

La Presse Thermale et Climatique

AÉROSOLTHÉRAPIE

Organe officiel
de la Société
Française d'Hydrologie
et de Climatologie Médicales

LA FORME ET LA BEAUTÉ AU NATUREL



RÉSISTIVITÉ (ohms x cm x 20 °C) : 43500 - RÉSIDU SEC : 18,10 MG/L à 180°
OXYDORÉDUCTION : rH2 : 26,3 - pH : 6,12 - DEGRÉ HYDROTIMÉTRIQUE 0°,25

La source des MONT ROUCOUS captée dans les forêts domaniales de Lacaune (TARN), site inculte depuis plus d'un demi-siècle
bénéficie d'une pureté exemplaire.

Faiblement minéralisée, peu sodée, peu calcaire, elle symbolise la boisson quotidienne idéale à tous les âges.

Également conditionnée dans un boîtier à double compartiment sous l'appellation MONT ROUCOUS ROSÉE DE LA REINE,
elle est idéale pour :

HYDRATER, ASSOUPLIR, EMBELLIR, TONIFIER LE VISAGE, NETTOYER, DÉCONGESTIONNER LES YEUX,
LA TOILETTE DU NOURRISSON ET DU SEIN DE LA JEUNE MAMAN.

Vendu en pharmacie sous le CODE CIP 655 132 7 et en magasins de produits naturels.

SOURCE DU MONT ROUCOUS, 81230 LACAUNE - TÉL. : 63 37 02 09

MINITEL
3615 MONT ROUCOUS

La Presse Thermale et Climatique

ORGANE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HYDROLOGIE
ET DE CLIMATOLOGIE MÉDICALES

Ancienne GAZETTE DES EAUX

Fondateur : Victor GARDETTE †

COMITÉ DE PATRONAGE

Professeur F. BESANÇON. – P. BAILLET †. – Professeur M. BOULANGÉ. – Doyen G. CABANEL – J. CHAREIRE. – Professeur CORNET. – Professeur Agrégé V. COTLENKO. – H. DANY. – A. DEBIDOUR. – Professeur C. DELBOY. – Professeur Y. DENARD. – Professeur P. DESGREZ. – Professeur J.J. DUBARRY. – Professeur P. DUCHÈNE-MARULLAZ. – Professeur M. FONTAN †. – Professeur L. JUSTIN-BESANÇON †, Membre de l'Académie de Médecine. – Professeur Cl. LAROCHE. – P. MOLINERY. – Professeur J. PACCALIN. – J. PASSA. – P.M. de TRAVERSE.

COMITÉ DE RÉDACTION

Rédacteur en chef honoraire : Jean COTTET, membre de l'Académie de Médecine.

Rédacteur en chef : J. FRANÇON. Secrétaire de Rédaction : R. JEAN.

Allergologie : P. FLEURY. – Biologie : P. NEPVEUX, F. LARRIEU. – Cardiologie et Artériologie : C. AMBROSI, J. BERTHIER. – Dermatologie : P. GUICHARD DES AGES, P.L. DELAIRE. – Etudes hydrologiques et thermales : B. NINARD, R. LAUGIER. – Gynécologie : G. BARGEAUX, Ch. ALTHOFFER-STARCK. – Hépatologie et Gastroentérologie : G. GIRAUT, J. de la TOUR, Cl. LOISY. – Néphrologie et Urologie : J.M. BENOIT, J. THOMAS. – Neurologie : H. FOUNAU. – Nutrition : A. ALLAND. – Pathologie ostéo-articulaire : F. FORESTIER, J. FRANÇON, A. LARY, R. LOUIS. – Pédiatrie : J.L. FAUQUERT, R. JEAN. – Phlébologie : R. CAPODUR, R. CHAMBON, C. LARY-JULLIEN. – Psychiatrie : J.C. DUBOIS, L. VIDART. – Voies respiratoires : C. BOUSSAGOL, R. FLURIN, J.M. DARROUZET. – Stomatologie : Ph. VERGNES. – Thermalisme social : G. FOUCHE.

COMITÉ MÉDICAL DES STATIONS THERMALES

Docteurs A. DELABROISE, G. EBRARD, C.Y. GERBAULET, J. LACARIN.

Les opinions exprimées dans les articles ou reproduites dans les analyses n'engagent que les auteurs.



Éditeur : EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANÇAISE

15, rue Saint-Benoît – 75278 PARIS CEDEX 06

Tél. (1) 45.48.42.60 – C.C.P. 370-70 Paris

TARIFS DE L'ABONNEMENT

4 numéros par an

FRANCE : 260 F ; Etudiants, CES : 135 F

ETRANGER : 330 F ; Etudiants, CES : 200 F

Prix du numéro : 82 F

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

la Presse Thermale et Climatique publie des articles originaux concernant le thermalisme et le climatisme, et des travaux présentés devant la Société Française d'Hydrologie et de Climatologie médicales et éventuellement devant une autre société d'Hydrologie, soit sous forme de résumés soit sous forme intégrale. La Presse Thermale et Climatique présente également des informations générales concernant le climatisme et le thermalisme ainsi que des informations sur la vie des stations.

CONDITIONS DE PUBLICATION

Les articles originaux, ainsi que le texte intégral des communications à une Société d'Hydrologie ne peuvent être publiés qu'après avis d'un Comité de Lecture.

La longueur du manuscrit, non comprises les références bibliographiques et l'iconographie, ne peut dépasser 8 pages dactylographiées (double interligne). Les textes doivent être rédigés en français, sauf exception motivée par l'importance scientifique du texte auquel un résumé en français devra être alors obligatoirement associé. Seul le Comité de Rédaction peut décider de l'opportunité de cette publication.

Les manuscrits en *triple exemplaire* (y compris les figures et les tableaux) doivent être adressés au secrétariat de rédaction de la Presse Thermale et Climatique. Les articles ne doivent pas être soumis simultanément à une autre revue, ni avoir fait l'objet d'une publication antérieure.

PRÉSENTATION DES TEXTES

Manuscrit

– *Trois exemplaires* complets du manuscrit dactylographié en double interligne avec une marge de 5 cm à gauche et une numérotation des pages doivent être fournis.

– *Le titre* précis doit être indiqué sur une page à part qui doit comporter également les noms des auteurs et les initiales de leurs prénoms. Sur la page de titre figurera le nom de la Station ou du Centre de Recherche, le nom et l'adresse complète de la personne qui est responsable de l'article, et les mots clés en français et en anglais choisis si possible dans l'*Index Medicus*.

Références

Elles doivent être classées par ordre alphabétique, numérotées et tapées en double interligne sur une page séparée ; il ne sera fait mention que des références qui sont appelées dans le texte ou dans les tableaux et figures, avec le même numéro que dans la page de références.

Pour les articles, on procédera de la façon suivante :

- nom des auteurs suivi de l'initiale du ou des prénoms (s'il y a plus de trois auteurs, on peut remplacer les noms par : et coll.) ;
- titre du travail dans la langue originale ;
- nom de la revue si possible en utilisant les abréviations de l'*Index Medicus* ;
- année, tome (ou vol.), pages (première et dernière).

Exemple :

Grandpierre R. – A propos de l'action biologique de la radioactivité hydro-minérale. *Presse therm. clim.*, 1979, 116, 52-55.

Pour les ouvrages :

- nom des auteurs suivi de l'initiale du ou des prénoms ;
- titre de l'ouvrage dans la langue originale avec mention éventuellement du numéro de l'édition ;
- ville d'édition, nom de l'éditeur, année de parution.

Exemple :

Escourou G. – *Climat et environnement*. Paris, Masson, 1989.

Pour un chapitre dans un ouvrage :

- nom des auteurs suivi de l'initiale du ou des prénoms ;
- titre de l'article dans la langue originale. Ajouter *In* : nom de l'auteur, initiale du ou des prénoms, titre du livre, pages de l'article ;
- ville d'édition, nom de l'éditeur, année de parution.

Exemple :

Merlen J.F. – Les acrosyndromes. *In* : Caillé J.P., *Phlébologie en pratique quotidienne*, pp. 505-542. Paris, Expansion Scientifique Française, 1982.

Abréviations

Pour les unités de mesure et de chimie, elles doivent être conformes aux

normes internationales ; pour les mots, l'abréviation doit être indiquée à leur premier emploi, entre parenthèses. S'il y a trop d'abréviations, elles doivent être fournies sur une page séparée.

Figures et tableaux

Les illustrations doivent être limitées à ce qui est nécessaire pour la compréhension du texte.

Les illustrations doivent être appelées dans le texte par leur numéro (en chiffre arabe pour les figures, en chiffre romain pour les tableaux).

Chaque tableau ou figure constitue une unité qui doit être compréhensible en soi, sans référence au texte.

Chaque figure doit être numérotée au dos ; le haut et le bas, ainsi que le titre abrégé et les limites à reproduire doivent y être indiqués au crayon doux, ou mieux sur une étiquette au dos.

Les figures doivent être tirées sur papier glacé, bien contrastées. Nous acceptons des dessins même imparfaits, ils seront redessinés et vous seront soumis avant clichage ; nous n'acceptons pas les diapositives sauf pour les coupes histologiques.

Si une figure est empruntée à un autre auteur ou à une autre publication, l'autorisation de reproduction doit être obtenue auprès de l'éditeur et de l'auteur.

Les légendes des figures doivent être dactylographiées dans l'ordre sur feuille séparée.

Chaque tableau doit être dactylographié en double interligne sur une feuille à part (un tableau par feuille). Le numéro du tableau et de la légende seront dactylographiés au-dessus du tableau.

Les abréviations utilisées dans les tableaux, les figures ou leurs légendes doivent être définies à chaque tableau ou figure.

Résumés

Les résumés, qu'ils accompagnent un article original ou qu'ils soient fournis seuls (cas des communications à la Société d'Hydrologie qui n'ont pas été soumises au comité de lecture) doivent être fournis en *triple exemplaire*. Ils doivent comporter un maximum de 250 mots sans abréviation ni référence. Les auteurs doivent fournir si possible un résumé en anglais représentant une traduction du résumé français.

La Presse Thermale et Climatique

SOMMAIRE

AÉROSOLTHÉRAPIE

De Rochester à Davos, par P. Drutel, R. Jean	157
Les aérosols médicamenteux, par J.M. Aiache	159
Aspects physico-chimiques et chimiques des aérosols thermaux préparés par aérosolisation pneumatique, par F. Clanet	189
Etude des modifications physico-chimiques subies par l'eau thermale lors de sa pulvérisation, par C. Van den Berghe, J.C. Guichard, P. Drutel	198
Etude du métabolisme d'un élément tracé d'une eau thermominérale après aérosolthérapie, par D. Pépin, J.L. Fauquert, F. Verdier, N. Deschamps, J.L. Irigaray	204
Etude de la qualité biologique des aérosols thermaux, par D. Pépin, J. Alame, M. Cambon, O. Doens-Juteau	210
Effets d'un aérosol sonique d'eau thermale dans le traitement des voies aériennes supérieures chez l'enfant, par M. Fourot-Bauzon, Ph. Perrin, M. Bedu	215
Utilisation pratique des aérosols en thérapeutique thermale, par J.L. Fauquert	220
Impact cellulaire d'une eau thermale naturelle utilisée sous forme d'aérosol, par F. Erb, A. Brice, C. Voisin, C. Aerts, A.E. Peel, P. Colein	223

La Presse Thermale et Climatique

1991, 128, n° 4, 157-228

CONTENTS

AEROSOL THERAPY

Introduction, by P. Drutel, R. Jean	157
Medicated aerosols, by J.M. Aiache	159
Physical chemical and chemical aspects of thermal aerosols prepared by pneumatic aerosolisation, by F. Clanet	189
Study of physical-chemical changes undergone by thermal water during spraying, by C. Van Den Berghe, J.C. Guichard, P. Drutel	198
Study of the metabolism of a trace element present in a thermomineral water after aerosol therapy, by D. Pépin, J.L. Fauquert, F. Verdier, N. Deschamps, J.L. Irigaray	204
Study of the biological quality of thermal aerosols, by D. Pépin, J. Alame, M. Cambon, O. Doens-Juteau	210
Effects of a sonic aerosol of thermal water in the treatment of upper respiratory tract infections in the child, by M. Fourot-Bauzon, Ph. Perrin, M. Bedu	215
Practical use of aerosols in thermal treatment, by J.L Fauquert	220
Cellular impact of a natural thermal water used in aerosol form, by F. Erb, A. Brice, C. Voisin, C. Aerts, A.E. Peel, P. Colein	223

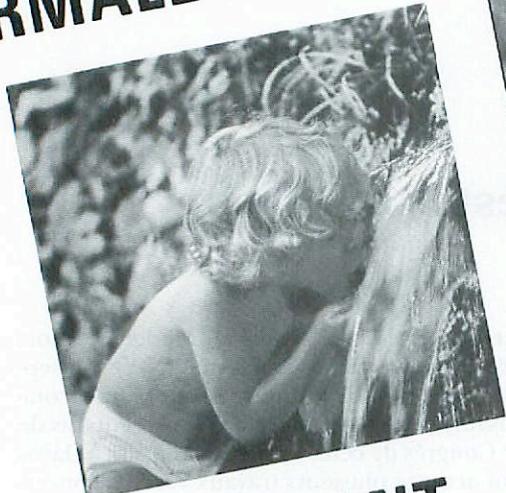
De Rochester à Davos

Le VII^e Congrès de la Société internationale des aérosols en Médecine, alors présidée par Monsieur le Professeur Aiache, se tint à Rochester (N Y), en septembre 1988. Il comporta une session spéciale sur le thermalisme. Onze communications y ont été présentées, sous forme de posters par des représentants de stations thermales françaises. Le VIII^e Congrès de cette Société se réunira à Davos prochainement. Les organisateurs ont accepté plusieurs travaux récents concernant les recherches crénothérapeutiques. Les techniques d'inhalothérapie d'eau thermale intéressent donc présentement les spécialistes internationaux des aérosols. C'est la raison pour laquelle ce numéro entier de la Presse thermale et climatique est consacré aux pratiques d'aérosolthérapie utilisées dans les stations orientées vers le traitement des affections des voies respiratoires. L'importante monographie sur les aérosols médicamenteux de Monsieur le Professeur Aiache apporte les données physiques et physiologiques fondamentales dont la connaissance est indispensable pour maîtriser l'administration des aérosols. A cette monographie sont joints des travaux qui ont pour but d'exposer certains des problèmes de pharmacologie clinique, de pharmacocinétique, de physicochimie et de la qualité biologique des eaux qui se posent aux responsables thermaux pratiquant l'aérosolthérapie dans leur station.

P. DRUTEL, R. JEAN

LES CURES THERMALES CHEZ L'ENFANT

MIEUX CONNAÎTRE LES CURES THERMALES



CHEZ L'ENFANT



Expansion Scientifique Française

Le CETTE est devenu l'organisme de référence pour parler de thermalisme pédiatrique à l'échelon national. Ce livre, réalisé par des praticiens thermaux et des spécialistes, se veut à la fois :

- un guide de prescription à l'usage des médecins,
- une réponse aux questions essentielles que se posent les familles sur les modalités pratiques et le déroulement d'une cure thermale avec l'enfant.



"Le Centre d'Étude sur la Thérapeutique, le Thermalisme et l'Enfant réunit les efforts de très importantes stations thermales françaises hautement spécialisées dans l'accueil des jeunes patients.

Les installations thérapeutiques de ces centres thermaux et la formation des praticiens qui exercent permettent de faire face de la façon la plus appropriée aux problèmes posés par l'âge de ces jeunes malades. Des efforts ont été également réalisés par ces villes thermales afin qu'environnement et animation puissent répondre aux aspirations socio-éducatives d'une double population pédiatrique, certains enfants étant hébergés en maisons spécialisées et d'autres accompagnés par leur famille".

1 volume broché 13,5 x 20,
128 pages

Prix Public TTC : **80 F**
(**89 F** Franco domicile)

PREMIÈRE PARTIE

EAUX MINÉRALES ET ORIENTATIONS THÉRAPEUTIQUES

- 1) LES EAUX MINÉRALES EN CRÉNOTHÉRAPIE
PÉDIATRIQUE
- 2) INDICATIONS GÉNÉRALES ET CONTRE-
INDICATIONS DES CURES THERMALES EN
PÉDIATRIE
- 3) LES ORIENTATIONS THÉRAPEUTIQUES EN
PÉDIATRIE
ORIENTATIONS PRINCIPALES
ORIENTATIONS PARTICULIÈRES

DEUXIÈME PARTIE

LA CURE THERMALE

- 1) ORGANISATION GÉNÉRALE DE LA CURE
- 2) MODALITÉS PRATIQUES
- 3) PRÉPARATION PSYCHOLOGIQUE DE
L'ENFANT À LA CURE THERMALE
- 4) LES TECHNIQUES THERMALES DANS LES
PRINCIPALES INDICATIONS
- 5) CONDUITE DE LA CURE THERMALE
- 6) RÉSULTATS DES CURES

TROISIÈME PARTIE

LE SÉJOUR THERMAL DE L'ENFANT

- 1) ENVIRONNEMENT
- 2) HÉBERGEMENT
- 3) SCOLARITÉ ET CURE THERMALE
- 4) SPORTS ET CURE THERMALE
- 5) ÉDUCATION SANITAIRE
- 6) ACTIVITÉS EN SÉJOUR THERMAL

QUATRIÈME PARTIE

LE CENTRE D'ÉTUDE SUR LA THÉRAPEUTIQUE, LE THERMALISME ET L'ENFANT

- Le CETTE
- LES STATIONS THERMALES DU CETTE
- INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES
DES STATIONS DU CETTE
- FICHES SIGNALÉTIQUES DES STATIONS
- BIBLIOGRAPHIE
- ADRESSES UTILES

En vente chez votre libraire spécialisé habituel, ou par correspondance, à **L'Expansion Scientifique Française**

BULLETIN DE COMMANDE

Nom _____

Adresse _____

à retourner à : **L'Expansion Scientifique Française**

Service Diffusion
15, rue Saint-Benoît
75278 Paris Cedex 06

Les aérosols médicamenteux

J.M. AIACHE

(Clermont-Ferrand)

RÉSUMÉ

Après avoir indiqué la définition des inhalations et de leurs composants essentiels, les aérosols, l'auteur passe en revue les différentes caractéristiques de ces particules (classification, formes et dimensions) ainsi que leurs propriétés physiques (sédimentation, distance d'arrêt, diffusion, thermophorèse, coagulation, effet de la lumière, évaporation et condensation). Le devenir des particules d'aérosols dans le tractus respiratoire est ensuite examiné : après un bref rappel physiologique, les différentes étapes comme le transit dans les voies respiratoires supérieures, le dépôt, la rétention, la clairance et l'absorption des principes actifs contenus sont détaillées avec l'étude des facteurs susceptibles de modifier toutes ces phases.

Mots clés : Inhalations - Aérosols - Propriétés physiques des aérosols - Devenir - Tractus respiratoire - Transit - Dépôt - Rétention - Clairance - Absorption - Affections pulmonaires.

Sous le nom « d'aérosols médicamenteux », on désigne actuellement, « les préparations pour inhalation » destinées à administrer des médicaments au niveau du tractus respiratoire inférieur pour une action locale ou systémique. L'inhalothérapie semble donc, aux yeux des malades, la méthode idéale pour traiter les affections du tractus respiratoire puisqu'elle leur apporte la sensation d'amener directement les particules chargées de médicament actif jusqu'à l'organe malade, ce qui leur procure un bénéfice optimum, en principe sans effet secondaire notable.

En thérapeutique, l'utilisation des inhalations est connue depuis des siècles. Par exemple, Galien recommandait à ses malades d'aller inhale les vapeurs sulfureuses qui s'échappaient du Vésuve afin de soigner leur bronchite chronique. Plus tard, la fumée de cigarettes de tabac puis, de Datura, a été utilisée pour tra-

Tirés à part : J.M. Aiache, Laboratoire de Biopharmacie, Faculté de Pharmacie, 28, place Henri-Dunant, B.P. 38, 63001 CLERMONT-FERRAND CEDEX.

Reçu le 26 juin 1991.

SUMMARY

Medicated aerosols. - After giving a definition of inhalations and their essential components, aerosols, the author reviews the different characteristics of these particles (classification, forms and dimensions), as well as their physical properties (sedimentation, stopping distance, diffusion, thermophoresis, coagulation, effect of light, evaporation and condensation). The fate of these aerosol particles in the respiratory tract is then assessed. Following a brief physiological review, the various stages such as transit in the upper respiratory tract, deposition, retention, clearance and the absorption of active ingredients present are detailed with study of those factors capable of modifying all these phases.

Key words : Inhalations - Aerosols - Physical properties of aerosols - Fate - Respiratory tract - Transit - Deposition - Retention - Clearance - Absorption - Pulmonary disorders.

ter les crises d'asthme [3]. Cependant, ce n'est qu'au cours de ces dernières années que se sont développées les recherches sur ces formes galéniques particulières, quand ont été proposées, au corps médical et aux malades, des substances nouvelles très actives, capables d'agir soit localement après atteinte de l'organe cible (le poumon), soit de façon systémique après absorption à partir du tractus supérieur (sphère ORL) ou inférieur (bronchioles, alvéoles).

Cependant, les choses ne sont pas aussi simples. En effet, par exemple, les broncho-dilatateurs (comme les β -agonistes) provoquent, après administration par inhalations, des effets secondaires notables (palpitations, tachycardie, nervosité) ; les antimicrobiens, les mucolytiques sont quelquefois inefficaces lorsqu'ils sont appliqués par cette voie. Tous ces problèmes résultent en partie, du niveau de dépôt des particules des aérosols dans le tractus respiratoire [17].

L'efficacité des inhalations dépend essentiellement de nombreux facteurs relatifs aux particules d'aérosols, composants de la préparation destinée au malade :

– la particule d'aérosol doit être capable d'atteindre le niveau désiré dans le tractus respiratoire,

– les concentrations thérapeutiques de principe actif doivent être délivrées dans un nombre relativement réduit d'inspirations pour être d'une utilisation pratique pour le malade,

– les particules d'aérosols, une fois déposées dans les voies pulmonaires, doivent libérer leur principe actif suffisamment rapidement avant que celles-ci soient éliminées par les mécanismes de clairance [17].

L'objectif de cette revue est donc de faire le point sur les problèmes posés par la préparation et l'utilisation des inhalations en médecine.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES DES AÉROSOLS

Définition

Le mot « aérosol » a fait son apparition à la fin de la deuxième guerre mondiale. L'ISO le définit comme « la suspension, dans un milieu gazeux, de particules solides ou liquides, ou les deux, présentant une vitesse de chute négligeable »¹ (le milieu gazeux est pratiquement toujours de l'air).

En réalité, l'état « d'aérosol » est un état intermédiaire entre l'état particulaire grossièrement dispersé, pour lequel sont valables les notions classiques de densité, d'état de surface, de polarisation électrique, de tension de vapeur et l'état moléculaire, qui, lui, obéit à la théorie cinétique des gaz et aux lois de la Mécanique statistique [45].

En pharmacie, on classe les aérosols parmi les dispersions avec comme caractère essentiel, la stabilité.

Classification des aérosols

Les particules d'aérosols ont des dimensions comprises entre 0,001 µm et 100 µm [4]. Une telle étendue entraîne non seulement des variations considérables de leurs propriétés physiques mais aussi des changements très importants des lois auxquelles ils obéissent.

Les particules possédant les plus faibles dimensions sont proches de la taille moléculaire et ne peuvent être incluses dans les aérosols. Celles qui possèdent un diamètre voisin de 100 microns, présentent une vitesse de sédimentation dans l'air trop rapide pour que la suspension soit considérée comme stable.

Le comportement dynamique des particules d'aérosols est gouverné par l'interaction des particules avec

les molécules de l'air qui les entourent. Généralement, on décrit ce comportement par trois processus : l'impaction par inertie, la sédimentation et la diffusion, les deux premiers étant fonction des interactions macroscopiques entre les particules et l'air, et le dernier, des interactions microscopiques avec les molécules de l'air.

Formes et dimensions des aérosols

Les particules d'aérosols peuvent présenter une grande variété de formes et de tailles. Ainsi, elles peuvent être parfaitement sphériques (gouttelettes de liquide), fibreuses (fibres d'amiante) ou constituées d'agrégrats de petites particules avec une forme très irrégulière. En raison de cette diversité de formes, il est quelquefois difficile de décrire une particule d'aérosol par un simple chiffre comme un diamètre. Une des manières de préciser la taille d'une particule d'aérosol est d'indiquer sa vitesse de sédimentation dans l'air immobile : il s'agit du diamètre aérodynamique équivalent. Le D_{AE} est le diamètre « r » d'une sphère parfaite, de densité 1 (masse spécifique 1 000 kg/m³) qui a la même vitesse de sédimentation dans l'air immobile que la particule considérée.

En réalité, les aérosols ne sont pas tous composés de particules possédant la même taille (aérosols monodispersés), mais plutôt de particules présentant une grande distribution de taille (aérosols polydispersés). Ainsi, pour décrire de manière adéquate un aérosol, on utilise deux valeurs : l'une pour la taille des particules, l'autre pour la forme de la distribution particulaire [17]. Par exemple, si des particules sphériques collectées sur un filtre, sont examinées au microscope avec un dispositif optique permettant la mesure du diamètre, on peut obtenir une distribution granulométrique en comptant le nombre de particules qui possèdent un diamètre se trouvant dans un intervalle déterminé. Pour la plupart des aérosols dont la distribution de tailles est ainsi évaluée, on obtient une distribution asymétrique (fig. 1). Le modèle de distribution le plus adapté aux aérosols sphériques est la distribution log-normal. Si la taille des particules est ainsi distribuée (log-normal), il est possible d'obtenir une distribution symétrique en utilisant le log du diamètre des particules (fig. 2).

Pour un aérosol présentant une distribution log-normal, le diamètre géométrique moyen (GMD : *geometric mean diameter*) et la déviation géométrique standard (GSD : *geometric standard deviation*) sont les paramètres les plus fréquemment utilisés pour décrire leur distribution. Pour ce type d'aérosols (à distribution log-normal), on peut voir que le diamètre géométrique moyen est égal au diamètre moyen compté : le diamètre particulaire pour lequel 50 p. cent de toutes les particules ont un diamètre plus élevé [16] (fig. 1).

D'autres diamètres peuvent aussi être utilisés pour caractériser la distribution des particules d'aérosols. Par exemple, le diamètre particulaire au-dessus duquel

¹ Est considérée comme négligeable, la vitesse de sédimentation d'une particule d'un diamètre de 10 µm et d'une masse égale à 1 000 kg/m³ tombant sous l'effet de son poids dans un gaz immobile à 20°C et à une pression de 1 013 mbars dans l'air normal. Pour une accélération de la pesanteur de 9,81 m/s², cette vitesse est de 23 cm/s.

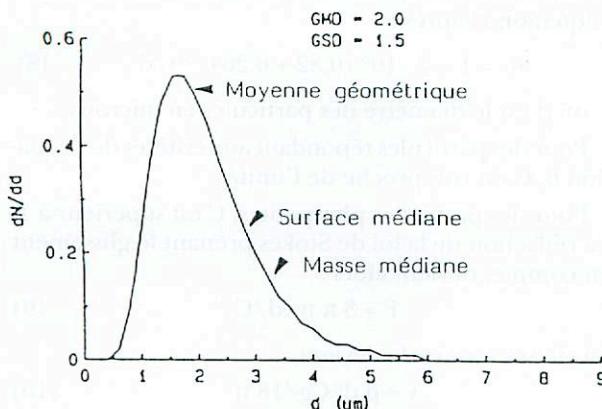


Fig. 1. – Exemple d'une distribution log-normal de taille de particules d'aérosols représentée linéairement par rapport à la taille des particules. L'axe vertical représente la fraction des particules par intervalle de diamètre considéré.

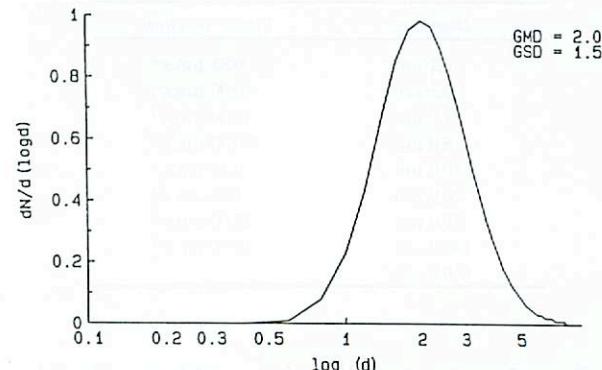


Fig. 2. – Distribution des particules en fonction du logarithme de la taille des particules. L'axe vertical représente la fraction de particules par unité de croissance du logarithme du diamètre des particules.

se trouvent 50 p. cent de la masse totale de l'aérosol, est souvent employé. Ce paramètre s'appelle le diamètre de masse médian (MMD : *mass median diameter*).

De façon identique, on peut employer le diamètre au-dessus duquel se trouvent 50 p. cent de la surface de l'aérosol. Il s'agit du diamètre de surface médian (AMD : *area median diameter*). Le paramètre retenu dépend de la propriété particulière des aérosols qui a le plus d'intérêt. Par exemple, en toxicologie, si la masse totale de particules contribue à l'effet toxique, le diamètre de masse médian décrira probablement le mieux l'aérosol. Cependant, si le composant toxique est placé à la surface de la particule, c'est le diamètre de surface médian qui sera préférable.

En clair, le diamètre de la masse médian et le diamètre de la surface médian sont numériquement différents bien qu'ils décrivent la même distribution (voir fig. 1).

Si un aérosol présente une distribution log-normal, les diamètres de masse médian et de surface médian peuvent être obtenus à partir du diamètre géométrique moyen (GMD) et de la déviation géométrique standard (GSD) [26] :

$$\log_{10}(\text{AMD}) = \log_{10}(\text{GMD}) + 4,6 (\log_{10} \text{GSD})^2 \quad (1)$$

et

$$\log_{10}(\text{MMD}) = \log_{10}(\text{GMD}) + 6,9 (\log_{10} \text{GSD})^2 \quad (2)$$

Propriétés physiques et dynamiques des aérosols

Comme cela a déjà été mentionné, les aérosols sont le plus souvent polydispersés. Les différentes tailles peuvent être plus grandes ou plus petites que le libre parcours moyen des molécules de l'air. Pour des particules plus grandes que ce libre parcours, le comportement d'un aérosol dans l'air est gouverné par les

forces de résistance exercées par l'air sur les particules. Les particules avec une vitesse initiale nulle dans de l'air immobile, se déposeront par gravité, atteignant une vitesse de sédimentation terminale. Les particules pénétrant dans l'air avec une vitesse initiale différente de zéro, seront décélérées par les forces de résistance de l'air environnant.

Les particules de diamètre inférieur au libre parcours moyen des molécules de l'air, sont constamment bombardées par ces dernières qui transfèrent suffisamment de vitesse pour affecter le mouvement de la particule. C'est ce que l'on appelle le mouvement « brownien » qui peut être décrit par une équation de diffusion.

Sédimentation

Sous l'action de la pesanteur, les particules d'aérosols ont tendance à retomber sur le sol. Pour une particule de 1 μm de diamètre, la grandeur de la force F qui s'exerce sur la particule est donnée par la loi de Stokes [30] :

$$F = 3 \pi \eta v.d, \quad (3)$$

η = la viscosité de l'air,

v = vitesse de chute de la particule (dans la direction de la chute),

d = diamètre de la particule.

Quand la force de gravité (en milligrammes, si M est la masse de la particule et g l'accélération de la pesanteur) et la force de résistance sont égales, la particule a atteint une vitesse de sédimentation terminale indiquée par la formule suivante :

$$v_t = \frac{\rho d^2}{18 \eta} \quad (4)$$

où ρ est la densité de la particule.

TABLEAU I. – Valeurs des vitesses de chute des aérosols en fonction de leur diamètre

Diamètre	Vitesse de chute
0,1 µm	0,85 µm.s ⁻¹
0,5 µm	10,00 µm.s ⁻¹
1,0 µm	35,00 µm.s ⁻¹
5,0 µm	750,00 µm.s ⁻¹
10,0 µm	0,30 cm.s ⁻¹
20,0 µm	1,20 cm.s ⁻¹
50,0 µm	25,00 cm.s ⁻¹
100,0 µm	46,00 cm.s ⁻¹
150,0 µm	

Cette dernière équation n'est valable que dans les conditions suivantes :

$$R_e = \text{nombre de Reynolds} = \frac{\rho dv}{\eta} < 0,1 \quad (5)$$

$$K_n = \text{nombre de Knudsen} = \frac{2\lambda}{d} < 0,01 \quad (6)$$

où λ est le libre parcours de la molécule.

Le tableau I présente les valeurs des vitesses de chute des aérosols en fonction de leur diamètre [45].

Si l'aérosol est « stable », la vitesse de chute est, comme cela a déjà été indiqué, négligeable.

De plus, il faut savoir qu'un aérosol composé de fines particules possède la propriété de ne pas mouiller une paroi placée sur un trajet ou de ne pas se dissoudre notamment dans un solvant même s'il est miscible à la solution dispensée.

Distance d'arrêt de la particule

En fonction de la formule 4, la distance X est nécessaire pour arrêter une particule avec une vitesse initiale V dans l'air immobile, est donnée par l'équation ci-après :

$$X = \frac{\rho d^2 V}{18 \eta} \quad (7)$$

Cette équation est aussi valable dans les conditions indiquées précédemment avec les équations 5 et 6.

Cependant, quand le diamètre d'une particule est petit (se rapprochant de la taille des molécules du libre parcours de l'air), la loi de Stokes, et par conséquent les équations 4 et 7, ne sont pas toujours valables car l'air ne peut pas continuer à être traité de la même manière. Ce problème a été résolu par l'application d'un facteur de correction à la loi de Stokes, connu sous le nom de « facteur de correction de glissement de Stokes-Cunningham » [16]. La correction est basée sur la correction conduite par Millikan et coll. Plusieurs présentations ont été développées pour ce

facteur de correction mais, le plus utilisé est donné par l'équation ci-après :

$$C = 1 + 2 \cdot 10^5 (0,82 + 0,264 e^{8.3d}) / d \quad (8)$$

où d est le diamètre des particules en microns.

