

EVALUATION INSTRUMENTALE DE L'ENCOMBREMENT BRONCHIQUE ET DE SES FACTEURS

François CHABOT, Jean-Marie POLU

Service des Maladies Respiratoires et Réanimation Respiratoire.

CHU Nancy-Brabois, rue du Morvan. 54500 Vandoeuvre-les-Nancy. f.chabot@chu-nancy.fr

Les sécrétions de l'épithélium des voies respiratoires « conditionnent » l'air inspiré et protègent les cellules de la muqueuse bronchique des agents toxiques, oxydants et infectieux inhalés pendant l'inspiration. La muqueuse réagit à l'agression locale par une hypersécrétion. Malgré sa fréquence, l'hypersécrétion bronchique est mal définie. Dans des conditions normales, la production de mucus est estimée de 10 à 100 ml /j. Ce large éventail de valeurs est dû à l'impossibilité de mesurer la production de mucus dans des conditions normales.

L'hypersécrétion peut induire par sa chronicité des modifications cellulaires et sécrétoires conduisant au cercle vicieux de l'encombrement bronchique, facteur d'obstruction bronchique, de surinfections itératives puis de lésions bronchopulmonaires. Indépendamment de l'affection sous-jacente, l'encombrement bronchique peut avoir des conséquences importantes notamment sur l'hématose et la fonction respiratoire mais également sur l'état général et la qualité de vie. Une mesure précise de l'encombrement bronchique paraît donc indispensable pour caractériser l'encombrement bronchique et adapter au mieux le traitement (1).

Il n'existe pas de mesure instrumentale directe de l'encombrement bronchique. Plusieurs méthodes de mesure indirecte sont proposées. Nous n'envisagerons pas les méthodes d'exploration des conséquences de l'encombrement, utilisées quotidiennement en pratique clinique (explorations fonctionnelles respiratoires et gazométrie artérielle). Notre exposé portera sur l'épuration mucociliaire, composée elle-même de 2 facteurs, l'activité ciliaire et la sécrétion, difficiles à explorer séparément (2). L'hypersécrétion coexiste souvent avec une altération du transport mucociliaire. L'hypersécrétion est provoquée par une production de médiateurs inflammatoires,

l'infection chronique augmentant le nombre de glandes à mucus et le débit des glandes et cellules sécrétoires. Le transport mucociliaire est altéré par les lésions ciliaires, une inhibition ou un défaut de coordination de l'activité ciliaire ou par une altération de la rhéologie du mucus (3).

Après avoir rappelé l'intérêt et les limites d'une évaluation clinique, nous envisagerons les techniques proposées pour mesurer l'épuration de mucus des voies respiratoires, de complexité variable et de deux grands types (4) :

- des techniques *in vivo* qui apprécient de façon globale chez l'homme le transport de mucus.
- des techniques plus spécifiques, *in vitro* et *ex vivo* qui mesurent les différents facteurs, mucus et/ou activité ciliaire, responsables des modifications de l'épuration de mucus.

1- Evaluation clinique

La mesure du volume des sécrétions bronchiques est utilisée en routine dans la prise en charge des patients présentant un encombrement bronchique. Les sécrétions sont recueillies dans un tube gradué transparent.

Cette mesure simple et peu coûteuse de l'encombrement bronchique est altérée par différents facteurs :

- les difficultés de drainage bronchique, d'origine variable (réticence du patient à expectorer, état général et neuro-musculaire, qualités rhéologiques du mucus) et les techniques de kinésithérapie choisies.
- une contamination salivaire qui peut être limitée par l'emploi de tampons salivaires mais dont l'utilisation systématique s'avère impossible en pratique pour des recueils prolongés. La contamination salivaire peut être partiellement corrigée par la mesure du poids sec de mucus, après dessiccation des sécrétions. Cependant, certains traitements pharmacologiques qui stimulent la sécrétion de mucus augmentent de plus de 50% l'hydratation des sécrétions expectorées, faussant l'interprétation du rapports poids sec/poids hydraté des sécrétions (3).
- le volume réel de sécrétions est variable d'un jour à l'autre et à différents moments de la journée, les volumes les plus importants étant recueillis le matin.

- une augmentation du recueil du volume de sécrétions peut correspondre à une augmentation de la production de mucus ou à une augmentation de la clairance des sécrétions (3).

Cette approche ne prend pas en compte la complexité des phénomènes physiopathologiques car le déséquilibre entre l'hypersécrétion et les altérations du transport peut conduire à une stase du mucus dans les voies aériennes, à une expectoration ou aux deux.

Nous n'envisageons pas les autres aspects de l'évaluation clinique comme la mesure de la dyspnée (échelle de Borg par exemple), l'évaluation de la toux et celle de la qualité de vie qui fournissent des mesures indirectes et non instrumentales de l'encombrement bronchique.

