



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

N° d'Ordre :

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 9 Novembre 1979
à l'Unité d'Enseignement et de Recherche d'Ecologie

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR EN ECOTOXICOLOGIE
ET CHIMIE DE L'ENVIRONNEMENT
MENTION - ECOTOXICOLOGIE

par

Jacques POINSOT

| BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE - METZ | |
|--------------------------------------|------------|
| N° inv. | 19790155 |
| Cote | S/Mz. 79/8 |
| Loc | |

MÉTHODE D'ESTIMATION DE LA VARIATION
DE COMPOSITION CORPORELLE DE SUJETS OBÈSES
EN COURS DE TRAITEMENT



MEMBRES DU JURY :

M. J.-M. JOUANNY, Professeur Président
Mlle P. VASSEUR, Maître de Conférences
MM. J.-C. PIHAN, Maître de Conférences
A. BERTRAND, Maître de Conférences Agrégé } Examineurs

Que Monsieur le Professeur JOUANNY, Directeur Scientifique de l'Institut Européen d'Ecologie, qui a bien voulu accepter la présidence de notre jury, trouve ici l'expression de notre gratitude.

Nos remerciements s'adressent également à Mlle VASSEUR et à M. PIHAN, Maîtres de Conférences à l'Université de Metz, qui nous font l'honneur de participer à notre jury.

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Biophysique de la Faculté A de Médecine de l'Université de Nancy I, sous la direction de Monsieur le Professeur Agrégé BERTRAND. Qu'il trouve ici toute notre reconnaissance pour son accueil, ses conseils, et ses encouragements constants.

I - DEFINITIONS

II - INTRODUCTION

III - ESTIMATION DES COMPARTIMENTS HYDROELECTROLYTIQUES

- 1 - Mesure de l'eau totale
 - Les traceurs
 - Intérêt
- 2 - Mesure du volume des liquides extracellulaires
 - Traceurs
 - Intérêt
- 3 - Mesure des fractions échangeables de sodium et de potassium
 - Sodium échangeable
 - Potassium échangeable
- 4 - Mesure du volume sanguin, du volume globulaire, du volume plasmatique
- 5 - Dosimétrie concernant ces mesures
- 6 - Incertitude relative sur ces mesures
 - Eau totale
 - Sodium et potassium échangeables
 - Volume des liquides extracellulaires
 - Volume sanguin
- 7 - Simultanéité de ces mesures

IV - ESTIMATION DE LA MASSE DE TISSU ADIPEUX ET DE LA MASSE MAIGRE

- 1 - Mesure du potassium total
 - Radioactivité naturelle due au potassium 40
 - Mesure du potassium échangeable
 - Estimation de la masse maigre

2 - La dissection isotopique

3 - Critiques

- Potassium total

- Dissection isotopique

V - ESTIMATION DE LA MASSE GRASSE ET DE LA MASSE EXEMPTÉ DE GRAISSE PAR LES METHODES CLASSIQUES

1 - Mesure de la densité corporelle

- Méthodes de mesure

a) immersion

b) biodensimétrie

- Estimation de la masse grasse à partir de la densité corporelle

- Critiques

2 - Mesure du pli cutané

- Le pli cutané

- Mesure

a) compas

b) ultra-sons

c) rayons X

d) comparaison

- Estimation de la masse grasse à partir de la mesure d'un ou plusieurs plis cutanés

a) formules donnant la masse grasse

b) formules donnant la densité corporelle

- Critiques

3) Hydratation de la masse exempte de graisse

- Principe

- Critiques

4) Méthode de l'impédance

VII - CONCLUSION : PROPOSITION D'UN MODELE POUR SUIVRE L'EVOLUTION
COMPARTIMENTALE D'UN ORGANISME OBESE AU COURS D'UNE CURE
D'AMAIGRISSEMENT

VIII - BIBLIOGRAPHIE

DEFINITIONS

- Obésité : l'obésité ne peut se définir par la seule notion de "surpoids", celui-ci pouvant être dû également à une rétention d'eau ou à un excès de masse musculaire. Il est convenu de qualifier d'obèses les femmes dont la graisse excède 30 à 35 % du poids corporel et les hommes dont le pourcentage de graisse est supérieur à 25 % du poids corporel (10).

- Masse grasse (MG) : C'est la masse des lipides totaux de l'organisme. Outre les triglycérides de réserve du tissu adipeux, elle renferme les lipides cérébraux, les lipides des membranes cellulaires et les lipides de fonctionnement.

- Masse de tissu adipeux (MTA) : C'est la masse du tissu de l'organisme chargé de stocker les lipides de réserve. Ce tissu renferme environ 80 % de lipides, 18 % d'eau et 2 % de protéines (27).

- Masse exempte de graisse (MEG) : C'est la masse de l'ensemble des tissus de l'organisme à l'exception de la masse grasse. Elle s'obtient, connaissant le poids corporel (P) par $MEG = P - MG$.

- Masse maigre (MM) : C'est la masse de l'ensemble des tissus de l'organisme à l'exception du tissu adipeux.

$$MM = P - MTA$$

- Concentration radioactive (C) : C'est le nombre de désintégrations par seconde émises par un radioélément par unité de volume.

- Activité spécifique (AS) : L'activité spécifique d'un élément x est donné par le rapport :

$$AS = \frac{\text{concentration radioactivite de } x^*}{\text{concentration totale de } x}$$

- Masse échangeable (Me) : appelée également "pool", elle correspond à la quantité de compartiment avec laquelle le traceur se répartit uniformément jusqu'au moment de l'équilibre.

- Unités de radioactivité :

- Le Becquerel (Bcq) : 1 Bcq = une désintégration par seconde. Par commodité on utilise les unités suivantes :

- Le Curie (Ci) : 1 Ci = $3,7 \cdot 10^{10}$ désintégrations par seconde

- Le millicurie (mCi) : 1 mCi = 10^{-3} Ci

- Le microcurie (μ Ci) : 1 Ci = 10^{-6} Ci

- Période d'un radioélément (T) : La période physique (T1) d'un radioélément est le temps au bout duquel la radioactivité émise par une masse m de cet élément a diminué de moitié. La période biologique (T2) est le temps au bout duquel l'organisme élimine la moitié du radioélément introduit. La période effective (T3) est donnée par : $\frac{1}{T3} = \frac{1}{T1} + \frac{1}{T2}$. (Au niveau de l'organisme, la diminution de la radioactivité introduite est due à la décroissance physique et à l'élimination biologique).

- Dosimétrie : unités de mesure :

- Dose d'exposition : le Roentgen (R) : l'exposition est de 1 Roentgen si une quantité d'électricité d'une u.e.s. est transportée par les ions positifs créés par les électrons secondaires mis en mouvement dans 1 cm³ d'air TNP.

- Dose absorbée : le rad : le rad correspond à une énergie absorbée de 100 erg par gramme de matière irradiée.

- Dose biologique : le rem : le rem est le produit de la dose absorbée en rad par le coefficient d'efficacité biologique relative de la radiation considérée.

- Débit de dose absorbée : c'est le rapport de l'accroissement dD de la dose absorbée à l'intervalle de temps dt correspondant.

- Unités de volume gazeux :

- ATPS : gaz à la température et à la pression ambiante, saturé de vapeur d'eau.

- BTPS : gaz à la température corporelle, à la pression ambiante, saturé en vapeur d'eau.

- STPD : gaz à 0°C, à 760 mm de mercure et sec.

- Conversion :

$$VBTPS = VATPS \frac{P_1}{P_2} \frac{T_2}{T_1}$$

$$\text{avec } P_1 = P_B - 47 \text{ mm Hg}$$

$$P_2 = P_B - 47 \text{ mm Hg}$$

INTRODUCTION

L'obésité, maladie souvent considérée du seul point de vue esthétique, donne lieu, lorsqu'elle est importante, à des perturbations qui nécessitent un traitement.

Ce traitement consiste en une cure d'amaigrissement au cours de laquelle les patients suivent un régime alimentaire à basses calories associé à des exercices physiques. Le résultat de ces cures est parfois spectaculaire, parfois décevant, le plus souvent satisfaisant quant à la perte de poids globale.

Le problème qui se pose aux cliniciens est de savoir sur quels secteurs de l'organisme portent les pertes de poids afin de vérifier si la cure d'amaigrissement atteint son but, à savoir faire diminuer la graisse de réserve de l'organisme obèse.

Le principe des manipulations destinés à répondre à ces questions consiste à mesurer avant et après cure différents compartiments. La différence entre les deux valeurs donne les variations de chaque compartiment au cours du traitement.

Le but de ce travail est l'étude du bien fondé de plusieurs méthodes d'estimation des compartiments de l'organisme, en particulier de la masse grasse et de la masse de tissu adipeux, et la mise au point de la méthode jugée la plus fiable ainsi que l'estimation de sa reproductibilité.

ESTIMATION DES COMPARTIMENTS HYDROELECTROLYTIQUES

1 - L'EAU TOTALE

- Les traceurs

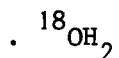
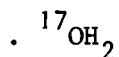
Les traceurs utilisés pour étudier les compartiments en général, l'eau corporelle en particulier, réunissent les qualités suivantes (28) :

- l'organisme ne doit pas faire de différence entre le traceur radioactif et son homologue stable,
- le traceur doit se doser avec suffisamment de précision pour que son introduction dans l'organisme ne modifie pas notablement la masse du produit stable.

En ce qui concerne la mesure de l'eau totale, on doit donc disposer d'un traceur qui se répartisse uniformément dans le secteur hydrique et qui se dose facilement.

Les traceurs utilisés les plus couramment sont :

- l'antipyrine marquée à l'iode 123
- l'urée marquée au tritium
- les molécules d'eau marquée :



Les traceurs les plus utilisés jusqu'à présent sont l'eau tritiée (HTO) et l'eau lourde (D_2O).

Il est préférable d'éliminer l'eau tritiée en raison de la longue période physique du tritium (12,26 ans) et de la nature du rayonnement émis (β^- : $E_{\max} = 0,018 \text{ MeV}$).

L'eau deutériée présente toutes les caractéristiques que l'on peut souhaiter pour un traceur :

- elle est non toxique
- elle est non radioactive
- des études de dessiccation chez l'animal (20, 51) ont montré que l'espace de diffusion de l'eau lourde correspond à l'espace eau totale.

La technique de mesure de l'eau totale par l'eau lourde est la suivante :

- on fait boire (50) ou on injecte par voie intraveineuse (7, 26) une quantité d'eau deutériée à 99,8 % de pureté environ à raison de 1 à 3 g par kg de poids corporel (7, 26).

- on recueille l'eau lourde restant dans la seringue ou le verre.

- le temps d'équilibration du traceur est de 2 à 3 heures après administration (67). Pendant les 6 heures qui suivent l'administration, on recueille les urines et on effectue, à 6 et 7 heures après administration, des prélèvements de sang (26), de salive (50) ou d'urine (32) sur lesquels seront faits les dosages d'eau deutériée. Une étude (32) a montré que le rapport des concentrations en eau lourde d'échantillons d'urine et de plasma était égal à 1. Les deux possibilités sont donc envisageables, le prélèvement de salive étant éliminé pour son manque de simplicité.

Le dosage d'eau lourde étant fait sur les rinçures, sur les urines de 0 à 6 heures et sur les prélèvements d'urine ou de sang, l'eau totale s'obtient par :

$$ET = \frac{D_2O \text{ introduit dans la seringue} - D_2O \text{ excrété} - D_2O \text{ des rinçures}}{D_2O \text{ des urines ou du plasma à l'équilibre}}$$

Le dosage de l'eau deutériée nécessite l'isolation de l'eau des différents échantillons par distillation ou sublimation et peut se faire de différentes manières :

- chromatographie en phase gazeuse (50)
- mesure de la densité (66)
- cryoscopie (65)
- mesure de la conductivité thermique (4)
- spectrométrie de masse (12)
- spectrophotométrie infra-rouge (76, 78, 79)

Le dosage par spectrophotométrie infra-rouge est réalisé par mesure du pourcentage de transmission des échantillons à $2\ 513\ \text{cm}^{-1}$ (78), correspondant à un mode de vibration de la liaison O-D.

La mesure du pourcentage de transmission est réalisée en balayant la région du spectre entre $3\ 000$ et $2\ 200\ \text{cm}^{-1}$, l'échantillon étant placé dans une cellule en CaF_2 de $0,10\ \text{mm}$ de trajet optique, en prenant de l'eau distillée comme référence.

Il est nécessaire de tracer préalablement une courbe d'étalonnage réalisée en mesurant le pourcentage de transmission (T) d'échantillons à une concentration connue (c) de D_2O (figure 1).

- Intérêt

Les obèses sont dits déshydratés dans la mesure où ils renferment un pourcentage de leur poids en eau inférieur aux valeurs considérées comme normales (60 à 70 %). Une cure d'amaigrissement doit donc, dans la mesure du possible, éviter des pertes excessives d'eau, ce qui nécessite un contrôle de l'hydratation des obèses en cours de traitement.

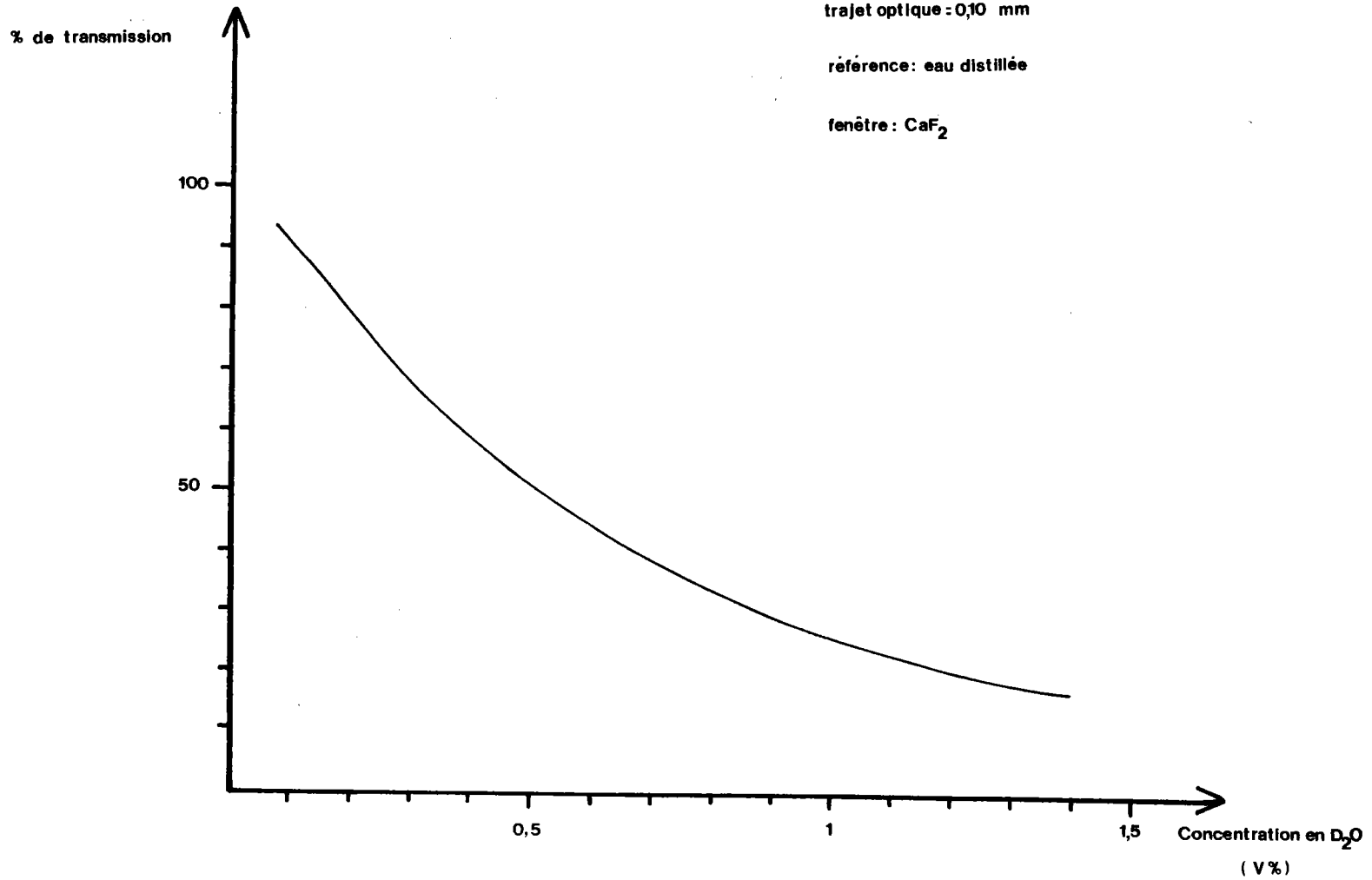
FIGURE 1: transmittance d'échantillons de D₂O en fonction de leur concentration

$\bar{\nu} = 2500 \text{ cm}^{-1}$

trajet optique : 0,10 mm

référence : eau distillée

fenêtre : CaF₂



Par ailleurs, du fait du caractère non polluant et peu pénible pour le patient de cette méthode on peut réaliser des mesures répétées qui permettent de suivre l'évolution du secteur hydrique en fonction de la variation du poids corporel.