Pour des particules répondant aux critères de l'équation 6, C est très proche de l'unité.

Pour des particules plus petites, C est supérieur à 1. La rédaction de la loi de Stokes prenant le glissement en compte, devient alors :

$$F = 3 \pi \eta v d / C \quad (9)$$

La vitesse terminale devient :

$$v = \rho d^2 C g / 18 \eta \quad (10)$$

et la vitesse d'arrêt :

$$X = \rho d^2 C v / 18 \eta \quad (11)$$

Il est intéressant de constater que l'équation 10 suggère une façon particulière d'exprimer le diamètre des particules sphériques qui est indépendante de leur densité conduisant à la description d'un comportement inertiel des particules sans tenir compte de leur densité.

Ainsi, une particule d'un diamètre d et de densité ρ avec un facteur de correction de glissement C, va se déposer avec une vitesse égale à celle d'une autre particule d'un diamètre aérodynamique équivalent d_{ae} , d'un facteur de correction de glissement C_0 , d'une densité ρ_0 égale à 1 g/cm³ selon la formule suivante :

$$d_{ae} = (\rho / \rho_0)^{1/2} \cdot (C / C_0)^{1/2} \cdot d \quad (12)$$

où d_{ae} est le diamètre aérodynamique équivalent.

Il s'agit d'une définition plus précise du diamètre équivalent par rapport à celle indiquée antérieurement. La valeur de $(C / C_0)^{1/2}$ est habituellement très proche de 1 de sorte que l'expression précédente peut être transformée :

$$d_{ae} = (\rho / \rho_0)^{1/2} d \quad (13)$$

La présentation du diamètre des particules sous forme diamètre équivalent, facilite la comparaison des comportements inertIELS de particules de différentes densités.

Diffusion

Quand la taille des particules est de l'ordre du libre parcours moyen des molécules de l'air, elles peuvent suivre un mouvement désordonné dû au bombardement et au transfert de l'énergie provenant des molécules de l'air. C'est le mouvement « brownien ». La théorie de la diffusion brownienne a été développée, il y a quelques années, par Einstein [12]. Comme ce mouvement est désordonné, les particules soumises à son influence vont tendre, comme les molécules de gaz, à diffuser des régions à grande concentration moléculaire vers celles à basse concentration.

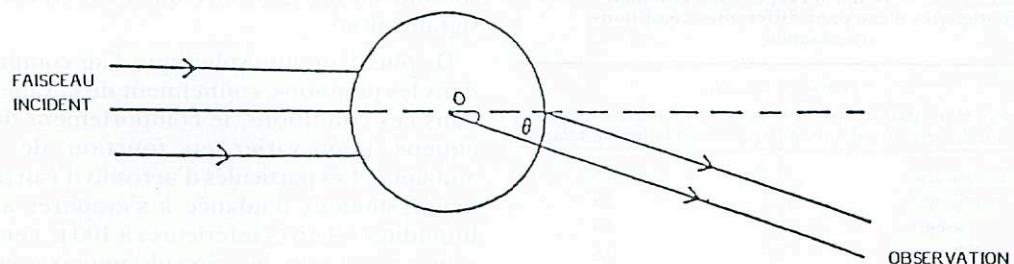


Fig. 3. – Observation de la lumière diffusée dans une direction o , par rapport à celle du faisceau incident.

Thermophorèse

Expérimentalement, on constate que les aérosols sont repoussés par les corps dont la température est élevée, ce qui se conçoit si l'on remarque que les molécules provenant de la zone chaude ont une énergie plus grande. Ce phénomène appelé « thermophorèse » observé pour la première fois par Tyndall, a été mis en application dans le précipitateur thermique : sous l'action du gradient élevé de température, les particules sont repoussées vers les plaques et s'y déposent.

Pour des particules d'un rayon voisin du micron, la force de thermophorèse est de l'ordre de quelque 10^8 dynes, les vitesses de thermophorèse étant de l'ordre de $0,3$ cm/s dans le cas de gouttes d'huile de silicone [45].

Coagulation

On dit qu'il y a coagulation des aérosols lorsqu'il se produit un processus d'adhésion ou de fusion des particules en contact : à partir de particules initialement sphériques, l'aérosol obtenu par coagulation de deux particules initialement séparées, est sphérique, leur rapprochement s'étant effectué uniquement sous l'influence du mouvement brownien.

Aérosols et lumière

L'extinction et la diffusion d'un faisceau de lumière traversant une atmosphère chargée de poussières, a permis de développer un certain nombre de méthodes permettant soit de mesurer la concentration particulaire de l'atmosphère considérée, soit de déterminer les dimensions des aérosols [45].

Cependant, ces phénomènes ne sont pas très faciles à étudier du fait que les dimensions des particules qui les provoquent sont de l'ordre de grandeur de la longueur d'ondes de la lumière visible $0,4$ à $0,8$ μm quand elles ne sont pas beaucoup plus petites.

Quand une lumière rencontre un aérosol, le rayon incident est partiellement réfléchi (totalement parfois)

par la surface de la sphère, le reste étant réfracté avec éventuellement plusieurs réflections internes au cours desquelles il sera partiellement absorbé dans le cas d'une particule absorbante. Enfin, il sort de la particule dans une direction qui dépend de l'angle d'incidence.

Comme la lumière est une onde et l'obstacle aérosol ayant des dimensions de l'ordre de sa longueur d'onde, un phénomène de diffraction va se produire et c'est ainsi qu'un aérosol peut, dans certains cas, renvoyer jusqu'à sept à huit fois le flux incident.

Pour des particules d'un rayon inférieur à $1 \mu\text{m}$, on peut considérer que les phénomènes résultent d'une interaction entre la radiation électromagnétique et les électrons du corps constituant les aérosols : la lumière incidente est alors diffusée dans toutes les directions. Deux phénomènes peuvent donc se produire : soit la lumière incidente est transmise avec une intensité diminuée et on parlera d'extinction, soit la lumière incidente est dispersée dans toutes les directions et on parlera de diffusion.

L'extinction de la lumière par les aérosols permettrait, si l'on disposait d'un appareillage convenable, de déduire la concentration en aérosols ainsi que leur distribution granulométrique.

Cela n'est pas simple et l'on préfère utiliser la diffusion de la lumière pour les aérosols. On observe la lumière diffusée dans une direction o par rapport à celle du faisceau incident (fig. 3).

Cette théorie est à la base de plusieurs appareillages permettant d'évaluer la mesure des aérosols.

Evaporation et condensation

Les inhalations divisées en aérosols classiquement utilisées en médecine peuvent se présenter sous plusieurs formes [24].

La particule est solide et inerte vis-à-vis du gaz porteur (grain de quartz ou poudre organique).

La particule est un liquide pur (volatile ou non).

TABLEAU II. – Temps d'évaporation complète de gouttelettes d'eau dans différentes conditions d'ambiance

Diamètre (μm)	Temps en secondes		
	Cas 20 °C et 100 % d'humidité relative	Cas 20 °C et 80 % d'humidité relative	Cas 20 °C et 50 % d'humidité relative
80	Evaporation	33,7	9,5
60	négligeable	19,2	5,4
40	4,496	8,7	2,4
20	562	2,4	0,6
10	70	0,6	0,2
2	0,6	Evaporation instantanée	

La particule contient un mélange de liquides ou une solution qui peut renfermer :

- soit un corps dissous pur hygroscopique et modifiant peu la tension de vapeur du solvant (exemple : solution de saccharose) ;
- soit des sels dont la concentration croît au fur et à mesure que le solvant s'évapore.

Ainsi, on peut dire que les aérosols thérapeutiques sont instables pour deux grandes raisons. Tout d'abord, ils contiennent des gouttelettes ou des particules qui sont trop grandes pour rester en suspension pendant un temps assez long. Ensuite, s'ils contiennent des substances volatiles ou hygroscopiques, on pourra observer des modifications de la taille des particules en fonction du temps, de la température, de la dilution de l'aérosol et du nombre de particules ou de gouttelettes (tableau II).

Il est donc important de connaître d'une part à quelle vitesse l'évaporation et la condensation peuvent altérer la distribution de la taille des particules d'un aérosol et d'autre part, quelle est l'incidence de ce changement de distribution particulaire [8].

L'énorme rapport surface/volume présenté par une inhalation (en général avec l'eau comme véhicule volatil), apporte une réponse à la première question : suffisamment rapide pour être gênante. En effet, si l'on calcule la durée de vie d'une gouttelette d'eau de 25 μm à 25°C et 80 p. cent d'humidité relative, on s'aperçoit qu'elle est approximativement de 0,6 seconde [7], alors qu'il faut habituellement plusieurs secondes pour inhaller un aérosol [6].

De plus, et si l'on prend l'exemple des préparations pharmaceutiques pressurisées, quelques-uns des solvants et des propulseurs utilisés dans ces préparations sont beaucoup plus volatils que l'eau. Ainsi, de façon empirique, on peut admettre l'hypothèse que les aérosols ajustent leur contribution de taille extrêmement rapidement.

Pour répondre à la seconde question, les gouttelettes pourront grossir ou perdre de l'eau jusqu'à ce que la pression de vapeur des solvants soit en équilibre avec l'environnement, lequel peut posséder une large distribution de températures mais contenir rarement des

solvants ou des gaz autre que l'air, en concentration significative.

De plus, l'air atmosphérique, l'air comprimé et l'air dans les poumons, contiennent de la vapeur d'eau et dans ces conditions, le comportement des aérosols aqueux peut varier en fonction de l'humidité ambiante. Les particules d'aérosols d'eau pure auront manifestement tendance à s'évaporer à toutes les humidités relatives inférieures à 100 p. cent. A température constante, les aérosols aqueux contenant des sels dissous, possèdent une humidité relative particulière avec laquelle ils existent en équilibre. A cette humidité, qui peut être grossièrement prédictée à partir de la loi de Raoult et d'un abaque psychrométrique [13], ils ne montrent aucune tendance ni à grossir ni à diminuer. Cependant, les systèmes qui sont isotoniques au sang sont très dilués et ont tendance à s'évaporer au fur et à mesure qu'ils passent dans l'air de dilution du nébuliseur utilisé par le patient. Le contraire se produit avec les solutions hypertoniques et les poudres sèches [6]. Celles-ci présentent souvent une croissance hygroscopique dans l'environnement humide du poumon [42]. L'humidité relative des poumons dépasse 99 p. cent à 37 °C [20]. Les principes actifs hydrosolubles, administrés sous forme solide ou en solutions hypertoniques, ont tendance à grossir rapidement au fur et à mesure qu'ils atteignent l'environnement humide du tractus respiratoire [42, 21]. La taille vers laquelle ils tendent durant l'inhalation est définie théoriquement par la taille des gouttelettes aqueuses qui contiendraient le principe actif à une concentration isotonique au sang. Ces concentrations sont souvent de l'ordre de 1 à 5 p. cent. Ainsi, un solide hygroscopique a tendance à grossir en prenant environ entre 20 et 100 fois sa masse en eau (l'emploi d'aérosols hypertoniques pour augmenter le dépôt dans les poumons a été évoqué récemment dans la littérature [44]. En raison du diamètre des gouttelettes qui est proportionnel à la racine cubique de son volume (en laissant de côté la densité), un grossissement de 20 fois en masse, correspondrait à un rapport de grossissement d'environ 20/3 ou 2,7 (diamètre à l'équilibre en fonction de l'humidité des poumons/diamètre de la particule sèche).

En pratique, durant l'inhalation, des rapports inférieurs à ceux prédis à l'équilibre sont observés en raison du processus qui est dynamique. Ceci montre l'importance aussi bien de la prise en compte des diverses humidités qui peuvent être rencontrées dans le système d'administration que des tendances hygroscopiques des substances administrées [8].

DEVENIR DES PARTICULES D'AÉROSOLS DANS LE TRACTUS RESPIRATOIRE [3]

L'anatomie et la physiologie du tractus respiratoire est bien connu et ne sera pas évoqué ici. De la littérature, il faut retenir :

- la structure asymétrique et dichotomique des conduits respiratoires,
- le rôle et l'importance des cils bronchiques et des sécrétions de mucus,
- la présence, au niveau des alvéoles pulmonaires, de surfactant qui abaisse la tension superficielle et facilite la pénétration du principe actif.

Structure du tractus respiratoire

Le tractus respiratoire humain est composé de trois unités distinctes :

- la partie supérieure qui s'étend des lèvres, des narines jusqu'au sommet de la trachée,
- les voies conductrices aériennes ou arbre trachéo-bronchique qui s'étendent du haut de la trachée jusqu'aux bronchioles terminales,
- la région pulmonaire ou alvéolaire qui s'étend des bronchioles respiratoires aux sacs alvéolaires.

La combinaison des voies de conduction respiratoire et de la région pulmonaire est aussi appelée « le tractus respiratoire inférieur ».

En termes plus simples, la partie respiratoire supérieure et les voies trachéo-bronchiques conduisent l'air inspiré selon un flux, vers les alvéoles où se produit l'échange gazeux par diffusion. Cependant, chaque région du tractus respiratoire possède des fonctions très spécialisées qui affectent le dépôt et le devenir des aérosols inhalés.

Tractus respiratoire supérieur

Le tractus respiratoire supérieur comprend le nez, la bouche, le nasopharynx, l'oropharynx et le larynx. Ces structures ont plusieurs fonctions telles que le conditionnement de l'air (augmentation de la température et de l'humidité relative de l'air inspiré), la défense contre les contaminants de l'air environnant, l'olfaction et la voix. Le tractus respiratoire supérieur a un volume d'environ 50 ml.

L'entrée du passage nasal a une section d'approximativement 500 mm^2 qui se rétrécit rapidement à environ 30 mm^2 de chaque côté de l'entrée dans les fosses nasales. Cette région du nez est un passage complexe dont la largeur varie de moins de 1 à 5 mm au maximum. Le passage nasal postérieur ouvre sur le nasopharynx qui est à ce point, une simple voie avec une section moyenne d'environ 700 mm^2 . La forme de ce passage à partir de ce point, dépend en grande partie de la concentration des muscles tels que le palais, la langue, le pharynx et le larynx.

L'épithélium du nez comprend des cellules épithéliales en colonnes, ciliées et des cellules caliciformes sécrétrices de mucus. Le fluide séreux et le mucus qui bordent l'épithélium régularisent la vascularisation du nez et sont responsables en grande partie, de l'humidification de l'air inspiré.

Le larynx est la structure finale à travers laquelle passe l'air inspiré. Pendant une respiration calme, la glotte s'ouvre approximativement sur 13 mm. On a pu constater qu'après stimulation de la glotte, l'air entrant dans la trachée se trouvait sous forme d'un jet possédant une vitesse linéaire relativement importante [47]. Ce phénomène peut augmenter le dépôt des aérosols au sommet de la trachée.

En prenant en compte les variations de section des voies respiratoires supérieures, la vitesse linéaire de l'air inspiré peut varier de façon très importante. Pour un flux inspiratoire normal de 500 ml/s, la vitesse moyenne de l'air à travers les voies supérieures est d'environ 200 m/s. Ainsi, la structure complexe des voies respiratoires supérieures pourra influencer la quantité de particules d'aérosols capables de pénétrer dans les voies respiratoires inférieures.

Voies de conduction (arbre trachéo-bronchique)

C'est l'ensemble des voies aériennes de la trachée aux bronchioles terminales, dont le rôle exclusif est le transfert des gaz jusqu'à la zone d'échange. Elles sont constituées d'une structure asymétrique et dichotomique. Le calibre des bronches va en décroissant et l'on distingue successivement :

- les grosses bronches de bifurcation : segments extra-pulmonaires dont le diamètre dépasse 1,5 cm,
- les bronches de distribution dont le calibre va de 1,5 à 0,5 cm,
- les bronches interlobulaires : leur calibre est compris entre 5 et 1,5 mm. Elles se terminent en branches sous-lobulaires centrant le lobule.

Le nombre de branches entre la trachée et les acinus (l'unité terminale d'échanges gazeux) varie entre 8 et 32 [31].

La modélisation de cette zone, pour étudier le trajet des particules d'aérosols, l'assimile à un réseau de tubes rigides avec des diamètres spécifiques, des longueurs définies et des angles de branchement. La figure 4 montre ces paramètres : une branche mère se divise en deux branches filles.

Weibel [50] a décrit le modèle le plus vraisemblable avec 16 générations symétriques s'étendant de la trachée aux bronchioles terminales (génération 15) (fig. 5) et au niveau pulmonaire de la génération 16 (bronchioles respiratoires) à la génération 23. Bien que dépourvu d'indications sur les angles de branchement et ignorant l'asymétrie du poumon humain, le modèle a permis la compréhension des phénomènes de dépôt des aérosols.

D'autres modèles ont été alors proposés en tentant de remédier à ces défauts [31, 51] mais, leur complexité les rend inutilisables, seules les mesures morphométriques de Hansen et Ampaya [25] peuvent être utilisées.

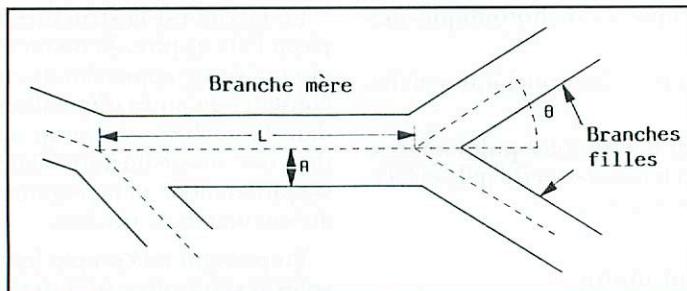


Fig. 4. – Schéma de la division symétrique d'une branche mère en deux branches filles. L = la longueur de la branche mère. R = son rayon. θ = l'angle de bifurcation entre la branche mère et la branche fille. Pour les bifurcations symétriques, les angles de bifurcation des branches filles sont égaux.

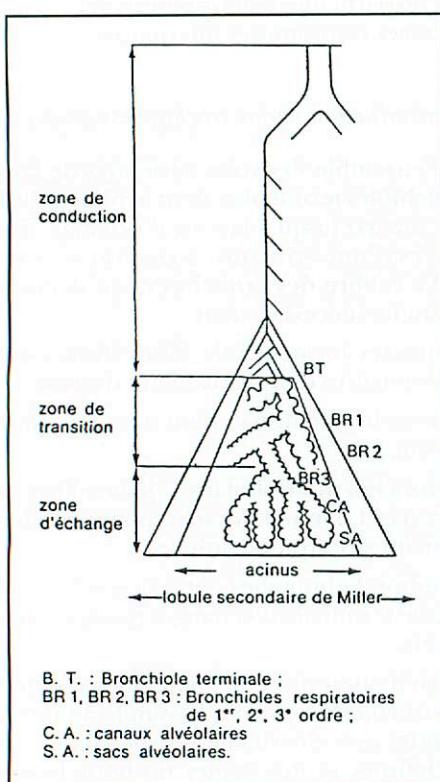


Fig. 5. – Anatomie fonctionnelle du poumon (d'après Weibel).

Zone d'échange

Elle correspond anatomiquement aux structures partiellement ou totalement alvéolées de l'acinus pulmonaire, se présentant comme des canaux (bronchioles respiratoires BR1, BR2, BR3, canaux alvéolaires CA et sacs alvéolaires SA) (fig. 5) dans lesquels s'ouvrent les alvéoles.

Son rôle est, comme son nom l'indique, de réaliser les échanges gazeux entre les alvéoles et les capillaires sanguins accolés.

Physiologie [3]

Nez

Il assure l'humidification, la filtration et le réchauffement de l'air inspiré. Les cavités nasales, reliant les narines aux nasopharynx, sont bordées d'une membrane muqueuse avec, à l'entrée, un épithélium épais stratifié contenant des glandes sébacées et des poils durs. Au centre de ces cavités se trouvent un épithélium pseudo-stratifié en colonne, cilié et des cellules caliciformes.

Ces différentes structures jouent un rôle important dans la défense du tractus : les poils et l'épithélium cilié filtrent les particules à l'entrée du nez, la muqueuse capture les particules par impaction et sédimentation de telle sorte que les alvéoles puissent être stériles. Il est à noter d'ailleurs que le rejet des contaminants arrêtés par le nez se fait spontanément à la vitesse de 7 mm/s ou par mouchage, éternuement ou déglutition ; mais, cette épuration peut être altérée par une congestion de la muqueuse, lors d'une réaction allergique par exemple.

L'air inhalé est conditionné par un transfert de chaleur et de vapeur d'eau au niveau du rétrécissement de la partie supérieure du nez qui peut jouer ce rôle grâce à une puissante irrigation sanguine. Cependant, dans des conditions défavorables, froid, sécheresse par exemple, il peut se produire une déshydratation respiratoire.

Bouche

La bouche conduit au carrefour pharyngo-laryngé. Bien qu'elle soit considérée comme une voie secondaire, elle est utilisée en de nombreuses circonstances, ce qui n'est pas sans inconvénient car un grand nombre de particules ne sont pas retenues, si ce n'est par impaction ou sédimentation.

Trachée

La trachée qui est maintenue par 16 ou 20 cartilages hyalins en U et comprend de nombreuses cellules glan-

dulaires à sa surface, se divise en bronches souches gauche et droite.

Bronches

Elles sont recouvertes d'un épithélium qui comprend :

- une couche muqueuse,
- des cils,
- un liquide séreux baignant les cils,
- des cellules ciliées séparées par des cellules caliciformes à mucus,
- des cellules basales,
- une membrane.

Cet ensemble étant recouvert d'une sécrétion importante.

L'épaisseur de chaque portion varie avec la localisation, l'âge du sujet, son état.

Il faut insister, en raison de leur rôle dans la physiologie du tractus, sur les cils et la sécrétion. Les cils de l'épithélium cilié ont un rôle important dans la défense du tractus car ils sont chargés de drainer les sécrétions bronchiques et les liquides alvéolaires : c'est « l'ascenseur » ou le « tapis roulant » muco-ciliaire.

Le mouvement des cils consiste en un aplatissement suivi d'un brusque redressement : partant d'une position perpendiculaire à la cellule, les cils se courbent à la surface de la cellule. Puis, d'un brusque mouvement, ils se redressent et reviennent à la position perpendiculaire : c'est le battement ciliaire effectif qui permet le déplacement de la couche superficielle muqueuse, visqueuse.

Le mouvement initial n'est que le retour à la position de départ (relaxation ciliaire).

Les propriétés élastiques des sécrétions sont indispensables à la bonne activité ciliaire. La variation des caractéristiques visco-élastiques modifiera donc l'écoulement : une dessiccation ou une humidification insuffisante entraînera une inefficacité ciliaire.

De plus, de nombreuses irritations (tabac, gaz toxiques) et les virus perturbent le fonctionnement ciliaire. Chez le bronchitique chronique, il se produit, en outre, la dégénérescence de ce système ciliaire.

Si, dans les fosses nasales, l'action nasale produit un mouvement d'avant en arrière vers le larynx, à l'étage trachéo-bronchique, le déplacement, s'effectue des bronches vers le pharynx, en spirales, dans le sens des aiguilles d'une montre. On estime à 600 le nombre de battements ciliaires par minute.

Le mouvement du tapis ciliaire assure aussi le rejet de la sécrétion normale. Le courant d'air expiratoire a également une action essentielle pour l'expulsion. Ce mécanisme est en général, inconscient et s'exprime par des raclements de gorge, des expirations plus poussées qui permettent la progression de masses de mucus pour l'amener au carrefour aéropharyngé où elles sont dégluties.

Mais, le meilleur expectorant est la ventilation qui est à la base d'un certain nombre d'exercices d'expectoration en rééducation respiratoire.

Lorsque ces mécanismes sont insuffisants, la toux accroît le mécanisme de chasse des corps étrangers.

Zone d'échange

Après une zone de transition constituée par les bronchioles terminales, débute la zone d'échange avec les bronchioles respiratoires et les canaux alvéolaires pédiculisés sur la même bronchiole terminale et les sacs alvéolaires, qui forment une unité fonctionnelle ou *acinus* (plusieurs acini forment un lobule) (voir fig. 1).

Les canaux alvéolaires longs de 2 à 3 mm possèdent une lumière virtuelle limitée uniquement par les ouvertures des alvéoles.

Les alvéoles pulmonaires au nombre de $300 \cdot 10^6$, sont des petits sacs polyédriques de diamètre de 0,1 à 0,3 mm qui s'ouvrent largement sur les canaux alvéolaires par une zone d'insertion épaisse ou bourselet alvéolaire. Leur volume serait de $1,05 \cdot 10^{-5}$ ml (soit 60 % du volume aérien broncho-pulmonaire total : 3 150 sur 4 800 ml), avec une interface air-tissu de $27 \cdot 10^4$ cm² (soit une surface totale de 70 à 95 m² : un court de tennis !).

La paroi alvéolaire qui sépare les alvéoles des capillaires sanguins est souvent considérée dans le sens conceptuel de membrane alvéolaire, c'est-à-dire un ensemble de structures servant de support morphologique aux transferts gazeux des voies aériennes et à l'hémoglobine du sang circulant dans les capillaires voisins des alvéoles. L'absorption des principes actifs à partir du tractus respiratoire est essentiellement centrée sur leur transfert à partir de cette barrière de 0,2 à 10 µm d'épaisseur qui est formée de cellules de revêtement (4 à 7 par alvéole) de deux types :

– petites cellules ou pneumocytes membraneux (cellules de type A ou I) dont les prolongements cytoplasmiques ou voiles recouvrent l'essentiel de la surface alvéolaire ;

– de grandes cellules ou pneumocytes granuleux (cellules B ou II), peu nombreuses, situées entre les précédentes, à cytoplasme de nature phospholipidique, et qui sont le siège d'une intense activité enzymatique.

Il est à noter que, intercalés entre les pneumocytes ou libres dans la lumière alvéolaire, se trouvent les macrophages alvéolaires riches en lysozyme qui phagocytent les éléments étrangers :

– d'un réseau capillaire continu dont la lumière est bordée de cellules endothéliales jointives ;

– d'une charpente constituée d'une substance fondamentale et de fibres de collagène : membrane basale ;

– d'un film de revêtement alvéolaire difficile à observer, tapissant la cavité sur une épaisseur de 10 à 50 nm,

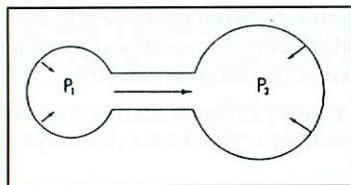


Fig. 6. - Loi de Laplace.

contenant essentiellement le surfactant sécrété par les cellules B. Le revêtement comprend un film superficiel contenant des phospholipides et une phase inférieure constituée de mucopolysaccharides et de protéines, l'ensemble possédant une structure de liquide ou de gel et étant renouvelé constamment par la base.

Le surfactant, composé essentiellement de dipalmitate de lécithine, de cholestérol, de triglycérides et d'acides gras libres, a une demi-vie de 14 heures.

La propriété essentielle du surfactant est d'abaisser la tension superficielle : le poumon peut en effet être assimilé à un système de bulles (les alvéoles), de tailles inégales, en communication avec l'arbre bronchique. Au niveau d'une bulle avec interface air-liquide, la tension superficielle tend à diminuer sa surface et son volume ; cette tension s'accroît d'autant plus que le rayon de la sphère diminue, ce qui tend à vider les plus petites bulles dans les plus grandes (fig. 6).

A l'équilibre, la pression gazeuse dans les bulles est exprimée par la loi de Laplace :

$$P = \frac{2T}{R} \quad (14)$$

où T est la tension superficielle, R le rayon de la bulle et P la pression de la bulle.

Le surfactant abaisse considérablement la tension superficielle (40 mg du produit pur l'abaisse de 8 dynes/cm). Il évite ainsi que les alvéoles les plus petits se vident dans les grands. Il prévient aussi les variations de tension superficielle intra-alvéolaires entre inspiration et expiration. Sans ce facteur, il se produirait colapsus et atélectasie.

Le surfactant diminue enfin l'effort musculaire nécessaire pour ventiler les poumons et les maintenir remplis de gaz.

En pathologie, de nombreuses perturbations de surfactant alvéolaire sont rencontrées, mais on sait rarement si l'altération du pouvoir surfactant est due à l'inactivation du produit ou à son absence de formation.

Ces principales altérations sont :

- la maladie des membranes hyalines du nourrisson,
- les embolies pulmonaires,
- l'acidose pulmonaire,
- l'œdème pulmonaire,
- l'inhalation du liquide gastrique (syndrome de Mendelson) ou de gaz toxiques,
- la grippe,

- l'occlusion d'une artère pulmonaire, d'une bronche,
- l'inhalation de détergents.

L'épithélium alvéolaire continu préserve l'intégrité des alvéoles. L'interstitium adjacent comprend les membranes basales de l'endothélium et de l'épithélium avec, interposée, une substance de croissance. En dépit de la perte de structure régulière, l'interstitium conserve les sacs alvéolaires et les capillaires en étroite proximité par formation d'un squelette fibreux tridimensionnel, auquel alvéoles et capillaires sont attachés. Les échange gazeux et l'absorption se produisent au niveau où l'interstitium est le plus fin, 80 nm avec une couche très fine de surfactant de 15 nm.

Destinée des aérosols dans l'organisme [3]

Dès leur sortie de l'appareil générateur, les particules d'aérosols suivent un trajet particulier différent de celui suivi par un principe actif administré par une autre voie. Cela tient au mode d'administration (particules à inhaller), au transport du principe actif vers son site d'activité (dans le courant d'air inhalé), à la durée de l'exposition (très courte quelquefois) et à la dose de principe actif administré (en général très faible).

C'est pourquoi, l'étude de ce trajet se fait selon deux modalités : d'une part, il faut examiner le trajet des particules de l'appareil générateur jusqu'au site de fixation dans les voies respiratoires (avec possibilité d'un retour à l'extérieur) et d'autre part, le transfert du principe actif contenu dans les particules à partir de leur point de dépôt vers le reste de l'organisme.

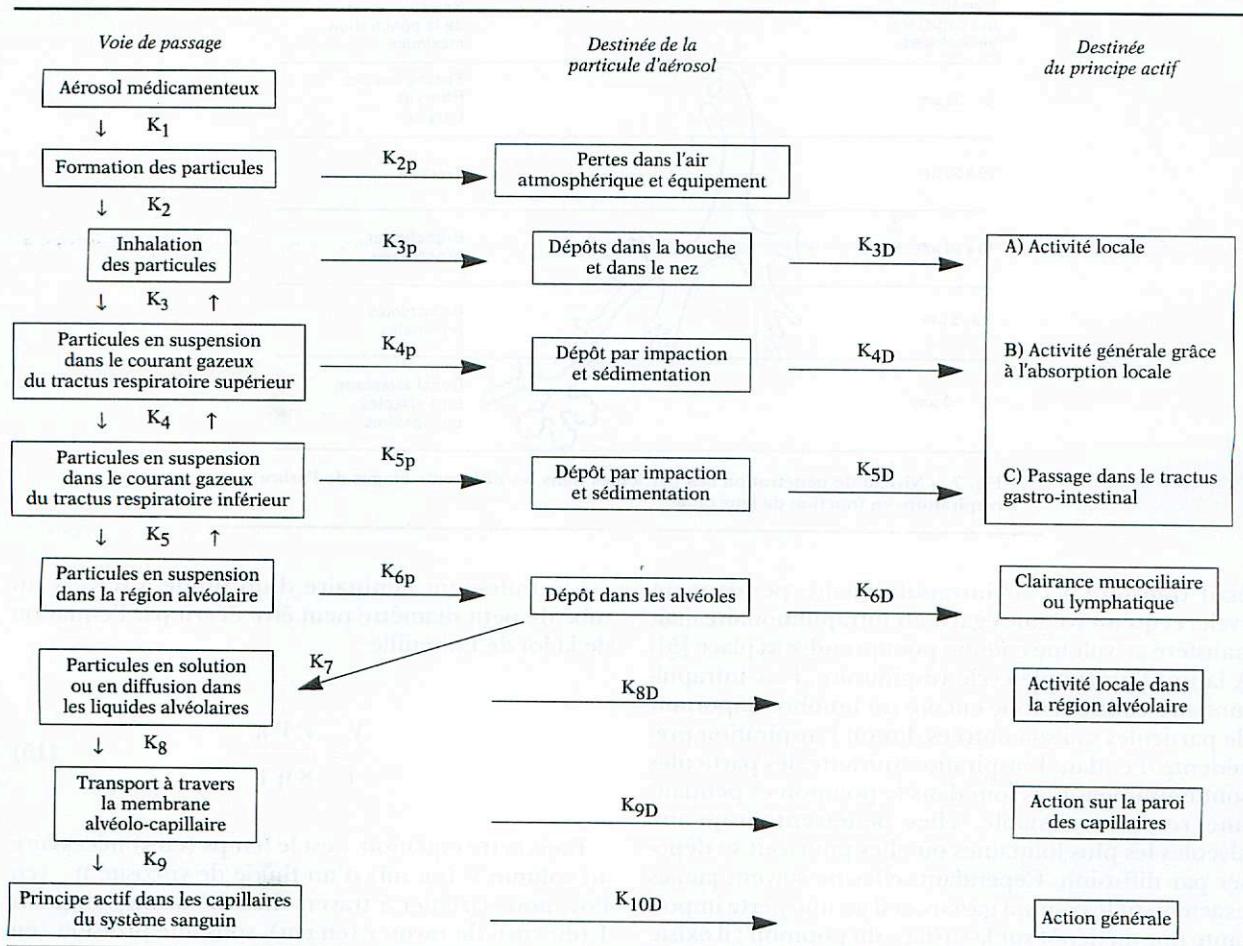
L'ensemble de ces données est résumé dans le tableau III adapté de Gormann et Halle [22].