2- Techniques d'analyse globale *in vivo* de l'épuration du mucus

Ces techniques analysent la vitesse de transport du mucus ou la clairance mucociliaire

A- Mesure de la vitesse de transport du mucus

La similitude des muqueuses nasales et bronchiques a conduit à étudier la vitesse de transport du mucus au niveau des voies aériennes supérieures et inférieures avec différents traceurs (gustatifs, radio-opaques ou radio-actifs).

1- au niveau des voies aériennes supérieures : test à la saccharine

Après avoir déposé une faible quantité de poudre de saccharine sur la muqueuse nasale en regard du cornet inférieur, on mesure le temps écoulé entre le dépôt et l'apparition d'un goût sucré qui signale l'arrivée de la saccharine dans l'oropharynx. Normalement, ce temps est inférieur à 60 minutes. Les variations de vitesse de transport nasal (0,5 à 24 mm/min) observées chez le sujet sain imposent 3 mesures avant de conclure à l'absence de transport mucociliaire (5). Un ralentissement du transport nasal n'est pas pathognomonique d'une anomalie bronchique identique (6,7) mais conduit à une étude de l'activité ciliaire en cas de suspicion de dyskinésie ciliaire primitive. Il s'agit donc d'un test simple de dépistage d'un dysfonctionnement du transport mucociliaire.

2- au niveau des voies aériennes inférieures : dépôt de marqueurs radio-opaques ou radio-actifs

La technique de cinébronchoscopie utilisait des disques de téflon insufflés sur la muqueuse trachéale à travers le fibroscope sous anesthésie générale.

La technique a été améliorée en utilisant des marqueurs déposés par inhalation, évitant la fibroscopie et l'anesthésie qui modifient la clairance mucociliaire.

- Téflon radio-opaque : des disques de téflon radio-opaques sont déposés dans la trachée et leur progression suivie sous un amplificateur de brillance (8).

- Radio-isotope : des microsphères d'albumine marquées au technétium 99m, déposées par inhalation d'un aérosol sur la muqueuse trachéale sont suivies par une caméra (9,10). L'analyse de pics de radioactivité permet le calcul de la vitesse de transport mucociliaire, de l'ordre de 5 mm/min. Cette méthode non invasive évite la stimulation de l'activité mucociliaire induite par la fibroscopie avec laquelle la vitesse de transport mucociliaire est de l'ordre de 15 à 20 mm/min.

B- Mesure de la clairance mucociliaire

Elle se fait par mesure de la décroissance de la radioactivité avec des détecteurs externes, après inhalation et dépôt d'un aérosol radioactif dans l'arbre trachéo-bronchique (11). La courbe de clairance pulmonaire totale met en évidence deux phases : une phase dite rapide (<24h) qui correspond à la clairance par le système mucociliaire des particules déposées sur l'épithélium bronchique et une phase plus lente (demi-vie de 60 à 100j) qui représente la clairance alvéolaire.

Les résultats dépendent de la vitesse de transport mucociliaire et du site de dépôt de l'aérosol (12). La clairance est plus rapide quand le dépôt est proximal ou central (transport plus rapide et distance plus courte). La qualité de la mesure dépend donc de la précision du siège du dépôt de l'aérosol. Le degré de pénétration de l'aérosol est influencé par les caractéristiques physiques de l'aérosol (taille des particules, composition), celles de l'aéroliseur et également l'état du patient (obstruction bronchique, sécrétions bronchiques). Le degré de pénétration de l'aérosol est donc vérifié avant toute mesure de la clairance mucociliaire. Le choix du site de l'aérosol dépend des auteurs. Un site proximal réduit l'influence de l'obstruction bronchique, la durée de l'examen et le risque de toux.

Un dépôt distal, périphérique pour étudier la clairance mucociliaire de l'ensemble des voies aériennes est associée à une toux plus fréquente car l'examen dure plusieurs heures, réduisant la radioactivité et augmentant la clairance mucociliaire (11).

La mesure de la clairance mucociliaire est une méthode fiable de mesure du transport du mucus sur une courte période de temps. Cette exploration sophistiquée est réservée à des centres spécialisés.

3- Méthodes d'analyse *in vitro* et *ex vivo*

Elles mesurent les facteurs responsables des modifications de l'épuration de mucus. Nous ne ferons que citer l'étude de l'activité ciliaire parfois utile pour préciser la cause d'un encombrement bronchique, envisagée d'un point de vue fonctionnel et morphologique avec l'étude en microscopie optique de cellules ciliées et parfois ultrastructurale de cils obtenus par brossage ou biopsie nasale ou bronchique. Nous envisagerons les mesures de la capacité de transport et de la rhéologie du mucus (4).