2 - MESURE DU VOLUME DES LIQUIDES EXTRACELLULAIRES

- Les traceurs

Un certain nombre de traceurs sont cités dans la littérature (5, 28) :

- sucres : glucose, mannitol

- anions : chlorure, thiocyanate, sulfate, bromure

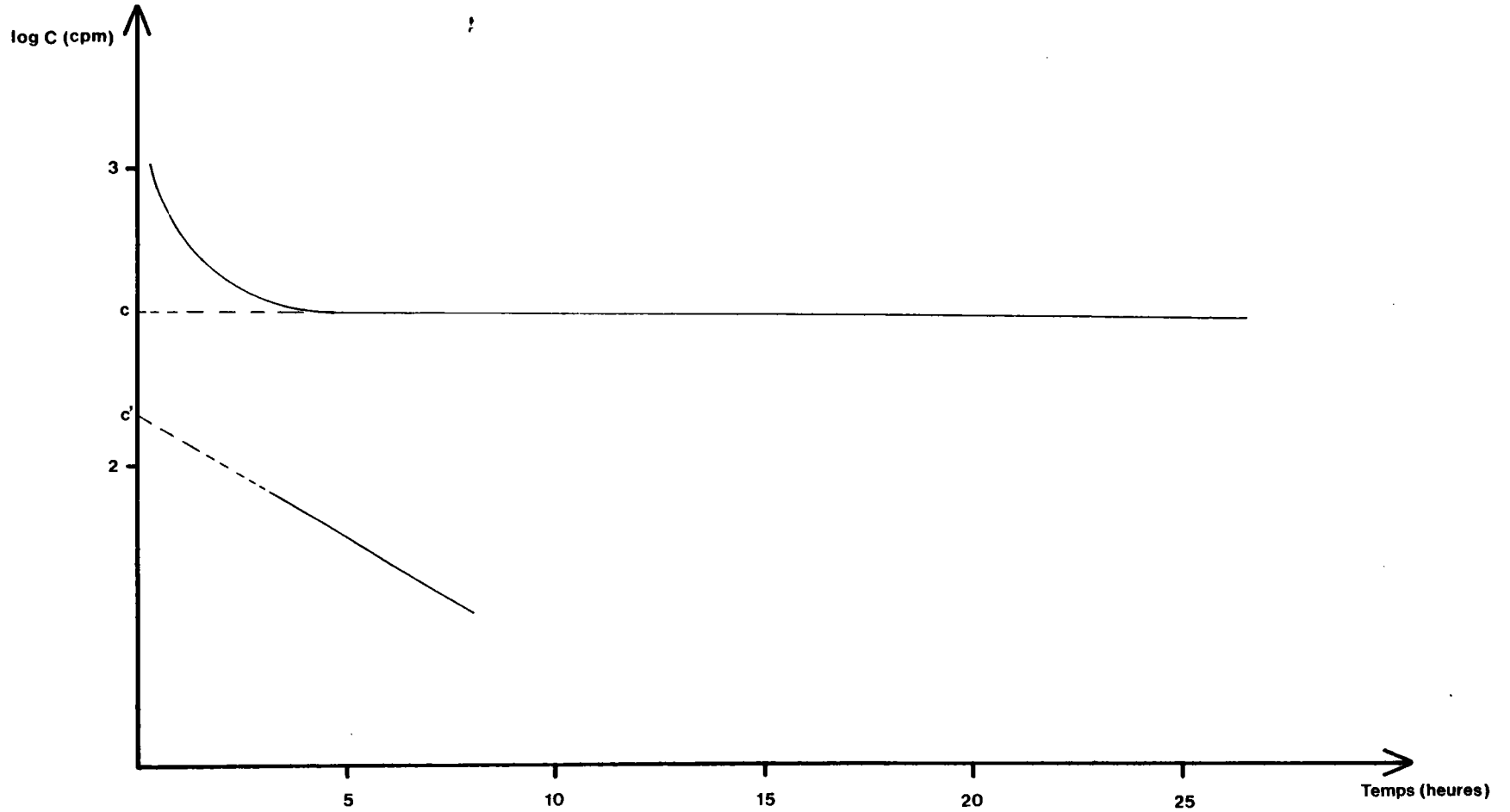
En fait, le volume de diffusion de ces substances ne correspond pas forcément au volume des liquides extracellulaires et, dans certains cas pathologiques, certains sucres peuvent être métabolisés.

Du point de vue théorique, la détermination du volume des liquides extracellulaires par le sodium 22 semble la plus valable. Elle est basée sur l'étude en coordonnées semi-logarithmiques de la décroissance du sodium 22 plasmatique en fonction du temps (figure 2).

L'analyse de la courbe obtenue à partir de la 15e minute suivant l'injection montre qu'on peut la décomposer en deux exponentielles correspondant à deux étapes de la distribution du sodium 22 dans l'organisme (avant la 15e minutes, le sodium se répartit dans le secteur vasculaire).

Après la 15e minute, le sodium passe du secteur vasculaire au secteur extravasculaire. L'espace de diffusion du sodium correspond alors au secteur extracellulaire, incluant le volume vasculaire.

FIGURE II : décroissance au cours du temps de la radioactivité
plasmatisque due au ^{22}Na



Dans la seconde partie de la courbe, le sodium se répartit dans les compartiments qui lui sont difficilement accessibles (os, liquides intracellulaires) en des échanges lents.

Il faut signaler que ces échanges sont simultanés : ce sont leurs vitesses très différentes qui permettent de les considérer comme successifs.

Le rapport de la radioactivité réellement injectée (radioactivité introduite dans la seringue - radioactivité excrétée - radioactivité restant dans la seringue après injection) à la valeur c (obtenue par extrapolation de la seconde exponentielle) correspond au volume de diffusion de la quasi-totalité du sodium, appelé "espace sodium".

En soustrayant la valeur c des valeurs des activités mesurées entre 15 minutes et 3 heures après injection, on isole la première exponentielle que l'on peut extrapoler à la valeur c' . Cette première exponentielle correspond à la répartition du sodium dans les liquides extracellulaires.

Le rapport $\frac{\text{Radioactivité réellement injectée}}{c + c'}$ correspond au volume des liquides extracellulaires.

Intérêt

L'eau extracellulaire correspond au volume plasmatique, au volume des liquides interstitiel, et au volume des sécrétions (digestives, urinaires et génitales). La différence entre l'eau totale et les liquides extracellulaires et donc le volume des liquides intracellulaires, dont la mesure permet d'apprécier les pertes en volume cellulaire lors du traitement. Le tissu adipeux étant peu hydraté, on aura donc un reflet de la variation de masse maigre pendant la cure d'amaigrissement.

3 - MESURE DES FRACTIONS ECHANGEABLES DE SODIUM ET DE POTASSIUM (28)

- Sodium échangeable

La mesure du sodium échangeable repose sur le même principe que la mesure de l'eau totale. Le traceur de choix est bien entendu le sodium, dont il existe deux isotopes utilisables dans les organismes humains :

- ^{22}Na : $T_1 = 2,6$ ans

Emission γ : $E_1 = 511$ keV (18,1 %) (γ^+)

$E_2 = 1274$ keV (99,95 %) (γ)

Emission β^+ : $E_{\text{max}} = 545$ keV (90,5 %)

- ^{24}Na : $T_1 = 15$ heures

Emission β^- : $E_{\text{max}1} = 1391$ keV (99,94 %)

Emission γ : $E_1 = 1368$ keV (99,999 %)

$E_2 = 2754$ keV (99,94 %)

Malgré sa longue période, il est préférable d'utiliser le sodium 22 en raison de la plus faible énergie de son émission gamma de plus grande intensité. Sa période importante est par ailleurs un avantage dans la mesure où elle permet une mesure du sodium échangeable et du volume des liquides extracellulaires sans que l'on soit obligé d'injecter une activité trop importante.

La mesure du sodium échangeable est réalisée de la façon suivante : avant l'examen, sont effectués des prélèvements de sang et d'urine, appelés prémix, et qui permettent une mesure de la radioactivité éventuellement présente avant l'injection.

Puis, 10 μCi de ^{22}Na dilué dans 10 ml de sérum physiologique sont injectés par voie intraveineuse.

Le temps d'équilibration du ^{22}Na étant de 18 à 22 heures, on recueille les urines éliminées pendant les 24 heures qui suivent l'injection afin de mesurer la radioactivité éliminée pendant ce temps.

Le sodium étant réabsorbé au niveau du tubule rénal, il est nécessaire de réaliser les mesures sur des échantillons de plasma, qui seront prélevés 25 et 26 heures après injection.

Sur ces échantillons, sont mesurées :

- la radioactivité due au ^{22}Na dans un compteur à scintillations
- la concentration en sodium par spectrométrie de flamme

Le sodium échangeable est donné par le rapport :

$$\text{Na}_e = \frac{{}^{22}\text{Na injecté} - {}^{22}\text{Na éliminé}}{\overline{\text{AS}}}$$

où $\overline{\text{AS}}$ représente la moyenne des activités spécifiques des échantillons de plasma de la 25e et de la 26e heures.

- Potassium échangeable

Le principe est exactement le même que pour le sodium échangeable.

L'isotope utilisé est de ^{42}K : $T_1 = 12,4$ h

Emission γ : $E = 1,53$ meV (18 %)

Emission β^- : $E_{\text{max1}} = 2$ meV (18 %)

$E_{\text{max2}} = 3,6$ meV (82 %)

Avant injection, sont prélevés des prémix urine et plasma. Puis, 200 μCi de ^{42}K dilués dans 10 ml de sérum physiologique sont injectés par voie intraveineuse.

Le temps d'équilibration est d'environ 19 heures, on prélève les urines pendant les 23 heures qui suivent l'injection, puis on réalise des prélèvements d'urine à la 24e et à la 25e heure sur lesquels sont mesurées :

- la radioactivité due au ^{42}K

- la concentration en potassium

Le potassium échangeable est donné par :

$$K_e = \frac{{}^{42}\text{K injecté} - {}^{42}\text{K éliminé}}{\overline{AS}}$$

où \overline{AS} représente la moyenne des activités spécifiques des échantillons d'urine de la 24e et de la 25e heure.

4 - MESURE DU VOLUME SANGUIN, DU VOLUME GLOBULAIRE, DU VOLUME PLASMATIQUE (5)

Plusieurs traceurs peuvent être utilisés :

- Marquage des hématies au ${}^{51}\text{Cr}$:

Cette méthode consiste à prélever un échantillon de sang, à séparer par centrifugation les hématies qui sont marquées au ${}^{51}\text{Cr}$ puis réinjectées. Au bout des 15 minutes nécessaires à l'équilibration, on mesure la radioactivité d'un échantillon prélevé à ce moment.

- Marquage des protéines plasmatiques (30)

Il existe une méthode colorimétrique qui consiste à injecter un colorant par voie intraveineuse (le bleu d'Evans) qui se combine "in vivo" avec les protéines plasmatiques. Les mesures de la densité optique du plasma permet de suivre la dilution du colorant et de déterminer ainsi le volume plasmatique. Cette méthode, si elle présente l'avantage de ne pas utiliser de radioélément, ne permet pas de mesures répétées car le colorant n'est que lentement éliminé.

Une autre technique, que nous utilisons, consiste à injecter de la sérum albumine marquée à l'iode 131 (10 μCi).

Iode 131 : $T_1 = 8,05$ jours

Emission β^- : $E_{\text{max}1} = 248$ keV

$$E_{\max 2} = 334 \text{ keV (7,36 \%)}$$

$$E_{\max 3} = 606 \text{ keV (89,5 \%)}$$

Emission γ : $E_1 = 284 \text{ keV (6,4 \%)}$

$$E_2 = 364 \text{ keV (83,2 \%)}$$

$$E_3 = 636 \text{ keV (7,3 \%)}$$

La radioactivité d'un échantillon de plasma prélevé 15 minutes après injection (un échantillon prélevé après 15 minutes permet de calculer le volume plasmatique avec précision en apportant une correction pour la fuite extra vasculaire : il n'est pas nécessaire de faire une extrapolation à l'origine à partir de plusieurs prélèvements successifs (30') permet de déterminer le volume plasmatique V_p .

L'hématocrite Htc est mesurée par simple centrifugation d'un échantillon de sang. La connaissance du volume plasmatique et de l'hématocrite permet de calculer le volume sanguin V par :

$$V = \frac{V_p}{1-Htc}$$

Le volume globulaire est calculé par différence entre volume sanguin et volume plasmatique.

5 - DOSIMETRIE CONCERNANT LES MESURES PRECEDEMMENT DECRITES (29, 75)

Au vu des paragraphes précédents, il est possible d'estimer, chez un même sujet, l'eau totale, le volume des liquides extracellulaires, le volume sanguin, le sodium et le potassium échangeables en injectant 10 μCi de ^{22}Na , 200 μCi de ^{42}K et 10 μCi de ^{131}I pour ce qui concerne les éléments radioactifs.

L'emploi de radioéléments implique, pour la sécurité du patient, que l'on injecte une dose minimale.

Il est nécessaire de distinguer la dose absorbée par organe sensible à un radioélément donné, et la dose absorbée par l'organisme entier.

- Méthode générale de calcul (75)

. Dose intégrale β

La dose intégrale représente la quantité totale d'énergie abandonnée par le rayonnement dans le milieu irradié.

Une source de 1 mCi d'un radioélément émettant des β dont l'énergie moyenne est \bar{E}_{MeV} rayonne une énergie de $2,13 \cdot 10^5 \bar{E}$ erg/heure.

Le débit de dose et l'intégrale de la courbe représentant la variation de l'intensité de l'émission en fonction du temps :

$$D(t) = \int_0^t I \cdot dt = \frac{I_0}{\lambda} (1 - e^{-\lambda t})$$

avec $D(t)$: débit de dose pendant le temps t

I_0 : débit de dose à l'instant $t = 0$

λ : coefficient de décroissance effective : $= \frac{\text{Log } 2}{T_{\text{eff}}}$

La dose intégrale jusqu'à élimination complète est :

$$\Sigma = 2,13 \cdot 10^3 q_0 \cdot \bar{E} \cdot \Theta_{\text{eff}} \text{ rad.g}$$

avec q_0 : activité initiale

\bar{E} : énergie moyenne des rayonnements émis

Θ_{eff} : vie moyenne du rayonnement dans l'organisme

. Dose intégrale γ

Les rayonnements γ étant très pénétrants, il n'est pas possible de considérer que l'émission est entièrement absorbée par l'organisme . On considère que :

$$\bar{D} : k.c.\bar{g}$$

avec : \bar{D} : dose moyenne absorbée

k : constante de dose d'exposition du radioélément

c : concentration du radioélément

\bar{g} : facteur géométrique moyen, qui dépend de la forme géométrique et des dimensions du volume considéré

- Dose absorbée dans les examens décrits (64)

| Radioélément | Dose employée (μ Ci) | Dose absorbée par organe sensible (en mrad) | Dose absorbée par l'organisme entier (en mrad) |
|--------------|------------------------------|---|--|
| $^{22}_{Na}$ | 10 | os : 110 | 170 |
| $^{131}_{I}$ | 10 | sang : 80 | 15 |
| $^{42}_{K}$ | 200 | gonades : 17 | 150 |
| | | | 335 mrad |

La dose absorbée est donc d'environ 350 mrad. Compte tenu du fait que le coefficient d'efficacité biologique relative des émissions β et γ est inférieur à 1, la dose biologique reçue par un patient au cours de cet examen est au maximum de 350 mrem, dans l'organisme entier, ce qui est de l'ordre de grandeur de la dose reçue par un patient lors d'une radiographie (une radiographie de l'abdomen sans préparation délivre aux gonades d'une femme 200 mrad et 300 mrad à l'abdomen entier).