La première colonne indique le trajet principal suivi par les particules inhalées après formation et inhalation. Les constantes K_1 à K_5 représentent soit les vitesses, soit les fractions de particules passant d'une surface ou d'un compartiment à l'autre. Les constantes K_7 à K_9 représentent les voies principales, mais s'adressent plus au transport du principe actif dissous qu'aux particules. La constante K_6 représente la fraction de particules en suspension qui ne se dépose pas dans l'alvéole et qui est rejetée dans l'air expiré. L'amplitude de cette valeur est incluse dans les constantes réversibles K_5, K_4, K_3 . Cependant, une autre fraction de particules est aussi perdue par dépôt au cours de l'expiration, augmentant ainsi les constantes de dépôt K_{5p}, K_{4p} et K_{3p} .

La deuxième colonne illustre la destinée possible de l'aérosol : les constantes K_{2p} à K_{6p} reflètent les quantités de principe actif qui se déposent sur une surface donnée ou un compartiment déterminé.

La troisième colonne reflète le devenir du principe actif contenu dans ces particules, exprimé par les constantes K_p .

TABLEAU III. – Destinées des aérosols dans l'organisme (d'après Gormann et Halle [22])



Ce long trajet peut être décomposé en quatre étapes :

- le transit ou inhalation,
- la captation ou dépôt,
- la rétention et la clairance,
- l'absorption du principe actif.

Le détail de ces quatre étapes est représenté dans le tableau III.

Transit (ou inhalation)

L'aérosol chemine de l'appareil générateur jusqu'à son point de fixation sur l'épithélium respiratoire. Les gouttelettes atteignent d'abord la cavité buccale, puis sont attirées vers la trachée, les bronches, les bronchioles, les canaux alvéolaires et les alvéoles pulmonaires. Les facteurs susceptibles d'influencer ce transit sont les suivants.

Taille des particules

Le schéma très classique de la figure 7 illustre le niveau de pénétration des particules dans les différents étages de l'arbre respiratoire en fonction de leur taille.

Seules donc les particules inférieures à 1,2 µm franchissent sans s'y fixer les canalisations bronchiques, et seules celles d'un diamètre inférieur à 0,2 µm parviendront à la zone alvéolaire.

Ces particules qui ont un faible coefficient de diffusion et un faible taux de gravitation suivent le mouvement de l'air dans lequel elles sont suspendues. Elles peuvent pénétrer dans le poumon à une profondeur qui dépend du volume circulant, mais n'atteignent pas les alvéoles les plus distales à chaque inspiration, et ce, en raison du mécanisme de diffusion qui gouverne les échanges entre air inspiré et air résiduel des poumons. Comme ces particules ont un faible coefficient de diffusion, elles pénètrent vraisemblablement jusqu'au point où le volume courant² et les volumes cumulés des voies aériennes sont égaux.

Durant une inspiration unique, les alvéoles situées au-delà de ce point ne reçoivent aucune particule, mais les volumes d'air inhalé et expiré durant un seul cycle respiratoire, ne sont pas identiques. Altshuler et coll. ont montré qu'environ 25 p. cent du volume inhalé

² Le volume courant est égal au volume d'air expiré au cours d'une respiration normale.

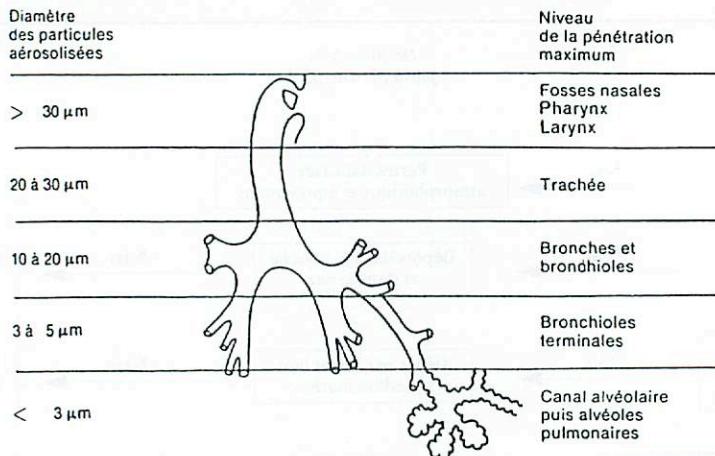


Fig. 7. – Niveau de pénétration des particules dans les différents étages de l'arbre respiratoire en fonction de leur taille.

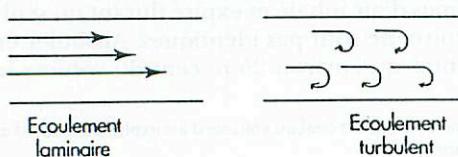
était transféré à l'air intrapulmonaire pendant un cycle, et qu'un volume égal d'air intrapulmonaire était transféré au volume courant pour prendre sa place [5]. A la fin d'un simple cycle respiratoire, l'air intrapulmonaire contient donc encore un nombre important de particules qui sont entrées durant l'inspiration précédente. Pendant l'inspiration suivante, les particules sont entraînées plus loin dans le poumon et pendant une respiration stable, elles pénètrent jusqu'aux alvéoles les plus lointaines où elles pourront se déposer par diffusion. Cependant, elles ne suivent jamais exactement le courant gazeux et il y a une perte importante due au dépôt sur la surface du poumon : il existe rarement une concentration uniforme au niveau des unités pulmonaires terminales.

Mode de respiration et vitesse du courant gazeux

La respiration normale correspond à 12 ou 15 cycles par minute et le volume d'air inspiré et expiré est d'environ 500 ml, soit une vitesse de 22 à 25 litres/minute. Une augmentation de la vitesse d'air inspiré peut amener, dans les alvéoles pulmonaires des particules de tailles importantes qui, normalement, seraient arrêtées dans les voies supérieures, et cela, par modification de la turbulence du flux et de la vitesse des particules. Au contraire, un ralentissement du rythme va augmenter le temps de séjour et par conséquent, la rétention des aérosols.

Flux gazeux : laminaire ou turbulent

L'écoulement à travers le tractus respiratoire peut être soit laminaire, soit turbulent.



L'écoulement laminaire d'un fluide à travers un tube de petit diamètre peut être décrit par l'équation de la loi de Poiseuille :

$$\frac{V}{t} = \frac{r^4 P \pi}{8 \eta l} \quad (15)$$

Dans cette équation, t est le temps (en s) nécessaire au volume V (en ml) d'un fluide de viscosité η (en Po), pour circuler à travers un tube d'une longueur l (en cm), de rayon r (en cm), sous une pression (en dyn.cm^{-2}).

Si les dimensions du tube demeurent constantes, la vitesse du fluide devient alors directement proportionnelle à la pression et inversement proportionnelle à la viscosité. En situation de véritable écoulement laminaire, la totalité du fluide est en mouvement comme un piston dans un cylindre. A une vitesse de flux suffisante, les particules d'aérosols dans un écoulement laminaire sont contrôlées par cette vitesse, et peu de particules se déposent.

Quand un fluide est forcé vigoureusement à travers un tube ou autour de courbes et d'obstacles, l'écoulement laminaire devient turbulent, le fluide est tourbillonnant, et la direction du mouvement moléculaire est en continu changement. Dans des cylindres isolés, l'écoulement d'un fluide est fonction du nombre de Reynolds : quand sa valeur dépasse 2 000, le flux est considéré comme turbulent. Mead [41] indique que le nombre de Reynolds durant une inspiration calme ($v = 0,33 \text{ l.s}^{-1}$) est inférieur à 2 000 dans la plupart des surfaces du tractus. Durant une respiration moyenne ou forcée ($v = 3,3 \text{ l.s}^{-1}$), le nombre de Reynolds dépasse 2 000 dans la cavité nasale, le pharynx, la glotte, la trachée et la majorité des bronches, mais non dans les bronchioles. A travers ces orifices, le flux est toujours

en partie turbulent, et dans ces conditions, c'est sa densité plutôt que sa viscosité qui affecte sa vitesse. Une turbulence sévère retarde le fluide gazeux à l'intérieur et à l'extérieur des poumons : il en résulte alors un dépôt prématûr des particules dans le tractus respiratoire supérieur. Cette turbulence, due aux divisions de l'arbre bronchique, à des inégalités dans les tubes (mucus, exsudat, tumeur, corps étrangers), à une fermeture partielle de la glotte, peut provoquer une combinaison d'écoulement laminaire et turbulent. Il est par contre possible de faciliter la pénétration des aérosols en réduisant la turbulence : c'est ce que l'on fait en prenant un rythme respiratoire lent, conclusion déjà évoquée.

Humidité

Ce facteur a déjà été évoqué dans les propriétés des aérosols.

Température

Dans un système possédant un gradient de température, le mouvement des particules se fait de la partie la plus chaude vers la plus froide : c'est la thermophorèse (déjà décrite), qui est proportionnelle au gradient de température et au diamètre des particules. Cependant, elle a une faible amplitude et une courte durée puisqu'elle n'est pas attractive étant donné que le poumon est plus chaud que l'aérosol.

Ce dernier point est particulièrement important. En effet, l'aérosol inhalé à une température inférieure à celle du corps, devra être réchauffé et humidifié par l'organisme, ce qui risque d'augmenter la taille de ses particules (cf. plus haut). Si, au contraire, l'aérosol est inhalé à une température supérieure à celle du corps, il devra être refroidi et l'eau qu'il contient se condensera sur le bord de l'épithélium.

Pression

Le flux turbulent ou laminaire d'un fluide à travers un tube dépend de la pression à chaque extrémité du tube : c'est ce qui se passe pour un aérosol. La pression totale au niveau de la trachée est égale à la pression atmosphérique. Pendant l'inspiration, la pression inspiratoire maximale dans les poumons descend de 60 à 100 mm de mercure en-dessous de la pression atmosphérique, créant ainsi une différence responsable de l'arrivée du flux d'air ou de l'aérosol.

L'utilisation d'une pression artificielle positive ou négative pourra augmenter cette pression différentielle et par conséquent, le flux et la pénétration des aérosols : c'est ce que l'on obtient en clinique grâce à des appareils à pression positive intermittente qui augmente la pression différentielle lors de l'inspiration de 4 à 22 mm de mercure. Dans ce cas précis, on observe une respiration plus profonde, une dilatation bron-

chique avec pénétration d'air ou d'aérosol dans des sites normalement obstrués ou contractés.

Dans ce même ordre d'idée, il est possible d'éviter l'effet de la pression intrapulmonaire en utilisant les propriétés des vibrations sonores : on sait, en effet, que la diffusion d'un gaz ou de particules très fines (inférieures à 3 µm) est considérablement accélérée par les vibrations ultrasoniques intercalées sur leur trajet, comme on en place sur certains appareils cliniques (aérosols manosoniques), mais ces particules ne peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires.

L'inhalation d'un aérosol préparé à partir de formes pharmaceutiques pulsées ne provoque aucune modification de la pression au niveau des poumons³. Cependant, on peut observer certains effets locaux si le gaz est inhalé avant vaporisation totale de la dose émise.

Si, comme on vient de le voir, de nombreux facteurs sont capables de modifier le transit des particules, il faut retenir que le plus important d'entre eux est la taille de ces particules, taille qu'il est nécessaire d'évaluer avec beaucoup de précision en utilisant les méthodes les plus fines.

Dépôt des aérosols ou captation

Dans une seconde étape dite « de captation » ou « dépôt », les particules constituant l'aérosol sont fixées par l'épithélium broncho-alvéolaire. Une partie seulement de la matière particulaire inhalée est captée, une autre partie est rejetée.

Une fois les particules fixées, l'agent pharmacodynamique qu'elles maintenaient en solution exerce son effet. Cette étape est donc la plus importante du point de vue des applications pratiques des aérosols médicamenteux.

Dépôt des aérosols dans le tractus respiratoire inférieur

Le dépôt des particules d'aérosols dans le tractus respiratoire inférieur sera d'abord examiné sur le plan des mécanismes, puis du calcul du nombre de particules déposées.

Mécanismes : impaction par inertie

Quand une particule est en mouvement dans un courant d'air en direction d'une bifurcation (fig. 8) son inertie aura tendance à la transporter vers la paroi de l'une des branches filles. A cela s'ajoute la force puissante exercée par le courant d'air au niveau de la bifurcation. La particule va-t-elle se déposer sur la branche fille ou continuer jusqu'à la prochaine bifur-

³ Les 50 µl de mélange gaz-principe actif, en se vaporisant, ne forment que 5 à 10 ml de vapeur supplémentaire dans une volume inspiratoire de 500 ml.

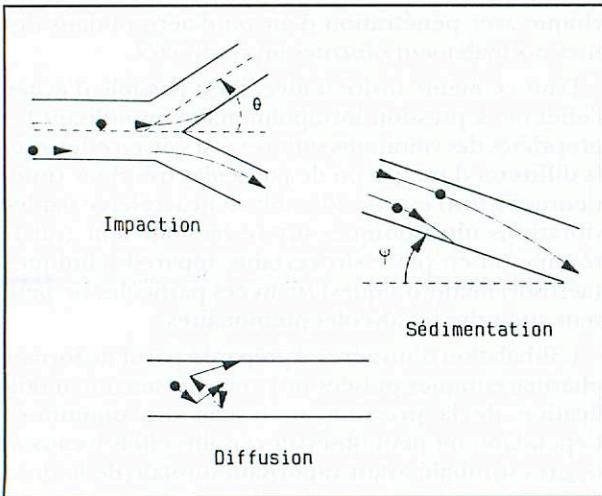


Fig. 8. – Représentation schématique des trois principaux mécanismes de dépôt dans le tractus respiratoire humain. ψ = l'angle d'inclinaison d'une branche par rapport à l'horizontale.

cation ? Pour répondre à cette question, il est clair que la loi de Stokes va jouer un rôle. Cependant, son application est compliquée par trois problèmes :

- la position de la particule dans le courant d'air de la branche mère,
- l'angle de la bifurcation (θ),
- le fait que la vitesse de la particule dépend de sa position dans le courant d'air.

Le problème est encore plus compliqué par le fait qu'un aérosol peut être composé de plus d'un million de particules par centimètre cube distribuées tout au long de la section du conduit mère. Landahl [33] a pressenti que la solution se trouvait dans un modèle stochastique ou probabiliste. A l'origine, son travail a été réalisé à partir de la description de la morphologie pulmonaire réalisée par Findeisen [14]. Plus tard, Gerrity et coll. [18] ont appliqué l'approche de Landahl à la morphométrie de Weibel [50], ce qui est retenu ici.

A l'origine, Landahl dérivait une équation exprimant la probabilité du dépôt des particules d'un aérosol se déplaçant à une vitesse $V_{\alpha-1}$ dans une branche mère, sur les parois d'une branche fille, α . Cette probabilité est exprimée par l'équation :

$$I\alpha = [Stk_{\alpha-1}\sin(\theta_\alpha)]/[1 + Stk_{\alpha-1}\sin(\theta_\alpha)] \quad (16)$$

où $Stk_{\alpha-1}$ est le nombre de Stokes de la branche mère et égal à :

$$d^2_{ac} V_{\alpha-1}/18\eta R_\alpha \quad (17)$$

où θ_α est l'angle de bifurcation entre les branches mère et fille et R_α le rayon de la branche fille.

Comme le modèle pulmonaire de Weibel ne spécifie pas les angles de bifurcation, on estime que θ_α est égal à 30° . L'équation de probabilité d'impaction de Landahl présente pour cette raison, des inconvénients.

Tout d'abord, son application à toutes les générations des voies aériennes, implique que le profil de vitesse de l'air soit le même à toutes les bifurcations rencontrées dans les poumons quel que soit le conduit d'air emprunté. Or, il a été démontré que cela n'était pas le cas [46]. En réalité, le profil du flux d'air est altéré à chaque bifurcation présentant ainsi un aérosol avec une distribution de vitesse de l'aérosol différente à chaque bifurcation. Ainsi, l'expression analytique de la probabilité d'impaction doit être différente en fonction des bifurcations. Depuis le travail de Landahl, d'autres chercheurs ont développé des équations empiriques pour la probabilité de dépôt mais, elles ne donnent pas de meilleurs résultats [2].

L'équation 16 concerne la phase inspiratoire. Pour ce qui est de la phase expiratoire, la même expression est utilisée mais le nombre de Stokes pour la branche fille, a une vitesse qui devient la moyenne de la vitesse de l'air dans la branche fille et un diamètre qui devient celui de la branche mère. L'hypothèse d'une formulation identique pour la probabilité d'impaction au cours de l'expiration dépend des profils de vitesse qui devraient être semblables pour l'expiration et l'inspiration. Il s'agit probablement d'une hypothèse incorrecte mais, comme on pourra le constater plus bas, celle-ci ne constitue certainement pas une source d'erreur importante pour la prédiction du dépôt total.

Mécanismes : sédimentation

Quand les particules traversent une conduite, ils peuvent aussi tomber sous l'influence de la gravité comme le montre la figure 8. La question est de savoir si une particule qui entre dans un conduit à une extrémité pourra atteindre l'autre extrémité avant qu'elle ne heurte la paroi. De nouveau, la réponse dépend des forces visqueuses agissant sur la particule dans la direction verticale, de la position des particules au moment où elles pénètrent dans le conduit, de la vitesse longitudinale v , à travers le conduit (qui dépend de sa localisation dans le conduit), du diamètre de celui-ci et de l'angle d'inclinaison du conduit par rapport à l'horizontale. Landahl a aussi établi une équation qui décrit la probabilité d'un dépôt par sédimentation dans une conduite α , de la façon suivante :

$$S_\alpha = 1 - e^{-0.8v_t t_\alpha \cos(\psi_\alpha)/R_\alpha} \quad (18)$$

où v_t est la vitesse de sédimentation déjà indiquée dans l'équation 4, ψ_α l'angle d'inclinaison de la branche par rapport à l'horizontale, t_α le temps de transit de la particule à travers la conduite α et R_α le rayon de la conduite.

Comme dans le modèle pulmonaire de Weibel, les angles d'inclinaison des conduits, ne sont pas décrits. Ainsi, on estime que toutes les branches ont un angle d'inclinaison qui est distribué de façon aléatoire avec une moyenne de 45° .

Comme pour l'impaction, l'équation de la sédimentation est stochastique et fonctionne correctement.

Pendant une pause respiratoire, t_α est remplacé par le temps de pause respiratoire tp .

Durant l'expiration, la même probabilité de dépôt par sédimentation devrait se produire. C'est vraisemblablement une meilleure hypothèse que celle émise pour la probabilité d'impaction durant l'expiration, puisqu'elle est un peu moins dépendante des différents profils de vitesse qui peuvent se produire au cours du cycle respiratoire.

Mécanismes : diffusion

Landahl a également déterminé une équation sur la probabilité de dépôt dans les voies respiratoires, par diffusion. Elle est la suivante :

$$D_\alpha 1 - e^{-4 \times 10^{-2} \sqrt{C_\alpha / d_\alpha} R_\alpha} \quad (19)$$

où t_α est le temps de transit de la particule à travers la voie respiratoire α (ou le temps de pause respiratoire) et C le facteur de correction de glissement de Stokes-Cunningham.

La probabilité du dépôt par processus de diffusion est supposée être la même tant au cours de l'inspiration que de l'expiration.

L'équation 19 de Landahl repose sur l'hypothèse d'une distribution de concentration uniforme à travers la section du conduit. Gormley et Kennedy [23] ont écrit une équation de probabilité par diffusion sous l'hypothèse d'un flux laminaire et d'une distribution de concentration non uniforme. Martin et Jacobi [39] ont comparé expérimentalement ces deux formulations en utilisant des modèles physiques du poumon et ont trouvé que l'équation de Landahl prédisait beaucoup plus précisément le dépôt par diffusion que celle de Gormley et Kennedy. Cela est probablement dû au fait qu'un flux laminaire pur peut être uniquement obtenu dans des tubes rectilignes. Or, dans les poumons humains, les bifurcations respiratoires tendent à rompre le flux provoquant un mélange de l'aérosol et rendant les hypothèses de Landahl beaucoup plus proches de la réalité. Martin et Jacobi ont aussi comparé le dépôt par diffusion entre l'inspiration et l'expiration et ont trouvé qu'il était virtuellement identique sauf dans le cas d'un flux à vitesse lente non physiologique.

Autres mécanismes de diffusion

A côté de l'impaction, de la sédimentation et de la diffusion, il existe d'autres mécanismes qui peuvent conduire à l'élimination des particules du flux inspiratoire. Il s'agit de l'interception, des interactions électrostatique avec les charges des conduits et de la thermophorèse.

L'interception se déroule quand la taille des particules est suffisante pour entrer en contact avec une surface. Comme les particules qui sont importantes pour le dépôt pulmonaire sont beaucoup plus petites par rapport aux espaces aériens humains, l'interception n'est pas un facteur important pour les particules sphé-

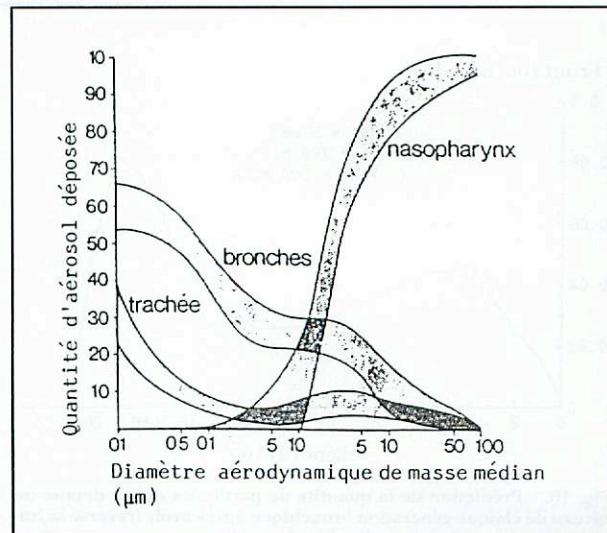


Fig. 9. - Relation entre la quantité d'aérosol déposée (ordonnée) et le diamètre aérodynamique de masse médian (abscisse) pour trois zones anatomiques des voies aériennes : la zone nasopharyngée, la trachée et les bronches. Le volume courant est de 1 450 ml et la fréquence respiratoire de 15 cycles/min. Les zones hachurées représentent l'écart-type géométrique.

riques, mais le serait pour des fibres compte tenu de leur forme spéciale.

De même, les interactions électrostatiques et les processus de thermophorèse contribuent beaucoup moins au dépôt pulmonaire que les autres mécanismes déjà cités.

Probabilité de dépôt global

Le "Task Group on Lung Dynamics" a publié une représentation schématique du dépôt des particules d'aérosols en fonction de leur diamètre aérodynamique de masse médian (MMD) [49] (fig. 9).

Puisque les trois mécanismes de dépôt agissent simultanément, une équation de dépôt conjoint peut être dérivée à partir des trois mécanismes pris séparément. Pour le dépôt dans un conduit α durant une inspiration ou une expiration, elle est la suivante :

$$P_\alpha = I_\alpha + S_\alpha + D_\alpha - I_\alpha D_\alpha - S_\alpha D_\alpha + I_\alpha S_\alpha D_\alpha \quad (20)$$

Les termes croisés prennent en compte le fait que les particules une fois déposées par le biais de l'un des mécanismes, sont éliminées du courant gazeux et ne peuvent plus être déposées par un autre processus.

Durant une pause respiratoire $I_\alpha = 0$ et l'équation 20 est par conséquent, modifiée.

Calcul du dépôt des particules dans le tractus respiratoire inférieur

De nombreuses équations décrivent la fraction des particules d'aérosols qui se dépose aux différents niveaux du tractus respiratoire inférieur et permettent de faire des prédictions de dépôt. Naturellement, il faut tenir compte du fait qu'à la fin de l'inspiration, il

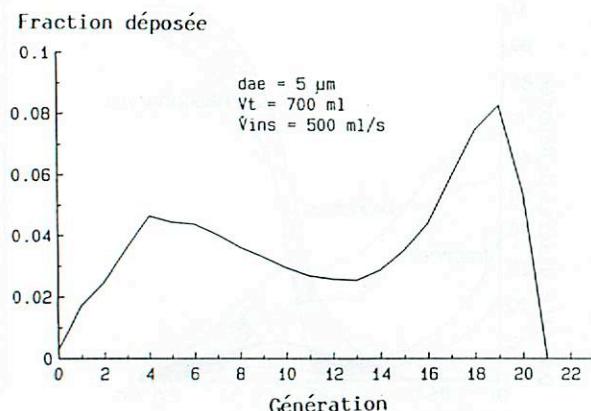


Fig. 10. – Prédiction de la quantité de particules qui se dépose au niveau de chaque génération bronchique après avoir traversé la trachée dans le cas de particules de même taille.

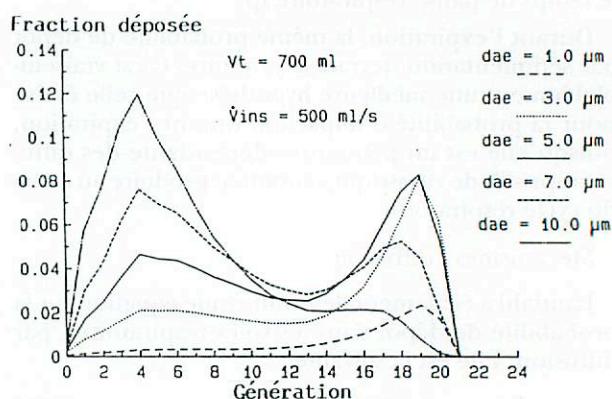


Fig. 11. – Prédiction du dépôt de particules au niveau de chaque génération bronchique après passage dans la trachée dans le cas de particules de tailles différentes.

se produit une pause inspiratoire et qu'à l'expiration, les particules qui ne sont pas déposées à l'inspiration ou durant la pause respiratoire, peuvent encore se déposer. Pour réaliser ces prédictions, plusieurs cas sont à envisager.

Premier cas : un aérosol monodispersé formé de particules de densité 1 de 5 μm de diamètre avec un volume V_t inhalé de 700 ml. Les flux inspiratoire et expiratoire sont supposés être égaux à 500 ml/s. La figure 10 représente la fraction de particules d'aérosols qui, après avoir traversé la trachée, se dépose au niveau de chaque génération bronchique. Il existe deux pics de dépôt. Le premier a lieu au niveau de la génération 4 (bronche subsegmentaire) et le second, à celui de la génération 18 (proche des alvéoles). A la génération 4, le dépôt est dû à un mécanisme d'impaction par inertie car, les vitesses linéaires sont encore relativement élevées à l'intérieur de ces conduits. Le dépôt diminue au fur et à mesure que l'aérosol pénètre plus profondément dans le tractus respiratoire car plus les vitesses linéaires diminuent, plus la probabilité d'impaction s'amenuise et le diamètre des conduits respiratoires est encore trop large pour permettre un dépôt par sédimentation. Comme l'aérosol pénètre de plus en plus profondément dans le poumon, la vitesse linéaire et le diamètre des conduits respiratoires diminuent encore. C'est à ce stade que la probabilité de dépôt par sédimentation augmente, ce qui explique le second pic de dépôt autour de la génération 18. Puis, la fraction déposée diminue à nouveau en raison de la réduction de la concentration particulaire provoquée par le dépôt des particules dans les conduites les plus centrales. Le dépôt par diffusion est virtuellement inexistant pour cette taille de particules (il se produit seulement quand la taille des particules est voisine de 0,5 μm ou encore plus petite).

Le dépôt des particules dans le tractus respiratoire inférieur dépend de la taille des particules, du flux inspiratoire et expiratoire, du temps de pause respiratoire et du volume courant. Les effets de ces facteurs sont les suivants.

Si l'on examine le dépôt en fonction de la génération des voies respiratoires pour des particules de densité 1, mesurant entre 1 et 10 μm (inhalées ou exhalées) avec un flux de 500 ml/s et un volume courant de 700 ml (fig. 11), on constate que pour les particules inférieures à 5 μm , l'impaction par inertie n'est pas très importante dans les voies respiratoires les plus grandes. Ainsi, les particules se déposent tout d'abord par sédimentation à la périphérie du poumon. Au fur et à mesure que la taille des particules augmente, l'impaction devient plus importante. Malgré le fait que les particules de grande taille se déposent plus massivement par sédimentation, la fraction qui se dépose par sédimentation décroît avec l'augmentation de la taille des particules car peu de particules parviennent à entrer profondément dans le poumon. De plus, au fur et à mesure que la taille des particules augmente, l'efficacité du dépôt par sédimentation s'amplifie pour les conduits de plus en plus grands. Ainsi, le pic de distribution dans les petits conduits respiratoires se déplace vers les grands.

Si l'on examine la distribution des particules d'un aérosol de densité 1, de 5 μm de diamètre avec un volume courant de 700 ml et un flux inspiratoire et expiratoire allant de 200 ml/s à 1 000 ml/s, on constate que plus le flux est important, plus l'inertie de la particule augmente et donc, plus la fraction de particules déposées dans les grands conduits respiratoires est élevée. En même temps, au fur et à mesure que le flux croît, le temps de résidence des particules dans les espaces respiratoires périphériques diminue, réduisant

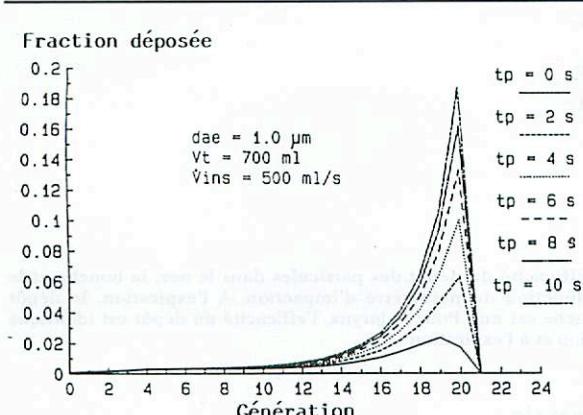


Fig. 12. - Prédiction du dépôt de particules au niveau de chaque génération bronchique après passage dans la trachée dans le cas de temps de pause respiratoire différents.

ainsi la probabilité de dépôt par sédimentation. En résumé, l'augmentation des flux conduit à un dépôt dans les grandes voies respiratoires et à une réduction significative du dépôt dans les voies respiratoires périphériques et les alvéoles. Le temps de résidence plus court qui est produit par augmentation du flux tend à déplacer le pic des petites voies aux voies encore plus petites.

Si l'on considère la distribution des particules pour un aérosol de densité 1 de 1 μm de diamètre inhalé avec un volume courant de 700 ml et un flux inspiratoire et expiratoire de 500 ml/s et des pauses respiratoires entre les temps d'inspiration et d'expiration d'une durée allant de 0 à 10 secondes, on voit que l'effet de ces pauses est tout d'abord d'accentuer le dépôt des particules dans les voies périphériques. Bien qu'il existe une sédimentation des particules dans les grandes voies, les diamètres plus petits des voies respiratoires périphériques et des alvéoles permettent un dépôt plus abondant à l'intérieur d'entre elles. En fait, pour des pauses respiratoires de 10 secondes, aucune modification du dépôt ne se produit en fonction du temps de pause respiratoire au-delà de la génération 8, parce que les distances de sédimentation dans les grandes voies respiratoires sont très grandes. La majeure partie du dépôt dans les grandes voies respiratoires qui est représenté sur la figure 12, provient de l'impaction.

Enfin, si l'on examine les effets du volume courant sur la distribution des particules dans le tractus respiratoire inférieur pour un aérosol composé de particules de densité 1 et d'un diamètre de 5 μm , inhalées et exhalées avec un flux de 500 ml mais un volume courant variant de 500 à 1 500 ml, on s'aperçoit que l'effet de l'accroissement du volume courant est de pousser l'aérosol plus profondément dans les poumons où la vitesse linéaire est plus faible et le diamètre des

conduits plus étroit. Ces deux facteurs amplifient le dépôt des particules par sédimentation en même temps que la taille du pic correspondant au dépôt des particules dans les petits conduits respiratoires et provoquent un déplacement vers une localisation dans les voies périphériques.

Dépôt des particules d'aérosols dans le tractus respiratoire supérieur

Comme cela a été indiqué plus haut, la structure du tractus respiratoire supérieur est très complexe et supporte difficilement une modélisation morphologique. Par conséquent, il n'est pas possible de reprendre les réflexions et les équations développées et proposées pour le tractus respiratoire inférieur on doit utiliser des formulations empiriques dérivées directement des données obtenues à partir du dépôt dans le tractus respiratoire supérieur. Cependant, il existe quelques hypothèses qui peuvent être évoquées avant d'examiner ces valeurs.

La structure du tractus respiratoire supérieur est telle que le dépôt des particules sphériques devrait être gouverné par leurs propriétés inertielles. Il semble raisonnable d'émettre l'hypothèse que la probabilité de dépôt devrait dépendre de la distance d'arrêt de Stokes qui est exprimée comme suit :

$$x = \rho d^2 C v / 18 \eta \quad (21)$$

A partir de là, on peut étudier le dépôt dans la bouche, le nez et le larynx.

Dépôt dans la bouche et le nez

Yu et Soong [52] ont proposé le modèle empirique le plus complet concernant le dépôt des particules d'aérosols dans le nez et la bouche. Ils ont réuni toutes les données disponibles sur le nez et la bouche durant une inspiration et une expiration. Elles ont été étudiées en fonction de ce qu'ils appellent le «paramètre d'impaction» égal à $d^2_{ac} \cdot \dot{V}$, où \dot{V} est soit le flux inspiratoire moyen (\dot{V}_{ins}), soit le flux expiratoire moyen (\dot{V}_{exp}). Etudiées de cette manière, toutes les valeurs apparaissent comme étant simplement fonction du paramètre d'impaction. Comme celui-ci est proportionnel à la distance d'arrêt de Stokes, cela n'est pas du tout surprenant.

