussi un grand avantage en faveur de (qdd). Dans SG(1) et SG(2) les clairances apparaissent comme des constantes et ceci peut-être trompeur. Nous pensons que leur nature est celle d'une fonction qui peut dépendre du temps. Durant une dialyse de 180 minutes, il est difficile d'imaginer que la clairance reste rigoureusement constante et si ce n'est pas le cas, alors nos simulations numériques montrent une grande sensibilité de (V_0, G) aux valeurs numériques des clairances. On peut reproduire la même analyse pour les variations de volume. Dans SG(1) elles sont iden-

tiquement nulles donc il n'y a rien à mesurer. Dans SG(2), ces fonctions sont ramenées à la connaissance de leurs dérivées ε_d et ε_θ, c'est-à-dire à deux nombres. Cette apparente simplicité qui cache la nature fonctionnelle des grandeurs en question, ne peut être obtenue qu'au prix d'un jeu d'hypothèses très astreignant et par conséquent avec une garantie de réalisme affaiblie. On voit bien comment la situation se présente dans (cu) généralisé. Il faut suivre constamment les fonctions $K_d(t)$ et $K_\theta(t)$ ainsi que $\alpha_d(t)$ et $\alpha_\theta(t)$, pour procéder à l'estimation. On peut imaginer que dans des situations à variations lentes, on puisse remplacer la connaissance de ces fonctions par celles de leurs valeurs sur un ensemble fini. Cette question mériterait d'être étudiée dans un contexte d'analyse numérique.

Finalement les remarques qui précèdent laissent entrevoir que la coïncidence des estimations par (qdd) et (cu) serait pour le moins surprenante. La proposition 16 nous montre qu'il y a coïncidence des estimations si et seulement si les sorties sont identiques. Ainsi un moindre écart de ces dernières induit une séparation des solutions. De ce point de vue, préférer (qdd) à (cu) revient à investir sa confiance dans les mesures des sorties plutôt que dans leur calcul effectué sous des hypothèses supplémentaires discutables.

CONCLUSIONS FINALES

Nous aimerions ajouter quelques observations. Avant de nous lancer dans la comparaison théorique des modèles (cu) et (qdd), nous avons tenté d'utiliser d'autres voies qui méritent peut-être un bref commentaire.

Une démarche naturelle pour comparer deux estimateurs consisterait à recourir à une troisième méthode de mesure plus précise que les précédentes. Nous n'avons malheureusement rien trouvé dans la littérature; les méthodes utilisant par exemple les techniques de marquage ne semblent pas concluantes à ce propos.

Dans une première étape, nous avons augmenté le nombre de mesures de la concentration d'urée en choisissant plusieurs époques distinctes durant la dialyse d'un patient. Puis nous avons tenté d'obtenir (V_0, G) à l'aide d'un ajustement des solutions de (cu). Les résultats furent si désastreux qu'ils nous condamnèrent à renoncer à cette méthode. Cette constatation posait un problème de principe qui nous amena à faire une simulation in-vitro d'une hémodialyse contrôlée pour estimer (V_0, G) avec (cu) et (qdd). Les deux méthodes se montrèrent satisfaisantes eu égard aux limitations imposées par le contexte clinique. Les deux approches étaient donc acceptables dans une situation de laboratoire idéalisée. (FELLAY et DUCREST, en prép.).

Le problème de la comparaison de deux estimateurs est en fait le problème de la définition d'un étalon. Comment peut-on affirmer qu'une méthode

de mesure est supérieure à une autre si l'on ne dispose pas d'une troisième méthode plus précise. On se convainc facilement que la seule approche possible réside dans une argumentation théorique et ceci nous a motivés pour entreprendre la comparaison de (cu) et (qdd) dans cette optique. Cette démarche présente le double avantage de fournir une réponse à la question posée et d'accroître notre compréhension de la situation. Un autre problème a également retenu notre attention. Pour des raisons évidentes, il serait agréable de pouvoir estimer (V_0, G) durant la phase de dialyse uniquement. Nous avons essayé de le faire en utilisant (qdd) ce qui implique le choix d'une époque t_1, $0 < t_1 < t_d$, à laquelle on mesure la concentration d'urée et l'accroissement de volume. Il est intuitivement clair que si t_1 est trop proche de 0 ou de t_d, il en ira de même des équations du bilan et la qualité du système d'équations (qdd) sera mauvaise. On peut mesurer l'imperfection d'un tel système à l'aide du nombre «condition» C(A) (ATKINSON 1978). Celui-ci dépend de t_1 et il s'agit de choisir cette époque de façon à rendre ce nombre aussi petit que possible. Nous avons résolu le problème en supposant que la concentration évoluait selon le modèle (cu). Une généralisation aux fonctions convexes est possible et montre que C(A) admet un unique minimum global. Pour un patient standard dialysé durant 180 minutes, l'époque optimale se situe autour de 60 minutes. Malheureusement, l'imprécision des mesures imposée par un contexte clinique nous a contraint à abandonner ce chemin. Le taux G est petit et la longueur de la phase interdialytique semble, pour l'instant, indispensable à l'obtention d'une précision convenable.

RÉFÉRENCES

ABEL J.J., ROWNTREE L.G., TURNER B.B., 1913-1914. On the removal of diffusable substances from the circulating blood of living animals by dialysis. *J. Pharmacol Exp. Ther. 5*: 275-316.