Il est évident que nous ne pouvons prendre la responsabilité d'affirmer que cette irradiation est sans aucun risque, ce qu'aucun auteur n'est prêt à dire. On peut seulement penser que ces examens délivrent une irradiation comparable à celle délivrée dans des examens médicaux courants, sinon de routine.

Cette irradiation est d'autre part compatible avec les dispositions légales du journal officiel français qui prévoit une irradiation maximale de 0,5 rem par an pour l'organisme entier pour les populations non exposées à des radiations.

6 - ESTIMATION DE L'INCERTITUDE RELATIVE SUR LES MESURES PRECEDEMMENT DECRITES

- Eau totale

L'incertitude relative est estimée à $\pm 1,5 \%$ dans la littérature (78).

En fait, elle est plus élevée :

$$ET = \frac{D_2O \text{ introduit dans la seringue} - D_2O \text{ rinçures} - D_2O \text{ éliminé}}{D_2O \text{ à l'équilibre}}$$

$$\text{ou } ET = \frac{A - B - C}{D}$$

La teneur en D_2O est estimée par le fournisseur à $\pm 0,02 \%$.

Le volume administré est estimé à $\pm 2 \%$.

A est donc administré à $\pm 2,02 \%$.

Les dosages donnent une précision de $\pm 2 \%$, chaque échantillon étant dosé en double, on a :

$$\frac{\Delta B}{B} = \frac{\Delta C}{C} = \frac{\Delta D}{D} = \frac{2 \%}{2} = 1 \%$$

$$\text{d'où : } \frac{\Delta ET}{ET} \pm 5 \%$$

Remarque : Il est admis que l'on surestime le volume d'eau totale d'environ 2 % chez les sujets maigres du fait de l'échange du deutérium avec des protons acides de composés organiques.

- Sodium et potassium échangeables

Les erreurs relatives sont identiques pour ces deux compartiments.

Pour le calcul de l'incertitude relative sur la mesure du sodium échangeable, on procède de la manière suivante :

$$Na_e = \frac{{}^{22}\text{Na injecté} - {}^{22}\text{Na excrété} - {}^{22}\text{Na rinçures}}{\overline{AS}}$$

$$\text{où : } Na_e = \frac{E - F - G}{H}$$

L'erreur intervient essentiellement sur le comptage de la radioactivité. En admettant que la distribution des activités enregistrées suit une loi de Poisson qui tend vers une loi de Gauss de moyenne m , l'erreur relative sur la mesure d'une activité est de $\pm \frac{2}{m}$ au seuil de risque 5 %.

On en déduit, chaque comptage étant réalisé en double et le chiffre retenu étant la moyenne des deux comptages :

$$\frac{\Delta E}{E} = \pm \frac{1}{2} (1 \%) = \pm 0,5 \% \text{ (activité de E : environ 50 000 cpm)}$$

$$\frac{\Delta F}{F} = \pm \frac{1}{2} (2 \%) = \pm 1 \% \text{ (activité de F : environ 8 000 cpm)}$$

$$\frac{\Delta G}{G} = \pm \frac{1}{2} (7 \%) = \pm 3,5 \% \text{ (activité de G : environ 8 000 cpm)}$$

d'où on tire, compte tenu des valeurs de comptage :

$$\Delta E = \pm 0,5 \% E$$

$$\Delta F = \pm 1 \% F = \pm 0,1 \% E$$

$$\Delta G = \pm 3,5 \% H = \pm 0,035 \% E$$

$$\text{Si } R = E - F - G$$

$$\Delta R = \Delta E + \Delta F + \Delta G = \pm 0,63 \% E$$

$$\frac{\Delta R}{R} = \frac{\Delta R}{E-F-G} = \frac{+ 0,63 \% A}{0,89 A} = \pm 0,70 \%$$

L'incertitude relative sur AS est, compte tenu de l'incertitude relative sur les dosages chimiques, estimée par le laboratoire à $\pm 5 \%$:

$$\text{d'où : } \frac{\Delta Nae}{Nae} = \frac{\Delta Ke}{Ke} = \pm 3,7 \%$$

- Volume sanguin

La mesure est automatisée (appareil nucléotest), l'incertitude relative est donnée, par le constructeur, à $\pm 5 \%$.

- Volume des liquides extracellulaires

$$V_{LEC} = \frac{R}{C+C'}$$

$$\frac{\Delta V_{LEC}}{V_{LEC}} = \frac{\Delta R}{R} + \frac{\Delta(C+C')}{C+C'} = 0,70 \% + 6 \%$$

$$\frac{\Delta V_{LEC}}{V_{LEC}} = \pm 6,7 \%$$

7 - SIMULTANÉITÉ DES MESURES PRÉCÉDEMMENT DÉCRITES

L'intérêt de l'étude proposée est de mesurer la variation de compartiments d'organismes obèses lors d'un traitement en mesurant ces compartiments avant et après cure.

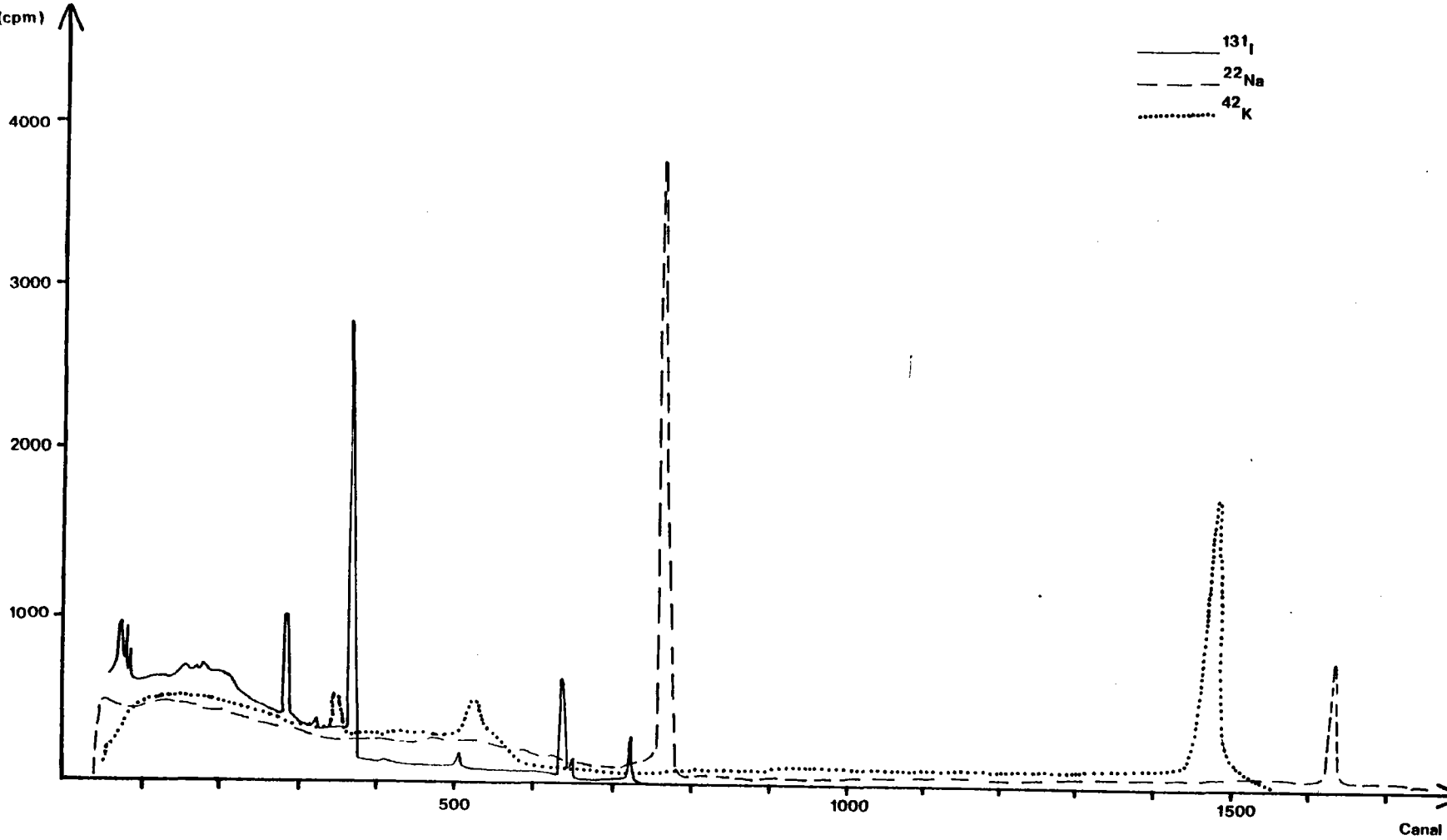


FIGURE III : spectres gamma de ^{131}I , ^{22}Na , ^{42}K

détecteur Ge-Li

0,7 keV par canal

Il est donc nécessaire de limiter dans le temps l'estimation de plusieurs compartiments afin de mesurer les différents paramètres en un instant que l'on puisse considérer comme ponctuel, en dehors de toute variation.

Cela suppose des contraintes liées à la radioactivité injectée (figure 3) étant entendu qu'il est préférable d'injecter dans l'ordre les radioéléments de période et d'énergie croissante.

L'examen devra donc se dérouler de la manière suivante :

- injection de sérum albumine marquée à l'iode 131 et mesure du volume sanguin
- injection de ^{42}K
- injection de ^{22}Na

Du fait de la longue période du ^{22}Na et de la grande énergie de l'émission principale du ^{42}K , on fera le comptage du ^{42}K sur les échantillons, et ceux du ^{22}Na sur les échantillons 5 jours plus tard, lorsque l'activité due au ^{42}K aura entièrement disparue.

1 - MESURE DU POTASSIUM TOTAL

- Radioactivité naturelle due au ^{40}K

Le potassium naturel, constituant normal de l'organisme humain, renferme 0,0118 % de ^{40}K : $T_1 = 1,27 \cdot 10^9$ ans

Emission β^- : $E_{\text{max}} = 1,3$ MeV

Emission γ : $E = 1,46$ MeV

La mesure de la radioactivité naturelle due au ^{40}K permet donc de déterminer la teneur en potassium total d'un sujet.

Cette mesure est réalisée dans un anthropogammamètre ("whole body counter") (2, 8), sorte de cylindre parfaitement isolé de l'extérieur, muni de cristaux à scintillations pour la détection de la radioactivité et à l'intérieur duquel pénètre le sujet pendant le temps de la mesure.

- Mesure du potassium échangeable

Selon certains auteurs (16), le potassium échangeable représente 80 à 90 % du potassium total. Il est donc possible d'apprécier, avec une faible précision, le potassium total de l'organisme à partir de la mesure du potassium échangeable.

- Estimation de la masse maigre

La mesure du potassium total d'un organisme permet d'après la littérature d'estimer la masse maigre de ce sujet : Forbes (24, 25) estime que la teneur en

potassium total, exprimé en milliéquivalent (mEq) et la masse maigre sont liées par la relation :

$$MM = \frac{K}{68,1}$$

2 - LA DISSECTION ISOTOPIQUE

Cette méthode a été particulièrement étudiée par deux auteurs (17, 77). Le principe est de déterminer un certain nombre de paramètres, à l'aide de substances radioactives ou non, et d'en déduire, à l'aide de relations plus ou moins empiriques, la composition de l'organisme en chacun de ses secteurs.

Les mesures effectuées sont les suivantes :

- mesure du potassium échangeable
- mesure du sodium échangeable
- mesure de l'eau totale
- mesure du volume sanguin et de l'hématocrite
- mesure du volume des liquides extracellulaires

A partir de ces mesures, sont étudiées un certain nombre de secteurs. Vidon, Cremer et Bernier (77) proposent l'étude des secteurs suivants, permettant de caractériser un organisme :

- Sang :
 - . volume plasmatique
 - . volume globulaire
 - . volume sanguin
- Tissus :
 - . potassium échangeable
 - . espace potassium
 - . protides
 - . tissus nobles

- . eau dans les tissus nobles
- . eau extracellulaire des tissus nobles
- Espace extracellulaire
 - . sodium échangeable
 - . natrémie
 - . sodium échangeable intracellulaire
 - . sodium échangeable extracellulaire
 - . eau extracellulaire dans les tissus
- Graisse
 - . graisse
 - . tissu gras
 - . eau extracellulaire dans le tissu gras
- Os
 - . os sec
 - . eau osseuse
- Eau totale

Cette méthode permet donc, à partir d'un nombre restreint de mesures, de disséquer véritablement l'organisme.

A titre d'exemple, citons la manière dont sont estimés les différents compartiments du paragraphe "tissus".

- Potassium échangeable : il est mesuré de la même manière que celle décrite précédemment.

- Protides : les auteurs estiment qu'un mEq de potassium correspond à 3 g de protéines.

- Tissu noble : de la même façon, un mEq de potassium correspond à 12 g de tissus protéiques.

- Eau dans les tissus nobles : à un mEq de potassium correspondent 9 g d'eau.

- Eau extracellulaire dans les tissus nobles : elle est calculée d'après la mesure du potassium échangeable (Ke), du sodium échangeable (Nae) de la natrémie (Nap) par :

$$\text{Nae} = \text{Nap} \cdot Y + 4 \cdot X$$

$$\text{Ke} = 4 \cdot Y + \text{Nap} \cdot X$$

où X représente l'eau intracellulaire, Y l'eau extracellulaire.

3 - CRITIQUES

- Estimation de la masse maigre à partir du potassium total

Cette méthode nécessite un appareil coûteux, et est peu prisée par le sujet qui doit rester 5 minutes (62) dans un cylindre entièrement clos, ce qui pose des problèmes pour les sujets claustrophobes.

Malgré cet inconvénient, cette méthode a été utilisée par de nombreux auteurs (37, 61, 62).

Elle est cependant criticable quant à ses applications (21, 54) : Si on peut envisager raisonnablement de calculer la masse maigre ou la masse exempte de graisse à partir de la mesure du potassium total, on ignore si les variations de ces deux compartiments varient dans le même sens que le potassium total ; il a été démontré (21) que, si dans l'organisme, aussi bien que dans les excrétats, il y a 2 mEq de potassium par gramme d'azote, ce rapport est de 3 pour 1, voire 4 pour 1 dans les excrétats d'un patient en cure d'amaigrissement.

Il est donc peu raisonnable de se fier à cette méthode pour estimer les variations de masse maigre au cours d'un traitement.

- La dissection isotopique

Cette méthode fait intervenir des mesures qui, comme on l'a vu dans le chapitre précédent, présentent une incertitude relative acceptable.

Mais si la précision sur la mesure de chaque secteur est bonne, elle est largement diminuée dans l'estimation d'un ou plusieurs compartiments à partir de ces mesures d'une part, des corrélations qui n'ont qu'une valeur statistique d'autre part.

Par ailleurs, si ces corrélations peuvent être estimées valables chez des sujets normaux, rien n'indique qu'elles le soient chez des sujets obèses, qui, on le sait, sont le siège de troubles hydroélectrolytiques.

Enfin, le but recherché est de suivre l'évolution de la composition corporelle lors d'un traitement particulier, et on ignore si les relations utilisées sont identiques, pour chaque sujet, avant, pendant et après la cure.

MESURE DE LA MASSE GRASSE (MG) ET DE LA MASSE EXEMPTÉ DE GRAISSE (MEG)
PAR LES METHODES CLASSIQUES

1 - MESURE DE LA DENSITE CORPORELLE

Cette technique d'estimation de la masse grasse est basée sur la décomposition de l'organisme en compartiment de densités différentes :

- eau : $d = 1$
- protéine : $d = 1,34$
- graisse : $d = 0,9$
- os : $d = 3$

L'augmentation ou la diminution de l'un des compartiments par rapport aux autres modifie la densité corporelle dans un sens fonction du secteur incriminé et de sa variation. La mesure de la densité corporelle paraît donc un bon moyen d'estimer la masse grasse et ses variations.

- Méthodes de mesure de la densité corporelle

. Méthode par immersion (39)

C'est la méthode la plus anciennement connue. Elle consiste à immerger le sujet dans une citerne emplie d'eau et de mesurer le volume d'eau déplacé par le sujet, qui correspond à son volume corporel.