Pour un dépôt dans le nez après une inspiration, on peut utiliser l'équation suivante :

$$R_{nez} = 0,014 + 0,0231 \log(d^2_{ac} \dot{V}_{ins}) \quad (d^2_{ac} \dot{V}_{ins} < 337 \text{ g} \cdot \text{m}^2/\text{s}) \quad (22)$$

$$R_{nez} = 0,959 + 0,3971 \log(d^2_{ac} \dot{V}_{ins}) \quad (d^2_{ac} \dot{V}_{ins} > 337 \text{ g} \cdot \text{m}^2/\text{s}) \quad (23)$$

Pour le dépôt dans le nez après expiration, les équations proposées sont :

$$R_{nez} = 0,033 + 0,0031 \log(d^2_{ac} \dot{V}_{exp}) \quad (d^2_{ac} \dot{V}_{exp} < 215 \text{ g} \cdot \text{m}^2/\text{s}) \quad (24)$$

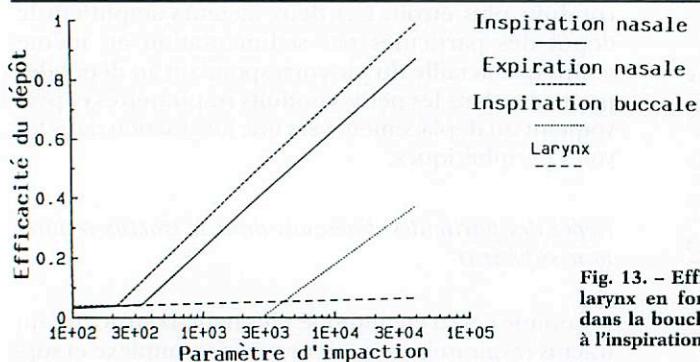


Fig. 13. – Efficacité du dépôt des particules dans le nez, la bouche et le larynx en fonction du paramètre d'impaction. A l'expiration, le dépôt dans la bouche est nul. Pour le larynx, l'efficacité du dépôt est identique à l'inspiration et à l'expiration.

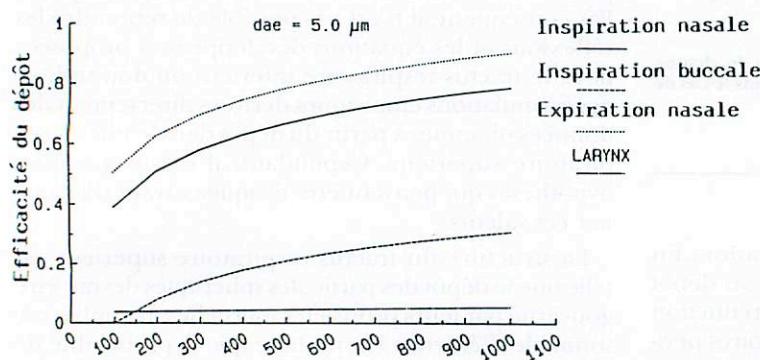
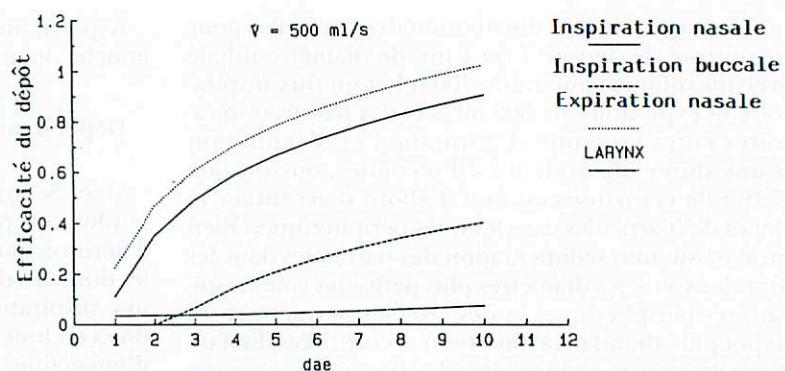


Fig. 14. – Efficacité du dépôt des particules dans le nez, la bouche et le larynx en fonction du flux pour des particules d'un diamètre donné et du diamètre des particules pour un flux donné.



$$R_{nez} = -0,851 + 0,3991 \log(d_{ae}^2 \dot{V}_{ex}) \quad (25)$$

$$(d_{ae}^2 \dot{V}_{ex} > 215 \text{ g} \mu \text{m}^2/\text{s})$$

Pour le dépôt dans la bouche après inspiration, on utilise :

$$R_{bouche} = -1,117 + 0,3241 \log(d_{ae}^2 \dot{V}_{ins}) \quad (26)$$

$$(d_{ae}^2 \dot{V}_{ins} > 3000 \text{ g} \mu \text{m}^2/\text{s})$$

Pour une expiration et $d_{ae}^2 \dot{V}_{ins} < 3000 \text{ g} \mu \text{m}^2/\text{s}$, le dépôt dans la bouche est égal à 0.

La figure 13 représente ces équations. Ainsi, on peut

voir la contribution relative de chacune d'entre elles. En résumé, le nez est un facteur d'impaction beaucoup plus efficace que la bouche. De plus, l'efficacité du dépôt dans le nez à l'expiration est plus grande qu'après inspiration, ce qui peut être relié aux modifications de la configuration nasopharyngée. Pour avoir une meilleure idée de la signification de ces équations, l'efficacité du dépôt dans la bouche et le nez pour des particules de taille fixée en fonction du flux ou pour un flux fixé en fonction des particules est indiquée sur la figure 14

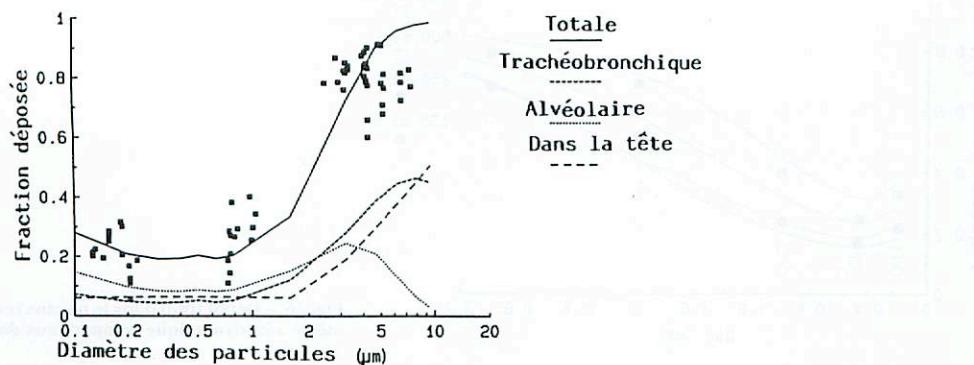


Fig. 15. - Prédiction du dépôt total dans le tractus respiratoire en fonction du diamètre des particules comparé aux données de Chan et Lippmann. Les diamètres supérieurs à 5 μm sont aérodynamiques alors que les diamètres inférieurs sont physiques.

Dépôts dans le larynx

Le dépôt dans le larynx est probablement le plus difficile à modéliser. Tout d'abord, comme la bouche et le nez, sa structure ne permet pas le développement d'un modèle basé sur des principes physiques. De plus à la différence de la bouche et du nez, le larynx ne peut être étudié de façon isolée, ce qui explique que les taux de dépôt des particules dans le larynx soient pratiquement inexistant. Martonen et Lowe [40] ont tenté de résoudre ce problème en étudiant le dépôt de particules d'aérosols à partir de fragments de larynx humains. La relation qui rend mieux compte de leurs résultats est la suivante :

$$R_{\text{larynx}} = 0,035 + 3,9 \text{ Stk} \quad (29)$$

où Stk est le nombre de Stokes en partant de l'hypothèse que le rayon du larynx est de 1,65 cm. Cette équation s'applique à la fois pour l'inspiration et l'expiration. Cependant, comme elle a été établie à partir d'un fragment de larynx, elle ne tient pas compte des différentes configurations laryngées entre l'inspiration et l'expiration. La contribution du larynx au dépôt des particules d'aérosols est peu importante comparée à la bouche et au nez comme on peut le constater sur les figures 13 et 14 déjà évoquées. Cependant, puisque la superficie du larynx est petite, la concentration des particules déposées à sa surface peut être élevée.

Dépôt dans le tractus respiratoire entier et adéquation des données expérimentales avec les équations [17]

Les modèles de dépôts des aérosols dans le tractus respiratoire sont uniquement valables s'ils peuvent prédire le dépôt effectivement mesuré. Cependant, ces mesures de dépôt ont été obtenues à partir du tractus respiratoire total, du dépôt alvéolaire et, enfin, du

dépôt nasal et oral. Chez l'homme, on ne dispose pas de résultats reflétant le dépôt dans des voies respiratoires individuelles. Ainsi, la précision de la prédiction est sous la dépendance de la corrélation entre les modèles et les valeurs des trois types de dépôt déjà décrits. Le « dépôt total » (dépôt des aérosols dans la totalité du tractus respiratoire) a presque toujours été mesuré en utilisant des méthodes photométriques où la masse de l'aérosol inhalé est comparée à la masse exhalée. Un exemple de dépôt total chez l'homme en fonction de la taille des particules est indiqué sur la figure 15. Les résultats ont été recueillis par Chan et Lippmann [9] chez des sujets qui ont inhalé des aérosols en respirant par la bouche avec un flux inspiratoire moyen de 766 ml/s et un volume courant de 1 000 ml. Les prédictions de dépôt sont aussi indiquées en fonction des régions : la tête (bouche et larynx), région trachéo-bronchique (générations 0 à 16) et la région alvéolaire (générations 17 et au-dessus). Pour des particules de taille inférieure à 1 μm , chaque région participe à part égale à la quantité déposée. Le minimum de dépôt qui se produit pour des particules voisines de 0,5 μm est dû au fait que pour cette taille, le dépôt par sédimentation et diffusion s'effectue également, alors que la sédimentation diminue avec la réduction de la taille des particules et que la diffusion augmente. Entre 1 et 4 μm , le dépôt dans les zones trachéo-bronchique et alvéolaire dominent. Au-dessus de 4 μm , le mécanisme d'impaction domine et le dépôt au niveau de la tête et de la région trachéo-bronchique devient prépondérant. Au-dessus de 10 μm , le dépôt se fait presque entièrement dans la tête. Sur la figure 16, on peut voir les prédictions déterminées par Stahlhofen et coll. [48]. Ces résultats représentent le dépôt d'un aérosol insoluble inhalé par la bouche avec

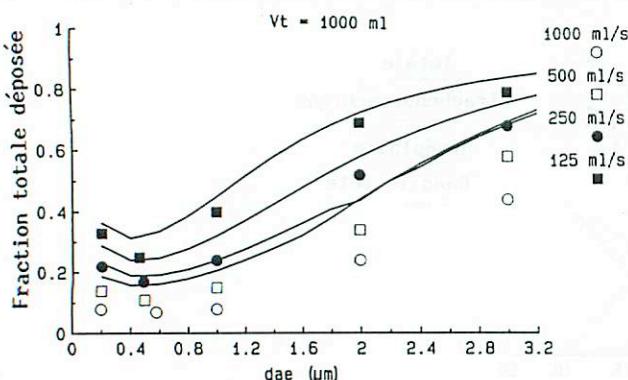


Fig. 16. - Dépôt total dans le tractus respiratoire en fonction du diamètre aérodynamique comparé aux données de Stahlhofen et coll.

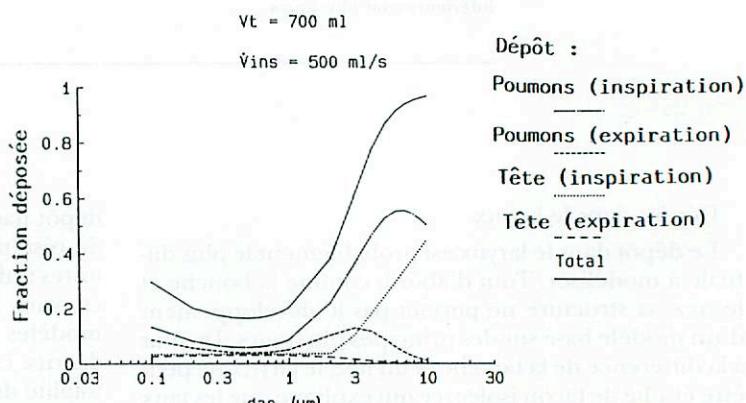


Fig. 17. - Influence de l'inspiration et de l'expiration sur le dépôt total.

un volume courant de 1 000 ml et une variété de flux et de tailles des particules. Il existe une bonne corrélation entre les prédictions du modèle et les résultats pour des flux inférieurs à 500 ml/s. A et au-dessus de ce flux, le modèle surévalue le dépôt. D'autres résultats similaires ont été publiés [5, 11, 15, 19, 27-29, 34, 35, 38, 43]. Il est important de noter cependant, que la corrélation entre modèle et résultats est bonne tant que la vitesse du flux ne dépasse pas les valeurs physiologiques.

Dans toutes les équations évoquées, était sous-entendue l'hypothèse que les probabilités de dépôt étaient identiques pour l'inspiration et l'expiration. Bien que cela soit vraisemblable pour la sédimentation, cela n'est pas du tout le cas pour l'impaction. Au cours de l'expiration, les angles de bifurcation rencontrés sont les mêmes que pour l'inspiration mais, les profils de vitesse sont très différents. Cette différence probable a été ignorée mais l'importance de cette hypothèse est maintenant reconnue. La figure 17 montre les dépôts prévus en fonction de la taille des particules pour la tête, les zones trachéo-bronchique et alvéolaire, au cours d'une inspiration et d'une expiration. Comme

on peut le constater, l'expiration contribue au dépôt à un niveau comparable à l'inspiration seulement pour les petites particules inférieures à 1 μm. Ce dépôt est formé par sédimentation. Quand le mécanisme d'impaction joue un rôle important pour le dépôt des particules d'aérosols à l'inspiration, la quantité déposée au cours de l'expiration est faible. C'est pourquoi, cette hypothèse de la même forme fonctionnelle pour le dépôt à l'expiration paraît peu valable.

Le dépôt des particules dans la zone alvéolaire du poumon humain est mesurée d'une façon dérivée en utilisant des aérosols marqués. Uniquement après l'inhalation d'un aérosol, les particules déposées dans la zone trachéo-bronchique commencent un mouvement céphalique grâce au « tapis roulant » muco-ciliaire. La plupart des particules déposées dans la zone trachéo-bronchique disparaissent du poumon au bout de quelques heures. Les particules déposées dans les alvéoles ne restent pas non plus, mais leur disparition s'effectue à une vitesse beaucoup plus lente qui peut aller de quelques jours à plusieurs mois. Les chercheurs ont profité de cette différence de vitesse de clairance pour évaluer le dépôt alvéolaire. En mesurant

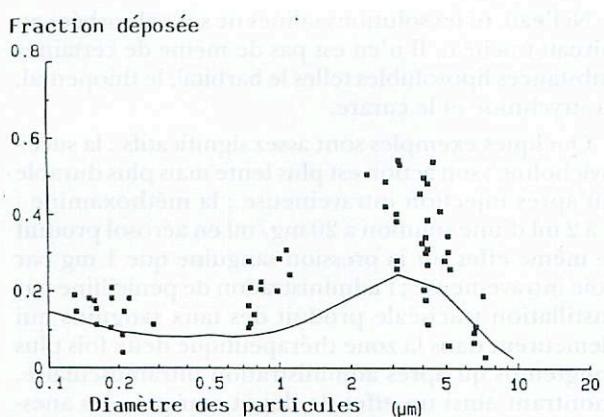


Fig. 18. - Prédiction du dépôt alvéolaire en fonction du diamètre des particules comparé aux résultats obtenus par Chan et Lippmann.

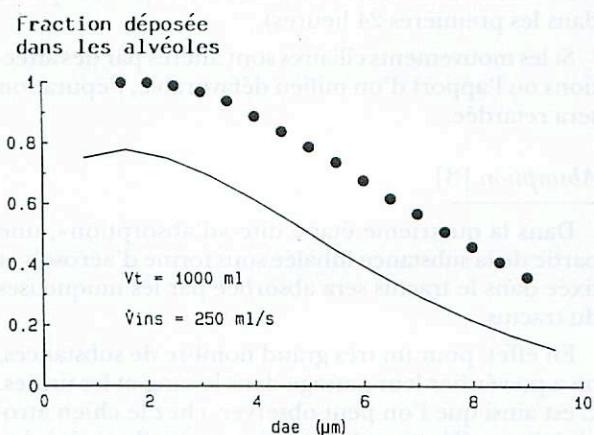


Fig. 19. - Prédiction du dépôt alvéolaire en fonction du diamètre aérodynamique comparé aux résultats obtenus par Stahlhofen et coll.

la rétention de la radioactivité 24 heures après le dépôt d'un aérosol et la comparant avec celle mesurée immédiatement après le dépôt, la fraction des particules initialement déposée dans les alvéoles est alors déterminée. La figure 18 illustre les résultats obtenus par Chan et Lippmann [9] sur le dépôt alvéolaire en fonction de la taille des particules. Les prédictions du modèle ont été représentées à partir des données obtenues en additionnant les fractions déposées dans les voies respiratoires jusqu'à la génération 16. Les équations du modèle sous-estime le dépôt alvéolaire mesuré, excepté pour les particules d'un diamètre inférieur à 4 μm . La figure 19 montre les résultats obtenus par Stahlhofen et coll. sur le dépôt alvéolaire en fonction de la taille des particules [48]. A l'inverse de Chan et Lippmann, Stahlhofen et coll. mesurent la fraction déposée dans les alvéoles en extrapolant la phase de clairance lente après le dépôt. Sur cette figure, la quantité déposée est exprimée en fraction de la quantité totale déposée dans le tractus respiratoire inférieur, ce qui permet de se rendre compte de la différence qualitative existant entre ces résultats et ceux de Chan et Lippmann [9]. Comme celles de Chan et Lippmann, les équations du modèle prédisent une fraction déposée au niveau alvéolaire plus faible que l'indiquent les résultats. La différence entre les prédictions et les résultats de Stahlhofen et coll. [48] peut être due à plusieurs facteurs. D'abord, il est évident que les prédictions du modèle peuvent être fausses ainsi que la définition du dépôt alvéolaire. Par rapport à cette dernière possibilité, il se peut que les particules déposées dans la zone trachéo-bronchique ne soient pas entièrement éliminées par le transport muco-ciliaire dans un temps aussi court que celui estimé traditionnellement. Ainsi, les mesures de rétention 24 heures après le dépôt peuvent

inclure des particules encore présentes dans la zone trachéo-bronchique. En fait, la corrélation obtenue à partir des résultats de Chan et Lippmann [9] peut être attribuée au fait que l'extrapolation du temps de dépôt proposée par Stahlhofen et coll. [48] inclut plus de ces particules que les mesures de rétention à 24 heures. De plus, il existe une évidence indirecte de la rétention des particules dans la zone trachéo-bronchique durant de longues périodes, mais la preuve définitive reste à apporter.

A l'heure actuelle, il serait suffisant de dire que bien que la précision absolue des modèles de dépôt n'a pas encore été démontrée, ils peuvent tout de même être utilisés avec une certaine confiance et particulièrement si on a l'intention de les utiliser pour rechercher les facteurs qui contrôlent les sites de dépôt.

Rétention et clairance [3]

Après leur captation, les substances inhalées sous forme d'aérosols peuvent être retenues plus ou moins longtemps au niveau de leur point de dépôt. L'activité des particules aérosolées sera déterminée par la vitesse de dissolution et de diffusion à travers le manteau muqueux, et par le gradient de vitesse de progression et d'élimination de cette couche muqueuse. La captation des particules dans le mucus, suivie du transport vers les voies respiratoires supérieures, a lieu dans tout le tractus respiratoire à l'exception des canaux, des sacs alvéolaires et des alvéoles, car dans ceux-ci, on trouve seulement le film de surfactant dont le but est d'amener ces particules vers les zones à mucus avec lequel il est en continuité.

L'élimination des particules se fait essentiellement par les mouvements ciliaires. La durée de cette clai-

rance est d'environ 100 heures (30 à 40 % sont épurés dans les premières 24 heures).

Si les mouvements ciliaires sont altérés par des affections ou l'apport d'un milieu défavorable, l'épuration sera retardée.

Absorption [3]

Dans la quatrième étape dite «d'absorption», une partie de la substance inhalée sous forme d'aérosols et fixée dans le tractus sera absorbée par les muqueuses du tractus.

En effet, pour un très grand nombre de substances, on a pu vérifier leur passage dans le sang et les urines. C'est ainsi que l'on peut observer, chez le chien atropinisé, une élévation de la tension artérielle après inhalation d'un aérosol d'adrénaline, et au contraire un abaissement de la tension artérielle après inhalation d'un aérosol d'acétylcholine chez le chien ésériné. Cette absorption peut se produire à différents niveaux et se trouve quelquefois sélective pour certains principes actifs.

Absorption nasale

La surface absorbante interne du nez est de 80 cm², ce qui représente une faible partie de la surface totale du tractus. Les aérosols administrés par le nez sont retenus en partie, par les poils et le mucus de surface. A ce niveau, la clairance s'effectue par drainage muqueux et déglutition, et se trouve être très rapide. Si le principe actif peut être absorbé, il devra se dissoudre et diffuser très rapidement à travers le manteau muqueux.

L'anhydride sulfureux et l'ammoniaque sont vite absorbés à partir du nez, alors que l'histamine, la nicotine, l'éphédrine et l'épinéphrine, le sont très lentement à partir d'une muqueuse altérée. D'autres substances sont aussi absorbées au niveau nasal :

- la poudre de post-hypophyse,
- le tétracosactide,
- les composés organiques de la fumée du tabac,
- les antigènes diphtériques purs.

Absorption orale

La surface absorbante interne de la bouche et du pharynx est d'environ 75 cm². La fraction de particules déposée dans la bouche peut être avalée (ce qui la fait pénétrer dans le tractus gastro-intestinal), soit absorbée au niveau buccal après dissolution dans la salive.

La bouche étant une muqueuse de caractère lipophile, l'absorption des principes actifs est réalisée par diffusion de la forme non ionisée : par exemple, la nitroglycérine, la testostérone, la désoxcorticostérone, l'isoprotérénol, les alcaloïdes sont bien absorbés. Par contre, les barbituriques, les grosses protéines (insuline) et l'héparine sont très peu absorbés.

Absorption trachéale

Ni l'eau, ni les solutions salines ne sont absorbées au niveau trachéal. Il n'en est pas de même de certaines substances liposolubles telles le barbital, le thiopental, la strychnine et le curare.

Quelques exemples sont assez significatifs : la succinylcholine : son action est plus lente mais plus durable qu'après injection intraveineuse ; la méthoxamine : 1 à 2 ml d'une solution à 20 mg/ml en aérosol produit le même effet sur la pression sanguine que 1 mg par voie intraveineuse ; l'administration de pénicilline par instillation trachéale produit des taux sanguins qui demeurent dans la zone thérapeutique deux fois plus longtemps qu'après administration intramusculaire, montrant ainsi un effet de dépôt marqué ; les anesthésiques locaux comme la tétracaine sont rapidement absorbés à partir de la trachée alors qu'ils le sont peu au niveau de l'œsophage et de l'estomac.

Absorption bronchique

Les études nombreuses se rapportant à cette absorption n'ont pu quantifier exactement les phénomènes. En effet, il est difficile d'isoler exactement la surface d'étude, et d'éliminer les absorptions aux autres niveaux de l'arbre pulmonaire (trachée, voies respiratoires inférieures, etc.) ou même le tractus gastro-intestinal après déglutition.

De plus, les surfaces bronchiques possèdent des muscles lisses très sensibles aux substances irritantes, ce qui a permis la mise en évidence de l'activité locale des broncho-dilatateurs. Quand on traite une bronche particulière avec un vasodilatateur, seule celle-ci se dilate, ce qui exclut l'effet systémique.

Ceci peut s'expliquer par le fait que le système broncho-pulmonaire contient deux types de récepteurs adrénergiques : les récepteurs α , localisés essentiellement dans les vaisseaux sanguins bronchiques et les récepteurs β , situés dans les muscles lisses bronchiques. Ces deux récepteurs peuvent être activés soit directement par des sympathomimétiques, soit indirectement par la libération de catécholamines qui stimulent les récepteurs. Dans chaque cas, il se produit une résistance des voies aériennes : la stimulation des récepteurs α provoque une vasoconstriction bronchique et une décongestion de la muqueuse bronchique ; la stimulation β se traduit par une relaxation des muscles lisses des voies respiratoires. Les broncho-dilatateurs agissent essentiellement sur les récepteurs β , à l'exception de l'épinéphrine et de l'éphédrine qui stimulent les deux, ou de la phényléphrine qui agit sur les récepteurs α seulement (fig. 20).

Absorption alvéolaire

Bien que les aérosols soient administrés de préférence pour des traitements locaux au niveau alvéolaire, il faut cependant tenir compte de l'importance de ce site d'absorption. En effet, on peut soit observer des

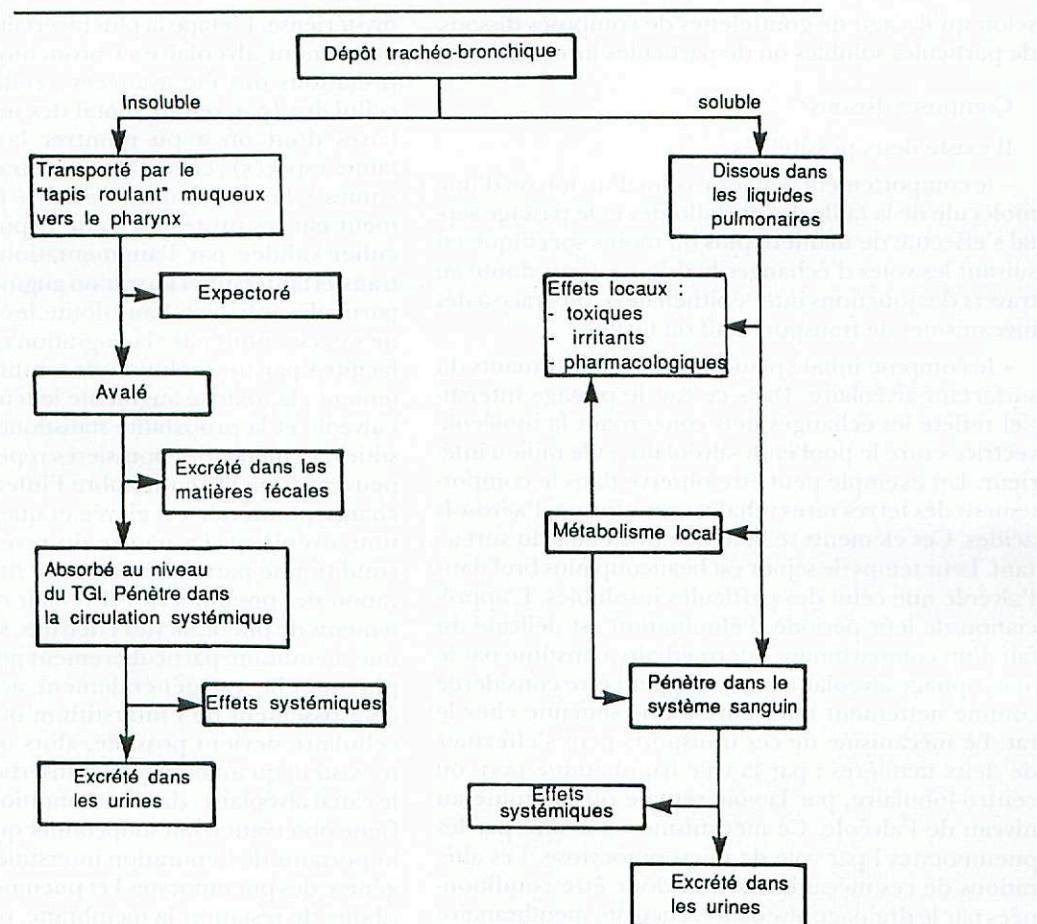


Fig. 20. – Destinée des particules inhalées déposées dans la région trachéobronchique.

effets indésirables systémiques, soit éventuellement utiliser cette voie pour son activité systémique.

L'alvéole est un site d'absorption particulièrement privilégié en raison de sa grande surface et de la proximité d'un réseau de capillaires extrêmement dense. Il n'est cependant pas possible de déterminer les coefficients de perméabilité des principes actifs puisque l'on ne connaît pas exactement la surface totale et la quantité globale de fluide alvéolaire, et que, de plus, ces deux valeurs varient avec les sujets.

Les modalités de passage à travers la paroi alvéolaire ne sont pas exactement déterminées. Cependant, on sait bien maintenant que :

– les anesthésiques et les gaz respiratoires traversent très rapidement la barrière alvéolaire ;

– l'eau passe aussi rapidement et en grande quantité (ce qui peut provoquer des incidents), alors que le soluté physiologique de chlorure de sodium est absorbé très lentement ;

– la membrane est légèrement perméable à la plupart des substances cristalloïdes dissoutes. Les ions et les petites molécules neutres passent plus lentement que l'eau. L'urée et le potassium sont mieux absorbés que les ions sodium ;

– les amides et les alkylamines de haut poids moléculaire passent plus rapidement que ceux de faible poids moléculaire ;

– le type et la vitesse d'absorption des protéines est peu connu même si albumine, globuline sont bien absorbées et si l'administration par aérosol de vaccin para-influenza type 2 est plus efficace que l'administration sous-cutanée ;

– les antibiotiques aérosolisés peuvent être utilisés pour leur effet systémique ou local (la pénicilline par exemple). Pour la kanamycine, il semble qu'elle soit peu absorbée au niveau alvéolaire, exerçant ainsi une action très localisée ;

– le passage des principes actifs contenus dans les particules d'aérosols s'effectue de manière différente

selon qu'il s'agit de gouttelettes de composés dissous, de particules solubles ou de particules insolubles.

Composés dissous

Il existe deux possibilités :

– le comportement peut être celui d'un ion ou d'une molécule de la taille des cristalloïdes et le passage septal s'effectue de manière plus ou moins spécifique en suivant les voies d'échanges hydriques (sans doute au travers des jonctions inter-épithéliales), ou grâce à des mécanismes de transport actif ou facilité.

– le composé inhalé peut se lier aux constituants du surfactant alvéolaire. Dans ce cas, le passage interstitiel reflète les échanges nets concernant la molécule vectrice entre le pool endo-alvéolaire et le milieu intérieur. Un exemple peut être observé dans le comportement des terres rares inhalées sous forme d'aérosols acides. Ces éléments se lient aux protéines du surfactant. Leur temps de séjour est beaucoup plus bref dans l'alvéole que celui des particules insolubles. L'appréciation de leur période d'élimination est délicate du fait d'un compartiment intermédiaire constitué par le macrophage alvéolaire, mais elle peut être considérée comme nettement inférieure à une semaine chez le rat. Le mécanisme de ces transports peut s'effectuer de deux manières : par la voie lymphatique péri- ou centro-lobulaire, par la voie septale ou sanguine au niveau de l'alvéole. Ce mécanisme est assuré par les pneumocytes I par voie de micropinocytose. Les altérations de ces mécanismes vont donc être conditionnées par le drainage alvéolaire, l'activité membranaire des pneumocytes I, l'activité de sécrétion des pneumocytes II.

Particules solubles

Elles soulèvent de même le problème d'une intégrité du revêtement alvéolaire ou de son altération préalable, notamment par suite de la libération des protéases macrophagiennes en rapport avec la cytotoxicité. En cas de faillite de l'épuration macrophagique, mais d'intégrité relative du revêtement, le transfert septal suppose, comme pour les composés dissous, l'action successive du surfactant et une traversée épithéliale alvéolaire. Elle est peu vraisemblable au niveau des jonctions. Elle est facilitée au niveau des cellules par les phénomènes de pinocytose, mais la fonction phagocytaire des pneumocytes est restreinte : nulle apparemment pour les pneumocytes II, faible pour les pneumocytes I qui ne paraissent jouer qu'un rôle très accessoire dans le transfert particulaire.

En réalité, il est vraisemblable que la solubilisation des particules suppose des altérations du revêtement facilitant le passage à partir du moment où l'épuration macrophagique a été défaillante.

Particules insolubles

Malgré de très nombreuses observations, il faut reconnaître que la traversée septale demeure assez

mystérieuse. L'étape la plus incertaine est celle du franchissement alvéolaire et bronchiolaire. Deux interprétations ont été avancées : celle de la migration cellulaire (par retour septal des macrophages alvéolaires dont on a pu montrer la réalité dans certaines espèces) ; celle d'une pénétration des particules « nues », liées notamment à la lyse partielle du revêtement par les protéases. Cette hypothèse est en particulier validée par l'augmentation considérable du transfert interstitiel lorsqu'on augmente la toxicité des particules inhalées. Sans doute les deux mécanismes ne s'excluent-ils pas : la migration cellulaire peut être facilitée par une solution de continuité dans le revêtement ; la toxicité augmente le temps de séjour dans l'alvéole et la probabilité statistique du passage interstitiel ; et même des poussières réputées non toxiques peuvent franchir en nombre l'interstitium lorsque la charge pondérale est élevée et que s'accroît la rétention alvéolaire. La nature du revêtement alvéolaire conditionne particulièrement ce transfert. La prolifération des pneumocytes II venant remplacer les revêtements de pneumocytes I détruits, se présente comme une membrane particulièrement perméable, d'autant plus qu'elle est généralement accompagnée d'un épaissement de l'interstitium où le cheminement cellulaire devient possible, alors que ces conditions n'existent qu'au bourrelet d'insertion des alvéoles sur le canal alvéolaire, dans les conditions physiologiques. Cette observation fait soupçonner que l'un des facteurs importants de l'épuration interstitielle est lié à la cytogénèse des pneumocytes I et pneumocytes II et à la possibilité de restaurer la membrane, que ce phénomène soit physiologique ou pathologique.

On voit en définitive toute la part d'hypothèses qui concerne le transfert particulaire interstitiel, dont le mécanisme demanderait que l'on précisât trois points encore incertains :

- les conditions d'élaboration, de composition et de renouvellement du surfactant,
- les conditions de renouvellement cellulaire de l'épithélium alvéolaire,
- la cytogénèse de ses composants.