ACZÉL J., 1961. Vorlesungen über Funktionalgleichungen und ihre Anwendungen. Birkhäuser Verlag Basel, 331 p.

AEBISCHER P., SCHORDERET D., WAUTERS J.P., FELLAY G., 1985. Comparaison of urea kinetics (UK) and direct dialysis quantification (DDQ) in hemodialysis patients. *Abstract Am. Soc. Artif. Intern. Organs 31*: 338-342.

ALBERTS C., DRUKKER W., 1985. Report on regular dialysis treatment in Europe. *Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc. 2*: 82.

ALWALL N., NORVÏT L., STEINS A.M., 1949. On the artificial kidney. VII. Clinical experiences of dyalitic treatment of uremia. *Acta. Med. Scand. 132*: 587.

ATKINSON K.E., 1978. An Introduction to Numerical Analysis. John Wiley and Sons, New York, 587 p.

BOBB A.L., POPOVICH R.P., CHRISTOFER T.G., SCRIBNER B.H., 1971. The genesis of the square meter-hour hypothesis. *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs 17*: 81-91.

BOBB A.L., STRAND M.J., UVELLI D.A., MILUTINOVICH J., SCRIBNER B.H., 1975. Quantitative description of dialysis treatment: a dialysis index. *Kidney Int. 7*: 23-29.

BRESCIA M.J., CIMINO J.E., APPEL K., HURWICH B.J., 1966. Chronic hemodialysis using venapuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N. Engl. J. Med. 275*: 1089.

FELLAY G., GABRIEL J.P., 1988. Une approche comparative des modèles de la cinétique de l'urée dans le traitement par hémodialyse. *Néphrologie 9*: 233-236.

FLETT T.M., 1966. Mathematical Analysis. McGraw-Hill Publishing Co. London, 439 p.

GINN H.E., TESCHAN P.E., BOURNE J.R., 1978. Neuro-behavioral and clinical responses to hemodialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs 24*: 376-380.

GRAHAM T., 1861. Liquid diffusion applied to analysis. *Phil. Trans. Roy. Soc. London 151*: 183.

HAAS G., 1928. Ueber Blutwaschung. *Klin. Wochenschr. 7*: 1356-62.

HARTMANN P., 1982. Ordinary Differential Equations. (Second ed.) Birkhäuser. Boston, 612 p.

HEGSTROM R.M., MURRAY J.S., PENDRAS J.P., BURNELL J.M., SCRIBNER B.H., 1961. Hemodialysis in the treatment of chronic uremia. *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs 7*: 136.

KOLFF W.J., 1946. De Kunstmatige Nier, M.D. Thesis, University of Groningen, The Netherlands, Kampen, J.H. Kok. N.V.

LANKHORST B.J., ELLIS P., NOSSE C., MALCHESKY P., MAGNUSSON M.D., 1983. A practical guide to kinetic modeling using the technique of direct dialysis quantification. *Dial. Transplant. 12*: 694-706.

LINDHOLM D.D., PACE R.L., RUSSEL H.H., 1969. Anemia of uremia responsive to increased dialysis treatment. *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs 15*: 360-375.

LOWRIE E.G., SARGENT J.A., 1980. Clinical example of pharmacokinetic and individualized prescription of dialysis therapy. *Kidney Int. 18 (Suppl. 10)*: 11-16.

LOWRIE E.G., LAIRD N.H., PORKER T.F., SARGENT J.A., 1981. Effect of the hemodialysis prescription on patients morbidity. *N. Eng. J. Med. 12*: 1176-80.

LOWRIE E.G., 1983. History and Organisation of the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int. 23 (Suppl. 13)*: 1-7.

LOWRIE E.G., LAIRD N.M., HENRY R.R., 1984. Protocol for the national cooperative dialysis study. *Kidney Int. 23 (Suppl.13)*: 11-18.

MALCHESKY P.S., ELLIS P., NOSSE C., MAGNUSSON M., LANKHORST B., NAKAMOTO S., 1982. Direct quantification of dialysis. *Dial. Transplant. 11*: 42.

PETITCLERC T., MAN N.K., FUNCK-BRENTANO J.L., 1985. Modélisation de l'hémodialyse. Pourquoi? Comment? *Néphrologie 6*: 11-18.

SARGENT J.A., GOTCH F.A., 1975. The analysis of concentration dependence of uremic lesions in clinical studies. *Kidney Int. 7 (Suppl.)*: 3-35.

SARGENT J.A., GOTCH F.A., BARAH M., PIERCY L., SPINOZZI M., SCHOENFELD P., HUMPHREY M., 1978. Urea Kinetics: a guide to nutritional management of renal failure. *Am. J. Clin. Nutr. 31*: 1696-1702.

SARGENT J.A., GOTCH F.A., 1980. Mathematical modeling of dialysis therapy. *Kidney Int. 18 (Suppl. 10)*: 2-10.

SARGENT J.A., LOWRIE E.G., 1982. Which mathematical model to study uremic toxicity? *Clin. Nephrol. 17*: 303-314.

WHEEDEN R.L., ZYGMUND A., 1977. Measure and Integral: an Introduction to Real Analysis. Marcel Dekker, New York, 274 p.

Manuscrit reçu le 1er janvier 1989