La densité corporelle, plus précisément la masse spécifique du sujet est estimée par le rapport $\frac{\text{poids du sujet}}{\text{volume du sujet}}$

Cette méthode présente deux inconvénients :

- son caractère humiliant et pénible pour le patient qui doit rester nu, entièrement immergé pendant un temps suffisamment long pour que le niveau d'eau soit stable, ce qui n'est pas particulièrement agréable.

- son imprécision, qui tient au fait que l'on ne sait pas, au moment de la mesure, la quantité d'air emprisonnée dans l'appareil pulmonaire et le volume des gaz intestinaux (15).

. La biodensimétrie (32)

Cette méthode, plus récente et plus humaine, est basée sur l'emploi d'infra-sons. L'appareillage est constitué de deux enceintes : une de mesure (m) dans laquelle est placée confortablement le sujet (x), et une de référence (r).

On impose, par un dispositif approprié, une variation de pression acoustique infra-sonore ΔP_m dans l'enceinte de mesure et ΔP_r dans l'enceinte de référence. Cette variation de pression acoustique provoque une variation de volume dans chacune des enceintes, telle que :

$$\frac{\Delta P_m}{P} = \gamma \cdot \frac{\Delta V_m}{V_m - V_x}$$

et
$$\frac{\Delta P_r}{P} = \gamma \cdot \frac{\Delta V_r}{V_r}$$

Par un système approprié, on égalise, dans chacune des deux enceintes, les variations de pression, telles que

$$\frac{\Delta P_m}{P} = \frac{\Delta P_r}{P}$$

d'où :
$$V_x = V_m - V_r \left(\frac{\Delta V_m}{\Delta V_r} \right)$$

V_r et V_m étant connus, ΔV_m et ΔV_r mesurés, on peut trouver le volume V_x . Le sujet, dans l'enceinte de mesure, est placé sur une balance. Un électronique associé donne, par affichage numérique, directement la densité corporelle.

- Estimation de la masse grasse à partir de la mesure de la densité corporelle

Certains auteurs ont mis en évidence des relations entre la masse grasse en pourcentage du poids corporel (p) et la densité corporelle (d) :

$$p = \frac{4,57}{d} - 4,142 \quad (13)$$

$$p = \frac{4,95}{d} - 4,50 \quad (70)$$

$$p = \frac{4,201}{d} - 3,813 \quad (74)$$

$$p = \frac{2,118}{d} - 0,780 \text{ ET } - 1,354 \quad (40)$$

D'après ces auteurs, la mesure de la densité corporelle, simple, peu coûteuse et non polluante, permet d'apprécier la masse grasse.

- Critiques

La première critique que l'on peut formuler est que ces quatre formules, censées estimer la même chose, donnent entre elles des résultats assez discordants puisque ces quatre formules appliquées à 8 femmes obèses, donnent un écart standard moyen de $\pm 11,7 \%$.

Si on estime que ce chiffre représente l'incertitude relative sur l'estimation de la masse grasse, cela est suffisant pour apprécier une obésité flagrante, mais ne l'est pas pour apprécier une obésité modérée : si on admet qu'un homme est obèse lorsqu'il a plus de 25 % de son poids en graisse, ce pourcentage est estimé à $25 \pm 2,95 \%$, ce qui conduit à définir l'obésité comme un pourcentage du poids en graisse compris entre 22,05 et 27,95 %, écart suffisamment grand pour considéré le résultat comme imprécis.

Cette précision apparaît nettement insuffisante si on veut appliquer cette méthode à l'estimation de la perte de masse grasse lors du traitement :

prenons par exemple un sujet qui perd 20 % de sa masse grasse : un calcul simple montre que l'incertitude sur la perte de masse grasse est de 21,8 % de la masse grasse avant la cure : l'incertitude sur la perte de masse grasse est supérieure à la perte de masse grasse elle-même.

La seconde critique tient à la manière dont ces formules ont été établies, car la plupart du temps, la mesure de la masse grasse par la densité corporelle a été établie par comparaison avec des méthodes comme la teneur en potassium total ou la dissection isotopique, dont on a pu établir les insuffisances au chapitre précédent.

Des auteurs ont comparé différentes méthodes d'estimation de la masse grasse notamment la mesure de la densité corporelle et celle du potassium total :

D'après KRZYWICKI et collaborateurs (38) il y a, entre les deux méthodes, un coefficient de corrélation de 0,46 à 0,72.

D'après CURETON et collaborateurs (18) ce coefficient est de 0,74. Donc, chacune de ces deux méthodes, criticables dans leur principe, ne peuvent être que modérément corrélées entre elles.

2 - MESURE DES PLIS CUTANES

- Le pli cutané

Une grande partie du tissu adipeux est sous cutané : il est donc tentant d'estimer le degré d'adiposité d'un sujet en mesurant l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané.

Il existe depuis longtemps une technique consistant à apprécier le degré d'obésité d'un sujet en mesurant, en différents endroits du corps, le pli cutané (6, 55).

Le pli cutané peut se définir comme l'ensemble des tissus pris entre deux doigts lorsque l'on pince la peau et que l'on tire la peau et le tissu adipeux sous-jacent.

- Mesure du pli cutané

Trois méthodes peuvent être pratiquées :

. Le compas

Le compas, ou pince, est un instrument dont il existe deux types, appelés "Best caliper" et Harpenden caliper" dont le second est le plus utilisé. Il est constitué de deux bras entre les extrémités desquels on place le pli cutané pincé préalablement. L'instrument est conçu de telle manière que la pression exercée par chacun des deux bras soit indépendante de l'écartement pour des valeurs du pli d'au maximum 50 mm.

L'appareil donne l'épaisseur du pli au 10e de mm près.

La mesure est effectuée de la façon suivante : le sujet étant debout et en état de relâchement musculaire, on pince le pli cutané en l'endroit choisi et on introduit de part et d'autre du pli les extrémités des deux bras de la pince.

La valeur retenue est la moyenne de trois mesures effectuées 2 secondes après avoir relâché la poignée de la pince.

. Les ultra-sons

Le pli cutané tel qu'il a été défini plus haut correspond théoriquement au double de l'épaisseur de la peau et du tissu adipeux sous-cutané. La mesure de ces épaisseurs peut donc donner une méthode plus précise de mesure du pli

cutané, en mesurant cette épaisseur aux ultra-sons.

Les mesures ont été réalisées avec un appareil ALLOKA, délivrant des ultra-sons dont la fréquence est de 2,5 MHz, avec une sonde dont la surface de contact a un diamètre de 1 cm.

L'analyse de l'image obtenue en mode A ou en mode B permet une mesure précise de l'épaisseur de la peau et du tissu adipeux sous-cutané.

. Les rayons X

Basés sur le même principe que la mesure précédente, cette méthode est à proscrire en raison de l'irradiation.

. Comparaison des différentes méthodes

D'après la littérature (11, 48), le compas et les ultra-sons donnent des résultats comparables pour l'estimation du pli cutané puisque le coefficient de corrélation est de 0,72 entre les deux méthodes.

Il existe cependant un certain nombre de différences : une étude statistique (19) a montré :

- Une bonne répétitivité des mesures pour les deux méthodes, pour les plis suivants : biceps, triceps, crête iliaque et sous-scapulaire. En effet, une série de 4 mesures en chaque point chez 8 femmes obèses donne un écart standard moyen de $\pm 3,57$ % pour les ultra-sons et $\pm 3,12$ % pour le compas. Par ailleurs, le test de Student de comparaison des moyennes des mesures effectuées par chacune des deux méthodes montre que ces moyennes ne sont pas significativement différentes au seuil de risque 1 % ($t = 1,95$) pour le biceps, le triceps, le sous-scapulaire.

Le même test de Student réalisé sur les écarts standards moyens donnés par chaque méthode montre que ces écarts ne sont pas significativement différents au seuil de risque 1 % ($t = 0,82$).

- Une bonne corrélation entre les deux méthodes : le coefficient de corrélation ($r = 0,83$; $p < 0,01$) est bon pour les résultats donnés par les deux méthodes au biceps, au triceps, et au sous-scapulaire.

- Une meilleure répétitivité des mesures pour le compas lorsque le pli cutané est inférieur à 40 mm. Si on représente en coordonnées semi-logarithmiques l'écart standard moyen en fonction du pli cutané d'une part, de la double épaisseur de la peau et du tissu adipeux sous-cutané d'autre part, on a un coefficient de corrélation très moyen ($r = - 0,66 \pm 0,85$ $p < 0,01$ pour les ultra-sons et $r = - 0,42 \pm 0,15$ $p < 0,01$ pour le compas).

L'intersection entre les deux droites pour une valeur du pli de 40 mm montre que les ultra-sons sont plus précis pour des valeurs du pli supérieures à 40 mm.

Il y a donc deux méthodes, donnant des résultats statistiquement comparables, et qui sont toutes deux simples et non traumatisantes.

- Estimation de la masse grasse à partir de la mesure d'un ou plusieurs plis cutanés

Les formules données dans la littérature se répartissent en deux catégories en fonction des plis suivants :

- x_1 : biceps
- x_2 : triceps
- x_3 : sous-scapulaire
- x_4 : crête iliaque

- x_5 : pli supra-iliaque
- x_6 : pli pectoro-axillaire
- x_7 : pli axillaire
- x_8 : cou
- x_9 : cuisse

Les auteurs préconisent de prendre comme valeur, exprimée en mm, la moyenne des plis droit et gauche.

. Formules donnant la masse grasse

Celle-ci est obtenue en kg (MG) ou en pourcentage du poids corporel (P)

$$P = 4,019 + 0,894 x_2 \quad (58)$$

$$P = 2,333 + 0,988 x_3 \quad (58)$$

$$MG = 2,360 + 0,722 x_2 \quad (58)$$

$$MG = 0,349 + 0,769 x_3 \quad (58)$$

$$MG = 0,135 P + 0,373 x_1 + 0,389 x_3 - 3,967 \quad (47)$$

$$MG = \frac{x_2 + 4,2}{0,2} + \frac{x_5 + 8,2}{1,04} + \frac{x_6 + 7,3}{0,73} + \frac{x_7 + 8,3}{0,9} + \frac{x_1 + 1,4}{0,41} + \frac{x_8 + 0,4}{0,2} \quad (3)$$

. Formules donnant la densité corporelle

$$d = 1,1516 - 0,09256 \log x_2 \quad (69)$$

$$d = 1,0764 + 0,00081 x_5 - 0,00088 x_2 \quad (71)$$

$$d = 1,1581 - 0,0720 \log (x_1 + x_2 + x_3 + x_4) \quad (22)$$

$$d = 1,1043 - 0,00133 x_9 - 0,00131 x_3 \quad (71)$$

Il est donc possible, à partir de la mesure d'un ou plusieurs plis cutanés, d'estimer la masse grasse directement ou en passant par la densité corporelle.

- Critiques

L'estimation de la masse grasse par cette méthode fait intervenir

une technique dont on a pu vérifier plus haut la précision et la répétitivité.

On aboutit par contre à une imprécision importante si on essaie, à partir de ces mesures, d'estimer la masse grasse :

En effet, une étude simple montre que la masse grasse estimée à l'aide des différentes formules donne des résultats variant de $\pm 18,2$ % suivant les formules ce qui, si on estime que cela représente l'incertitude sur la mesure de la masse grasse par cette méthode, est insuffisant tant pour apprécier une obésité modérée que la variation de masse grasse au cours d'une cure d'amaigrissement.

Cette imprécision tient essentiellement au fait que l'on a établi des relations entre la mesure d'un ou plusieurs plis cutanés d'une part, la masse grasse d'autre part estimée par la mesure du potassium total ou par la mesure de la densité corporelle, méthodes dont nous avons vu qu'elle étaient elles-mêmes peu précises.

Par ailleurs, ces formules ont été établies dans des cas particuliers comme des enfants ou des sujets sous-alimentés, et l'extrapolation de toutes les formules à des personnes obèses est discutable.

La mesure du pli cutané ne doit cependant pas être entièrement écartée, car elle est une méthode simple, rapide, et non polluante d'appréciation qualitative de la variation de composition corporelle : une diminution du pli cutané en certains points traduit nécessairement une variation de la masse de tissu adipeux en ces points.

3 - HYDRATATION DE LA MASSE EXEMPTÉ DE GRAISSE

- Principe

D'après certains auteurs (56) l'organisme peut être divisé en deux parties : la graisse, entièrement anhydre, et la masse maigre, dont la teneur en eau est constante et égale à 73,2 %.

Il est alors aisé d'estimer la masse grasse à partir de la mesure de l'eau totale :

$$MM = \frac{ET}{0,732}$$

- Critiques

Si cette méthode est simple et non polluante à condition d'utiliser l'eau deutériée, elle est fort critiquable quant à sa précision : le coefficient d'hydratation de la masse maigre varie en fait entre 67,5 et 77,5 % (27), ce qui correspond à une incertitude relative de ± 6 % sur ce coefficient.

Ajoutée à l'incertitude relative sur la mesure de l'eau totale, l'incertitude relative sur la mesure de la masse maigre est de ± 11 % et celle sur la perte de masse maigre est de ± 20 % de la masse maigre avant la cure.

L'incertitude est donc trop grande pour que cette technique puisse être retenue.

Cependant, on ne doit pas l'exclure totalement, car on a vu que la mesure de l'eau corporelle associée à la mesure du volume des liquides extracellulaires avant et après traitement donnent une variation du volume des liquides intra-cellulaires qui est un reflet de la variation de la masse maigre.

4 - METHODE DE L'IMPEDANCE (9)

- Principe

Cette technique est basée sur la division de l'organisme en deux parties :

- la masse grasse, non conductrice d'électricité

- la masse exempte de graisse, bonne conductrice de l'électricité,
et qui est formée de deux compartiments :

- . l'eau totale, bonne conductrice
- . la masse maigre inerte (MMI), non conductrice.

On peut donc écrire que : $MEG = MMI + ET$

D'autre part, masse exempte de graisse et eau corporelle théorique
sont liées par (56) :

$$MEG = \frac{ET_{th}}{0,732}$$

$$d'où : MMI = 0,368 ET_{th}$$

Les auteurs ont mis en évidence une relation entre l'eau totale, la
taille du sujet en cm (T) et l'impédance corporelle à 1 MHz (Z_{1MHz}) telle que :

$$ET = 1,04 \frac{T^2}{Z_{1MHz}}$$

de ces relations, on tire : $MEG = 1,42 \frac{T^2}{Z_{1MHz}}$

- Critiques

Cette méthode est basée sur la présomption que la masse exempte de
graisse renferme 73,2 % d'eau, coefficient d'hydratation dont nous avons vu
précédemment qu'il était peu précis.

Elle est basée également sur une relation statistique, entre la taille
du sujet, son impédance corporelle, et sa masse grasse, qui ont été estimées chez
des sujets sains, et dont l'extrapolation à des obèses est discutable.

On peut donc penser raisonnablement qu'une technique basée sur ces

principes critiquables est peu précise et que son emploi pour le problème qui nous préoccupe est exclu.

MESURE DE LA MASSE GRASSE PAR LE XENON

L'étude des différentes méthodes précédemment décrites nous incite à conclure qu'aucune n'est suffisamment précise pour déterminer la variation de la graisse de réserve d'un sujet obèse pendant une cure d'amaigrissement.

Cela ne signifie pas pour autant que toutes ces techniques sont à exclure définitivement, car chacune donne des renseignements intéressants : la mesure de l'eau totale et des liquides extra-cellulaires permet d'apprécier la perte de masse cellulaire, la mesure de la densité corporelle ou des plis cutanés donne une appréciation qualitative de la variation de la masse de tissu adipeux globalement ou en certains points.

Chacune de ces méthodes présente donc certains avantages, mais on ne peut utiliser les renseignements quantitatifs qu'elles donnent pour apprécier objectivement l'efficacité d'un traitement et corriger éventuellement celui-ci en fonction des renseignements obtenus.

Il est donc nécessaire d'améliorer essentiellement la précision de l'estimation de la masse grasse, de la masse du tissu adipeux, de la masse exempte de graisse ou de la masse maigre.