L'ensemble des modalités d'échanges transmukeux-liquidiens est très complexe et peut être résumé sur la figure 21.

Absorption gastro-intestinale

Les particules arrêtées au niveau du nez ou de la bouche sont susceptibles de pénétrer dans le tractus gastro-intestinal après déglutition primaire ou déglutition secondaire à une épuration pulmonaire.

Cette absorption peut être importante surtout pour les aérosols secs. Certaines substances (l'isoprotérénol ou le cromoglycate) sont métabolisées ou éliminées de la même façon qu'elles soient aérosolées ou avalées, ce qui montre bien l'importance de la déglutition des particules. Par contre, l'absorption trachéale de l'iso-

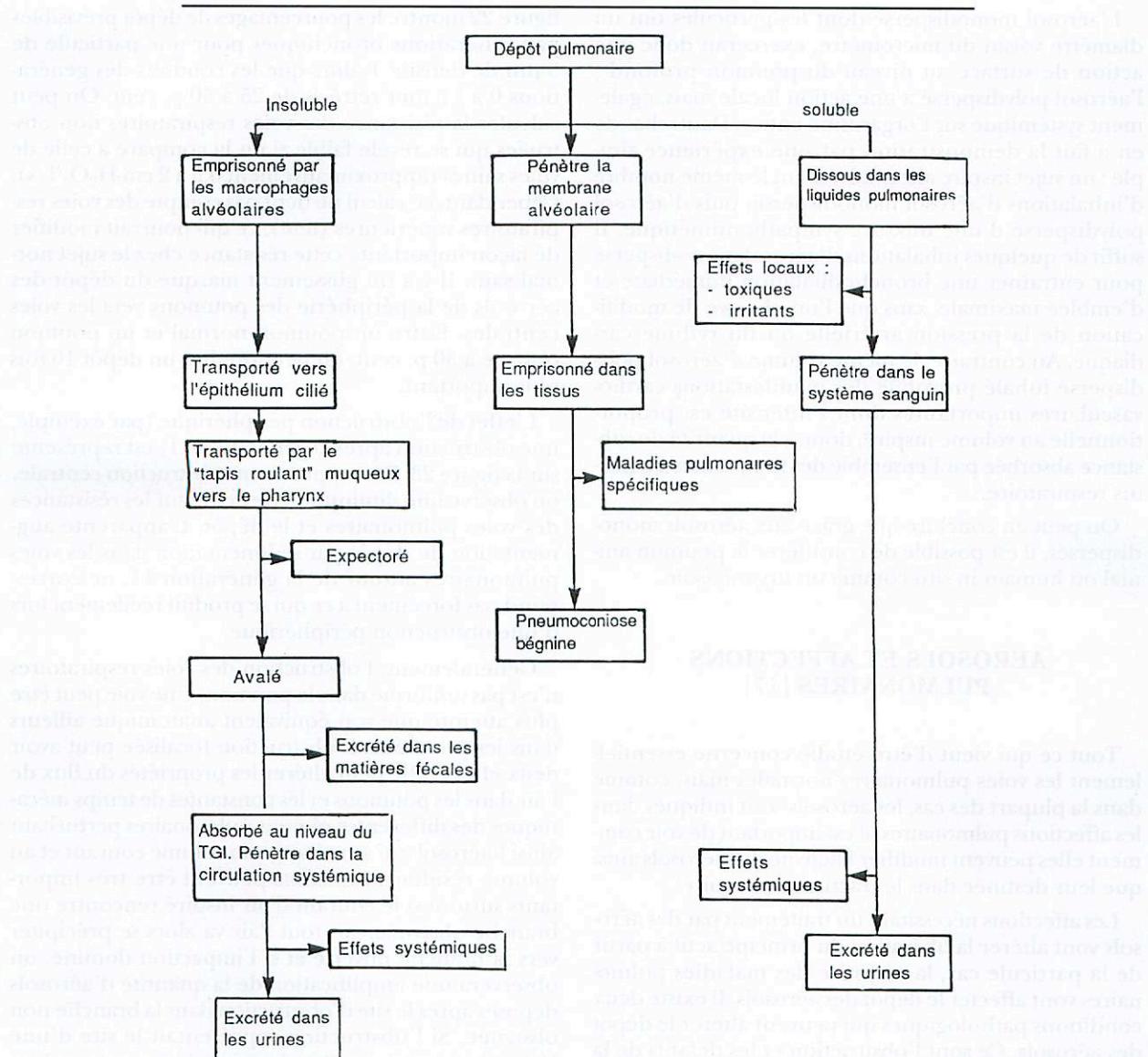


Fig. 21. – Destinée des particules inhalées déposées dans la région pulmonaire.

protérénol est plus grande que celle observée dans le tractus gastro-intestinal.

Il semble donc à la fois difficile de prédire la quantité totale absorbée au niveau gastro-intestinal après administration d'aérosols, et d'éliminer totalement cette voie d'absorption secondaire si l'on considère uniquement le mode d'administration.

Quel que soit le niveau d'absorption, c'est surtout le diamètre des particules aérosolisées qui conditionne l'importance de l'absorption.

Pour une même activité thérapeutique, les doses en principe actif d'un aérosol sont infiniment moindres

que celles des autres formes. Cette différence est d'autant plus nette qu'il s'agit d'un aérosol monodispersé.

En effet, Dautrebande [10] a démontré qu'un aérosol monodispersé, du fait de l'extrême finesse de ses particules, véhicule 30 à 40 fois moins de substances médicamenteuses qu'un aérosol polydispersé, et qu'une aussi faible quantité ne peut entraîner d'effets généraux après passage transpulmonaire. Par contre, l'action thérapeutique de surface est considérable puisqu'un aérosol monodispersé émet cinq fois moins de solution sous un volume dix fois plus grand.

L'aérosol monodispersé dont les particules ont un diamètre voisin du micromètre, exerceait donc une action de surface au niveau du poumon profond ; l'aérosol polydispersé a une action locale mais, également systémique sur l'organisme entier. D'autre part en a fait la démonstration par une expérience simple : un sujet inspire alternativement le même nombre d'inhalations d'aérosol monodispersé, puis d'aérosol polydispersé d'une mixture sympathomimétique. Il suffit de quelques inhalations d'aérosol monodispersé pour entraîner une bronchodilatation immédiate et d'emblée maximale, sans que l'on observe de modification de la pression artérielle ou du rythme cardiaque. Au contraire, le même volume d'aérosol polydispersé inhalé provoque des manifestations cardiovasculaires importantes dont l'intensité est proportionnelle au volume inspiré, donc à la quantité de substance absorbée par l'ensemble des muqueuses du tractus respiratoire.

On peut en conclure que grâce aux aérosols monodispersés, il est possible de considérer le poumon animal ou humain *in situ* comme un organe isolé.

AEROSOLS ET AFFECTIONS PULMONAIRES [17]

Tout ce qui vient d'être étudié concerne essentiellement les voies pulmonaires normales mais, comme dans la plupart des cas, les aérosols sont indiqués dans les affections pulmonaires, il est important de voir comment elles peuvent modifier l'activité des aérosols ainsi que leur destinée dans le tractus respiratoire.

Les affections nécessitant un traitement par des aérosols vont altérer la libération du principe actif à partir de la particule car, la majorité des maladies pulmonaires vont affecter le dépôt des aérosols. Il existe deux conditions pathologiques qui peuvent altérer le dépôt des aérosols. Ce sont l'obstruction et les défauts de la compliance pulmonaire. De plus, ces anomalies peuvent être localisées par essence par exemple, isolées à l'intérieur d'une région précise du poumon ou diffuses, c'est-à-dire s'étendre sur de grandes zones du poumon. Les obstructions les plus importantes sont observées dans les bronchites chroniques, l'asthme et la fibrose cystique. Les maladies pulmonaires qui impliquent des défauts de compliance sont l'emphysème, la fibrose pulmonaire et la bronchiectasie. L'obstruction et les défauts de compliance se produisent fréquemment simultanément. Ainsi, par exemple, une bronchite chronique obstructive pulmonaire consécutive due à la consommation de tabac est habituellement, un mélange de bronchite chronique et d'emphysème.

On va d'abord examiner les effets potentiels des maladies pulmonaires sur le dépôt des aérosols.

Une obstruction diffuse a surtout un impact sur les dépôts par impaction et par sédimentation. Ainsi la

figure 22 montre les pourcentages de dépôt prévisibles par générations bronchiques pour une particule de 3 μm de densité 1 alors que les conduits des générations 0 à 11 sont rétrécis de 25 à 50 p. cent. On peut calculer la résistance des voies respiratoires non obstruées qui se révèle faible si on la compare à celle de voies saines (approximativement 0,5 à 2 $\text{cm-H}_2\text{O/l/s}$). Cependant, ce calcul ne tient pas compte des voies respiratoires supérieures (tête), ce qui pourrait modifier de façon importante cette résistance chez le sujet normal sain. Il y a un glissement marqué du dépôt des aérosols de la périphérie des poumons vers les voies centrales. Entre un poumon normal et un poumon obstrué à 50 p. cent, on peut prédire un dépôt 10 fois plus important.

L'effet de l'obstruction périphérique (par exemple, une obstruction après la génération 11) est représenté sur la figure 23. Par rapport à une obstruction centrale, on observe une diminution de l'effet sur les résistances des voies pulmonaires et le dépôt. L'apparente augmentation du dépôt par sédimentation dans les voies pulmonaires autour de la génération 11, ne correspond pas forcément à ce qui se produit réellement lors d'une obstruction périphérique.

Généralement, l'obstruction des voies respiratoires n'est pas uniforme dans le poumon. Une voie peut être plus atteinte que son équivalent anatomique ailleurs dans les poumons. L'obstruction focalisée peut avoir deux effets : elle peut altérer les propriétés du flux de l'air dans les poumons et les constantes de temps mécaniques des différentes régions pulmonaires perturbant ainsi l'aérosol qui se mélange au volume courant et au volume résiduel. Ces effets peuvent être très importants surtout si le courant d'air inspiré rencontre une branche obstruée car, tout l'air va alors se précipiter vers la branche ouverte et si l'impaction domine, on observera une amplification de la quantité d'aérosols déposés après le site d'obstruction dans la branche non obstruée. Si l'obstruction représentait le site d'une lésion à traiter, les particules n'atteindraient pas leur cible.

Si ce type d'obstruction survient à la périphérie du poumon où le dépôt par sédimentation domine, plus le temps de transit à travers la branche obstruée sera long, plus le dépôt dans la zone atteinte sera favorisé. Cependant, le flux important qui se dirige vers la branche non obstruée affectera toujours le dépôt des particules dans cette zone.

De même que l'obstruction, les défauts de compliance pulmonaire (raideur du tissu pulmonaire) vont aussi altérer les flux. Ainsi, une région alvéolaire qui a perdu sa compliance, aura des caractéristiques de pression et de volume différentes de celles d'une région normale. Cela va modifier la vitesse des flux dans la région malade et pourra provoquer un dépôt de l'aérosol soit au voisinage de cette anomalie, soit loin de celle-ci.

A côté de leurs effets sur la vitesse des flux et le temps

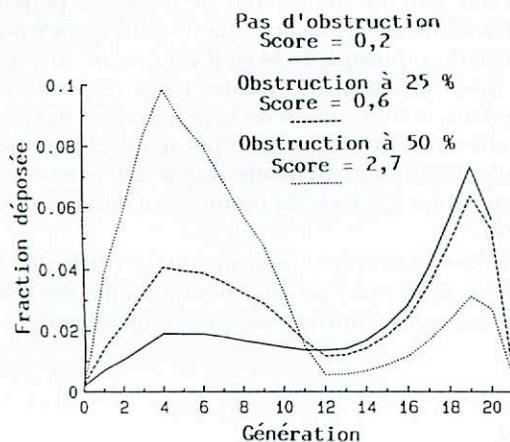


Fig. 22. - Prédiction du dépôt des particules pour des degrés d'obstruction centrale différents.

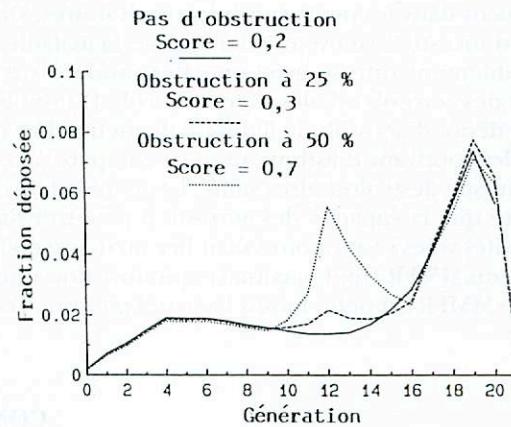


Fig. 23. - Prédiction du dépôt des particules pour des degrés d'obstruction périphérique différents.

de transit à travers les voies respiratoires, l'obstruction et les altérations de la compliance pulmonaire peuvent avoir une autre influence sur le dépôt des aérosols. En effet, on peut considérer que dans le poumon normal, toutes les régions anatomiques équivalentes ont des constantes de temps voisines. Ainsi, en première approximation, ces régions se vident et se remplissent avec une bonne synchronisation dans un cycle de respiration normal. Les affections décrites vont perturber les constantes et, ainsi, à chaque cycle de respiration, des régions pourront se remplir alors que d'autres pourront se vider. Ainsi, des particules d'aérosols qui sont introduites avec une portion d'air inspiré pourront, si elles ne sont pas déposées à l'inspiration, être renvoyées durant l'expiration, dans une autre région où elles pourront éventuellement se déposer. Ce phénomène de déplacement d'air d'une région à l'autre a quelquefois été appelé « mouvement pendulaire ». Ses implications et son influence dans l'aérosol-thérapie ne sont pas claires, mais certains chercheurs lui ont attribué des altérations dans le dépôt des particules d'aérosols dans le cadre de ces affections.

Un autre phénomène qui peut modifier le dépôt des particules d'aérosols dans les poumons est la présence de constrictions très localisées. En effet, au voisinage d'une tumeur par exemple, ou dans une région de sécrétions muqueuses intenses, une constriction localisée peut se produire et provoquer des turbulences dans le courant d'air et donc, une augmentation du dépôt. Par exemple, en utilisant un modèle, Kim et coll. [32] a pu montrer que dans la génération 3, une constriction était suffisante à ce niveau, pour augmenter la résistance des voies respiratoires de 119 p. cent, ce qui augmente le dépôt d'une particule de

3 μm de diamètre de 54 p. cent (avec un flux trachéal de 500 ml/s), ce dépôt se produisant essentiellement en aval de la constriction. Il en est de même en présence d'un excès de mucus sur la paroi où le dépôt de ce même aérosol peut être accru de 85 p. cent. Ces problèmes ont été démontrés chez le malade. Par exemple, Love et Muir [37] ont étudié le dépôt total sur une population de 58 mineurs dont 42 étaient fumeurs de cigarettes et la majorité présentait une toux chronique. Ils ont pu établir une corrélation entre la fonction pulmonaire de ces sujets et le dépôt total d'un aérosol non hygroscopique de 1 μm après inhalation.

Lourenco et coll. [36] ont étudié le dépôt et la clairance d'aérosols marqués de 2 μm de diamètre sur 14 patients souffrant de bronchiectasies, à l'aide d'une caméra scintigraphique. Sur l'ensemble des sujets, six ont présenté un dépôt diffus relativement normal par rapport à celui observé chez des sujets sains. Pour les huit autres, le dépôt a été beaucoup plus central, c'est-à-dire concentré dans les grandes voies respiratoires. 24 heures après l'inhalation, les sujets avec un dépôt diffus avaient retenu 44,7 p. cent des particules déposées, alors que ceux qui présentaient un dépôt central en avaient seulement conservées 13 p. cent. La gravité de l'obstruction chez ces patients correspond à l'importance du dépôt central : ces patients présentaient en plus, la plus grande production de mucus. Ainsi, l'hypersécrétion muqueuse associée à une perte tissulaire augmente le dépôt des aérosols essentiellement dans les régions contralatérales ou des lésions bronchiectasiques.

Quelle est l'influence de l'asthme sur le dépôt des particules d'aérosols ? L'asthme est caractérisé par une

contraction réversible des muscles lisses, une hypersécrétion muqueuse et dans les cas graves, des bouchons de mucus dans les petits conduits respiratoires. Dans le cas d'un asthme moyennement grave, la maladie est probablement diffuse avec un effet modéré sur le dépôt des aérosols inhalés. Agnew et coll. [1] ont étudié le dépôt d'aérosols de 5 µm de diamètre chez des malades souffrant d'asthme moyen, comparé à celui obtenu sur des volontaires sains. Leurs résultats ont montré que la capacité des aérosols à pénétrer dans les petites voies respiratoires était liée au degré d'altération du MMFR (mid-maximal expiratory flow rate) : plus le MMFR est petit, moins l'aérosol pénètre. Dans

la mesure où le dépôt par impaction dans les grandes voies est le seul qui soit capable de réduire la pénétration des aérosols, il est surprenant qu'ils aient trouvé cette relation, puisque le MMFR est une mesure classique de la fonction des petites voies respiratoires. Cependant, la diminution de la pénétration des aérosols peut aussi être provoquée par le développement d'une ventilation asynchrone due à la fermeture de certaines voies à la base du poumon au début de l'inspiration.

Tous ces exemples démontrent la difficulté de mettre en évidence l'activité thérapeutique des aérosols et toutes les controverses qu'ils engendrent.

CONCLUSION

L'halothérapie qui a fait de grands progrès ces dernières années tant sur le plan des connaissances physiques des particules, des méthodes de préparation pharmaceutique, que du devenir *in vivo* des particules, n'a pas encore livré tous ses secrets.

La prescription et l'utilisation de cette forme pharmaceutique si particulière ne peut ni ne doit se faire à la légère. Le pneumologue doit connaître parfaitement l'affection à traiter et tenir compte de tous les facteurs qui vont affecter le dépôt du médicament au

site de la lésion avant de choisir tel ou tel type de principe actif et surtout, d'appareil pour l'administration car, à lui seul, il peut faire échouer toute la thérapeutique. Quant au malade, il doit suivre très précisément les conseils de son médecin et surtout, collaborer effectivement à l'administration de son médicament qui exige à la fois des précautions dans la préparation et la manipulation de l'appareillage à utiliser, et une gymnastique respiratoire volontaire à laquelle il doit se plier pour obtenir une efficacité optimale.

RÉFÉRENCES

1. Agnew J.E. et coll. – Radionuclide demonstration of ventilatory abnormalities in mild asthma. *Clin. Sci.*, 1984, 66, 525.
2. Agnew J.E., Pavia D., Clarke S.W. – Aerosol particle impaction in the conducting airways. *Phys. Med. Biol.*, 1984, 29, 767.
3. Aiache J.M. – Aperçu sur les aérosols médicamenteux de leurs origines à nos jours. *Rev. Histoire de la Pharmacie*, 1979, 26, 241, 98.
4. Aiache J.M. – Etude biopharmaceutique des médicaments administrés par voie pulmonaire : les aérosols (chapitre 11). In : Aiache J.M., Devissaguet J.P., Guyot-Hermann, *Galenica 2. Biopharmacie*, pp. 527-576. Paris, Techniques et Documentation, 1982.
5. Altshuler B. et coll. – Aerosol deposition in the human respiratory tract. *Arch. Ind. Health*, 1957, 15, 293.
6. Byron P.R. et coll. – Pharmaceutical implications of particle growth at high relative humidity. *Pest. Sci.*, 1977, 8, 521.
7. Byron P.R. – Some future perspectives for unit dose inhalation aerosols. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1986, 12, 993.
8. Byron P.R. – Aerosol Formulation, Generation, and Delivery Using Nonmetered Systems. In : Byron P.R., *Respiratory Drug Delivery*, pp. 143-165. Boca Raton, Florida, CRC Press Inc., 1990.
9. Chan T.N., Lippmann M. – Experimental measurements and empirical modelling of the regional deposition of inhaled particles in humans. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 1980, 41, 399.
10. Dautrebande L., Walkenhorst W. – *Bull. Phys. Path. Resp.*, 1968, 4, 463.
11. Davies C.N. – The deposition of aerosol in human lung. In : *Aerosole in Physik., Medizin, und Technik*, p. 90. Bad Sonnen, West Germany, Gesellschaft für Aerosolforschung, 1973.
12. Einstein A. – *Investigations on the Theory of Brownian Motion*. New York, Dover, republished 1955.
13. Felder R.M. et Rousseau R.W. – *Elementary Principles of Chemical Processes*, 2nd ed.. New York, Wiley Interscience, 1986.
14. Findeisen W. – Über das absetzen Kleiner, in der luft Suspendierten tielchen in der Menschlichen lunge bei der Atmung. *Pflueger's Arch. Ges. Physiol.*, 1935, 236, 367.
15. Foord N., Black A., Walsh M. – Regional deposition of 2.5-7.5 µm diameter particles in healthy male non-smokers. *J. Aerosol Sci.*, 1978, 9, 343.
16. Fuchs S.K. – *The Mechanics of Aerosols*. New York, Macmillan, 1964.
17. Gerrity T.R. – Pathophysiological and Disease Constraints on Aerosol Delivery. In : Byron P.R., *Respiratory Drug Delivery*, pp. 1-38. Boca Raton, Florida, CRC Press Inc., 1990.
18. Gerrity et coll. – Calculated deposition of inhaled particles in the airway generations of normal subjects. *J. Appl. Physiol.*, 1979, 47, 867.
19. Giacomelli-Maltoni G. et coll. – Deposition efficiency of monodisperse particles in human respiratory tract. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 1972, 33, 603.
20. Gonda I., Byron P.R. – Perspectives on the biopharmacy of inhalation aerosols. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1978, 4, 243.
21. Gonda I. et coll. – Characterization of hygroscopic inhalation aerosols. In : Stanley Wood N.G., Hallen T., *Particle Size Analysis*, p. 31. London, Wiley Heyden, Ltd, 1981, 31.
22. Gormann W.C., Halle G.D. – In : Swarbrick J., *Inhalation Aerosols in Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences. Dosage Form Design and Bioavailability*. Philadelphia, Lea and Febiger, 1973.
23. Gormley P.G., Kennedy M. – Diffusion from a stream flowing through a cylinder. *Proc. R. Ir. Acad.*, 1949, A52, 163.
24. Guichard J.C. – Définition physique des aérosols. Différents types. In : *Symposium sur les formes pharmaceutiques pulsées organisé par la Société Française des Aérosols en Médecine, Paris, mai 1981*.
25. Hansen J.E., Ampaya E.P. – Human air space shapes, sizes, area, and volumes. *J. Appl. Physiol.*, 1975, 38, 990.
26. Hatch T.F., Choate S.J.J. – *Franklin Inst.*, 1933, 207, 369.

27. Heyder J. et coll. – In : *Aerosole in Physik, Medizin, und Technik*, p. 122. Bad Sonen, West Germany, Gesellschaft für Aerosolforschung, 1973.
28. Heyder J. et coll. – Experimental studies of the total deposition of aerosol particles in the human respiratory tract. *J. Aerosol Sci.*, 1973, 4, 191.
29. Heyder J. et coll. – Intercomparison of lung deposition data for aerosol particles. *J. Aerosol Sci.*, 1978, 9, 147.
30. Hidy G.M. – *Aerosols : An Industrial and Environmental Science*. Orlando, FL, Academic Press, 1984.
31. Horsfield K., Cummings G. – Morphology of the bronchial tree in man. *J. Appl. Physiol.*, 1968, 24, 373.
32. Kim et coll. – Deposition of aerosol particles and flow resistance in mathematical and experimental airways models. *J. Appl. Physiol.*, 1983, 55, 154.
33. Landahl H.D. – On the removal of air-borne droplets by the human respiratory tract I. The lung. *Bull. Math. Biophys.*, 1950, 12, 43.
34. Landahl H.D., Tracewell T.N. et Lassen W.H. – *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 1951, 3, 359.
35. Lippmann M. – Regional deposition of particles in the human respiratory tract. In : *Handbook of Physiology*, Vol. 3, sect. 9, p. 213. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1977.
36. Lourenco R.V., Lodenkemper R., Carton R.W. – Patterns of distribution and clearance of aerosols in patients with bronchiectasis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1972, 106, 857.
37. Love R., Muir D.C.F. – Aerosol deposition and airway obstruction. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1976, 114, 891.
38. Martens A., Yacobi W. – Die in vivo Bestimmung der aerosoleil-schendeposition im Atemtrakt bei mundbw. Nasenatmung. In : *Aerosole in Physik, Medizin, und Technik*, p. 117. Bad Sonen, West Germany, Gesellschaft für Aerosolforschung, 1973.
39. Martin D., Jacobi W. – Diffusion deposition of small-sized particles in the bronchial tree. *Health Phys.*, 1972, 23, 23.
40. Martonen T., Lowe J. – Assessment of aerosol deposition patterns in human respiratory. In : Marple V.A., Liu B.Y.H., *Aerosols in the Mining and Industrial Work Environment*, Vol 1, p. 153. Ann Arbor Science, Ann Arbor, Mi, 1983.
41. Mead J. – *Physiol. Rev.*, 1961, 41, 281.
42. Morrow P.E. – Factors determining hygroscopic aerosol deposition in airways. *Physiol. Rev.*, 1986, 66, 330.
43. Muir D.C.F., Davis C.N. – The deposition of 0.5 µm aerosols in the lungs of man. *Ann. Occup. Hyg.*, 1967, 10, 161.
44. Persons D.D., Hess G.D., Scherer P.W. – Maximization of pulmonary hygroscopic aerosol deposition. *J. Appl. Physiol.*, 1987, 63, 1205.
45. Renoux A. – Les aérosols : caractéristiques physiques et spécificité. In : *Journées d'Etudes sur les Aerosols organisées par le Groupement pour l'Avancement des Méthodes Spectroscopiques et Physico-Chimiques d'Analyses*, GAMS, Paris, 8 et 9 novembre 1984.
46. Schroter R.C., Sudlow M.F. – Flow patterns in models of the human bronchial airways. *Resp. Physiol.*, 1969, 7, 341.
47. Simone A.F., Ultman J.S. – Longitudinal mixing by the human larynx. *Resp. Physiol.*, 1982, 49, 187.
48. Stahlhofen W., Gebhart J., Heyder J. – Experimental determination of the regional deposition of aerosol particles in the human respiratory tract. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 1980, 41, 385.
49. Task Group on Lung Dynamics. – Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. *Health Phys.*, 1966, 12, 173.
50. Weibel E.R. – *Morphometry of the Human Lung*. Berlin, Springer-Verlag, 1963.
51. Yeh H., Schum G.M. – Models of human lung airways and their application to inhaled particle deposition. *Bull. Math. Biol.*, 1980, 42, 461.
52. Yu C.P., Soong T.T. – Statistical analysis of aerosol deposition in the nose and mouth. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 1981, 42, 726.



DIETETIQUE du PRATICIEN

G. HERAUD,
CH. MAILLARD
M.S. BILLAUX

1 volume 21 x 27
352 pages
37 figures
Prix Public TTC :
360 F
Franco domicile =
388 F

Ce livre s'adresse aux médecins praticiens et aux pharmaciens d'officine. Il est conçu pour les aider dans leur pratique quotidienne. Il reflète une expérience personnelle, n'aborde pas la diététique du petit enfant. L'absence d'enseignement spécialisé, le modeste intérêt traditionnellement porté par les praticiens à la science nutritionnelle appliquée ont laissé la diététique s'édifier parfois en dehors des médecins et à côté de la médecine.

Un exposé des connaissances actuelles nous a paru cependant répondre au désir de plus en plus souvent exprimé de disposer d'une information à la fois scientifique et pratique.

En rapprochant la diététique de la physiologie, de la pathologie et de la thérapeutique, nous espérons aussi rendre service à une discipline restée parfois un peu distante des réalités médicales en même temps que trop ouverte, peut-être, aux croyances et aux idéologies.

Table des matières - Énergétique - Nutriments - Vitamines - Minéraux et oligo-éléments - Additifs alimentaires - Principales technologies alimentaires - Le goût et la pathologie du goût - Troubles du comportement alimentaire - Alimentation de la femme enceinte - Diététique du 3^e âge - Alimentation et sport - Répercussions somatiques de la surconsommation d'alcool - Obésité - Dénutriti- tions - Alimentation entérale et

parentérale - Diététique du diabète - Hypoglycémies - Carie dentaire - Diététique des maladies de l'œsophage et de l'estomac - Diététique des maladies entérales et coliques - Diététiques des maladies du foie et de la vésicule biliaire - Diététique de l'athérome - Dyslipoprotéinémies - Diététique des cardiopathies d'origine coronarienne - Myocardiopathies nutritionnelles (en dehors de l'athérome) - Diététique de l'hyper-

tension artérielle - La goutte - Diététique de l'insuffisance rénale chronique (IRC) - Diététique de la lithiasis rénale - Pathologie osseuse et alimentation - Diététique des anémies - Nutrition et immunité - Allergies et pseudo-allergies alimentaires - Alimentation et cancer - Alimentation et système nerveux - Alimentation et thyroïde - Peau, phanères et diététique - Alimentation et ophtalmologie - Contaminations bactériennes, vira-

les et fungiques : les toxi-infections alimentaires - Contaminations chimiques (nitrates ; PCB ; DDT ; PVC) - Contaminations par les métaux - Résidus d'antibiotiques et hormones dans les viandes - Risques toxiques dus à des fraudes - Contamination radioactive des aliments - Intoxications alimentaires - Alimentation et médicaments - Diététique et idéologies - Annexe.



Bulletin de commande
à retourner à :

L'Expansion Scientifique Française
Service Diffusion
15, rue Saint-Benoît
75278 Paris Cedex 06

Nom _____

Adresse _____

commande de _____ ex. de l'ouvrage "Diététique du praticien"
au prix de 388 F Franco domicile.

règlement joint: _____

chèque bancaire chèque postal CCP 370-70 Z Paris

ISBN-2-7046-1345-

Aspects physico-chimiques et chimiques des aérosols thermaux préparés par aérosolisation pneumatique

F. CLANET

(Tours)

RÉSUMÉ

Dans cette mise au point, la distinction est faite entre aérosols thermaux et aérosols thérapeutiques classiques. L'aérosolisation d'eaux thermominérales ne consiste pas simplement à délivrer aux patients des aérosols dont la phase aqueuse dispersée et la phase gazeuse dispersante présentent respectivement les mêmes caractéristiques que l'eau et l'air ayant servi à leur préparation. Tout aérosol thermal constitue une préparation extemporanée originale dont la composition dépend à la fois de la nature de l'eau minérale utilisée comme substrat et des conditions d'aérosolisation. En crénothérapie, des générateurs d'aérosols appropriés doivent être utilisés pour former, à partir d'un substrat hydrominéral les alimentant en continu, des aérosols de composition constante et contrôlée. Ceci implique des réseaux de distribution d'eau minérale bien étudiés de telle sorte que tous les postes d'aérosolthérapie disposent d'une même qualité de matière première dans l'établissement thermal. A partir de l'eau thermominérale, les aérosoliseurs réalisent des oxydations, des déplacements d'équilibres chimiques, des entraînement d'espèces chimiques et des échanges gazeux qui donnent à l'aérosol sa composition originale et ses propriétés thérapeutiques. La connaissance de la formule de tout aérosol thermal est donc fondamentale pour en définir la posologie et les limites d'innocuité. C'est le garant d'une maîtrise parfaite de l'aérosolthérapie thermale. Ceci est illustré par des exemples d'aérosols préparés à partir d'eaux sulfurees et arsenicales dans des stations françaises.

Mots clés : Aérosolisation thermale - Aérosols thermaux sulfurés - Aérosols sulfurés ferro-polyélémentaires - Aérosols arsenicaux.

SUMMARY

Physical chemical and chemical aspects of thermal aerosols prepared by pneumatic aerosolisation. - In this review, a distinction is drawn between thermal aerosols and classical therapeutic aerosols. The aerosolisation of thermo-mineral waters does not merely consist of the delivery to patients of aerosols in which the dispersed aqueous phase and the dispersant gaseous phase have respectively the same characteristics as the water and air used for their preparation. Every thermal aerosol is an original extemporaneous preparation, the composition of which depends both on the nature of the mineral water used as a substrate and the aerosolisation conditions. In spa therapy, appropriate aerosol generators must be used to form aerosols with a constant and controlled composition, starting from a continuous supply of a hydromineral substrate. This implies the need for a well designed mineral water distribution system ensuring that all aerosol therapy points of delivery receive the same quality of starting ingredient throughout the thermal establishment. Starting with thermo-mineral water, aerosol devices are capable of oxidations, shifts of chemical balances and gas exchanges which endow the aerosols with its original composition and its therapeutic properties. Awareness of the formula of every thermal aerosol is thus fundamental in defining the dosage and safety limits. It is the guarantee of perfect mastery of thermal aerosol therapy. This is illustrated by examples of aerosols prepared from sulfurated and arsenical waters in French spas.

Key words : Thermal aerosol therapy - Sulfurated thermal aerosols - Ferro-polyelemental sulfurated aerosols - Arsenical aerosols.

Laboratoire de Chimie Bio-inorganique et d'Hydrologie-Environnement Groupe de Recherche de Chimiothérapie Thermominérale. Faculté de Pharmacie, 2bis, Bd. Tonnellé, 37042 TOURS.

Tirés à part : Pr F. Clanet, adresse ci-dessus.

Accepté définitivement le 22 mars 1991.

L'inhalation de vapeurs et d'aérosols d'eaux thermominérales constitue une thérapie directe des voies respiratoires utilisées en médecine thermale.

Dès l'Antiquité Grecque, les écrits de Galien ont fait état des bienfaits du humage des vapeurs se dégageant des volcans et des sources thermales, ainsi que de l'inhalation de la brise et de l'air marin.

La pratique du humage s'est développée dans les établissements thermaux en salles collectives et à postes de soins individuels. Les patients inhalaient ainsi les émanations dégagées spontanément de l'eau thermale ou provoquées par brassage, ruisseaulement, brisement et/ou projection de celle-ci. Elles sont constituées d'un mélange d'air, de vapeurs, de gaz thermaux et d'aérosols.