L'aptitude du mucus à être transporté par le système ciliaire peut être mesurée sur la muqueuse du palais de grenouille dont l'épithélium offre de grandes similitudes avec l'épithélium respiratoire humain. Après excision, le palais de grenouille est placé dans une enceinte thermostatée. Au bout de 24 h, le mucus de grenouille est éliminé mais l'activité ciliaire est conservée. Une goutte de mucus du patient est déposée sur cet épithélium. Sa vitesse de déplacement est mesurée et comparée à celle du mucus témoin de la grenouille. La mise en évidence d'une diminution de la vitesse de transport mucociliaire conduit à préciser les anomalies rhéologiques en cause. Cette technique est réservée aux laboratoires de recherche.

L'étude de la rhéologie porte sur la viscoélasticité et la filance. La viscoélasticité, mesurée par un viscoélastomètre, varie de 5 à 20. Pas pour une vitesse de transport optimale. La filance, étudiée avec un filancemètre est la longueur maximale d'étirement d'un volume calibré (10 µl) de mucus, normalement supérieure ou égale à 30 mm. La filance reflète les forces de cohésion internes du mucus et est corrélée à la clairance mucociliaire (13). La principale difficulté rencontrée lors de ces travaux est celle du recueil du mucus. Les résultats sont ininterprétables en cas de contamination par

la salive, dont la viscosité est 100 fois plus faible en moyenne que celle du mucus bronchique. De plus, l'expectoration relève toujours d'un état pathologique et les valeurs obtenues ne peuvent pas être comparées à des valeurs contrôles normales.

Les analyses rhéologiques du mucus n'apportent pas d'élément diagnostique. Elles permettent de caractériser le type d'anomalie du mucus et le mode d'action de certains médicaments (1) ou de techniques de kinésithérapie (14).

Conclusion

L'absence de méthode de mesure instrumentale directe de l'encombrement bronchique a conduit à l'utilisation de méthodes indirectes. L'efficacité des différents traitements pharmacologiques et des techniques de kinésithérapie respiratoire est évaluée par des mesures du volume expectoré, de la fonction respiratoire, de l'hématose, et du transport mucociliaire. Les méthodes d'évaluation de l'épuration du mucus des voies aériennes sont multiples et vont des méthodes les plus simples (volume des sécrétions) mais d'intérêt minime d'un point de vue physiopathologique aux techniques complexes (clairance mucociliaire). Ces dernières, reproductibles et précises pour les études à court terme, sont réservées à des unités de recherche pour des travaux cliniques ou pharmacologiques.

Références bibliographiques

- 1- Polu JM, Chabot F, Wallaert B. Mucomodificateurs bronchiques, antioxydants et antiproteases. *Rev Mal Respir* 1993 ; 10 : 87-100.
- 2- Polu JM, Chabot F. Epuration mucociliaire. Physiologie et physiopathologie. *Cah Kinésithér* 1992 ; 158 : 10-16.
- 3- Van der Schans CP, Postma DS, Koëter GH, Rubin BK. Physiotherapy and bronchial mucus transport. *Eur Respir J* 1999 ; 13 : 1477-1486.

- 4- Lauque D, Puchelle E. Transport mucociliaire : physiologie, méthodes d'exploration, aspects cliniques. In Aubier M, Fournier M, Pariente R : *Pneumologie*, Flammarion, Paris, 1997 : pp3-10.
- 5- Puchelle E, Aug F, Bertrand A. Comparison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in man. *Acta Otolaryngol* 1981 ; 91 : 297-303.
- 6- Puchelle E, Aug F, Pham QT, Bertrand A. Comparison of nasal and bronchial mucociliary clearance in young nonsmokers. *Clin Sci* 1982 ; 62-13-16.
- 7- Verra F, Fleury-Feith J, Boucherat M et al. Do nasal ciliary changes reflect bronchial changes ? *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147 : 908-913.
- 8- Friedman M, Stott FD, Poole D et al. A new roentgenographic method for estimating mucous velocity in airways. *Am Rev Respir Dis* 1977 ; 115 : 65-72.
- 9- Yeates DB, Aspin N, Levison H et al. Mucociliary transport rates in man. *J Appl Physiol* 1975 ; 39 : 487-495.
- 10- Zwas ST, Katz I, Belfer B et al. Scintigraphic monitoring of mucociliary tracheo-bronchial clearance of technecium-99m macroaggregated albumin aerosol. *J Nucl Med* 1987 ; 38 : 161-167.
- 11- Pavia D. Lung mucociliary clearance. In : Clarke SW, Pavia D. *Aerosols and the lung : clinical and experimental aspects*, London, Butterworths, 1984 : pp 127-155.
- 12- Agnew J, Batteman JR, Wattis M et al. The importance of aerosol penetration for lung mucociliary clearance studies. *Chest* 1981 ; 80 : S843-S846.
- 13- Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decramer M. Regulation of mucociliary clearance in health and disease. *Eur Respir J* 1999 ; 13 : 1177-1188.
- 14- App EM, Kieselmann R, Reinhardt D et al. Sputum rheology changes in cystic fibrosis lung disease following two different types of physiotherapy : flutter vs autogenic drainage. *Chest* 1998 ; 114 : 171-177.