L'imprécision des méthodes précédemment décrites est liée à l'utilisation de données statistiques, ou à l'extrapolation à des organismes obèses de propriétés de sujets sains. Elle tient également au fait qu'aucune méthode, mise à part la méthode de l'impédance mais qui utilise également des paramètres dont la valeur est discutable, n'utilise des propriétés spécifiques des compartiments de l'organisme.

Il est apparu que la mesure précise de la masse grasse ou de la masse

exempte de graisse devait faire appel à des propriétés spécifiques de l'un de ces compartiments.

Les propriétés de la masse grasse ou du tissu adipeux peuvent se répartir en deux types :

- des propriétés métaboliques de stockage et de restitution à l'organisme de substances particulières : les lipides. Il peut paraître évident que le traceur idéal pour le secteur gras de l'organisme est la graisse elle-même, suivant un schéma identique à celui de la mesure de l'eau totale ou des ions échangeables. La difficulté qui intervient est que, si eau, sodium et potassium sont des molécules ou atomes simples qui ne sont pas sujets à des transformations métaboliques, ce n'est pas le cas des acides gras ou des triglycérides : un de ces corps, introduit dans l'organisme, est métabolisé par différents tissus avant d'être stocké dans le tissu adipeux, et son stockage est étroitement lié à des conditions telles que la glycémie ou la triglycéridémie qui sont difficilement contrôlables. Cependant, des travaux récents laissent supposer que c'est une voie qui doit être explorée et qui peut peut-être permettre d'estimer la masse de tissu adipeux avec une précision acceptable.

- des propriétés physiques de la graisse, en particulier des propriétés de solvations très différentes de celles des autres secteurs de l'organisme. Il apparaît en effet que certains gaz inertes sont très solubles dans les lipides et peu ou très peu dans les autres compartiments. Il est donc tentant d'utiliser les propriétés spécifiques en vue d'estimer la teneur en lipides d'un organisme.

Les paragraphes suivants sont consacrés à la présentation des points qui permettent d'envisager de mesurer avec précision la masse grasse d'un organisme obèse.

1 - TRAVAUX PREALABLES

Dès 1952, LESSER et collaborateurs (42, 43) utilisaient les propriétés de solubilisation du cyclopropane par la graisse pour estimer la masse grasse.

HYTTEN et collaborateurs (33, 34) mettaient au point une méthode similaire basée sur l'utilisation du krypton.

Des auteurs (44, 45), comparant les deux méthodes, mettaient en évidence des divergences qui tenaient surtout à un problème d'appareillage qui sera envisagé ultérieurement.

Enfin, HALLIDAY, en 1971 (31) reprenait l'idée de la mesure de la masse grasse d'enfants sous-alimentés par l'utilisation de cyclopropane.

La précision estimée par ces différents auteurs était jugée satisfaisante pour que l'on puisse envisager de développer une technique sinon identique, du moins similaire dans son principe et ses applications.

L'utilisation de cyclopropane nous était impossible car elle nécessite des dosages par spectrométrie de masse, technique qu'il nous était impossible d'envisager.

L'emploi du krypton nécessite l'utilisation de ^{85}Kr , radioélément émetteur β^- , dont la période (10 ans environ) exclut son utilisation dans un service hospitalier.

Le choix du traceur a été établi en fonction des méthodes de dosage que nous possédons, qui tiennent essentiellement à la détection et à la mesure de radioactivité, et en fonction du choix d'un radioélément de période courte et émetteur de rayonnements "mous".

C'est le xénon qui a été retenu, qui a un isotope le xénon 133 dont la période physique est de 5,29 jours et l'émission γ de plus grande intensité de 0,080 MeV.

2 - LE XENON

Le xénon, élément 54 de la classification périodique, appartient à la colonne des gaz rares. La masse du xénon stable est de 131,30, son numéro atomique est 54.

- Propriétés chimiques

Comme tous les éléments de la série des gaz rares, le xénon est chimiquement inerte dans les conditions de température, de pression et d'environnement chimique qui sont celles de l'organisme.

On lui connaît cependant des possibilités de création de complexes avec des composés très électronégatifs, mais dans des conditions très particulières (59).

Cette inertie chimique lui confère un grand intérêt en biologie, car son introduction dans un organisme ne risque pas de produire de métabolites toxiques, et il n'interférera pas avec des métabolismes.

- Propriétés physiques

a) Solubilité

. Expression de la solubilité d'un gaz

- coefficient de solubilité de Bunsen (14) : c'est le volume de gaz, réduit à 0°C et à 760 mm de mercure dissout par unité de volume de liquide

à la température de l'expérience sous une pression partielle du gaz de 760 mm de mercure. Il est désigné par β .

- coefficient de solubilité d'Ostwald (49) : c'est le rapport du volume de gaz absorbé sur le volume de liquide absorbant. C'est en réalité une constante d'équilibre, et le coefficient est indépendant de la pression partielle dans les conditions idéales. Il est désigné par α .

. Solubilité dans les solutions

MORRISSON et collaborateurs, YEH et collaborateurs, KITANI, ont étudié la solubilité du xénon dans différentes solutions (eau, sérum physiologique, huile, graisse humaine...).

Les valeurs estimées par ces auteurs du coefficient de solubilité d'Ostwald sont, à 37°C :

| | |
|-----------------------|---------------------------------|
| $\alpha_G = 1,83$ | (solubilité dans la graisse) |
| $\alpha_E = 0,079$ | (solubilité dans l'eau) |
| $\alpha_{PR} = 0,053$ | (solubilité dans les protéines) |

Ces valeurs varient en sens inverse de la température.

Le xénon est donc beaucoup plus soluble dans la graisse que dans l'eau et les protéines.

. Solubilité dans les homogénats tissulaires

Des auteurs (82), mettant en contact du xénon avec des homogénats tissulaires et en mesurant le volume de gaz absorbé, ont estimé la solubilité du xénon dans ces homogénats.

Il a ainsi été déterminé, par exemple, que le coefficient de solubilité

était de 0,1493 ml de xénon par gramme d'albumine, de 0,0928 ml par gramme d'hémoglobine à 37°C. La solubilité varie en sens inverse de la température.

. Solubilité dans les tissus

Plus intéressante est une étude dans laquelle fut estimée la solubilité du xénon dans des tissus en fonction de la teneur de ceux-ci en triglycérides (36).

Il en ressort qu'il existe une relation linéaire entre la solubilité du xénon dans les tissus (Y) et la teneur du tissu en triglycérides (L) :

$Y = 0,016\ 477\ L + 0,09524$ avec un excellent coefficient de corrélation ($r = 0,97$).

D'autres auteurs (46) ont démontré que la teneur en graisse d'un organe (le muscle en particulier) influençait la valeur du débit sanguin par cet organe, mesuré à l'aide de ^{133}Xe .

Il ressort de ces expérimentations que le xénon est d'autant plus soluble dans un tissu que la teneur de ce tissu en triglycérides est plus importante, du fait de la grande solubilité de ce gaz dans les lipides.

Le xénon, introduit dans l'organisme, se répartira donc en grande partie dans la graisse, en moins grande proportion dans l'eau, et peu dans les protéines, ces trois secteurs étant les seuls qui lui sont accessibles.

b) Coefficient de partage du xénon entre le sang et les différents tissus

Puisque le xénon est soluble dans les lipides et particulièrement soluble dans les tissus riches en lipides, il est logique de penser que le xénon

véhiculé par le sang diffusera plus rapidement dans le secteur gras de l'organisme que dans les autres compartiments.

Des auteurs (1) ont déterminé quantitativement le coefficient de partage (λ) entre le sang et les différents tissus.

Les valeurs estimées sont les suivantes :

| tissu | λ |
|---------------------|-----------|
| muscle squelettique | 0,53 |
| cerveau | 0,63 |
| cervelet | 0,61 |
| myocarde | 0,68 |
| rein | 0,74 |
| rate | 0,55 |
| tissu adipeux | 8 |

Ce coefficient de partage est en moyenne 12,9 fois plus élevé pour le tissu adipeux que pour les autres tissus : le tissu adipeux est donc, des secteurs de l'organisme, celui dans lequel le xénon diffusera le plus à partir du sang.

- Propriétés pharmacologiques

Il a été démontré (23, 52) que "le xénon causait l'anesthésie chez l'homme sans autre effet toxique". Il ne cause en particulier pas d'anoxie par diminution de l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine.

Les effets du xénon en tant qu'agent anesthésique sont quasi-immédiats (2 minutes) ainsi que leur disparition, sans qu'il y ait pratiquement de

changements dans les données de chimie clinique (63).

Ces effets anesthésiques apparaissent chez l'homme pour une pression partielle de 608 mm de mercure, ce qui laisse une quantité d'oxygène normale dans l'air inspiré.

C'est le prix de ce gaz qui limite actuellement la généralisation de son emploi en tant qu'anesthésique.

- Transport du xénon par le sang

La mise en évidence de la structure de l'hémoglobine a permis de déterminer les sites de fixation de l'atome de xénon sur ces molécules. C'est par des liaisons du type électrostatique que le xénon est lié à l'hémoglobine (23).

Il est admis que la moitié du xénon transportée par le sang est liée de cette manière à l'hémoglobine, l'autre moitié étant liée aux protéines plasmatiques et dissoute dans l'eau (53).

- Le ^{133}Xe

Le ^{133}Xe est un produit de fission, dont la production est accompagnée de celle de $^{133\text{m}}\text{Xe}$.

$$T_1 = 5,29 \text{ jours}$$

$$\text{émission } \beta^- : E_{\text{max}} : 346 \text{ keV (99,3 \%)}$$

$$\text{émission } \gamma : E : 80 \text{ keV (99,92 \%)}$$

L'énergie de l'émission gamma de plus forte intensité fait du xénon 133 un élément facilement détectable par un simple compteur à scintillation.

3 - LA VASCULARISATION DU TISSU ADIPEUX

Malgré une idée couramment admise jusqu'à ces dernières années, il apparaît que le tissu adipeux est richement vascularisé. L'homogénéité de la vascularisation n'est pas démontrée, mais, dans le cas qui nous préoccupe, l'expérience dure suffisamment longtemps pour que l'on puisse admettre une répartition homogène du xénon.

On peut ajouter que, si une partie du tissu adipeux est très peu vascularisée, elle ne sera vraisemblablement pas fonctionnelle, et la perte de masse grasse ne portera pas sur ce secteur.

La vascularisation du tissu adipeux est donc telle que l'on peut admettre que le xénon se répartit dans la partie fonctionnelle des tissus de réserve, celle-ci correspondant à une partie ou à l'ensemble du tissu adipeux.

4 - BASES DE L'UTILISATION DU XENON POUR L'ESTIMATION DE LA MASSE GRASSE

Les paragraphes qui précèdent montrent :

- que le xénon a une affinité particulière pour les tissus et secteurs de l'organisme ayant une forte teneur en lipides.

- que le xénon introduit dans le sang du sujet se combine pour une part à l'hémoglobine, pour une part à l'eau et aux protéines, ce qui assure sa distribution à l'ensemble des tissus de l'organisme.

- que ce gaz, chimiquement inerte, a des propriétés anesthésiques chez l'homme pour une pression partielle de 608 mm de mercure, mais que son action ne

s'accompagne pas de troubles observés avec d'autres agents anesthésiques.

- qu'il existe un radioisotope du xénon, le ^{133}Xe , dont la période et l'émission en font un isotope raisonnablement utilisable.

- que le xénon se distribue suivant un coefficient de partage donné pour chaque tissu de l'organisme entre le sang et les tissus, coefficient de partage qui est particulièrement élevé pour le tissu adipeux.

- que la vascularisation du tissu adipeux est telle que le gaz se répartira de façon homogène dans le secteur gras, à condition que le sang soit suffisamment longtemps chargé en xénon.

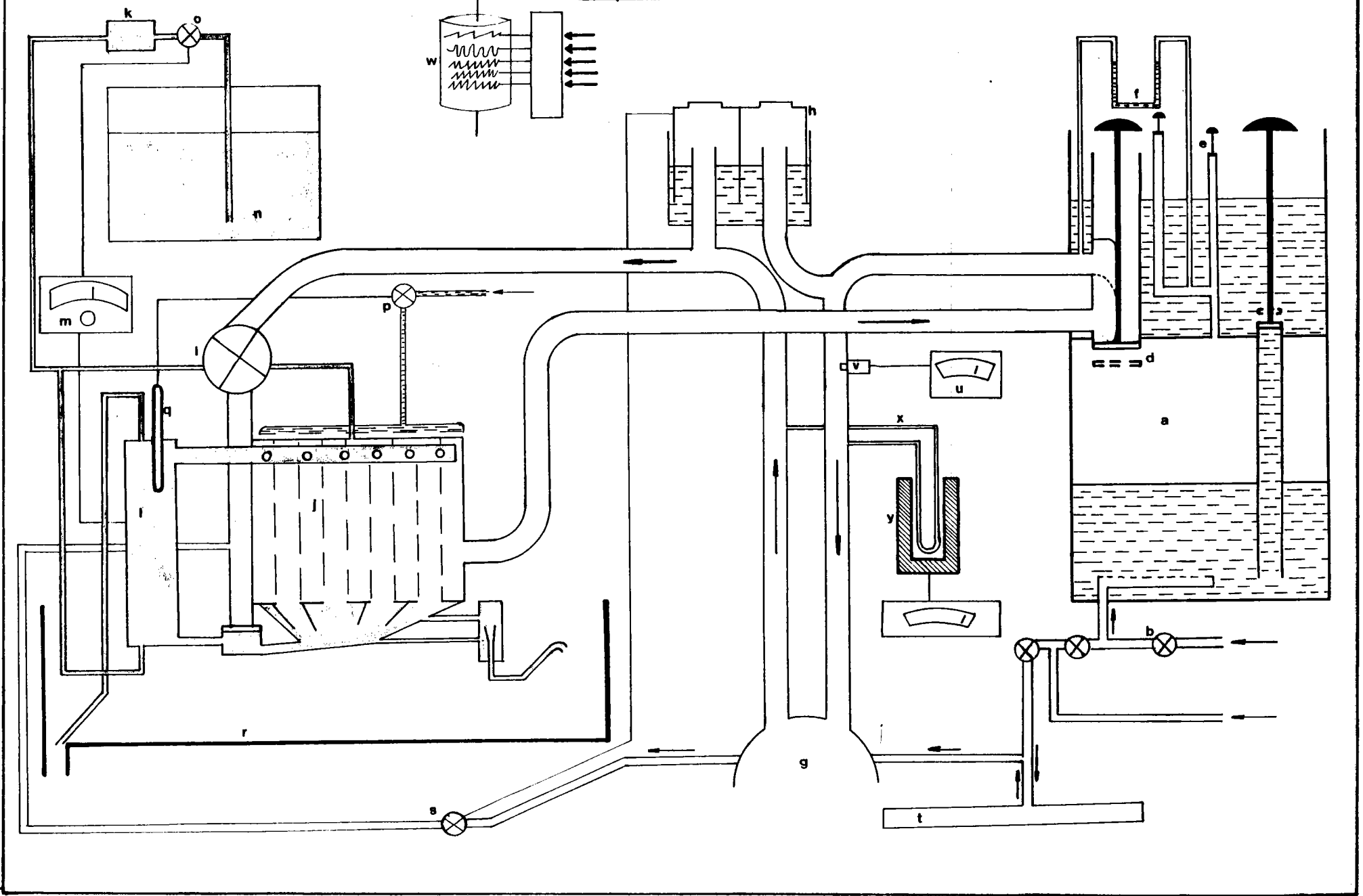
- enfin, il existe une barrière épidermique à la diffusion du xénon, ce gaz, introduit dans l'organisme, ne pourra en être éliminé que par la voie respiratoire (68).

En conclusion, si on charge le sang suffisamment longtemps en xénon, celui-ci se distribuera dans les différents secteurs de l'organisme, et la mesure du volume du gaz absorbé par le sujet doit permettre d'estimer la masse grasse de ce sujet. Pour cela, il faut disposer d'un appareillage permettant d'introduire le xénon dans le sang pendant un temps suffisamment long.

5 - INTRODUCTION DU XENON DANS L'ORGANISME

D'après les paragraphes précédents, l'estimation de la masse grasse par le xénon suppose l'introduction du gaz dans la voie sanguine, de telle manière que sa concentration dans le sang soit suffisamment importante pendant suffisamment longtemps pour que le xénon se distribue à l'ensemble des tissus. Il est nécessaire que le gaz ne puisse s'échapper par la voie pulmonaire, qui épure le sang veineux de 95 % du xénon qu'il contient dans la première minute suivant l'injection.