C'est au cours de la seconde moitié du 19^e siècle qu'apparurent les premiers appareils générateurs d'aérosols assurant par pulvérisation sous pression, la dispersion dans l'air de médicaments sous forme de particules suffisamment fines pour y rester en suspension. Les brouillards stables ou aérosols ainsi produits peuvent être inhalés par des patients.

L'aérosolthérapie se limite à l'utilisation d'aérosols dont le diamètre des particules est compris entre 0,5 et 10 μm pour qu'elles soient respirables et atteindre des cibles plus ou moins éloignés de l'appareil respiratoire.

En thérapeutique classique, le rôle du générateur d'aérosols se limite à disperser et à diviser le médicament en particules ou gouttelettes dans l'air ou tout autre gaz porteur.

Le rôle de l'aérosoliseur s'avère plus complexe lorsqu'il est utilisé pour disperser des eaux minérales et thermales. Appliqués à un substrat thermominéral, les procédés d'aérosolisation, quels qu'ils soient, vont produire, en fonction de son état chimique et thermodynamique des effets physiques et chimiques dont dépendent la physico-chimie et la composition de l'aérosol obtenu et, par suite, ses propriétés thérapeutiques.

Le but de cet article n'est pas de rappeler les indications et de faire la preuve de l'efficacité de l'aérosolthérapie thermale, mais d'en montrer l'originalité et la complexité :

- par l'instrumentation et les conditions préparatoires rigoureuses qu'elle exige,
- par les différents types de matière première hydro-minérale qu'elle utilise,
- et enfin, par les caractères physiques et chimiques spécifiques des aérosols produits.

Ce dernier point est particulièrement important pour, d'une part permettre au médecin de choisir la station thermale, de prescrire l'aérosol et la posologie les mieux adaptées au patient, d'autre part, pour être assuré que l'aérosol est dénué de toxicité chimique dans les conditions d'administration.

INSTRUMENTATION EN AÉROSOLTHÉRAPIE THERMALE

Mises à part les salles d'inhalation collectives (vaporariums, émanariums, salles d'électroaérosols et de nébulisation), l'aérosolthérapie est pratiquée à poste individuel dans des salles de soins ORL en établissements thermaux, voire de thalassothérapie.

Elle consiste essentiellement en l'inhalation au masque, par embout buccal ou nasal d'*aérosols simples* produits par des générateurs procédant par pulvérisation pneumatique sous forte pression (2 à 4 bars) de l'eau minérale sur une cible dure en sélectionnant les dimensions des gouttelettes par une combinaison de filtres et déflecteurs convenablement choisis. La charge massique de l'aérosol dépend du flux et de la pression de l'air comprimé ainsi que de la nature de l'eau.

Pour que soit assurée une constance des caractéristiques des aérosols en fonction du temps et de l'emplacement du poste de traitement, plusieurs conditions doivent être respectées :

- constance et reproductibilité des paramètres physiques, physico-chimiques et chimiques de l'eau thermominérale.

- utilisation de générateurs d'aérosols alimentés en flux continu, régulier et contrôlable d'eau thermale. Celle-ci, en effet, est le siège d'équilibres thermo-dynamiques précaires entre espèces chimiques fixes et volatiles dissoutes dans l'eau. Le non-respect de cette condition entraînerait une altération progressive de l'eau et de l'aérosol.

- utilisation d'un air comprimé sec, filtré et stérile dont la température, le débit et la pression doivent être maintenus constants et contrôlés.

Le générateur pneumatique d'aérosols le plus répandu dans les établissements thermaux est l'aérosoliseur Doyer-Gauchard.

Par sa conception, il répond aux exigences exposées précédemment, bien que le repérage des contrôles d'admission de l'eau thermal et de l'air comprimé mérite d'être amélioré.

Il offre la possibilité de faire varier le spectre de la taille des particules par diverses combinaisons de filtres et déflecteurs (fig. 1). Le praticien averti peut ainsi cibler des zones plus ou moins profondes des voies respiratoires.

De plus, en fonction de la grosseur des gouttelettes d'eau aérosolisée, les substances chimiques convoyées sont plus ou moins concentrées et mises au contact de la phase gazeuse dispersante.

Le parcours suivi par l'aérosol, du générateur jusqu'au patient, n'y est pas étranger étant donnés les intermédiaires qu'il doit franchir : tuyau et accessoires (masque, embout nasal ou buccal).

Au cours de son transport de l'aérosoliseur jusqu'à

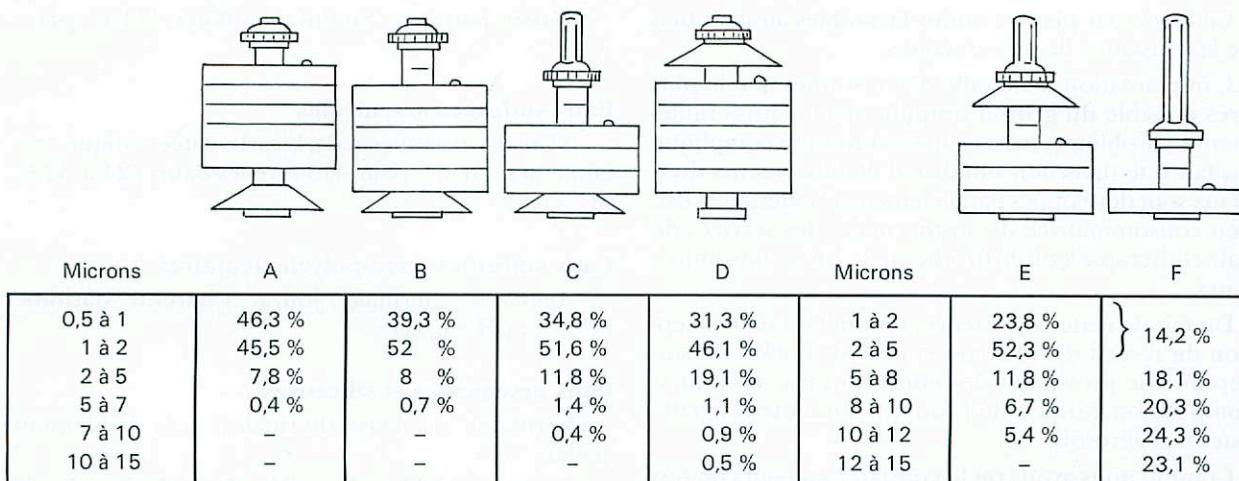


Fig. 1.- Distribution granulométrique des particules générées par l'aérosoliseur Doyer-Gauchard en fonction de son équipement en filtres et déflecteurs (d'après doc. des Ets Doyer, Bagnole).

l'endroit de son dépôt dans les voies respiratoires, les caractères physiques et chimiques de l'aérosol ont tendance à évoluer par suite de l'évaporation des gouttelettes les plus fines et de l'agglomération des gouttelettes les plus grosses [3, 12, 13, 15, 20].

Ces phénomènes sont bien sûr dépendants de la thermalité de l'eau minérale et de l'aérosol qui conditionne l'humidité de ce dernier.

En crénothérapie ORL, deux techniques aérosols sont de plus utilisées, pour le traitement des voies respiratoires supérieures en assurant une meilleure pénétration de l'aérosol. Ce sont :

– *l'aérosol sonique* qui procède par augmentation du mouvement des micelles dans l'aérosol à l'aide de vibrations infra-soniques (10 cycles/s) : efficacité 6 000 fois supérieure à celle de l'aérosolthérapie simple [14]

– *l'aérosol manosonique*, technique qui agit à la fois sur la taille des micelles et leur mouvement en associant l'aérosolisation ultrasonique à des vibrations infra-soniques et des pulsations chroniques : efficacité 150 fois supérieure à celle des aérosols soniques [1, 16].

Ces pratiques permettent une meilleure diffusion des particules de l'aérosol dans les cavités annexes des fosses nasales : sinus et trompes d'Eustache.

EAUX THERMALES DESTINÉES A L'AÉROSOLTHÉRAPIE CONDITIONS D'EXPLOITATION

En cette fin du 20^e siècle, l'empirisme et la tradition ne peuvent plus permettre de décider et d'accepter qu'une eau thermominérale soit apte à être utilisée en aérosols thérapeutiques.

Etant donné les développements des méthodes analytiques et des connaissances sur les propriétés biolo-

giques et physiologiques des éléments minéraux, une détermination fine des caractères physiques, physico-chimiques et chimiques des aérosols thermaux peut seule permettre de décider de l'utilisation d'une eau thermominérale en aérosols médicinaux.

Traditionnellement, ce sont les eaux sulfurées et les eaux arsenicales qui sont utilisées en crénothérapie des voies respiratoires, mais on assiste depuis quelques années à un développement de l'aérosolthérapie avec d'autres types d'eaux minérales, telles que l'eau de mer ou des eaux ferrugineuses, par exemple.

Quoi qu'il en soit, eaux traditionnelles ou non, ce qui importe c'est la composition de l'aérosol généré car elle seule peut permettre de décider de l'aptitude d'une eau thermominérale à être utilisée en aérosols pour inhalations.

Cette composition de l'aérosol dépend :

- des caractères de l'eau thermominérale à son arrivée dans l'aérosoliseur,
- de la technique d'aérosolisation utilisée : pneumatique ou ultrasonique.

La plupart des eaux thermominérales et, tout particulièrement, celles utilisées en crénothérapie des voies respiratoires, sont en équilibre thermodynamique instable, accompagnées de gaz thermaux et à une température qui n'est pas toujours compatible avec une administration par voie respiratoire.

L'eau minérale qui alimente les salles d'aérosolthérapie dans un établissement thermal est conditionnée, depuis le griffon, par les installations de captage, d'adduction et de modification de thermalité.

Les conditions idéales d'aérosolisation d'une eau minérale identique à celle du griffon ne sont réalisables qu'au prix d'une conception rationnelle du réseau de distribution fondée sur les propriétés physiques, physico-chimiques et chimiques de l'eau.

Celles-ci sont plus ou moins favorables au maintien de la constance de ses caractères.

L'implantation de la salle d'aérosolthérapie le plus près possible du griffon simplifie déjà considérablement le problème, mais celui-ci souvent se complique du fait que dans bon nombre d'établissements thermaux sont développés parallèlement à la thérapie ORL peu consommatrice d'eau thermale, des services de balnéothérapie et d'hydrothérapie, gros consommateurs.

Du fait de cette coexistence, tout défaut de conception du réseau d'adduction et de distribution est susceptible de provoquer des effets venturie altérant la composition gazeuse de l'eau qui alimente les générateurs d'aérosols.

Comme nous avons pu le constater au cours de nos travaux [5], les eaux sulfhydryquées faiblement acides sont particulièrement sensibles à cet effet, l'hydrogène sulfuré et autre gaz étant entraînés dans les canalisations à fort flux d'eau minérale. Il s'ensuit une perte complète de la sulfuration et du caractère réducteur de l'eau alimentant les postes de soins ORL.

Toute variation de pression, de température d'une eau thermale et minérale, sa mise au contact de l'air depuis son gîte géologique induisent des échanges gazeux qui perturbent les équilibres thermo-dynamiques entre ses composants chimiques. Ceci se matérialise par la perte et/ou des modifications d'état chimique de certains (soufre, fer, manganèse, arsenic, calcium, silicium...) par flocculation, réactions d'oxydoréduction d'origine chimique et/ou micro-biologique [6, 7, 17, 19].

D'une manière générale, en France, l'aérosolthérapie thermale est pratiquée dans des stations et établissements agréés pour le traitement des maladies des voies respiratoires. On peut les classer en cinq catégories principales selon le type d'eaux exploitées.

Eaux sulfurées sodiques

– *Groupe pyrénéen* : mésothermales, thermales ou hyperthermales ; alcalines ($\text{pH} \geq 8$). Amélie-les-Bains (46 à 61°C), Ax-les-Thermes (46 à 68°C), Luchon (38 à 64°C), Cauterets (37 à 50°C), Barèges (36 à 41°C), Les Eaux-Bonnes (32°C).

– *Groupe alpin* : hypothermales ou mésothermales neutres ou faiblement acides ($\text{pH} \approx 7$). Challes-les-Eaux (11°C), Uriage-les-Bains (26,5°C).

– *Massif Central* : mésothermale, bicarbonatée sodique, très faiblement acide. Bagnols-les-Bains (41°C, $\text{pH} = 6,8$).

Eaux sulfurées sulfatées calciques

Hypothermales, très faiblement acides ou alcalines.

– *Pyrénées* : Cambo (21°C, $\text{pH} = 6,4$).

– *Alpes* : Allevard (16°C), Aix-Marlizon (11°C, $\text{pH} = 6,8$).

– *Bassin parisien* : Enghien-les-Bains (14°C, $\text{pH} = 7,16$).

Eaux sulfurées arsenicales

– *Morvan* : mésothermale, bicarbonatée sodique, très faiblement acide. Saint-Honoré-les-Bains (24 à 30°C, $\text{pH} = 6,8$).

Eaux sulfurées ferro-polyélémentaires

– *Aquitaine* : thermales. Jonzac, Charente Maritime (48,5°C, $\text{pH} = 6,91$).

Eaux arsenicales et siliceuses

Thermales ou hyperthermales, très faiblement acides.

– *Auvergne* : Le Mont-Dore (40-45°C) ; La Bourboule (58°C, $\text{pH} = 6,6$).

– *Champagne* : Bourbonne-les-Bains (66°C).

Il ressort de l'examen de cette liste que les eaux thermominérales utilisées en crénothérapie des voies respiratoires et administrées en aérosols comportent toutes des systèmes redox du fait qu'elles contiennent en solution des éléments pluri-valentiel : soufre, fer, arsenic.

Il faut noter aussi que la plupart d'entre elles sont sulfurées et possèdent, par suite, des propriétés fortement réductrices.

Enfin, toutes ces eaux thermales véhiculent des gaz naturels, principalement de l'azote, du dioxyde de carbone, des gaz rares qui les protègent de l'action de l'oxygène.

PHYSICO-CHIMIE ET CHIMIE DES AÉROSOLS D'EAUX THERMOMINÉRALES

Nous ne considérons ici que les aérosols simples préparés par pulvérisation pneumatique.

L'eau thermale qui transite dans l'aérosoliseur est soumise simultanément à une dépressurisation et à un jet violent d'air comprimé dont la température est voisine de l'ambiance. Il en résulte plusieurs phénomènes :

– *refroidissement*,

– *échanges et entraînements de gaz*,

– *effets sur les constituants chimiques de l'eau minérale* : modification des équilibres entre espèces chimiques, réactions d'oxydation et d'hydrolyse, flocculations avec adsorptions, entraînements sélectifs en fonction de la grosseur des micelles de l'aérosol et de l'aquo-solvatation des solutés.

On conçoit aisément que la composition et les caractères physico-chimiques de la phase condensée dispersée et de la phase gazeuse dispersante de tout aérosol thermal soient spécifiques et différent respective-

ment de ceux des eaux thermales et minérales qui ont servi à le produire.

En médecine thermale, l'aérosolisation n'est pas la simple mise en forme inhalable de l'eau minérale, mais consiste principalement en la préparation extemporanée d'un médicament inhalable dont les principes actifs sont extraits et en partie produits à partir de l'eau minérale, matière première.

On peut en dire autant pour d'autres pratiques de la crénothérapie ORL qui ont en commun la pulvérisation dans l'air de l'eau minérale : insufflation, nébulisation à la vapeur, pulvérisation au tamis, électroaérosolisation...

MÉTHODES D'ÉTUDE

Elles consistent à déterminer la température, le pH, la conductivité, si possible le potentiel redox de l'aérosol et à analyser la phase dispersée et la phase gazeuse dispersante.

Dans le cas d'aérosols liquides, ce qui est le cas des aérosols thermaux simples, on procède :

– d'une part par condensation et absorption pour recueillir la phase liquide dispersée et les composants hydrosolubles [8].

– d'autre part, on prélève les gaz sous vide et par déplacement d'eau thermale en ampoules à gaz.

De plus, on mesure le volume d'aérosol et le volume des condensats recueillis pendant la durée de l'expérimentation (5 à 7 heures selon l'humidité de l'aérosol). Ces différentes déterminations sont complétées par l'analyse physico-chimique et chimique des différents prélèvements de condensats et de gaz et, si nécessaire des dépôts formés dans le générateur d'aérosols.

L'analyse de l'eau minérale à l'entrée et à la sortie de l'aérosoliseur permet d'établir un bilan global de l'opération d'aérosolisation.

Compte tenu des faibles volumes de condensats et de la nécessité de déterminer les différentes formes chimiques des éléments, les méthodes analytiques de choix sont la chromatographie et la polarographie [8] complétées par la potentiométrie et la spectrométrie d'absorption atomique.

AÉROSOLS PRÉPARÉS A PARTIR D'EAUX THERMALES SULFURÉES

Ce sont les eaux sulfurées qui sont les plus utilisées en crénothérapie des voies respiratoires. Le soufre est, en effet, un élément essentiel et bénéfique pour l'organisme humain : ses rôles trophiques et métaboliques, ses propriétés bactéricides et parasiticides sont connues.

Il peut exister dans les eaux thermales dans différents états d'oxydation (-2 à +6) dont certains se traduisent

TABLEAU I. – Caractères physico-chimiques et ioniques d'eaux thermominérales sulfurées servant à la préparation d'aérosols

Caractères	Eaux thermales sulfurées			
	Amélie-les-Bains	Barèges	St-Honoré-les-Bains	Marlizon
Températures (0 °C)	54,5	40,3	29,5	12
ρ (20 °C) ohms.cm	2 403	3 311	1 176	1 219
pH	8,77	9,63	6,80	6,98
<i>Espèces ioniques (mg/l)</i>				
Σ [H ₂ S]	2,44	14,13	1,25	14,87
S ₂ O ₃ ²⁻	1,88	0,78	0,00	2,58
SO ₃ ²⁻	0,00	0,00	0,00	0,00
SO ₄ ²⁻	34,27	11,30	17,60	153,76
Σ [S]	15,20	17,50	6,94	66,83
H ₃ SiO ₄ ⁻	115,52	122,70	78,25	32,62
Cl ⁻	23,00	28,10	147,60	51,80
Na ⁺	99,98	65,90	144,75	83,20
K ⁺	1,60	2,30	12,70	4,70
Ca ⁺⁺	1,77	2,44	42,00	109,90
Mg ⁺⁺	13,97×10 ⁻³	0,01	2,50	18,40

TABLEAU II. – Caractères physico-chimiques et espèces ioniques aérosolisées en 10 min dans la phase dispersée d'aérosols préparés à partir d'eaux thermominérales sulfurées

Caractères	Aérosols thermaux sulfurés			
	Amélie-les-Bains	Barèges	St-Honoré-les-Bains	Marlizon
Températures (0 °C)	25,9	17,2	19,6	22,4
ρ (20 °C) ohms.cm ⁻¹	20 800	16 393	2 451	2 247
pH	8,41	8,35	7,80	7,86
<i>Espèces ioniques (µg/10 min)</i>				
Σ [H ₂ S]	187,00	147,00	5,12	604,00
S ₂ O ₃ ²⁻	6,00	110,00	6,61	128,00
SO ₃ ²⁻	0,00	0,00	1,41	0,00
SO ₄ ²⁻	1,00	3,00	6,15	1 055,00
Σ [S]	180,00	202,00	11,21	993,00
H ₃ SiO ₄ ⁻	14,12		36,37	13,25
Cl ⁻	11,30		33,30	22,00
Na ⁺	9,40		29,70	53,80
K ⁺	1,20		10,80	5,74
Ca ⁺⁺	0,80		4,00	54,15
Mg ⁺⁺	0,00		0,60	11,23

par l'existence d'espèces chimiques gazeuses (hydrogène sulfuré, dioxyde et trioxyde de soufre) aisément inhalables susceptibles d'atteindre la voie sanguine par l'intermédiaire des poumons.

Il n'est pas impensable que l'aérosolthérapie sulfurée puisse avoir des effets thérapeutiques bénéfiques en rhumatologie du fait qu'elle constitue un mode d'administration directe de soufre assimilable par le cartilage.

Dans l'aérosoliseur, l'eau sulfurée apporte du soufre actif réduit sous forme d'hydrogène sulfuré moléculaire et de sulfures qui sont oxydés à différents degrés [8, 9, 10] selon les conditions de milieu thermominé-

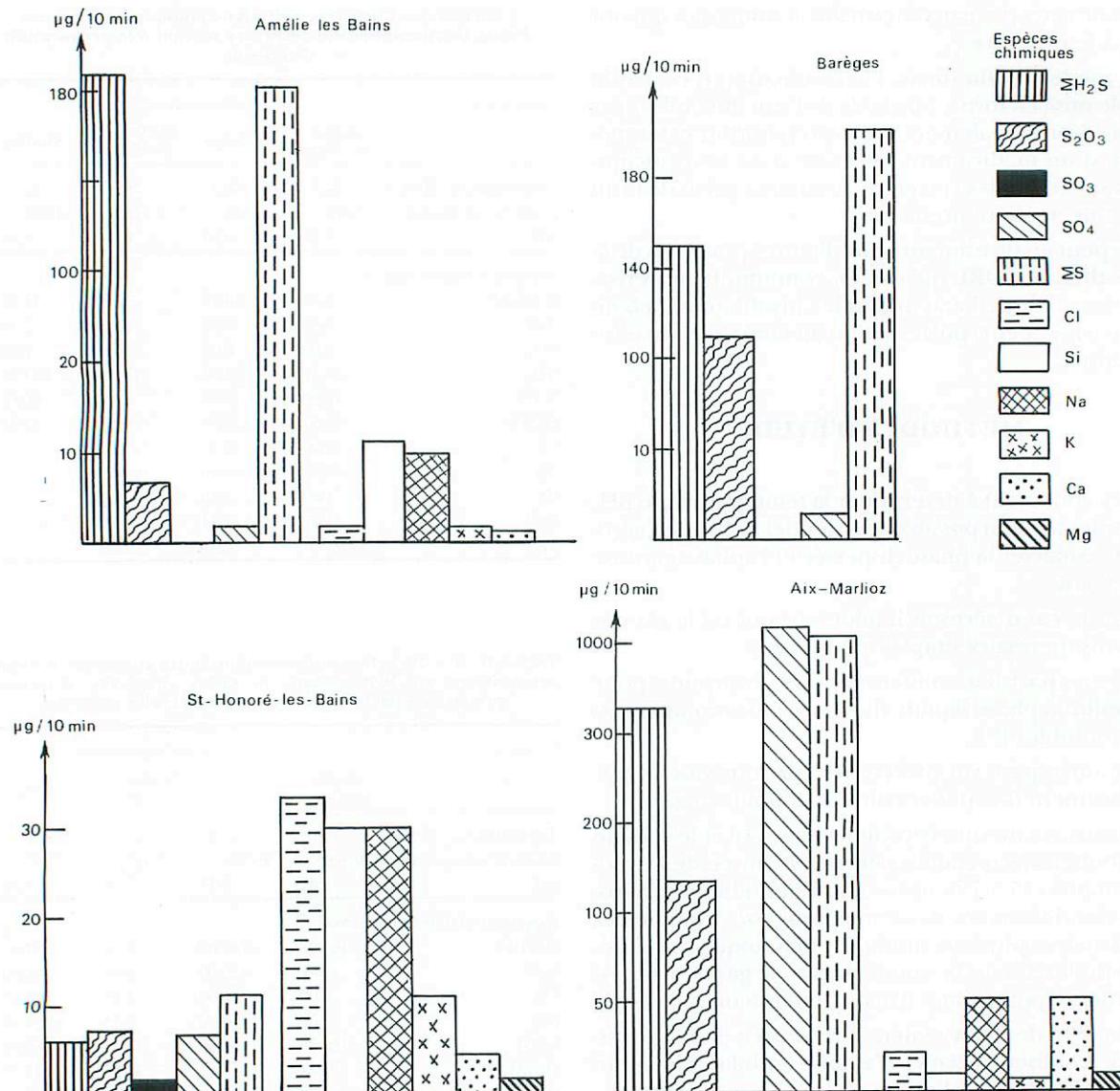


Fig. 2. - Profils histographiques représentant les doses d'espèces minérales délivrées en 10 minutes par des aérosols d'eaux thermominérales sulfurées.

ral au contact d'un air plus ou moins chargé en gaz thermaux et, par suite, plus ou moins oxydant [11].

Les résultats présentés aux tableaux I et II et illustrés par la figure 2 traduisent bien les effets physico-chimiques et chimiques du générateur d'aérosols en fonction du type d'eau minérale sulfurée utilisée. Une sélection des espèces chimiques est réalisée.

En ce qui concerne le soufre, la comparaison des sulfurations de l'aérosol et de l'eau sulfurée correspondante, montre qu'à débit d'air comprimé donné (15 l/min), le soufre est plus ou moins dégagé à l'état d'hydrogène sulfuré et oxydé en thiosulfate ou sulfite.

A ce propos, la comparaison des deux aérosols pyrénéens, Amélie-les-Bains et Barèges est éloquente : le soufre des sulfures de l'eau de Barèges est plus oxydable que celui de l'eau d'Amélie-les-Bains. L'aérosol de Barèges est moins riche en hydrogène sulfuré que celui d'Amélie-les-Bains et, pourtant, l'eau thermale de Barèges est plus sulfhydrique que celle d'Amélie. Il est regrettable que nous ne disposions pas de la composition de la phase gazeuse dispersante de ces deux aérosols.

On peut penser, toutefois, que cette différence est imputable aux propriétés plus ou moins oxydantes de cette phase gazeuse, les matrices minérales de ces deux eaux sulfurées sodiques étant très voisines (tableau I).

TABLEAU III. – Comparaison des valeurs du rapport K/Na pour les eaux thermales sulfurées de diverses stations et pour les aérosols produits

Origine	Rapport K/Na	
	Eau thermale	Aérosol
Amélie-les-Bains	0,016	0,13
St-Honoré-les-Bains	0,09	0,36
Aix-Marlizy	0,056	0,11

– En ce qui concerne les autres éléments figurant dans les aérosols considérés l'étude du rapport K/Na (tableau III) est intéressante, car ces éléments ne sont pas soumis à des oxydations et à des insolubilisations lors du processus d'aérosolisation, contrairement à d'autres éléments tels que le calcium, le magnésium le fer susceptibles d'être insolubilisés sous forme de carbonates.

On constate que ce rapport est très élevé dans les aérosols relativement à celui trouvé pour l'eau minérale initiale. Ceci est en accord avec ce qui a été observé pour les aérosols marins naturels [2].

AÉROSOLS PRÉPARÉS A PARTIR D'EAU THERMALE SULFURÉE FERRO-POLYÉLÉMENTAIRE

L'étude de l'aérosol préparé à la station thermale de Jonzac (Charente-Maritime) [10] est particulièrement éloquente pour mettre en évidence l'action sélective du processus d'aérosolisation vis-à-vis des nombreux constituants minéraux d'une eau thermale ferro-polyélémentaire sulfhydrique réductrice (tableaux IV et V) [10].

Grâce aux systèmes oxydo-réducteurs du soufre et du fer en solution, d'une part, et, à l'effet protecteur de gaz thermaux riches en dioxyde de carbone et en azote [10], cette eau minérale a des propriétés réductrices remarquables ($E_H = -228$ mV ; $rH_2 = 12,8$) qui permettent la production d'un aérosol à caractère réducteur ($E_H = -50$ mV et $rH_2 = 21,6$ pour la phase dispersée).

A Jonzac, les aérosoliseurs sont alimentés à raison de 428 ml/min en eau thermale à 48°C. Dans ces conditions, l'eau s'oxygène peu au contact de l'air et conserve en partie son pouvoir réducteur ($E_H = -228$ mV et -203 mV respectivement à l'entrée et à la sortie du générateur d'aérosols). De plus, les aérosols produits sont très humides (voir tableau IV).

Toutefois, cette oxygénation et le départ des gaz thermaux de l'eau sont suffisants pour provoquer la flocculation de la majeure partie du fer à l'état ferrique au niveau de l'aérosoliseur (voir tableaux IV et V).

En éliminant le fer, le processus d'aérosolisation permet d'utiliser cette eau thermale en thérapeutique des voies respiratoires.

TABLEAU IV. – Caractères de la phase aqueuse de l'aérosol de Jonzac comparés à ceux de l'eau thermale utilisée pour le préparer

Paramètres	Eau minérale (Jonzac)	Aérosol Caractères de la phase aqueuse condensable	R *
Température, °C	48,5	32 σ**	
Résistivité ρ à 20 °C, ohms × cm	113,7	174,5	
pH	6,91	6,93	
Potentiel redox, E_H en mV	-228	-50	
rH_2	12,8	21,6	
<i>Espèces chimiques (mg/l)</i>			
Sulfures, $\Sigma [H_2S]$	0,10	0,63	6,30
Thiosulfate, $S_2O_3^{2-}$	0,85	0,00	0,00
Sulfite, SO_3^{2-}	/	0,00	
Sulfate, SO_4^{2-}	2 574,0	166,60	0,06
Soufre total, $\Sigma \sigma$	858,2	56,12	0,06
Silicate, $H_3SiO_4^-$	55,10	3,58	0,06
Chlorure, Cl^-	2 005,0	89,93	0,04
Bromure, Br^-	10,8	0,26	0,02
Fluorure, F^-	2,2	0,03	0,01
Sodium, Na^+	1 835,0	71,15	0,04
Potassium, K^+	149,0	5,77	0,04
Lithium, Li^+	2,1	0,03	0,01
Calcium, Ca^{++}	473,0	28,97	0,06
Magnésium, Mg^{++}	77,4	3,71	0,05
Strontium, Sr^{++}	12,5	0,82	0,06
Fer, Fe^{++}	5,6	0,21	0,04
Bore, B	4,3	0,30	0,07
Arsenic, As	0,15	0,003	0,02

$$* R = \frac{\text{Conc. phase aqueuse aérosol}}{\text{Conc. eau minérale}}$$

** Température prise au masque inhalateur.

NB : $\sigma = \frac{\text{Vol. phase aqueuse aérosol}}{\text{Vol. total de l'aérosol}} = 2,2 \cdot 10^{-5}$. Débit eau minérale : 0,428 l/min. Débit aérosol : 15,2 l/min. Pression air comprimé : 4 bars.

La comparaison des compositions de cette eau et de l'aérosol qui en est issu fait ressortir les effets sélectifs produits par l'aérosolisation pneumatique (voir tableaux IV et V).

Il faut remarquer l'élimination de l'arsenic et l'enrichissement en hydrogène sulfuré de l'aérosol.

AÉROSOLS PRÉPARÉS A PARTIR D'EAUX THERMALES ARSENICALES

Les stations thermales de La Bourboule et du Mont-Dore pratiquent l'aérosolthérapie à partir d'eaux thermominérales à forte teneur en arsenic (respectivement 7 mg/l et 1 mg/l). De plus, ces eaux sont bicarbonatées, carbo-gazeuses et riches en silice (115 mg/l à La Bourboule et 170 mg/l au Mont-Dore).

Il ressort des études réalisées sur les aérosols de La Bourboule [19, 20] que l'eau minérale utilisée est

TABLEAU V. – Formulation de l'aérosol thermal de Jonzac pour un temps d'inhalation de 10 min, soit pour un volume d'aérosol de 152 litres émis à partir de 4,3 litres d'eau minérale

Spèces chimiques	Phase aqueuse mg.10 ⁻³	Phase gazeuse mg
Eau (humidité absolue)	3 300	
Sulfuration :		
Sulfures totaux, $\Sigma [H_2S]$	2,08	
Sulfate, SO_4^{2-}	549,78	
Soufre réducteur, ΣS_{red}	1,96	
Soufre total, ΣS_{tot}	185,20	
Silicate, H_3SiO_4	11,81	
Chlorure, Cl^-	296,78	
Bromure, Br^-	0,86	
Fluorure, F^-	0,01	
Sodium, Na^+	234,79	
Potassium, K^+	19,04	
Lithium, Li^+	0,01	
Calcium, Ca^{2+}	95,60	
Magnésium, Mg^{2+}	12,24	
Strontium, Sr^{2+}	2,70	
Fer, Fe^{2+}	0,70	
Bore, B	1,00	
Arsenic, As	0,001	
Dioxyde de carbone, CO_2	925,68	
Argon, Ar	2 465,44	
Oxygène, O_2	43 427,92	
Azote, N_2	148 200,00	
Méthane, CH_4	16,72	

Caractères généraux : température : 32 °C (au masque). Phase aqueuse : résistivité à 20 °C = 174,5 ohms × cm ; pH 6,93 ; $E_H = -50$ mV ; $rH_2 = 21,6$.

acide (pH 6,6) et oxydée ($E_H = +260$ mV) ; l'arsenic y est à son degré d'oxydation supérieur + 5 sous forme d'ion arseniate $HAsO_4^{2-}$.

Le processus d'aérosolisation a pour effet de provoquer le dégagement des gaz thermaux, en particulier du dioxyde de carbone, et une oxydation de l'eau. Ceci se traduit par les valeurs de pH et de potentiel redox plus élevées (8,8 et + 500 mV) observées pour la phase dispersée de l'aérosol.

Malgré la teneur élevée en silice de l'eau minérale de La Bourboule, il ne semble pas, à notre connaissance, que ce composant et ses diverses espèces chimiques

soient recherchés dans les aérosols produits. Etant donné l'alcalinité élevée (pH 8,8) de la phase dispersée de ces aérosols, on peut penser que l'élément silicium s'y trouve à l'état d'ion orthosilicate, H_3SiO_4 .

Il serait toutefois utile de connaître les teneurs en silice de ces aérosols dans les conditions de leur préparation, ainsi que les formes de silice déposées dans les voies respiratoires, sachant les nuisances qu'elle peut présenter au niveau pulmonaire.

CONCLUSIONS

Contrairement aux idées reçues par un public et des médecins non avertis, les aérosols thermaux ne sont pas de banales brumisations d'eaux minérales, mais des préparations médicamenteuses dont ces eaux sont la matière première.