FIGURE IV : schema simplifié du metabographe de FLEISCH



La voie parenthérale est exclue pour ces raisons et du fait de l'important volume nécessaire à la manipulation.

L'introduction par voie respiratoire est donc la méthode de choix. La manipulation proposée consiste à faire respirer au sujet, à l'aide d'un appareil permettant de respirer en circuit fermé, un mélange gazeux contenant un volume donné de xénon stable additionné de 6 mCi de ^{133}Xe , pendant un temps suffisamment long pour que le xénon sature les tissus de l'organisme.

- Appareillage (figure 4)

Bien que peu adapté à cette manipulation en raison des fuites (ce point sera développé ultérieurement), le métabographe de Fleisch a été utilisé.

Cet appareil est constitué :

- d'un gazomètre, permettant la préparation du mélange gazeux
- d'un spiromètre
- il a été ajouté un appareil permettant de mesurer la radioactivité du mélange gazeux du circuit.

1) Le gazomètre

C'est une partie annexe de l'appareil qui permet la préparation de mélanges gazeux de composition parfaitement déterminée et leur introduction dans le circuit respiratoire.

Il comprend :

- une chambre de remplissage (a) que l'on remplit de gaz par un clapet (b) à un volume fixé précédemment par un bouton digital (c). Le patient respirant dans une atmosphère normale à l'aide du masque, le mélange gazeux est introduit dans le circuit par le clapet de mise en circuit (d).

Une soupape d'équilibration des pressions (e) reliée à un manomètre (f) permet d'ajuster la pression dans le gazomètre à celle du circuit.

2) Le spiromètre

Le mélange gazeux inspiré par le sujet, au visage duquel on adapte un masque (g) est contenu dans une "cloche" (h), conçue de manière à limiter au maximum les résistances mécaniques liées à son déplacement.

L'air est constamment pulsé dans le circuit par une pompe (i) dont le débit est de 60 l par minute.

L'air expiré est envoyé dans une chambre d'absorption (j) dans laquelle il est débarrassé du CO_2 qu'il contient et refroidi.

Le CO_2 est éliminé par absorption par de la potasse introduite dans la chambre d'absorption, la quantité de potasse introduite étant réglée constamment par modification du débit d'une pompe (k) en fonction de la teneur de l'air en CO_2 , lue sur un contrôleur (l) relié à un système d'enregistrement (m). Il existe une réserve de potasse (n) qui alimente le circuit par une pompe (o).

Le refroidissement est assuré par un écoulement d'eau autour d'une chambre d'absorption, cet écoulement étant déclenché par une valve électromagnétique (p) reliée à un thermomètre à contact (q).

Eau de refroidissement, potasse excédentaire ou chargée en CO_2 sont évacuées par un bac de vidange (r).

La quantité d'oxygène prélevée dans le circuit par le sujet à chaque inspiration est réintroduite dans le circuit par une pompe (s) qui prélève de l'oxygène dans un sac (t) rempli à la demande. La mise en route de la pompe à oxygène est déclenchée par les mouvements de la cloche.

La teneur du circuit en oxygène est constamment contrôlée par un enregistreur (u) relié à une électrode à oxygène (v).

Débit respiratoire, débit d'oxygène, débit de CO_2 et quotient respiratoire sont constamment contrôlés par l'enregistrement sur un cylindre enregistreur (w).

3) Enregistrement de la radioactivité de l'air du circuit

L'air circulant en sens inverse dans les tuyaux respiratoire et expiratoire, il existe entre les deux une différence de pression grâce à laquelle l'air du circuit circule continuellement dans un tube (x) branché entre ces deux tuyaux. Ce tube passe dans le cristal-puits d'un compteur à scintillation (y) (appareil Abbott Laboratoris, modèle logic 121 B), ce qui permet à tout moment de contrôler la radioactivité de l'air du circuit.

- Estimation des fuites de l'appareil

La solubilité du xénon dans l'eau implique qu'il se dissout dans les liquides du métabographe, en particulier dans l'eau de la cloche et dans la potasse, puis le gaz s'échappe dans l'air ambiant.

Il est donc nécessaire de connaître les fuites du métabographe afin de corriger le volume de xénon absorbé par le patient.

Pour estimer ces fuites, les manipulations suivantes ont été réalisées :

- Dans le circuit, est introduite une quantité de CO_2 suffisante pour faire fonctionner la pompe à potasse pendant toute la durée de l'expérience.

- Un volume donné de xénon stable, additionné de 6 mCi de ^{133}Xe , est ensuite introduit dans le circuit. Les manipulations ont été réalisées avec 3,5 ; 4 ; 5 et 6 litres de xénon.

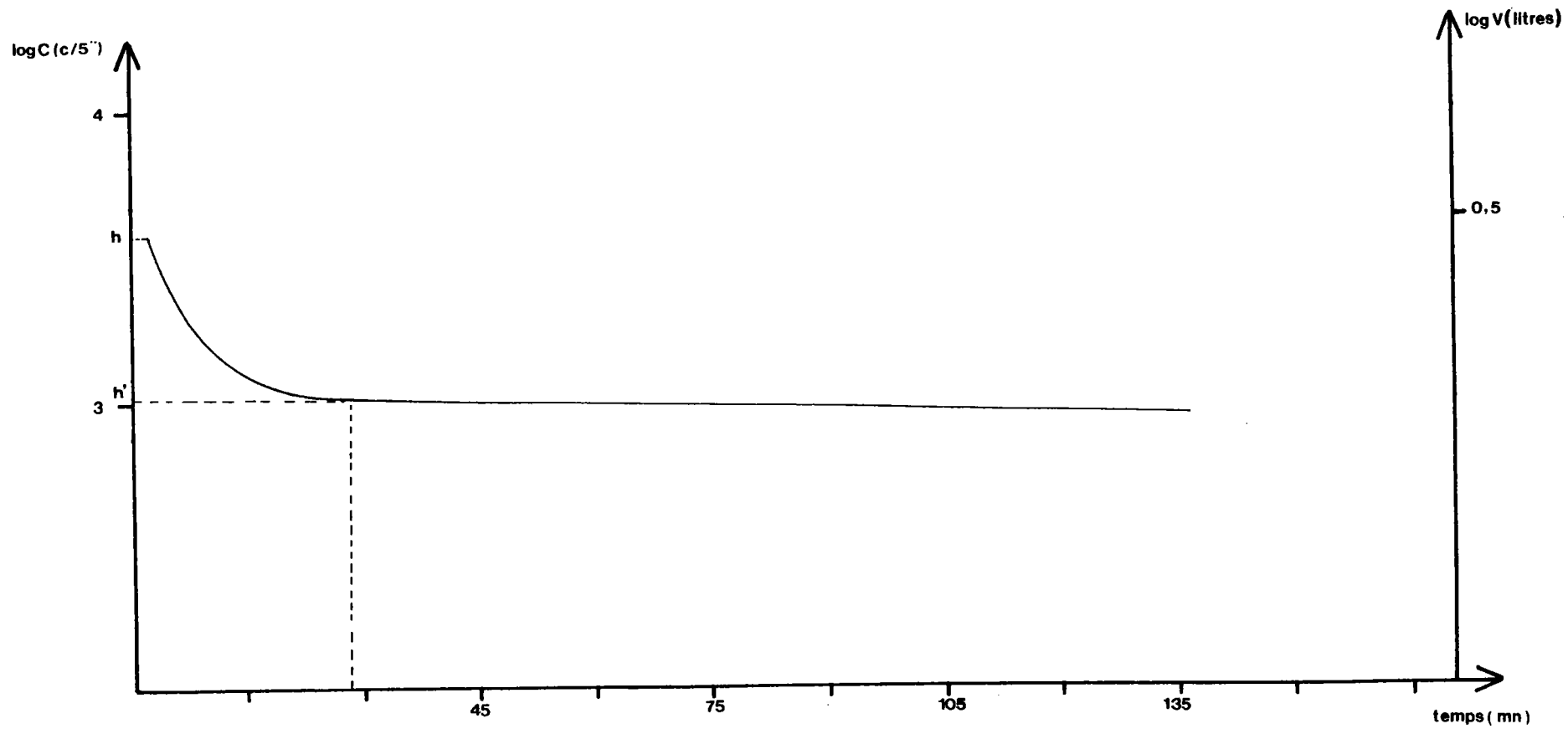


FIGURE V : Estimation des fuites de l'appareillage : exemple de courbe

- L'appareil est mis en route afin d'avoir une circulation permanente d'air dans le circuit, et on fait fonctionner la pompe à potasse de manière à éliminer progressivement le CO_2 introduit.

- La radioactivité de l'air du circuit est mesurée toutes les minutes pendant une heure et demie environ.

La figure V montre un exemple de courbe obtenue en représentant en coordonnées semi-logarithmiques la décroissance de la radioactivité au cours du temps. On constate une décroissance rapide, puis une stabilisation de l'activité. Il est vraisemblable que la première partie de la courbe correspond à la saturation par le xénon des différents liquides en contact avec l'air du circuit, la seconde partie correspondant aux pertes après saturation de ces liquides.

On peut donc estimer le volume nécessaire à la saturation des liquides du circuit, et la perte lorsque ces liquides sont saturés :

. Saturation

Connaissant le volume de gaz introduit, la différence $h - h'$ représente le volume de gaz nécessaire à saturer les différents liquides :

| volume introduit (l) | volume de saturation (l) |
|----------------------|--------------------------|
| 3,5 | 1,9 |
| 4 | 1,75 |
| 5 | 2,04 |
| 6 | 1,76 |

La valeur moyenne du volume nécessaire à la saturation des liquides du métabographe est de $1,86 \pm 0,12$ l.

. Pertes lorsque les différents liquides sont saturés (deuxième partie de la courbe)

Pour les 4 manipulations, les résultats suivants ont été obtenus, calculés en pourcentage du volume dans le circuit après saturation :

| Volume de xénon introduit (l) | Volume restant après saturation (l) | Perte par 90 minutes (%) |
|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| 3,5 | 1,6 | 13,54 % |
| 4 | 2,25 | 12,75 % |
| 5 | 2,96 | 12,34 % |
| 6 | 4,24 | 12,96 % |

La fuite moyenne de l'appareil, lorsque les liquides sont saturés, est donc de $12,87 \pm 0,46$ % du volume se trouvant à l'instant t.

Le volume disparu du circuit après avoir fait respirer le sujet devra donc être corrigé de cette valeur correspondant aux fuites de l'appareil.

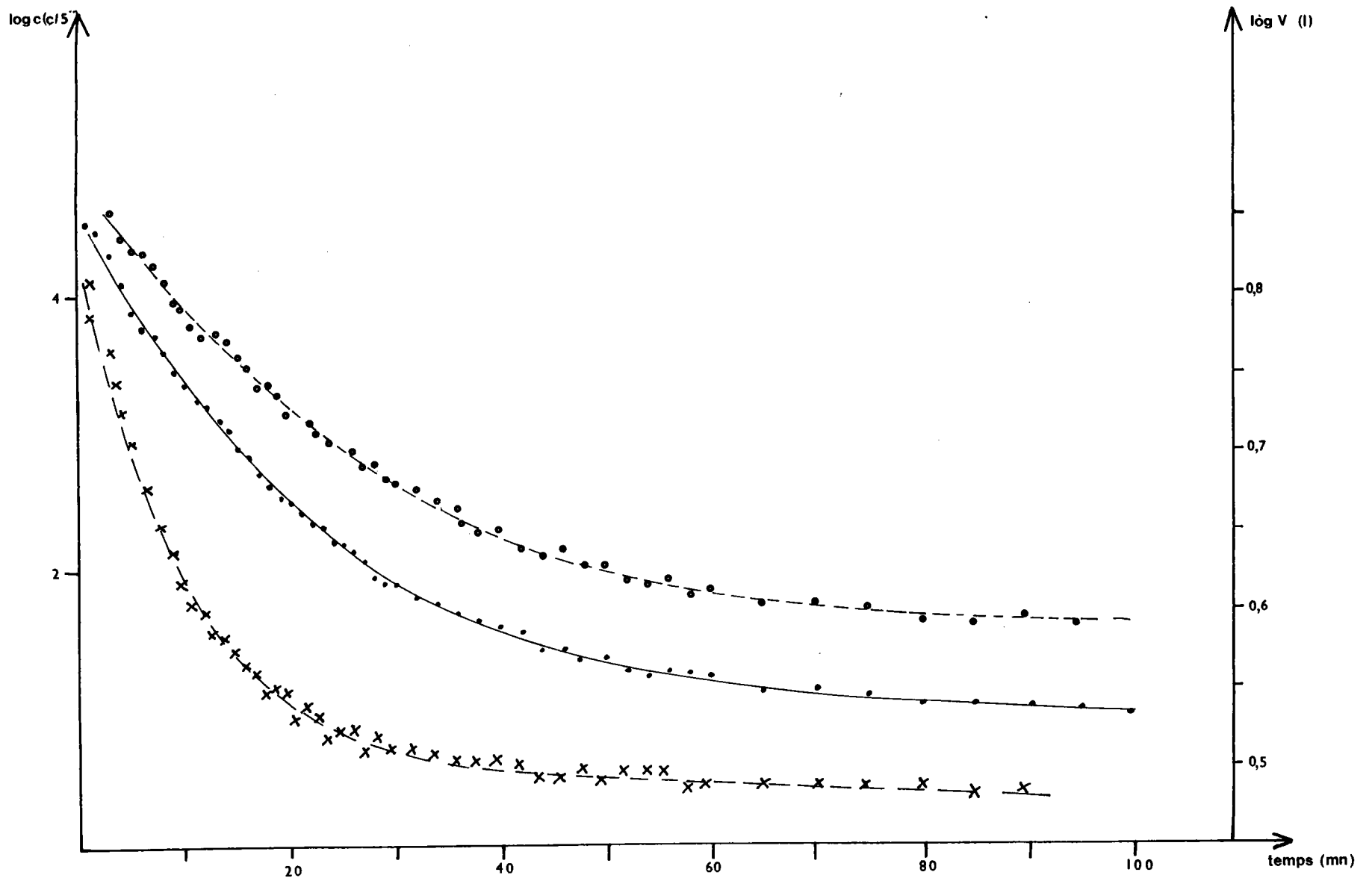
En conclusion, la manipulation doit être précédée d'une mise en marche de 45 minutes à vide de l'appareil, celui-ci renfermant de l'air auquel on ajoute, par sécurité, 5 l de xénon stable.

- Manipulation

Estimation de la quantité de xénon absorbée par l'organisme d'un sujet.

Après avoir fait tourner à vide l'appareil dans lequel on a introduit

FIGURE VI: Radioactivité et volume de Xénon dans le circuit en fonction du temps



5 l de xénon stable, on vide la cloche de l'air qu'elle contient, on met en place le masque sur le visage du patient et on introduit 6 mCi de ^{133}Xe et un volume donné de Xénon stable.

Les différents réglages du métabographe sont faits afin d'alimenter l'air du circuit en oxygène, de le débarrasser du CO_2 qu'il renferme, et de le refroidir.

Pendant les 30 minutes qui suivent l'introduction du gaz, on enregistre l'activité de l'air du circuit par 5 secondes, toutes les minutes, entre la 30e et la 60e minutes, toutes les 2 minutes, puis toutes les 5 minutes.

La figure VI montre trois exemples de courbes obtenues en représentant, en coordonnées semi-logarithmiques, la décroissance de la radioactivité et de la quantité de xénon dans l'air du circuit en fonction du temps.

Nous reviendrons ultérieurement sur l'analyse de cette courbe.

- Les réactions du sujet

Pour le patient, cet examen est pénible dans la mesure où il doit rester au minimum une heure et demie avec un masque sur le visage. Il a même été vu certains sujets particulièrement claustrophobes arrachant le masque, ne supportant pas de se voir ainsi le visage enfermé.

Pour les sujets qui supportent le masque, on constate, dans les premières minutes, un engourdissement, voire une nette tendance à l'endormissement. Bien que le pouls, qui s'accélère dans le premier quart d'heure, redevienne normal, et que les débits enregistrés soient normaux, il est prudent de maintenir le sujet éveillé et de surveiller une éventuelle cyanose des extrémités.

En général le patient s'accommode de sa situation au bout d'une demi-heure, et parvient à lire pendant le reste de la manipulation.