L'aérosolisation des eaux thermominérales utilisées en crénothérapie des voies respiratoires est à l'origine d'effets physicochimiques et chimiques mettant en jeu des oxydations plus ou moins ménagées, des échanges gazeux et la rupture des équilibres thermodynamiques entre des composants de l'eau minérale. Il en résulte pour la phase aqueuse dispersée et la phase gazeuse dispersante de l'aérosol des chimismes tout à fait différents de ceux de l'eau et l'air servant à le produire.

La maîtrise parfaite de l'aérosolthérapie thermale repose sur la connaissance aussi complète que possible de la physique et de la chimie des aérosols délivrés aux patients. Cela implique :

- la réalisation d'études pharmaco-chimiques fines sur les aérosols et les eaux minérales à leur origine ;
- une distribution rationnelle et contrôlée de l'eau et de l'air comprimé assurant une qualité identique de ces matières premières aux différents postes d'aérosolisation. Une application de règles d'hygiène strictes est, de plus, indispensable ;
- enfin, la connaissance de la formule de l'aérosol et des limites d'exposition à ne pas dépasser pour garantir son innocuité s'impose, afin que le médecin prescripteur puisse définir une posologie.

RÉFÉRENCES

1. Arene-Poiret F. – *Étude clinique d'un nouvel appareil de thérapeutique rhino-sinuso-tubaire : l'aérosoliseur manusonique*. Thèse Méd., Marseille, 1976.
2. Aubert J., Bely O., Breitmayer J. Ph. – Transfert de microorganismes et de substances d'origine biologique par les aérosols marins. *Presse therm. clim.*, 1977, 144, 51-53.
3. Bell K.A., Ho A.T. – Growth rate measurements of hydroscopic aerosols under conditions simulating the respiratory tract. *J. Aerosol Sci.*, 1981, 12, 247-254.
4. Berghe Van den, Guichard J.C., Drutel P. – Modification of the redox potential of thermal mineral water during pneumatic pul-
- verisation. In : *Communication at the seventh Intern. Cong. on Aerosols in Med. Rochester, September 25-29, 1988*. In : *J. Aer. Med.*, 1988, 1, n° 3, 271.
5. Clanet F. – Propriétés réductrices et sulphydrication de l'eau thermale de Cambo-les-Bains appliquée en ORL. Étude de l'insufflat. *Rapport d'expertise*, 1989, 15 pages.
6. Clanet F., Deloncle R., Popoff G. – Influence des conditions de transport et de stockage sur la sulfuration d'une eau thermale sulfureuse sodique utilisée en crénothérapie ORL. Effets chimiques du générateur d'aérosols. In : *Communication présentée au XVII Congrès International de la S.I.T.H., La Toja, Espagne*, 1981.

7. Clanet F. et coll. – Etude de la composition minérale d'une eau thermale sulfurée au cours de son travail en exploitation crénothérapeïque. *J. Fr. Hydrol.*, 1980, 11, 21-30.
8. Clanet F., Ducos-Fonfrede S. – Effets d'appareils crénothérapeïques sur les eaux sulfurées. *Presse therm. clim.*, 1985, 122, 167-174.
9. Clanet F., Ducos-Fonfrede S. – La pharmacochimie des eaux sulfurées en crénothérapie ORL et stomatologie. *Presse therm. clim.*, 1988, 125, 350-357.
10. Clanet F., Ducos-Fonfrede S. – Chemical changes of sulphur species during aerosolization of natural thermal sulphide water. In : *Communication at the Seventh Intern. Cong. on Aerosols in Med. Rochester, September 25-29, 1988*. In : *J. Aer. Med.*, 1988, 1, n° 3, 263.
11. Clanet F. – Etude de l'aptitude de l'eau thermale de Jonzac à la crénothérapie ORL. Pharmacochimie de l'aérosol thermal. *Rapport d'Expertise*, 1990, 25 pages.
12. Ferron G.A. – The size of soluble aerosol particle as a function of the humidity of the air. *J. Aerosol Sci.*, 1977, 8, 251-267.
13. Guichard J.C., Drutel P. – La pénétration des aérosols médicamenteux dans les voies respiratoires. Exemples d'application en station thermale. *J. Fr. Hydrol.*, 1985, 16, 69-85.
14. Guillerm R., Badre R., Hee J. – Les aérosols soniques. Mécanisme de leur action. In : *International Society for aerosols in medicine, Vichy, 2-4 Octobre 1986*, pp. 87-89. Paris, Librairie Lavoisier, 1987.
15. Leony K.H., Hopke P.K., Stukel J.J. – Evaporative mass loss from particle samples. *J. Aerosol Sci.*, 1983, 14, 611-613.
16. Martin D.C. et coll. – Etude préliminaire sur l'utilisation de l'aérosoliseur manosonique en pratique thermale à La Bourboule. *Presse therm. clim.*, 1980, 117, 217-220.
17. Pépin D. – Les eaux minérales en 1985. *Presse therm. clim.*, 1987, 124, n° 1, 29-31.
18. Pépin D., Verdier F., Boscher N., Sauvant M.P. – Comparative study of a bioavailability of As⁵⁺ administered to guinea pigs by an aerosol of thermal water from La Bourboule and an other of sodium arsenite solution. In : Collery Ph., Poirier L.A., Manfait M., Etienne J.C., Paris, John Libbey Eurotext, 1990. *Metal Ions in Biology and Medicine*, pp. 212-214.
19. Popoff G. – Evolution des eaux minérales sulfurées dans un établissement thermal. *Sciences et Techniques de l'eau*, 1983, 16, 223-233.
20. Scherer P.W., Haselton F.R., Hama L.M., Stone D.R. – Growth of hygroscopic aerosols in a model of bronchial airways. *J. Appl. Physiol.*, 1979, 47, 544-550.



Étude des modifications physico-chimiques subies par l'eau thermale lors de sa pulvérisation

C. VAN DEN BERGHE ¹, J.C. GUICHARD ², P. DRUTEL ³

(Chatenay-Malabry, Verneuil-en-Halatte, Paris)

RÉSUMÉ

Lors de sa distribution dans la station, l'eau thermale subit des modifications car elle est une solution hors d'équilibre dans les conditions habituelles de température et de pression. Ces modifications sont particulièrement importantes lorsqu'on pulvérise l'eau thermale. Nous avons étudié ce problème dans deux salles de soins de la station thermale de la Bourboule (salle « d'inhalation » et « aérosols simples ») en mesurant les modifications de l'eau à travers le comportement du pH et du potentiel d'oxydo-réduction. L'eau arrivant au griffon a un pH de 6,6 et un potentiel d'oxydo-réduction de 260 mV ; dans l'aérosol les valeurs correspondantes sont 8,8 et 500 mV, ce qui indique une régression des composés réducteurs. Le départ des gaz thermaux dissous dans l'eau tel le CO₂ se fait brutalement lorsque l'on est en phase gouttelettes, car la surface d'échange avec l'atmosphère est importante. Ce phénomène nous paraît être, au moins partiellement, à l'origine des modifications physico-chimiques observées.

Mots clés : Eau thermale - Aérosols - Oxydo-réduction.

SUMMARY

Study of physical-chemical changes undergone by thermal water during spraying. – During its distribution at the spa establishment, thermal water undergoes changes since it is a non-steady-state solution under standard conditions of temperature and pressure. These changes are particularly marked when thermal water is sprayed. The authors studied this problem in two treatment rooms of the Bourboule spa establishment (« inhalation » and « simple aerosols » rooms), measuring changes in water on the basis of pH and oxidation-reduction potential. Water reaching the spa head had a pH of 6.6 and an oxidation-reduction potential of 260 mV. Corresponding values in the aerosol were 8.8 and 500 mV, indicating regression of reducing compounds. The departure of thermal gases dissolved in the water, e.g. CO₂, occurs suddenly in droplet phase, since the surface area of exchange with the atmosphere is large. This is felt to be at least partially responsible for the physical-chemical changes seen.

Index terms : Thermal water - Aerosols - Oxidation-reduction.

L'eau thermale bourboulienne chemine des années avant d'alimenter les griffons de la station. A ce stade, elle est une solution complexe de sels minéraux et de gaz thermaux dissous, à l'équilibre physico-chimique. Mais dès sa sortie de terre et plus encore lorsqu'elle est transformée en aérosol, cet équilibre est remis en cause, essentiellement par suite de la chute de pression et de la mise en contact avec l'atmosphère qui peut lui céder de l'oxygène.

On admet généralement que les propriétés thérapeutiques de l'eau bourboulienne sont fonction de la nature chimique des espèces dissoutes et des équilibres physico-chimiques qui s'établissent entre elles. Il est donc important de connaître et éventuellement de maîtriser ces équilibres, particulièrement lors de la transformation en aérosol, car cette forme d'administration est très employée dans la station.

Dans une première approche globale, nous avons étudié le pH et le potentiel d'oxydo-réduction de cette eau, le pH nous permettant de suivre les modifications de l'équilibre acide-base et le potentiel d'oxydo-réduction l'équilibre oxydant réducteur ; de plus ce potentiel d'oxydo-réduction, seul ou combiné au pH par la formule donnant le rH, est couramment employé en biologie comme un indicateur de l'activité cellulaire.

¹ Laboratoire d'Hydrologie (P^r Laugier), Faculté de Pharmacie, 92290 CHATENAY-MALABRY.

² CHERCHAR, Laboratoires de Verneuil-en-Halatte, B.P. 2, 60550 VERNEUIL-EN-HALATTE.

³ Société thermale de La Bourboule, 156, bd Haussmann, 75008 PARIS.

Tirés à part : D^r J.C. Guichard, adresse ci-dessus.

Deux systèmes de soins très utilisés à La Bourboule ont été l'objet de nos mesures. Dans les salles « d'inhalation », on pratique l'exposition collective des curistes à un épais brouillard d'eau thermale qui remplit la salle ; dans les installations dites « d'aérosols simples », les curistes viennent inhale individuallement des aérosols produits par des pulvérisateurs pneumatiques alimentés en air comprimé propre.

MÉTHODES EXPÉRIMENTALES

Principales caractéristiques des aérosols étudiés

Les salles « d'inhalation » sont des pièces rectangulaires de dimensions approximatives 10 x 11 m et 3,5 m sous plafond. En périphérie, à 20 cm sous le plafond, on trouve des pulvérisateurs pneumatiques qui fonctionnent en continu de telle sorte que la pièce se remplisse de brouillard. On a donc à faire à un aérosol de gouttelettes d'eau thermale dans une phase gazeuse saturée en vapeur. Ces gouttelettes sont d'âge varié, et leur taille est inférieure à celle d'origine, car la pulvérisation se fait avec de l'air comprimé sec que leur évaporation humidifie. Il est possible d'estimer la concentration pondérale de ce nuage grâce aux prélevements par cyclone qui seront décrits ci-après. Au voisinage des rampes de pulvérisation, on est à 5,5 g/m³ mais les valeurs mesurées au centre de la pièce tournent autour de 3,5 g/m³.

En activité, environ 50 curistes se succèdent en ces lieux, pour des séjours allant de 20 à 30 min. Leur présence ne modifie pas de façon mesurable la concentration pondérale du brouillard. La mesure de la distribution granulométrique de l'aérosol pose des problèmes délicats. Les renseignements donnés par les compteurs optiques nous indiquent que l'étendue granulométrique va de 0,3 à 20 µm environ.

Dans les salles dites « aérosols simples », les curistes sont installés chacun devant un pulvérisateur pneumatique dans lequel circule l'eau thermale tiède. L'inhalation se fait en utilisant un masque facial et dure environ 20 min. chaque jour (traditionnellement la cure se déroule sur 3 semaines). La concentration pondérale de l'aérosol, au moment de son émission, est de 20 g/m³ avec un diamètre médian de 4 µm et des tailles allant de 0,5 à 18 µm. Au moment de l'inhalation l'aérosol est âgé de 1 à 2 secondes et est en cours d'évaporation.

Recueil de l'aérosol

Pour étudier les propriétés physico-chimiques de l'aérosol, on commence par le recueillir sous la forme d'un échantillon d'eau que l'on analyse immédiatement en utilisant des micro-électrodes. Cette opéra-

tion en deux temps successifs introduit en principe une incertitude mais, comme nous le verrons ensuite, les résultats obtenus et la connaissance du comportement temporel d'un volume d'eau thermale exposé à l'atmosphère du laboratoire nous laissent penser que les propriétés observées sur l'échantillon d'eau sont, au moins, voisines de celles de l'aérosol *in situ*.

Le moyen choisi pour recueillir l'aérosol a été le cyclone qui équipe la sonde de prélèvement en cheminée de la « British coal utilisation research association » (BCURA) [1]. Il est utilisé ici à un débit de 243 l/min. au lieu des 140 l/min. habituels et sur des gouttelettes d'eau, au lieu de cendres volantes (de masses spécifique moyenne 2 g/cm³). On a donc recalculé sa courbe d'efficacité fractionnelle à partir des données de P.G.W. Hawksley et coll. [1] ; elle est reportée sur la figure 1. Dans ces conditions, vis-à-vis des « aérosols simples » dont on connaît la distribution granulométrique, on calcule que l'efficacité globale en poids est de 93 p. cent. En salle d'inhalation où la particule moyenne est plus grosse, on s'attend à des rendements égaux ou supérieurs.

Dans le cas des « chambres d'inhalation », le cyclone est placé dans l'ambiance, à 1,5 m du sol. La vitesse d'aspiration à l'entrée est de 14,3 m/s ce qui nous permet, l'atmosphère étant peu turbulente et le plan d'entrée de l'aspiration étant vertical, de recueillir quantitativement toutes les particules de diamètre inférieur à 20 µm [2]. Lorsque l'on veut étudier les « aérosols simples », un montage amenant les débits de plusieurs pulvérisateurs pneumatiques jusqu'au cyclone doit être mis en place (fig. 2).

Il est constitué d'un double peigne dont les dents verticales sont distantes de 7 cm et viennent recueillir les aérosols de deux rangées de 5 pulvérisateurs aspirant ainsi un débit total de 23 x 10 = 230 l/min. Le cyclone aspire au milieu de la tuyauterie horizontal qui raccorde les deux peignes. Les tuyaux sont en PVC de diamètre intérieur 18 mm et permettent de recueillir des particules d'âge voisin mais qui ont quand même eu le temps de s'évaporer quelque peu, tandis que d'autres sont déposées par sédimentation. Les poids d'eau que l'on recueille lors d'une expérience ne permettent donc pas de connaître la concentration pondérale des émissions mais, comme on n'a pas de raison de penser que les équilibres physico-chimiques sont différents d'une gouttelette à l'autre, on considère que l'échantillon d'eau recueilli est représentatif vis-à-vis des buts que nous poursuivons.

Analyse des échantillons

Pour des prélèvements qui durent environ 10 min., les quantités d'eau que l'on recueille dans le vase vissé à la base du cyclone sont de l'ordre de 10 cm³ en salle d'inhalation, et de 15 à 20 cm³ pour les aérosols « simples ». L'échantillon est rapidement transféré

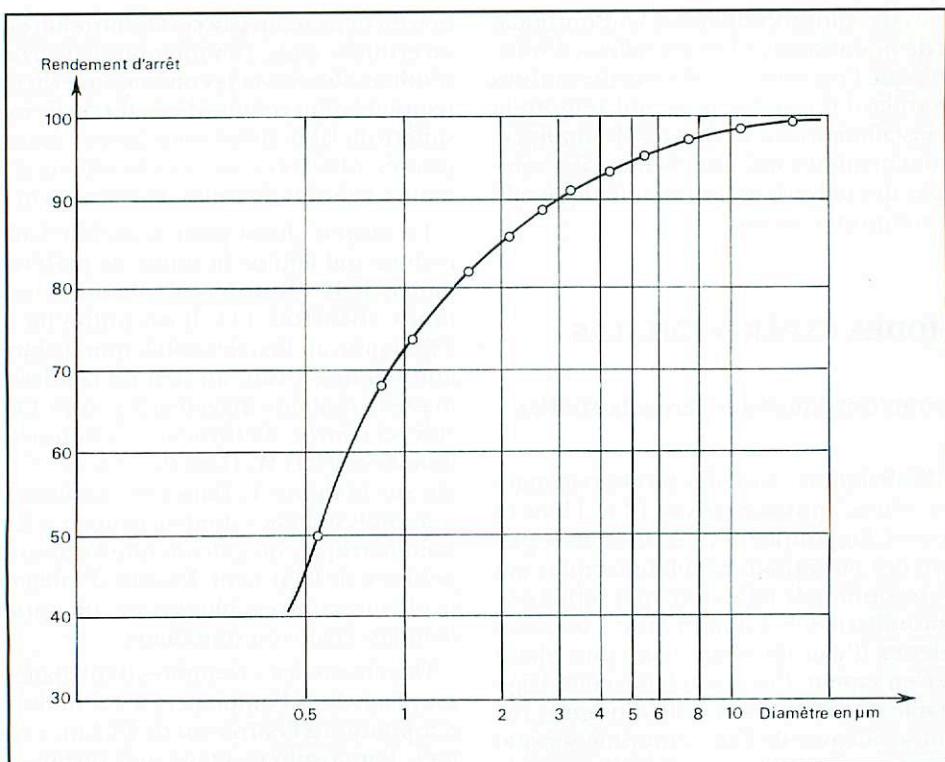


Fig. 1. – Courbe d'efficacité fractionnelle du cyclone.

dans un tube à essai où on introduit soit les mini électrodes de mesure du pH, soit une électrode miniature au calomel et un fil de platine. Ce dernier est périodiquement nettoyé en le grattant avec du papier de verre fin, en rinçant avec de l'eau bidistillée et en essuyant avec du papier Joseph (parmi les procédures couramment recommandées, celle-ci a l'avantage d'être rapidement mise en œuvre sur le site). Les électrodes de pH sont raccordées à un pH mètre compensé en température tandis que la mesure du potentiel d'oxydo-réduction se fait avec un électromètre de marque Keithley. On vérifie fréquemment le bon étalonnage du couple calomel-fil de platine, en utilisant des mélanges tamponnés de quinhydrone de pH 4, 6, 7 et 8 dont les potentiels d'oxydo-réduction sont connus avec précision. Pour avoir le potentiel thermodynamique d'oxydo-réduction (donc exprimé vis-à-vis de l'électrode à hydrogène), on ajoute, aux valeurs mesurées, le potentiel de l'électrode au calomel vis-à-vis de l'hydrogène soit :

$$E_{\text{cal}} = 0,2415 - 0,00076 (t - 25)$$

où E_{cal} est en volts

t est la température de l'eau exprimée en degré Celsius

Si la mesure du pH est stable et reproductible, on sait qu'il n'en est généralement pas de même pour le

potentiel d'oxydo-réduction des eaux naturelles. Dans nos conditions de mesure où l'échantillon n'est pas protégé de l'atmosphère ambiante, on a trouvé que la reproductibilité était d'environ 10 mV et qu'entre deux électrodes en platine la différence ne dépassait pas 15 mV. La stabilité des mesures était variable oscillant entre le cas où elle est obtenue d'emblee et des dérives rapides importantes (jusqu'à 60 mV) suivies d'un état stable au bout de 15 à 20 min. Dans ce dernier cas c'est cette valeur finale stable qui est retenue. On notera que ces types de comportements ne sont pas inhabituels pour les eaux naturelles [3], [4], mais nous n'avons pas d'explication satisfaisante à proposer pour les eaux bourbouliennes.

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION

Résultats

L'eau thermale est étudiée à son émergence puis on suit son évolution jusqu'au stade final de l'aérosol. Traditionnellement, le point de départ du réseau d'utilisation est le griffon. A la Bourboule on dispose d'un puits vertical dont le niveau supérieur est fixé à la hauteur du sol par un trop plein. A la cote - 50 m dans ce

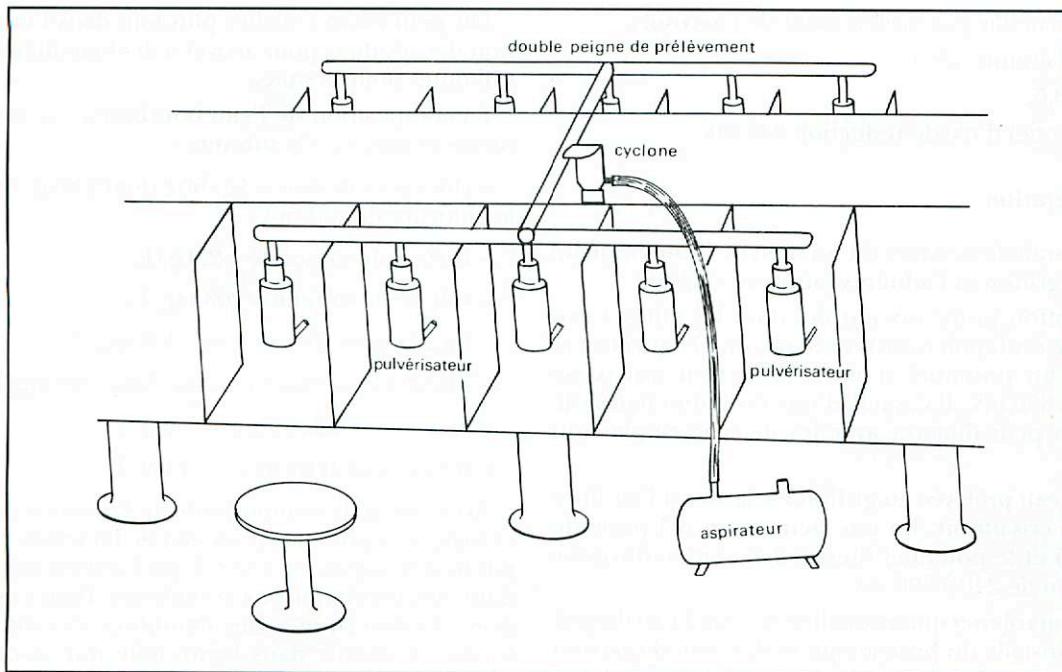


Fig. 2. – Le prélèvement simultané sur 10 pulvérisateurs.

puits, une pompe immergée envoie l'eau thermale vers le griffon. Quand la station est en activité, l'eau vient des profondeurs mais elle a commencé son dégazage puisqu'au niveau de la pompe sa pression est tombée à 5 bars. On prélève des échantillons à cette profondeur grâce à une bouteille d'échantillonnage de marque « Buchs Optik » (Suisse). Les mesures sur cette eau montrent qu'elle est de qualité constante indiquant une bonne stabilité de la source thermale :

- température 50° C,
- pH 6,3 ± 0,1,
- potentiel thermodynamique d'oxydo-réduction autour de 220 mV.

La distribution à partir du griffon se fait soit directement à travers un réseau de tuyauteries, soit en passant par un réservoir tampon intermédiaire qui permet de faire face aux pointes de consommation dont le débit instantané excède celui de la source. Les prises d'eau au voisinage du griffon nous donnent les valeurs mesurées à -50 m, mais lorsqu'on passe par le réservoir (qui est maintenu en atmosphère de CO₂ par son propre dégazage) les paramètres de l'eau sont modifiés et ils varient en fonction du temps de séjour de l'eau comme on pouvait s'y attendre. Des valeurs moyennes sont :

- température 42° C,
- pH 7,
- potentiel d'oxydo-réduction autour de 350 mV.

Les résultats de mesure sur l'aérosol dans une salle donnée de la station présentent une dispersion qui est liée aux variations de l'eau d'alimentation mais aussi à d'autres facteurs que nous n'avons pu identifier. En

« salle inhalation » des mesures successives ont été faites dans des conditions où tous les paramètres contrôlables ont été maintenus à des valeurs fixes. Pour un ensemble de 20 mesures :

- pH entre 8,6 et 8,9,
- potentiel d'oxydo-réduction compris entre 310 et 395 mV avec une moyenne de 339 et un écart-type de 20.

En moyenne des valeurs représentatives des paramètres physico-chimiques mesurés sur les aérosols recueillis dans les salles de soins sont les suivantes :

Salle « inhalation »

Eau à l'arrivée :

- température 28° C,
- pH 7,3,
- potentiel d'oxydo-réduction 350 mV.

Eau recueillie par prélèvement de l'aérosol :

- température 23° C,
- pH 8,9,
- potentiel d'oxydo-réduction 340 mV.

Salle « aérosols simples »

Eau à l'arrivée :

- température 37° C,
- pH 6,6,
- potentiel d'oxydo-réduction 353 mV.

- Eau recueillie par prélèvement de l'aérosol :
- température 25° C,
 - pH 8,6,
 - potentiel d'oxydo-réduction 342 mV.

Interprétation

Il apparaît deux stades d'évolution de l'eau thermale entre le griffon et l'administration au curiste.

Du griffon jusqu'aux entrées dans les salles, l'eau subit une évolution caractérisée par un pH qui croît et surtout un potentiel d'oxydo-réduction qui passe de 220 à 350 mV. Il s'agit-là d'une évolution naturelle que l'on peut illustrer avec les deux exemples qui suivent :

– de l'eau prélevée au griffon est laissée à l'air libre dans un crisallisoir. En une heure, son pH passe de 6,4 à 6,5 et le potentiel thermodynamique d'oxydo-réduction de 240 à 300 mV ;

– sur un robinet qui reçoit directement l'eau du griffon, on installe un brise-jet qui réalise une dispersion de bulles d'air dans l'eau. Le pH passe immédiatement de 6,6 à 7,5 et le potentiel d'oxydo-réduction atteint 320 mV.

On voit par ces exemples que l'eau thermale, après décompression, n'est pas à l'équilibre et évolue spontanément, à la fois en se dégazant et en absorbant en retour des constituants de l'air ambiant. Ce processus est certainement accéléré lors de l'expérience du brise-jet où les surfaces de contact liquide-gaz sont augmentées. Toutefois, dans l'état actuel de nos travaux, nous ne savons pas quel est l'équilibre final de l'eau laissée au repos et s'il est unique, quelles que soient les conditions d'exposition.

Le passage par la voie aérosol est, par contre, un exemple où on accède à cet équilibre final. Si le potentiel d'oxydo-réduction est peu affecté, le pH croît suffisamment pour que l'eau devienne légèrement basique (conséquence probable d'un dégazage complet du CO₂). Les échantillons recueillis sont ensuite stables. La raison de ce comportement est à rechercher dans le fait que l'aérosol représente une mise en contact extrêmement efficace de l'eau thermale avec l'atmosphère. L'équilibre est atteint très rapidement, comme le montre le fait que les chiffres obtenus sont quasiment les mêmes dans la salle « inhalation » où les gouttelettes sont d'âges variés pouvant atteindre plusieurs dizaines de minutes, et les « aérosols simples » où l'âge moyen est de quelques secondes.

On peut essayer d'aller plus loin dans l'interprétation des résultats pour arriver à des hypothèses de travail utiles pour la suite.

La composition de l'eau bourboulienne en constituants majeurs est la suivante :

- chlorures alcalins = 3 g/litre dont 2,84 g/litre pour le chlorure de sodium ;
- carbonate de soude = 2,9 g/l ;
- sulfate de sodium = 208 mg/l ;
- bicarbonate de calcium = 190 mg/l ;
- silicates contenant en silice libre 120 mg/l ;
- arsenic métalloïdique = 7 mg/l ;
- fer (à l'état ferreux) = 1,4 mg/l.

Avec une telle composition, en l'absence de soufre et malgré la présence d'un peu de fer ferreux, il n'y a pas lieu de supposer a priori que l'arsenic soit engagé dans des combinaisons complexes. Dans ces conditions, la description des équilibres des différentes formes d'arsenic dans l'eau, telle que donnée par Ferguson [5] puis par Cherry [6], est satisfaisante. Les proportions relatives entre les formes As³⁺ et As⁵⁺ sont entièrement déterminées par les valeurs du pH et du potentiel thermodynamique d'oxydo-réduction. Le calcul montre que, dans les aérosols, la seule forme possible à l'équilibre est As⁵⁺. Tout le problème est de savoir si cet équilibre est atteint compte tenu du fait que les réactions de transformation du As³⁺ ne sont pas instantanées.

CONCLUSION

L'eau bourboulienne, de la famille des eaux carbonatées arsenicales, est nécessairement à l'équilibre dans le sous-sol où elle séjourne plus de dix ans. A l'émergence au griffon, la décompression remet en cause cet équilibre et l'eau va évoluer sous l'influence de différents facteurs. Finalement le passage à l'état d'aérosol la force à prendre rapidement son état d'équilibre final caractérisé par un pH de l'ordre de 8,8 et un potentiel thermodynamique d'oxydo-réduction de 340 mV. On voit ainsi combien l'aérosol est une voie originale d'administration.

RÉFÉRENCES

1. Anonyme. — Difficultés de la mesure du potentiel redox. *Tribune du CEBEDEAU*, 1961, 123, 79-80.
2. Cherry J.A., Shaikh A.V., Tallman D.E., Nicholson R.V. — Arsenic species as an indicator of redox conditions in groundwater. *J. Hydrol.*, 1979, 43, 373-392.
3. Criaud A., Fouillac C. — Etude des eaux thermominérales carbonatées du Massif Central Français. Potentiel d'oxydo-réduction et comportement du fer. *Geochim. Cosmochim. Acta*, 1986, 50, 525-533.
4. Davies C.N. — The entry of aerosols into sampling tubes and heads. *Br. J. Appl. Phys. (J. Phys. D.)*, 1968, (série 2), 1, 921-932.
5. Ferguson J.F., Gavis J. — A review of the arsenic cycle in natural waters. *Water research*, 1972, 6, 1259-1274.
6. Hawksley P.G.W., Badzioch S., Blackett J.H. — Measurement of solids in flue gases. The Institute of Fuel London 1977. Dorking Allard and Son, 1977.



UNE SANTE DE PRINTEMPS

Dans les Stations Eurothermes, retrouvez les bienfaits des cures thermales sur la santé de vos patients. Donnez-leur rendez-vous avec le printemps toutes saisons !

AIX EN PROVENCE

BOUCHES DU RHÔNE

Rhumatologie - Phlébologie - Gynécologie

LA BOURBOULE

AUVERGNE

ORL / Voies respiratoires - Dermatologie
Troubles de croissance

CAPVERN

HAUTES PYRÉNEES

Troubles de la nutrition (obésité - diététique)
Appareil urinaire - Appareil digestif - Rhumatologie

CAUTERETS

HAUTES PYRÉNEES

ORL / Voies respiratoires - Rhumatologie

CHATELGUYON

AUVERGNE

Maladies métaboliques - Appareil digestif
Appareil urinaire - Gynécologie

EUROTHERMES

LE RENDEZ-VOUS SANTE



CILAOS

ILE DE LA RÉUNION

Rhumatologie - Maladies métaboliques
Appareil digestif

LES EAUX BONNES

PYRÉNEES ATLANTIQUES

ORL / Voies respiratoires
Rhumatologie(en cours d'agrément)

ROCHEFORT SUR MER

CHARENTE - MARITIME

Rhumatologie - Dermatologie - Phlébologie

CALDAS DA FELGUEIRA

PORTUGAL

ORL / Voies respiratoires - Rhumatologie

LES GARANTIES EUROTHERMES

UN THERMALISME MODERNE

Prescrit et appliqué sous contrôle médical, avec des techniques éprouvées dans des Etablissements rénovés, adaptés à toutes les évolutions technologiques.

UN THERMALISME DE RÉFÉRENCE

Grâce à une recherche scientifique :

- Fondamentale : qui perfectionne la connaissance des propriétés des Eaux Thermales.
- Appliquée : qui évalue, en liaison avec le Corps Médical de la Station, l'efficacité des traitements thermaux.

UN THERMALISME DE QUALITÉ

Qualité des soins dispensés par un personnel expérimenté.

Qualité des eaux régulièrement analysées et méthodiquement contrôlées.

Qualité des équipements divers. Qualité de l'accueil.

Une documentation gratuite vous sera adressée sur simple demande à :
EUROTHERMES, 87, av. du Maine - 75014 PARIS - Tél. 43 27 12 50

<input type="checkbox"/> DOCTEUR	<input type="checkbox"/> SPECIALITE			
<input type="checkbox"/> ADRESSE	<input type="checkbox"/> TEL			
<input type="checkbox"/> VILLE	<input type="checkbox"/> PTC			
<input type="checkbox"/> AIX EN PROVENCE	<input type="checkbox"/> LA BOURBOULE	<input type="checkbox"/> CAPVERN	<input type="checkbox"/> CAUTERETS	<input type="checkbox"/> CHATEL GUYON
<input type="checkbox"/> CILAOS	<input type="checkbox"/> LES EAUX BONNES	<input type="checkbox"/> ROCHEFORT SUR MER	<input type="checkbox"/> CALDAS DA FELGUEIRA	<input type="checkbox"/> RÉSIDENCE

Étude du métabolisme d'un élément tracé d'une eau thermominérale après aérosolthérapie

D. PÉPIN¹, J.L. FAUQUERT¹, F. VERDIER¹, N. DESCHAMPS², J.L. IRIGARAY³

(Clermont-Ferrand, Saclay, Aubière)

RÉSUMÉ

Il a été démontré que la voie pulmonaire est favorable à l'absorption de certains éléments. Un effet général ajouté à l'effet local peut donc être attendu de l'administration par aérosol. L'eau thermale de La Bourboule renferme de l'arsenic à la concentration de 7 mg/l, l'étude du métabolisme de cet élément trace, caractéristique de l'eau, a été entreprise chez l'homme et l'animal. L'étude chez l'homme s'est adressée à deux groupes de malades, les uns traités par un brouillard humide, les autres traités par un aérosol sec. L'analyse des résultats a montré que l'élimination urinaire du groupe ayant reçu le traitement humide était plus importante, et que les malades traités par aérosolthérapie présentaient une diminution de l'élimination urinaire statistiquement significative au cours de la cure de 21 jours. Une expérimentation animale a été mise en œuvre pour contrôler les résultats obtenus chez l'homme et pour comparer les résultats obtenus par administration d'eau minérale, et d'une solution de même concentration en arsenic sous forme d'arsenate de sodium. Trois lots de cobayes ont été constitués : un lot témoin traité par un placebo et deux lots traités par l'arsenic pendant 21 jours, durée correspondant à celle de la cure thermale. Les urines ont été recueillies quotidiennement ; à l'issue du traitement, les animaux ont été sacrifiés et les poumons ont été prélevés. Pour l'ensemble des expérimentations, l'arsenic a été dosé par spectrophotométrie d'absorption atomique dans les urines et par activation neutronique dans le tissu pulmonaire. L'expérimentation animale a permis de mettre en évidence l'efficacité du mode d'administration, en raison de l'enrichissement en As⁺⁺⁺ du tissu pulmonaire chez les animaux traités par l'arsenic. L'élimination urinaire est différente chez les animaux traités par l'eau minérale ou par la solution arsenicale, vraisemblablement en raison de la différence des formes chimiques de l'élément dans la solution arsenicale et dans l'eau minérale. L'élimination de l'arsenic présente également des variations importantes durant la cure.