6 - EXPLOITATION DES RESULTATS

- Quantité de gaz fixée par le sujet

Le gaz est introduit, avant la manipulation, à la concentration C_1 (20 %). Après l'expérience, il est à la concentration C_2 .

Le volume absorbé dans l'organisme est dilué :

- dans le volume pulmonaire (V_P)
- dans le volume de graisse (V_G)
- dans le volume d'eau corporelle (V_E)
- dans le volume protéique (V_{PR})

La concentration C_2 est mesurée dans le volume du circuit et le volume pulmonaire :

$$V(C_1 - C_2) = a_G \cdot V_G + a_E \cdot V_E + a_{PR} V_{PR} + V_P$$

où a_G , a_E , a_{PR} , sont les coefficients de solubilité du xénon dans la graisse, l'eau et les protéines.

La connaissance de C_1 , C_2 et du volume pulmonaire permet donc de déterminer V_A , volume de xénon absorbé par l'organisme.

- Correction du volume fixé en fonction de la température

Le mélange respiré par le patient est dans les conditions ATPS, alors qu'il est dans les conditions BTPS dans l'organisme. Il est donc nécessaire de corriger le volume de gaz de la manière suivante :

$$V_{\text{BTPS}} = V_{\text{ATPS}} \cdot \frac{P_1}{P_2} \cdot \frac{T_2}{T_1}$$

$$V_{\text{BTPS}} = 1,05 V_{\text{ATPS}}$$

avec V_{ATPS} = volume disparu du circuit

V_{BTPS} = volume dissout dans l'organisme du patient

- Analyse de la répartition du xénon dans l'organisme

1) Diffusion au travers de la barrière alvéolo-capillaire (35)

L'application du principe de Fick au passage de la barrière alvéolo-capillaire permet d'écrire :

$$dQ = - D.S. \frac{\delta c}{\delta x} \cdot dt$$

$$\text{ou } dQ = - \frac{D.S.}{H} \cdot (C_1 - C_2)$$

dQ = quantité de gaz diffusée pendant le temps dt

D = coefficient de diffusion

S = surface d'échange

$\frac{\delta c}{\delta x}$ = gradient de concentration

H = épaisseur de la membrane de diffusion

C_1 et C_2 = concentration du gaz dans les compartiments 1 et 2.

2) Saturation des compartiments par le xénon

Les différentes théories établies à ce sujet (10) font appel aux hypothèses suivantes :

- la concentration inspirée est immédiatement transmise à l'alvéole : cela suppose que l'on néglige la phase de rinçage pulmonaire.

- la concentration alvéolaire et artérielle sont constantes.

- le sang, dans son ensemble, est équilibré instantanément avec l'air

alvéolaire et l'ensemble des tissus, simultanément.

- l'organisme est considéré comme un ensemble de tissus dans chacun desquels le flux sanguin est constant.

Dans le cas qui nous intéresse, ces suppositions sont acceptables dans la mesure où l'expérience dure suffisamment longtemps pour que l'on puisse considérer que l'équilibre du xénon dans le gaz alvéolaire, entre gaz alvéolaire et sang, entre sang et tissus, est suffisamment rapide devant la durée totale de la manipulation.

Par ailleurs, nous ne considérons pas l'équilibre entre sang et tissus, mais entre sang et trois compartiments : graisse, eau et protéines, en s'appuyant sur le fait précédemment décrit que le xénon s'équilibre entre sang et tissus suivant un coefficient de partage proportionnel à la teneur des tissus en lipides. Les expressions mathématiques du passage du gaz du sang sont sensiblement équivalentes. Citons celles de Zuntz : d'après cet auteur, la quantité de gaz prélevée par un tissu par unité de temps est égale à la différence artérioveineuse de la concentration du gaz dans le sang pour le tissu considéré :

$$\frac{dQ_i}{dt} = F_i (C_a - C_v)$$

avec $\frac{dQ_i}{dt}$ = quantité de gaz prélevée par le tissu par unité de temps

F_i = débit sanguin, ou débit artériel, ou débit veineux

C_a = concentration artérielle en xénon

C_v = concentration veineuse en xénon

La même donnée, exprimée en fonction de la concentration du gaz dans le compartiment, s'écrit :

$$\frac{dC_i}{dt} = \frac{1}{V_i} \cdot \frac{dQ_i}{dt} = + \frac{F_i}{V_i} \cdot (C_a - C_v)$$

avec C_i = concentration du gaz dans un compartiment

V_i = volume du compartiment

D'après la définition du coefficient de partage, et d'après l'hypothèse selon laquelle le gaz est équilibré avec le compartiment et le sang veineux :

$$C_i = \lambda_i \cdot C_v$$

$$d'où : \frac{dC_i}{dt} = - \frac{F_i}{\lambda_i \cdot V_i} (C_i - \lambda_i \cdot C_a)$$

D'après l'hypothèse précisant que le sang artériel est en équilibre avec le gaz alvéolaire : C_a est constante d'où, en intégrant l'expression précédente :

$$C_i = \lambda_i \cdot C_a \left(1 - e^{-\frac{F_i}{\lambda_i \cdot V_i} \cdot t} \right)$$

ou $C_i = \lambda_i \cdot C_a (1 - e^{-kt})$ avec $k = \frac{F_i}{\lambda_i \cdot V_i}$ pour le processus de saturation d'un compartiment.

Le même raisonnement conduirait, pour un processus de désaturation, à :

$$C_i = C_{i0} \cdot e^{-kt}$$

avec C_{i0} = concentration initiale du gaz dans le compartiment étudié.

Puisque l'on considère l'organisme comme la somme de 3 compartiments, on peut écrire (73)

$$C = \lambda_1 \cdot C_a (1 - e^{-k_1 t}) + \lambda_2 \cdot C_a \cdot (1 - e^{-k_2 t}) + \lambda_3 \cdot C_a \cdot (1 - e^{-k_3 t})$$

avec C = concentration du gaz dans l'ensemble des compartiments.

On a d'autre part :

$$Q_i = V_i \cdot C_i = V_i \cdot \lambda_i \cdot C_a (1 - e^{-k_i t})$$

$$d'où Q = C_a \left[V_1 \cdot \lambda_1 (1 - e^{-k_1 t}) + V_2 \cdot \lambda_2 (1 - e^{-k_2 t}) + V_3 \cdot \lambda_3 (1 - e^{-k_3 t}) \right]$$

$$\text{ou } Q = Q_{\infty 1} (1 - e^{-k_1 t}) + Q_{\infty 2} (1 - e^{-k_2 t}) + Q_{\infty 3} (1 - e^{-k_3 t})$$

avec $Q_{\infty i}$ = quantité de gaz dans chaque compartiment à saturation complète.

On a donc :

$$Q = Q_{\infty 1}(1 - e^{-k_1 t}) + Q_{\infty 2}(1 - e^{-k_2 t}) + Q_{\infty 3}(1 - e^{-k_3 t})$$

et à t_{∞} : $Q = Q_{\infty 1} + Q_{\infty 2} + Q_{\infty 3}$

D'après la définition du coefficient de solubilité d'Ostwald

$$a_i = \frac{Q_{\infty i}}{v_i} \quad \text{on tire :}$$

$$Q = a_G \cdot V_G + a_E \cdot V_E + a_{PR} \cdot V_{PR}$$

Il suffit donc, connaissant le volume de xénon absorbé par un organisme, d'estimer V_E et V_{PR} pour déterminer le volume de graisse d'un sujet.

Remarque : Dans toutes les expressions établies plus haut, on a supposé que le xénon 133 avait les mêmes propriétés de diffusion que le xénon stable.

Cela n'est pas rigoureusement exact, mais le coefficient de diffusion d'une molécule ou atome est :

$$D = \frac{k \cdot T}{6\pi\eta_0 R}$$

avec k = constante de Boltzman

T = température

η_0 = coefficient de viscosité du solvant

R = rayon de l'atome

Le rayon est défini par :

$$R = \sqrt[3]{\frac{3M}{4\pi\rho}}$$

avec M = masse atomique

ρ = masse volumique

Le coefficient de diffusion varie donc comme l'inverse de la racine

cubique de la masse atomique, ce qui correspond à une variation de ce coefficient de 0,5 %, valeur qui peut être considérée comme négligeable.

7 - ESTIMATION DE LA MASSE GRASSE

- Volume pulmonaire

Le volume est mesuré en routine en milieu hospitalier et peut se faire à l'aide d'oxygène (81) ou d'hélium (80).

Citons la technique à l'hélium : le principe est d'emplir un spiromètre avec de l'hélium à une concentration connue et de faire respirer le patient dans le spiromètre. Après équilibration (5 à 10 minutes) on mesure la concentration en hélium de l'air, ce qui permet d'estimer avec précision ($\pm 2\%$) le volume pulmonaire.

- Mesure de l'eau totale

L'eau corporelle est estimée par la méthode décrite dans le premier chapitre.

- Estimation de la masse grasse

La mesure du volume de xénon absorbé par l'organisme permet de déterminer le volume de graisse par :

$$VG = \frac{Q - a_E \cdot V_E - a_{PR} \cdot V_{PR}}{a_G}$$

En rapportant à la masse spécifique de la graisse :

$$MG = \frac{VG}{d} = \frac{VG}{0,9}$$

Remarque : le volume protéique est estimé à 25 % du volume de l'eau totale (34)

En réalité, il n'est pas nécessaire d'utiliser un volume de gaz tel que tous les compartiments soient entièrement saturés : il suffit d'une quantité de xénon relativement limitée, telle qu'il soit à une concentration C_1 dans le circuit, et d'attendre que le xénon se répartisse dans son volume de distribution, dans lequel il sera à une concentration finale C_2 . D'après les hypothèses suivant lesquelles le gaz s'équilibre instantanément avec le gaz du circuit, le gaz alvéolaire, le sang et les tissus, ce nouveau volume de distribution correspond, après correction des fuites, au volume de l'appareil et au volume corporel. Dans le volume corporel, le xénon se distribue en fonction du volume de chaque compartiment et de sa solubilité dans chaque compartiment.

Le volume de graisse peut donc être estimé par :

$$VG = \frac{1}{\alpha_G} \left[V \left(\frac{C_1}{C_2} - 1 \right) - (V_P + \alpha_E V_E + \alpha_{PR} \cdot V_{PR}) \right]$$

- Précision

. Répétitivité de la mesure de l'absorption de xénon

Le but de ce travail étant de mettre au point une méthode précise de mesure de la masse grasse, il est essentiel de tester la reproductibilité de la mesure du volume de xénon absorbé par l'organisme.

Pour cela, la manipulation a été réalisée deux fois à une semaine d'intervalle, avec 7 sujets dont le poids n'a pratiquement pas varié d'une semaine à l'autre.

Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

| SUJET | TAILLE | 1ère MANIPULATION | | 2e MANIPULATION | |
|-------|--------|-------------------|-----------|-----------------|-----------|
| | | POIDS | C_1/C_2 | POIDS | C_1/C_2 |
| A | 1m74 | 74 | 1,889 | 75 | 1,881 |
| B | 1m70 | 77 | 1,932 | 77 | 1,974 |
| C | 1m70 | 63 | 1,751 | 63 | 1,725 |
| D | 1m60 | 46 | 1,677 | 46 | 1,637 |
| E | 1m70 | 63 | 1,921 | 62 | 1,897 |
| F | 1m51 | 55 | 1,694 | 55 | 1,715 |
| G | 1m76 | 61 | 1,603 | 60 | 1,632 |

L'écart standard moyen en pourcentage des deux mesures est de 2,92 % du rapport $\frac{C_1}{C_2}$. Ces résultats montrent une bonne répétitivité et prouvent la précision de la mesure de la diffusion du xénon dans l'organisme.

. Incertitude relative sur l'estimation de la masse grasse

Les erreurs qui interviennent dans l'estimation de la masse grasse concernent la mesure du volume pulmonaire, de l'eau totale, du rapport $\frac{C_1}{C_2}$ et de l'estimation du volume protéique.

Nous avons vu que le rapport $\frac{C_1}{C_2}$ est estimé avec une incertitude relative de $\pm 2,92 \%$

.l'eau totale est estimée avec une incertitude relative de $\pm 5 \%$

.le volume pulmonaire est estimé avec une incertitude relative de $\pm 2 \%$.

Le volume protéique est estimé à 25 % du volume de l'eau totale. En fait, ce volume varie de 20 à 30 %. L'estimation du volume protéique est donc faite avec une incertitude relative de $\pm 20 \%$.

En prenant un sujet masculin de 75 kg dont la composition corporelle est normale, l'incertitude sur l'estimation de la masse grasse est :

$$MG = \frac{0,9}{G} \left[V \cdot \frac{C_1}{C_2} + V_P \cdot \Delta V_P + a_E \cdot V_E \cdot \Delta V_E + a_{PR} \cdot \Delta V_{PR} V_{PR} \right]$$

En tenant compte de la composition corporelle :

| |
|-------------------------------------|
| $\frac{\Delta MG}{MG} = \pm 5,8 \%$ |
|-------------------------------------|

Il est évident que plus le sujet est obèse, plus l'incertitude relative sera faible. Cette valeur est donc maximum.

Cette précision apparaît bien meilleure que celle obtenue avec les méthodes précédemment décrites :

- elle est suffisante pour apprécier une obésité modérée : un homme peut être considéré comme obèse si sa masse grasse, estimée par cette méthode, est entre 23,5 et 25,5 % de son poids corporel.

- elle est également acceptable pour estimer la perte de masse grasse : si un sujet perd 20 % de sa masse grasse, cette perte est estimée à $\pm 10 \%$ de sa masse grasse avant la cure. Cette incertitude rend significative la perte de masse grasse, et sera d'autant plus faible que la perte est plus importante.

9 - DOSIMÉTRIE (64)

La demi-vie biologique du xénon est d'environ 2 heures, sa période physique de 5,3 jours, la période effective est de 1,96 heure.

La dose absorbée pour un adulte respirant de l'air pendant 100 minutes contenant 0,17 mCi par litre est de 510 mRad pour les poumons, de 170 mRad pour la graisse, de 51 mRad pour les gonades.

La dose absorbée par l'organisme entier est d'environ 300 mRad. La dose biologique est donc au maximum 300 mRem pour cet examen.

10 - CRITIQUES

La mesure de la masse grasse par l'estimation de la quantité de xénon absorbée par l'organisme est donc une méthode précise, relativement peu polluante, permettant d'estimer la variation du secteur gras lors d'une cure d'amaigrissement.

Cependant, un certain nombre de critiques sont à formuler :

- le prix de l'examen ainsi que celui de sa mise en oeuvre sont suffisamment élevés pour l'exclure de la routine hospitalière.

- la longueur de la manipulation fait que cet examen est exclu pour des sujets trop claustrophobes.

- le secteur mesuré, la masse grasse, montrera des variations de celle-ci qui ne correspondront pas obligatoirement à la perte en lipides de réserve.

- l'irradiation, acceptable, est néanmoins suffisamment importante pour que l'on ne puisse pas répéter cet examen souvent au cours de la cure, et donc exclut la possibilité de suivre dans le temps la perte des masses grasses lors du traitement.

CONCLUSION : PROPOSITION D'UN MODELE POUR SUIVRE L'EVOLUTION
COMPARTIMENTALE D'UN ORGANISME OBESE AU COURS D'UNE CURE D'AMAIGRISSEMENT

Les méthodes décrites dans ce travail permettent de proposer un modèle d'examen qui permettra de suivre l'évolution d'un organisme obèse au cours d'un traitement.

Il est évident que le coût total de ces examens exclut un emploi en routine, mais permet, par une étude sur quelques sujets, de vérifier l'efficacité d'un traitement, et d'ajuster éventuellement le programme de la cure.

Il est également nécessaire que les quelques sujets qui subiront ces examens reçoivent une irradiation minimum.

Chaque mesure devra enfin être réalisée une fois avant et une fois après la cure afin de suivre l'évolution de chaque compartiment.

Le schéma général de l'examen proposé est le suivant :

- estimation de la masse grasse par mesure de la quantité de xénon absorbée par l'organisme
- mesure de l'eau totale par dilution de l'eau deutériée
- mesure du volume des liquides extracellulaires par étude de la répartition du sodium 22
- mesure du volume sanguin par étude de la dilution de la sérum albumine marquée à l'iode 131

Ces examens, qui peuvent être réalisés en 24 heures, donc dans un temps suffisamment court pour que l'on puisse considérer la composition corporelle comme constante, permettra d'évaluer l'évolution :

- du secteur gras
- de l'eau totale

- du volume cellulaire
- du volume sanguin

avec une précision satisfaisante.

Par ailleurs, la méthode de mesure de la masse grasse par absorption de xénon est la seule méthode qui mesure exactement le secteur gras. Il est donc intéressant de l'utiliser en tant que référence pour la comparer à d'autres méthodes que nous espérons mettre au point, notamment la mesure de la masse de tissu adipeux par dilution d'acide gras marqué.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - A.M. ANDERSEN ; J. LADEFOGED
"Partition coefficient of ¹³³Xenon between various tissues and blood in vivo"
Scand. J. Clin. Lab. invest. : 19 (1) : 72 (1967)

- 2 - E.C. ANDERSON
"Determination of body potassium by 4 π gamma counting"
Radioactivity in man II. Springfield (1965)

- 3 - M. APFELBAUM
"Techniques de mesure de la masse grasse"
Rev. prat. 26 (39) : 228 (1976)

- 4 - E.M. ARNETT ; M. STREM ; N. HEPFINGER ; J. LIPOWITZ ; D. Mc GUIRE
"Deuterium analysis : a simple and precise method"
Sci. : 131 : 1680 (1960)

- 5 - J.H. BAUER ; L.R. WILLIS ; R.N. BURT ; C.E. GRIM
"Volume studies"
J. Lab. Clin. Med. : 86 (6) : 1009 (1975)

- 6 - R.T. BENN
"Some mathematical properties of weight-for-height indices used as measure
of adiposity"
Brit. J. Prev. Soc. Med. : 25 : 42 (1950)

- 7 - L.W. BIRKENFELD ; J. LEIBMAN ; M.P. O'MEARA ; I.S. EDELMAN
"Total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water
in oedematous patients with cirrhosis of the liver and congestive hearth
failure"
Brit. J. Prev. Soc. Med. : 37 : 687 (1958)

8 - K. BODDY ; P.C. KING ; P. TOTHILL

"Measurement of total body potassium with a shadow shield whole body counter : calibration and errors"

J. Clin. Invest. : 29 : 1280 (1950)

9 - J.F. BOLOT ; G. FOURWIER ; A. BERTOYE ; J. LENOIR ; P. JENIN ; A. THOMMASET

"Détermination de la masse grasse chez l'adulte par la méthode de l'impédance"

N. Prev. Med. : 6 (25) : 2249 (1977)

10 - H. BOUR

"Obésité : quelques données générales"

Rev. Prat. : 26 (39) : 2627 (1976)

11 - R.A. BROOTH ; B.A. GODDARD ; A. PATON

"Measurement of fat thickness in man : a comparison of ultrasound, Harpenden Caliper and electrical conductivity"

Brit. J. Nutr. : 20 : 719 (1966)

12 - R. BRACHET

"Vers une nouvelle caractérisation morphologique du corps humain : la biodensimétrie"

Sexte Etudes et recherches (1978)

13 - J. BROZEK ; G. GRANDE ; J.T. ANDERSON ; AKEYS

"Densitometric analysis of body composition: revision of some quantitative assumptions"

Ann. N.Y. Acad. Sci. : 101 : 113 (1963)

14 - M. BUNSEN

"Memoire sur la loi d'absorption des gaz par les liquides"

Ann. chim. phys. : 43 : 496 (1855)

15 - E.R. BUSKIRK

"Under water weighting and body density : a review of procedures"
in "Techniques for measuring body composition"
Nat. Acad. Sci. Na. Research council (1961)

16 - L. CORSA ; J.M. OLNEY ; L.W. STEENBURG ; M.R. BALL ; F.D. MOORE

"The measurement of exchangeable potassium in man by isotope dilution"
J. clin. invest. 29 : 1280 (1950)

17 - M. CREMER ; CH. TOUSSAINT

"Mesure simultanée de l'eau totale, du sodium échangeable et du potassium échangeable"
Acta. Clinica. Belgica. : 19 : 116 (1964)

18 - K.J. CURETON ; R.A. BOILEAU ; T.G. LOHMAN

"A comparison of densitometrie, Potassium 40 and skinfold estimates of body composition of prepuberscents boys"
Hum. Biol. : 47 (3) : 221 (1975)

19 - G. DEBRY ; J. POINSOT ; J.P. POINTEL ; F. GEORGES ; A. BERTRAND ; P. DROUIN

"Measurement of subcutaneous adipose tissue in obese patients : comparison between two methods : skinfold thickness (Harpenden Caliper) and ultra-sonic determination"
Int. Cong. Nutr. (1978)

20 - E.J. Mc DOUGALL ; F. VERZAR ; M. ERLLENMEYER ; H. GAERTNER

"Heavy water in the animal body"
Nature : 134 : 1006 (1934)

21 - E.J. DRENNICK

"Obesity : weight reduction and body composition"
Ann. Int. Med. : 64 (5) : 1148 (1966)

22 - J. DURIN ; M. RAMAMAN

"The assessment of the amount of fat in the human body from measurement of skinfold thickness"

Brit. J. Nutr. : 21 : 681 (1977)

23 - R.M. FEATHERSTONE ; W. SETTLE

"La pharmacologie des gaz rares"

Actual. Pharm. (Paris) : 27 : 69 (1974)

24 - G.B. FORBES ; J. GALLUP ; J.B. HURSCH

"Estimation of total body fat from potassium 40 content"

Science : 133 : 101 (1961)

25 - G.B. FORBES : A.M. LEWIS

"Total sodium, potassium and chloride in adult man"

J. clin. invest. : 35 : 596 (1956)

26 - B.J. FRIIS-HANSEN ; M.D. HOLIDAY ; B.M. STAPLETON ; W.M. WALLACE

"Total body water in children"

J. clin. invest. : 7 : 321 (1951)

27 - J.S. GARROW

"Energy balance and obesity in man"

North. Holland publishing company (1974)

28 - F. GEORGES ; B. LEGRAS

"La mesure de potassium et de sodium échangeables par la méthode radio-isotopique"

Pharm. biol. : VII (91) : 881 (1974)

29 - R. GHYS

"Manuel de radiobiologie et de radioprotection"

Maloine S.A. Paris (1971)

30 - R. HAXE

"La composition corporelle normale"

Maloine S.A. Paris (1963)

31 - D. HALLIDAY

"An attempt to estimate total body fat and protein in malnourished children"

Brit. J. Nutr. : 26 : 147 (1971)

32 - N.W. HURST ; F.R. SCHEMM ; N.C. VOGEL

"Urine-blood ratios of deuterium oxide in man"

J. Lab. Clin. Med. : 39 : 41 (1952)

33 - F.E. HYTTEN

"Measurement of total body fat in man with ⁸⁵Krypton"

Proc. Nutr. Soc. : 23 : 21 (1964)

34 - F.E. HYTTEN ; K. TAYLOR ; N. TAGGART

"Measurement of total body fat in man by absorption of ⁸⁵Kr"

Clin. Sci. : 31 : 111 (1966)

35 - S.S. KETTY

"The theory and applications of the exchange of inert gas at the lung and tissues"

Pharm. Rev. : 3 : 1 (1951)

36 - K. KITANI ; K. WINKLER

"In vitro determination of solubility of ^{133}Xe and ^{85}Kr in human liver tissues with waryin triglyceride content"

Scand. J. Clin. Lab. invest. : 29 : 173 (1972)

37 - J.K. KJELLBERG ; P. REIZENSTEIN

"Body composition in obesity"

Acta. Med. Scand. : 188 : 161 (1970)

38 - H.J. KRZYWICKI ; G.M. WARD ; D.P. RAMMAN ; R.A. NELSON ; C.P. CONSOLAZIO

"A comparison of methods for estimating human body composition"

Amer. J. Clin. Nutr. : 27 : 1380 (1974)

39 - L.H. KYLE

"Estimation of body fat"

J. Clin. Endocr. Met. : 14 : 369 (1954)

40 - L.H. KYLE ; E.J. WERDEIN ; J.J. CANARY ; B. PACHUTA

"Measurement of change in total body fat"

J. Clin. invest. : 38 : 1475 (1959)

41 - J. LEGRAND ; J.P. PEROLAT ; F. LAGOUTINE ; Y. LE GALLIS

"Table des radionuclides"

CEA (1975)

42 - G.T. LESSER ; W. PERL ; J.M. STEELE

"Determination of total body fat by absorption of an inert gas ; measurement and results in normal human subjects"

J. Clin. Invest. : 39 : 1791 (1960)

43 - G.T. LESSER ; A.G. BLUMBERG ; J.M. STEELE

"Measurement of total body fat in living rats by absorption of cyclopropane"
Amer. J. Physiol. : 169 : 545 (1952)

44 - G.T. LESSER ; G. ZACK

"Measurement of total body fat in man by the simultaneous absorption of two inert gases"
Ann. N.Y. Sci. Acad. : 110 : 40 (1963)

45 - G.T. LESSER ; S. DEUTSCH ; J. MARKOFFSKY

"Use of independant measurement of body fat to evaluate overweight and underweight"
Metabolism : 20 (8) : 792 (1971)

46 - I.F. LINDBJERG ; A.M. ANDERSEN ; O. MUNK ; M. JORGENSEN

~~"The fat content of leg muscles and its influence on the~~ ¹³³Xenon clearance
method of blood-flow measurement"
Scand. J. Clin. Lab. Invest. : 18 : 525 (1966)

47 - G. LOHMAN ; R.A. BOILEAU ; B.H. MASSEY

"Prediction of lean body mass in young boys from skinfold thickness and body weight"
Hum. Biol. : 47 (3) : 243 (1975)

48 - R. MAASER ; W. DROESE ; H. WURTENBERGER

"Die Beurteilung des Ernährun^gszustandes : ein Vergleich zwischen Ultraschall und Calipermessung"
Klin. Wschr. : 50 : 923 (1972)

49 - R.E. MARKHAM ; K.A. KOBE

"The solubility of gases in liquides"
Chem. rev. : 20 : 519 (1941)

- 50 - J. MENDEZ ; E. PROKOP ; E. PICON-REATEGUI ; R. AKERS ; E.R. BUSKIRK
"Total body water by D₂O dilution using saliva samples and gas chromatography"
J. Appl. Physiol. : 26 (3) : 354 (1970)
- 51 - F.D. MOORE
"Determination of total body water with isotopes"
Science : 104 : 157 (1946)
- 52 - L. MOORIS ; J. KNOTT ; C. PITINGER
"Electroencephalographie and blood gases observations in human patients
during xenon anesthesia"
Anesthesiology : 16 : 312 (1955)
- 53 - C.A. MUHELBAECHER ; F.L. DEBON ; R.M. FEATHERSTONE
"Further studies on the solubilities of xenon and cyclopropane in blood
and protein solutions"
Mol. Pharmacol. : 2 : 86 (1966)
- 54 - F.P. MULDOWNY
"Body potassium and fat-free-mass"
Clin. Sci. : 44 : 621 (1973)
- 55 - Z.L. OSTROWSKI
"Mesure des plis cutanés"
Cah. Nutr. Diet. : 8 (4) : 319 (1975)
- 56 - E. PACE ; E.N. RATHBURN
"Studies on body composition"
J. Biol. chem. : 158 : 685 (1945)

57 - H. PARIZKOVA

"Determination of water by infrared spectroscopy"

Z. Labensm. Unters. Forsch. 156 : 193 (1974)

58 - J. PARIZKOVA ; P. BUZKOVA

"Relationship between skinfold thickness measured by Harpenden Caliper and densitometric analysis of total body fat in man"

Hum. Biol. : 43 : 16 (1976)

59 - P. PASCAL

"Nouveau traité de chimie minérale (Tome I)

Masson Editeurs (1956)

60 - W. PERL

"A method for curve-fitting by exponential functions"

Int. J. Appl. Rad. is. : 8 : 211 (1960)

61 - R.N. PIERSON ; J. WANG ; M.U. YANG ; S.A. HASHIM ; T.B. VANITALLIE

"The assessment of human body composition during weight reduction : evaluation of a new model for clinical studies"

J. Nutr. : 106 (12) : 1694 (1976)

62 - R.N. PIERSON ; H.Y. LINN ; R.A. PHILLIPS

"Total body potassium in Health : effects of age, sex, height and fat"

Amer. J. physiol. : 226 (1) : 206 (1974)

63 - C.B. PITTINGER ; J. MOYERS ; S.C. CULLEN ; R.M. FEATHERSTONE ; E.G. GROSS

"Clinicopathologie studies associated with xenon anesthesia"

Anesthesiology : 14 : 10 (1953)

- 64 - C.B. PITTINGER ; J. MOYERS ; S.C. CULLEN ; R.M. FEATHERSTONE ; E.C. GROSS
"Protection of the patients in radionuclides investigations"
ICRP Publications 17 Pergamon press (1969)
- 65 - P.B. REASER ; G.E. BURCH
"Determination of Deuterium oxide by measurement of freezing point"
Science : 128 : 415 (1958)
- 66 - P.R. SCHLOERB ; B.J. FRIIS-HANSEN ; J.S. EDELMAN ; R.D. SHELDON ;
R.D. MOORE
"The measurement of deuterium oxide in the body fluids by the falling
drop method"
J. Lab. Clin. Med. : 37 : 653 (1951)
- 67 - P.R. SCHLOERB ; B.J. FRIIS-HANSEN ; I.S. EDELMAN ; A.K. SOLOMON ; F.D. MOORE
"The measurement of total body water in the human subjects by deuterium
oxide dilution"
J. Lab. Clin. Invest. : 29 : 1296 (1950)
- 68 - P. SEJRSEN
"Epidermal diffusion barrier to ^{133}Xe in man and studies of clearance
of ^{133}Xe by sweat"
J. Appl. physiol. : 24 (2) : 211 (1968)
- 69 - C.C. SELTZER ; R.F. GOLDMAN ; J. MAYER
"The triceps skinfold as a predictive measure of body density and body fat
in obese adolescents girls"
Pediatrics : 36 : 212 (1965)
- 70 - N.E. SIRI
"Body composition from fluid spaces and density"
M.S. UCRL 3349 Donner Laboratories, Univ. of California (1956)

71 - A.N. SLOAN ; J.B. de WEIR

"Nomograms for prediction of body density and total body fat from skinfold measurement"

J. Appl. physiol. : 28 (2) : 221 (1970)

72 - A.K. SOLOMON ; I.S. EDELMAN ; S. SOLOWAY

"The use of the mass spectrometer to measure deuterium in body fluids"

J. Lab. clin. invest. : 29 : 1311 (1950)

73 - E.S. SVEINSDOTTIR

"Clearance curves of ^{85}Kr or ^{133}Xe considered as a sum of monoexponential wash-out functions"

Acta. Neurol. Scand. : 41 : suppl 14 : 69 (1965)

74 - J.M. TANNER

"The measurement of body fat in man"

Symp. Proc. : 18 : 148 (1959)

75 - M. TUBIANA ; J. DUTREIX ; A. DUTREIX

"Bases physiques de la radiothérapie et de la radiobiologie"

Masson Editeurs (1963)

76 - M.D. TURNER ; W.A. NEELY ; J.D. HARDY

"Rapid determination of deuterium oxide in biological fluids"

77 - N. VIDON ; M. GREMER ; J.J. BERNIER

"La dissection isotopique"

Ann. Biol. Clin. : 291 : 319 (1968)

78 - J. WANG ; A. N. PIERSON ; W.G. KELLY

"A rapid method for the determination of deuterium oxide in urine :
applications to the determination of total body water"

J. Lab. Clin. Med. : 82 (1) : 170 (1973)

79 - H.E. WHIPPLE ; J. BROZEK

Ann. N.Y. Sci. Acad. : 110 (1963)

80 - T.L. WILLMON ; A.R. BEHNKE

"Residual lung volume determination by method of helium substitution and
volume expansion"

Amer. J. Physiol. : 138 (1948)

81 - J.H. WILMORE

"A simplified method for determination of residual lung volume"

J. Appl. Physiol. : 27 (1) : 96 (1969)

82 - S.Y. YEH ; R.E. PETERSON

"Solubility of Krypton and Xenon in blood, protein solutions, and tissues
homogenates"

J. Appl. Physiol. : 20 : 1041 (1965)