Mots clés : Aérosols thermaux - Métabolisme de l'arsenic.

SUMMARY

Study of the metabolism of a trace element present in a thermomineral water after aerosol therapy. – It has been shown that pulmonary administration is favourable to the absorption of certain elements. A systemic effect accompanying the local effect may thus be expected from administration by aerosol. The thermal water of La Bourboule (France) contains arsenic at the concentration of 7 mg/l. A study of the metabolism of this trace element, characteristic of the water, was undertaken in man and in the animal. Study in man involved two groups of patients, some treated with a moist mist and others treated with a dry aerosol. Analysis of results showed that urinary elimination in the group given the moist form of treatment was greater and that patients treated by aerosol showed a statistically significant decrease in urinary elimination during the 21 day course. An animal experiment was undertaken to verify the results obtained in man and to compare the results obtained by administration of mineral water and of a solution of the same concentration of arsenic in the form of sodium arsenite. Three groups of guinea pigs were set up : a control group treated with a placebo and two groups treated with arsenic for 21 days, a duration identical to that of the course of thermal treatment. Urine was collected daily. At the end of the treatment period, the animals were sacrificed and the lungs removed. In all experiments, arsenic was assayed by atomic absorption spectrophotometry in the urine and by neutron activation in lung tissue. The animal experiment showed the efficacy of the method of administration because of enrichment of the As⁺⁺⁺ content of lung tissue in the animals dosed with arsenic. Urinary elimination was different in the animals treated with mineral water or the arsenical solution, probably because of the difference in the chemical forms of the element in the arsenical solution and in the mineral water. There were also notable variations in the elimination of arsenic during the course of administration.

Key words : Thermal aerosols - Metabolism of arsenic.

¹ Laboratoire Hydrologie et Hygiène, Faculté de Pharmacie, B.P. 38, 63001 CLERMONT-FERRAND CEDEX.

² Laboratoire Pierre Sue, Centre d'Études CEN Saclay.

³ Laboratoire Physique Corpusculaire, Université Blaise Pascal, Aubière.

Tirés à part : Dr D. Pépin, adresse ci-dessus.

L'aérosol est l'un des principaux modes de traitement utilisés pour l'administration d'eau thermale à la station de La Bourboule.

Cette eau thermale dont la minéralisation totale atteint 4,610 gr/l émerge à 54°C, elle se caractérise, par ailleurs, par une concentration de 7 mg/l d'arsenic, élément auquel on attribue le rôle principal dans les effets de l'eau. Lors de travaux antérieurs [2], nous avons utilisé cet élément comme traceur et avons ainsi pu mettre en évidence la différence de comportement entre l'eau minérale et de simples solutions d'arseniate de sodium administrées de façon ponctuelle. Ce travail a pour but de vérifier la pénétration pulmonaire d'eau thermale et de solutions arsenicales lors de traitements répétés par aérosol grâce à la mesure de l'arsenic dans les urines et dans les poumons, car il a été démontré que la voie pulmonaire est favorable à l'absorption d'arsenic [3].

Deux études ont été conduites successivement, l'une chez l'homme, l'autre chez le cobaye.

La première a consisté à apprécier, indirectement sur l'élimination urinaire, la différence d'absorption d'arsenic, en fonction du type d'aérosol, la deuxième, conduite chez l'animal, a permis de tester pour un même type de traitement, les différences de comportement de l'eau minérale et de solutions arsenicales, par la mesure directe de l'arsenic sur le poumon et indirecte sur les urines.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Protocole expérimental

Expérimentation clinique

Vingt-cinq enfants de 6 à 14 ans, non énurétiques, atteints d'un syndrome asthmatique, sont inclus dans l'étude. Aucun ne suit de traitement médicamenteux ; ils reçoivent tous la même alimentation et vivent dans le même établissement.

Les urines de 24 heures sont recueillies au 1^{er} jour (J0), au 10^e jour (J10), et au 20^e jour (J20) de cure.

Par tirage au sort, deux groupes sont constitués. Les deux groupes reçoivent par voie pulmonaire un traitement à base d'eau thermale administrée par des techniques différentes pendant 21 jours consécutifs, durée habituelle des cures thermales en France.

Le groupe D (Dry Aérosol) reçoit chaque jour un traitement par aérosol sec comprenant :

- 15 minutes d'exposition individuelle à un aérosol dont les particules ont un diamètre de 0,2 à 20 µm (moyenne 5,5 µm). L'aérosol renferme par m³ l'équivalent de 20 g de résidu sec d'eau ;

- 30 minutes d'exposition en atmosphère libre dont les particules mesurant de 0,10 à 9 µm (moyenne 1,7 µm). Le résidu sec de ces aérosols est de 0,6 mg/m³ d'air.

Le groupe M (Moist Aérosol) reçoit des traitements dont la charge hydrique est importante :

- 10 minutes de traitement individuel par un aérosol obtenu par pulvérisation d'un jet d'eau thermale sur une plaque d'argent. La taille des gouttes se situe entre 5 et 40 µm de diamètre ;

- 30 minutes d'un traitement par exposition en atmosphère libre à un aérosol obtenu par un pulvérisateur à air comprimé. Le brouillard produit contient 3 à 6 g d'eau par m³ d'air, divisés en particules de moins de 30 µm de diamètre.

Au terme de l'étude, les résultats de 8 sujets ont dû être éliminés : 7 pour mauvais recueil des urines et un pour une affection intercurrente ayant justifié une thérapeutique supplémentaire.

Expérimentation sur le cobaye

24 cobayes Hartley de moins de 200 g ont été répartis en 3 lots et traités après une semaine d'adaptation :

Traitement du lot n° 1

Ce lot témoin de 4 animaux est traité par un aérosol de la solution « placebo » de chlorure de sodium de 4,50 g/l, quantité nécessaire pour réaliser une force ionique identique à celle de l'eau minérale.

Traitement du lot n° 2

Ce lot de 10 animaux reçoit un aérosol d'une solution de chlorure de sodium de 4,50 g/l dopée par de l'arseniate de sodium, à raison de 7 mg/l de As⁵⁺.

Traitement du lot n° 3

Ce lot comprend 10 animaux et reçoit l'aérosol d'eau minérale. Les animaux sont exposés à l'aérosol dans une enceinte spécialement étudiée pour l'administration collective d'aérosol chez le cobaye (Métivier à paraître). L'exposition est de 30 min chaque jour durant 21 jours.

L'aérosol obtenu par un pulvérisateur à modèle STASS présente les caractéristiques suivantes à la sortie du pulvérisateur :

- granulométrie de 0,5 à 15 µm de diamètre avec une médiane en masse de 4,5 µm (+ SE 1,9 µm),
- concentration en masse de 29 g/m³.

L'aérosol obtenu s'évapore rapidement et se stabilise, ses caractéristiques identiques en tous points de l'enceinte sont les suivantes :

- granulométrie 10 µm,
- avec une médiane en masse de 1,4 µm,

– concentration : elle est identique à celle observée en sortie de pulvérisateur, le principe actif reste à la même concentration mais sa granulométrie est différente.

Tous les animaux reçoivent la même alimentation ; ils sont placés dans des cages individuelles permettant le recueil et la mesure du volume des urines de 24 heures, dont on prélève chaque jour une aliquote destinée à l'analyse. Le prélèvement est immédiatement acidifié pour assurer sa conservation. A l'issue des 21 jours, les animaux sont sacrifiés et les poumons sont prélevés, pesés, puis lyophilisés.

Dosage de l'arsenic

Arsenic urinaire

Le dosage de l'arsenic dans les urines est effectué par absorption atomique sans flamme (tube à plate-forme), à l'aide d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer type 5 000 et d'un four type HGA 500 muni d'un dispositif de compensation de fond continu par effet Zeemann. Pour éviter les interférences de matrice, l'arsenic est préalablement extrait par la technique décrite par Puttemans et Massart [4], qui met en œuvre l'HPDC et le chloroforme.

Arsenic tissulaire

Les très faibles concentrations d'arsenic et les limites de sensibilité de la méthode par absorption atomique ne permettent pas le dosage de l'élément dans des conditions satisfaisantes, nous avons donc eu recours à la méthode de dosage par activation neutronique.

L'arsenic a été dosé selon la méthode décrite par Deschamps [1].

RÉSULTATS

Dosage de l'arsenic dans les urines

Expérimentation clinique

Le résultat des dosages à J0, J10 et J20 sont rapportés dans le tableau I et sur la figure 1. Les valeurs expriment la quantité totale d'arsenic éliminée en 24 heures (ng/24 h).

Expérimentation animale

Le tableau II rassemble les résultats obtenus respectivement sur les témoins, les animaux traités par l'arséniate de soude et les animaux traités par l'eau thermale. Les valeurs expriment pour chaque animal la quantité moyenne en ng/24 h d'arsenic éliminée en 24 heures, calculée à partir des valeurs relevées quotidiennement.

TABLEAU I. – Elimination urinaire de l'arsenic (μg/24 h)

	Traitement	D 0	D 10	D 20
1 CH K	brouillard humide	26,40	24,20	50,00
2 CL S	brouillard humide	10,80	58,30	110,00
3 DE N	brouillard humide	23,10	39,70	100,00
4 DE V	brouillard humide	5,00	13,80	37,40
5 DU M	brouillard humide	7,20	45,90	55,00
6 FA V	brouillard humide	19,20	62,40	101,00
7 PO Y	brouillard humide	23,50	41,50	7,00
8 RD J	brouillard humide	38,40	15,70	26,50
9 SC T	brouillard humide	3,40	40,00	41,00
10 BE G	traitement sec	13,10	13,40	6,82
11 CL O	traitement sec	24,60	45,80	45,50
12 DE J	traitement sec	29,40	31,00	2,50
13 GA N	traitement sec	24,00	13,60	10,00
14 GO C	traitement sec	35,20	12,60	7,10
15 JE Y	traitement sec	12,00	9,60	1,08
16 PE A	traitement sec	26,80	6,00	18,80

TABLEAU II. – Quantité moyenne d'arsenic éliminé en 24 heures (ng/24 h) par les cobayes

	Groupe témoin	Groupe traité à l'arsenic	Groupe traité par l'eau thermale
1	222,39	5	392,44
2	242,25	6	430,67
3	237,29	7	349,59
4	151,63	8	345,50
	–	9	296,32
	–	10	584,48
	–	11	393,18
	–	12	475,38
	–	13	243,32
	–	14	326,00
			308,40
			220,32
			507,26
			414,77
			277,50
			309,44

Les figures 2 à 6 donnent le détail des relevés quotidiens pour chaque animal.

Dosage de l'arsenic dans le tissu pulmonaire

La moyenne des concentrations obtenues pour les 3 groupes est respectivement : 13,4 ng/g de résidu sec pour le groupe témoin, 16,4 g du résidu sec pour le groupe traité à l'arséniate et 18,1 ng/g de résidu sec pour le groupe traité à l'eau thermale.

DISCUSSION

Chez l'homme

L'analyse statistique met en évidence :

– l'absence de différence significative entre les deux groupes à J0 (test de Mann et Whitney). Les deux groupes sont donc comparables ;

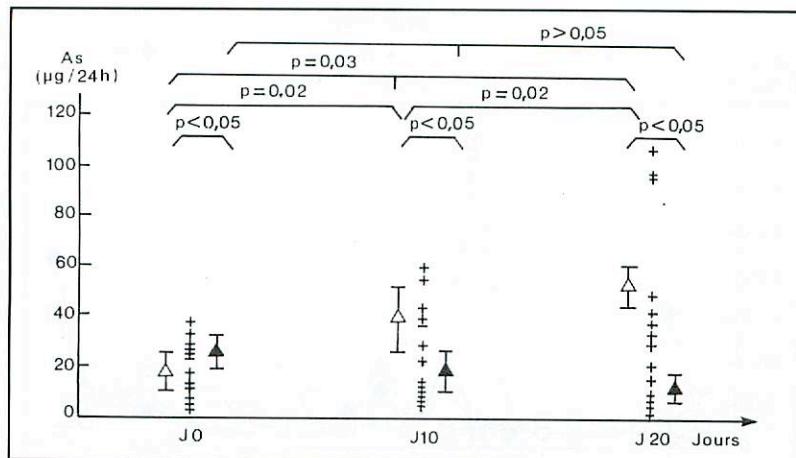


Fig. 1. - Elimination urinaire de l'arsenic après traitement par brouillard humide et \diamond par aérosol sec (\blacktriangle).

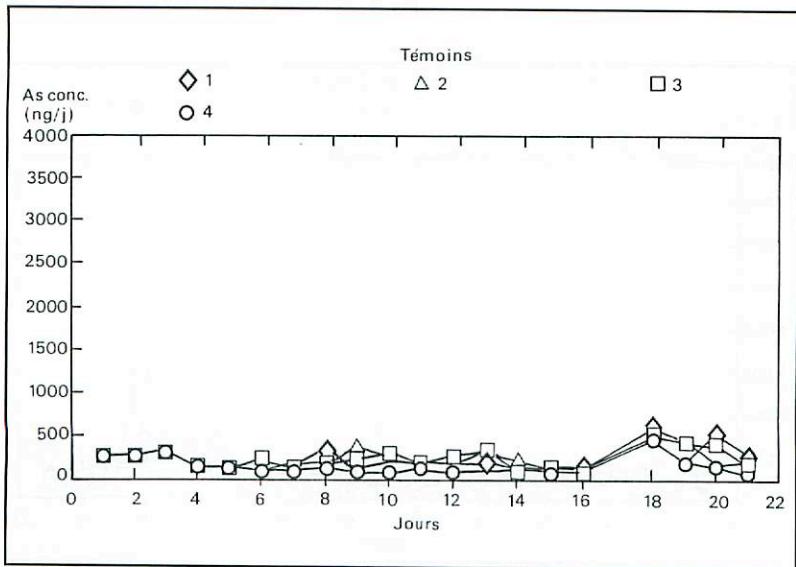


Fig. 2. - Quantité moyenne d'arsenic éliminé en 24 h (ng/24 h) par les cobayes

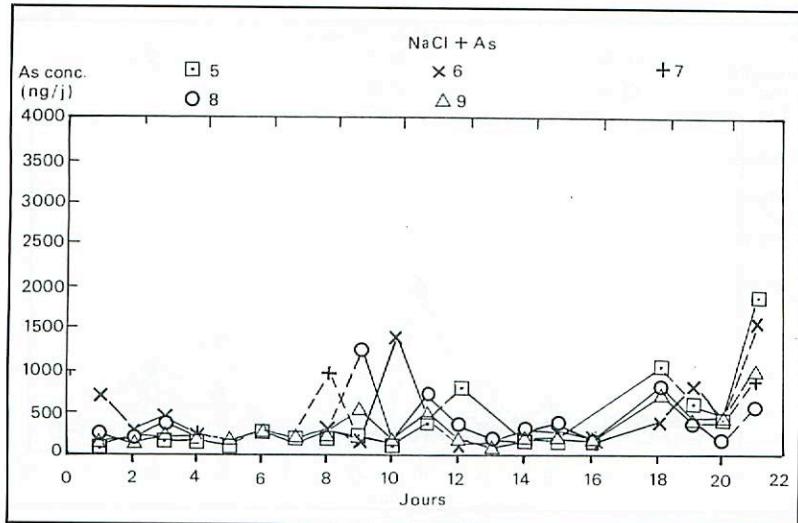


Fig. 3

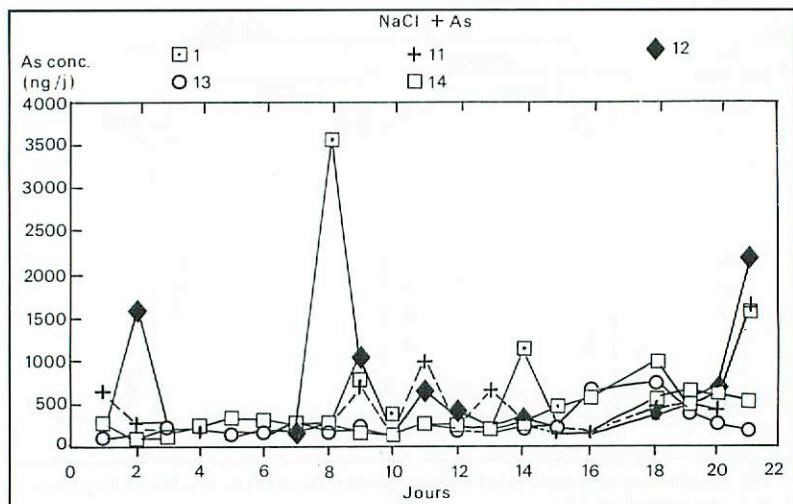


Fig. 4

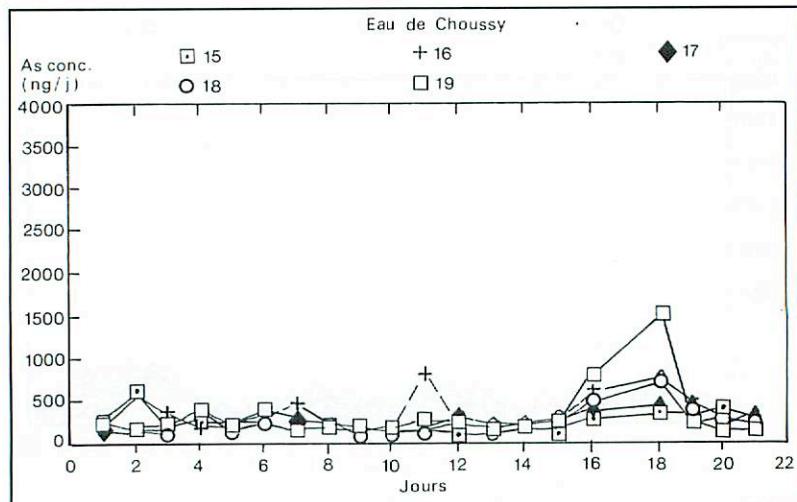


Fig. 5

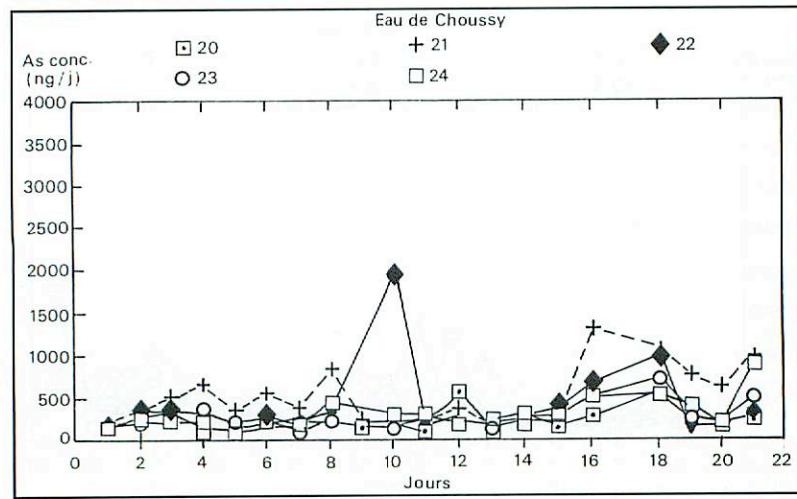


Fig. 6

- l'absence de différence significative entre J0, J10 et J20 pour le traitement sec (test de Friedman) ;
- une différence significative entre J0, J10 et J20 pour le traitement humide.

L'élimination urinaire de ce groupe est plus importante.

On déduit donc que l'élimination urinaire de l'arsenic est plus importante pour le groupe humide. La différence d'élimination entre le traitement humide et le traitement sec est liée à une absorption plus importante lors du traitement humide.

Le traitement humide dispense une quantité plus importante d'eau minérale, mais la granulométrie n'est pas favorable à la pénétration pulmonaire. L'absorption peut donc être à la fois orale et pulmonaire.

Pour confirmer ou infirmer l'apparente absence d'absorption pulmonaire par traitement sec, nous avons eu recours à l'expérimentation animale permettant la mesure directe sur le poumon.

– l'absence de différence significative entre les quantités totales éliminées en 21 jours pour les animaux traités par l'arseniate et par l'eau minérale (Test de Mann et Whitney). L'étude des modalités d'élimination montre une cinétique qui apparaît sur les figures 2 à 6.

L'élimination de l'arsenic est plus lente et plus étalée pour les animaux traités par l'eau minérale. Cette différence est vraisemblablement due à une disponibilité imputable à la différence de nature des espèces chimiques en cause.

Sur les poumons

La comparaison des résultats du dosage montre une différence entre les animaux traités et non traités proche de la significativité au risque 5 p. cent (test du Chi 2).

CONCLUSION

Chez le cobaye

Sur les urines

L'étude statistique met en évidence :

- une différence très hautement significative entre les témoins et les animaux traités par l'arsenate ou l'eau minérale (test de Kruskal et Wallis) ;

L'administration d'eau thermale par aérosol peut avoir un effet local grâce au dépôt de l'aérosol dans les voies respiratoires et un effet général dû à l'absorption pulmonaire. Compte tenu de la différence de comportement entre une solution d'arsenate et l'eau minérale. On peut attendre un effet général retard et prolongé du traitement par cette dernière.

RÉFÉRENCES

1. Deschamps N. *et al.* – *J. Radioanal. Chemistry*, 1982, 70, 109-116.
2. Irigaray J.L. *et al.* – Nuclear method applications in the study of arsenic and molybdenum reabsorption in the body. *J. Trace and microprobe technics*, 1988, 6, 125-132.
3. Holland R.H. *et al.* – *Cancer. Res.* 1959, 19, 1154-1156.
4. Puttemans F., Massart D.L. – Solvent extraction procedures for the differential determination of arsenic (V) and arsenic (III) species by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Anal. Chim. Acta*, 1982, 141, 225-232.

Étude de la qualité biologique des aérosols thermaux

D. PÉPIN¹, J. ALAME¹, M. CAMBON², O. DOENS-JUTEAU³

(Clermont-Ferrand, Aubière)

RÉSUMÉ

Les aérosols thermaux sont différents des aérosols classiques, ce sont des soins individuels préparés à partir d'une eau thermale distribuée collectivement par un réseau. Pour estimer la qualité hygiénique des soins, il convient de vérifier l'absence de germes tests de contamination et de germes opportunistes au niveau de l'eau. De plus, en raison de l'usage collectif des points de traitement, il convient de vérifier également l'absence de germes indicateurs de souillure ou de germes pathogènes. L'étude a comporté : 1) le dénombrement des colonies revivifiables à 22°C et à 37°C, 2) le dénombrement total des bactéries par épifluorescence, 3) la recherche des germes tests de contamination, 4) la recherche des staphylocoques, 5) la recherche des Légionnelles, 6) la recherche des amibes, ces dernières étant susceptibles de montrer un pouvoir pathogène et de constituer un réservoir de Légionnelles. La qualité de l'eau utilisée pour la préparation des aérosols s'est toujours montrée satisfaisante. La qualité de l'aérosol est comparable à celle de l'air ambiant dans lequel on a toutefois noté la présence de champignons (*Aspergillus* et *Penicillium*) et d'amibes. Les *Naegleria* n'ont jamais été retrouvées. De cette étude, on peut conclure que, pour tester la qualité sanitaire des aérosols thermaux la détermination des bactéries viables ou le comptage des bactéries par épifluorescence après coloration à l'acridine est suffisant. Les résultats montrent de plus que les mesures prises pour préserver la qualité de l'eau et des aérosols sont suffisantes pour protéger l'hygiène des aérosols préparés à partir d'une eau thermale et distribuée collectivement.

Mots clés : Aérosol - Qualité biologique - Eau thermale.

SUMMARY

Study of the biological quality of thermal aerosols. – Thermal aerosols are different from classical aerosols, representing individual care based upon preparations using a thermal water supplied collectivity through a distribution system. When estimating the hygienic quality of care, it is appropriate to confirm the absence of contamination test organisms and of opportunistic organism in the water in question. In addition, because of the collective use of points of delivery of treatment, the absence of organisms indicative of contamination or of pathogenic organisms should also be confirmed. This study involved : 1) count of organisms revivable at 22° and 37°C, 2) total bacteria count by epifluorescence, 3) detection of contamination tests organisms, 4) detection of staphylococci, 5) detection of Legionellas, 6) detection of amabas, the latter being capable of showing a pathogenic capacity and of being a reservoir of Legionellas. The quality of the water used for the preparation of aerosols was invariably found to be satisfactory. The quality of the aerosol was similar to that of the surrounding atmospheric air, in which the presence of fungi (*Aspergillus* and *Penicillium*) and of amebas was nevertheless noted. *Naegleria* were never found. It may be concluded from this study that the determination of viable bacteria or counting of bacteria by epifluorescence after acridine staining is adequate when testing the sanitary quality of thermal aerosols. Results also show that measures taken to preserve the quality of water and of aerosols were sufficient to protect the hygiene of aerosols prepared from a thermal water and distributed collectively.

Key words : Aerosol - Biological quality - Thermal water.

¹ Laboratoire d'Hydrologie et d'Hygiène, Faculté de Pharmacie, B.P. 38, 63001 CLERMONT-FERRAND CEDEX .

² Laboratoire de Parasitologie, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand.

³ Groupe de Zoologie et Protistologie, Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand II, Aubière.

Tirés à part : D^o D. Pépin, adresse ci-dessus.

L'aérosol est une technique couramment utilisée dans le traitement des voies respiratoires par les eaux thermales. L'aérosolthérapie en établissement thermal se distingue de l'aérosolthérapie classique par diverses particularités :

- l'aérosol est préparé par des pulvérisateurs directement alimentés par des réseaux de distribution d'eau thermale et d'air comprimé,
- un nombre important d'aérosol est délivré quotidiennement,
- l'eau thermale ne peut subir aucun traitement de stérilisation, car selon, la réglementation française les eaux thermales doivent être naturellement pures,
- les eaux utilisées sont généralement chaudes.

Compte tenu de ces diverses particularités, il nous est apparu utile de vérifier l'absence de risque infectieux. Cette étude s'est déroulée à la Station de La Bourboule, où en période d'affluence, 3 000 aérosols environ sont délivrés chaque jour. Cette station dispose pour l'aérosolthérapie d'environ 430 appareils répartis dans deux établissements de soins.

L'eau thermale provient d'un forage profond duquel elle est prélevée par pompage ; à la sortie de la pompe sa température est de 54,5°C.

L'analyse des risques infectieux potentiels fait apparaître deux types de risques :

- risques de contamination interhumaine provenant de la souillure du point d'utilisation,
- risques de contamination d'origine environnementale de l'air ou de l'eau dans son gîte et durant son transfert par le réseau.

L'évaluation des risques a donc été orientée vers la recherche des bio-indicateurs spécifiques de chacun d'eux.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Air, eau, aérosols

Les aérosols sont produits par des pulvérisateurs pneumatiques de type « colonne de Jouan ».

L'air comprimé est produit par une installation de type Atlas Copco, sa pureté est garantie par l'absence d'utilisation d'huile et par sa filtration sur charbon.

L'eau provient directement du forage, elle ne subit aucun contact avec l'air avant son arrivée à l'appareil ; ses caractéristiques chimiques et sa qualité bactériologique sont préservées grâce à sa circulation permanente. L'aérosol est administré au patient par un masque d'inhalation relié au pulvérisateur par un tuyau souple.

Selon J.C. Guichard, P. Drutel (1985), la concentration de l'aérosol est de 15 g d'eau thermale par m³, sa granulométrie est de 0,2 à 20 µm avec une moyenne de 5,5 µm .

Prélèvements

Trois cents prélèvements environ ont été effectués au niveau de pulvérisateurs choisis au hasard.

Prélèvements d'eau

Les prélèvements sont effectués à l'arrivée de l'eau au pulvérisateur ; l'eau est recueillie dans des flacons stériles.

Prélèvements de l'air comprimé et de l'aérosol

Les prélèvements sont effectués par barbotage de 200 l d'air ou d'aérosol dans 60 ml de sérum physiologique préalablement filtré sur membrane (0,2 µm) et stérilisé par la chaleur.

Choix des bio-indicateurs

Les risques d'épidémie sont dus à la présence de germes pathogènes apportés par les utilisateurs. Les risques d'infection anadémiques sont dus à la présence de germes opportunistes ainsi qu'à la possibilité de diminution des défenses immunitaires des utilisateurs.

Pour l'évaluation des risques nous avons distingué dans le choix des bio-indicateurs (bactéries, champignons, amibes), trois catégories de micro-organismes dont la signification sanitaire est différente [4] :

- micro-organismes saprophytes hétérotrophes,
- micro-organismes commensaux de l'homme, témoins de contamination humaine d'origine fécale, germes-tests habituellement utilisés dans l'étude de la potabilité de l'eau, d'origine rhinopharyngée et cutanée, tels que staphylocoques et streptocoques,
- micro-organismes pathogènes et micro-organismes opportunistes, appartenant aux précédentes catégories.

Parmi les micro-organismes opportunistes, les *Legionella* et les amibes libres ont retenu notre attention.

Bien que la probabilité de contracter une infection à amibes libres par aérosol soit pratiquement nulle, il était indispensable de les étudier, car elles se développent volontiers dans les eaux chaudes et constituent des réservoirs de légionnelles [1, 3, 6, 7].

Méthodes

Les différentes étapes du traitement des échantillons sont résumées sur la figure 1.

Étude des bactéries saprophytes hétérotrophes

Deux types de méthodes ont été mises en œuvre :

– les méthodes faisant appel à la culture en gélose à la température de 22°C pour les bactéries saprophytes de l'environnement et à la température de 37°C pour les bactéries saprophytes commensales de l'homme ;

– les méthodes faisant appel à l'observation microscopique en épifluorescence après coloration à l'acridine pour le dénombrement total des bactéries (viables ou non viables) de toutes catégories [2].

Détermination des microorganismes commencaux de l'homme, pathogènes et opportunistes

Les milieux de culture suivants ont été utilisés :

– milieu de Drigalski pour les entérobactéries et les bactéries à Gram négatif,

– milieu de Chapman pour les staphylocoques,

– milieu à la gélose au sang additionné d'acide nalidixique pour la culture des streptocoques en présence de CO₂,

– milieu de Sabouraud au chloramphénicol pour les champignons,

– milieu à l'agar recouvert d'une souche d'enterobacter aerogènes vivants pour les amibes libres,

– la culture des légionella a été confiée au Centre de Référence des légionnelloses (Pr Fleurette).

RÉSULTATS

Bactéries hétérotrophes

Résultats obtenus sur l'eau

Les résultats se situent entre 10⁴ et 10⁶ bactéries viables à 37°C et 22°C par m³. L'examen par épifluorescence donne des résultats notamment plus élevés de 10⁶ à 10⁸ bactéries/m³.

Résultats obtenus sur l'air comprimé

Les cultures à 37°C et à 22°C ont mis en évidence un nombre limité de bactéries viables : 500/m³ à 37° et 200/m³ à 22°.

L'examen de l'air comprimé par épifluorescence n'a pas été fait.

Résultats obtenus sur l'aérosol

La figure 2 montre la superposition des trois types de mesures pour un échantillonnage de résultats.

Aucun micro-organisme réputé pathogène n'a été isolé.

Sur l'air comprimé

Les prélèvements n'ont pas permis la subculture de bactéries ou de champignons.

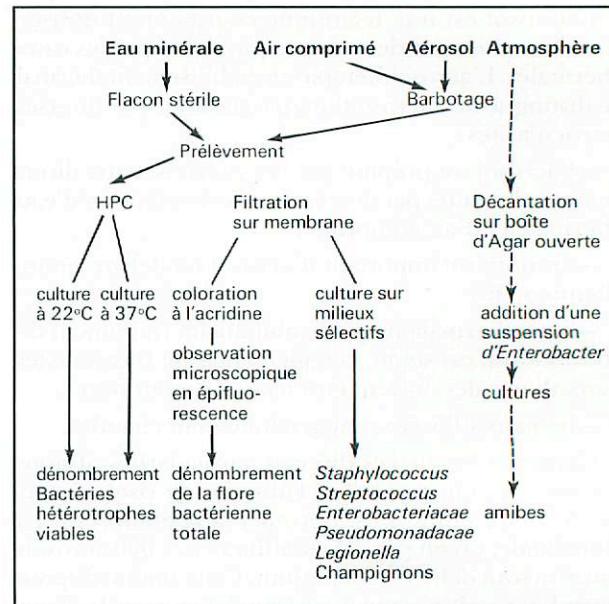


Fig. 1. – Protocole d'analyse de l'air, de l'eau, des aérosols.

Sur l'eau thermale

– La recherche de légionnelles dans 10 litres d'eau s'est avérée négative.

– La recherche d'amibes et de champignons dans 250 ml d'eau s'est également révélée négative.

Sur les aérosols

– Un très faible pourcentage de prélèvements (inférieur à 5 p. cent) ont cultivé, permettant l'isolement de souches bactériennes répertoriées dans le tableau I.

– Nous avons pu noter pour l'ensemble des prélèvements, l'absence d'amibes du genre *Naegleria* et pour 63 p. cent des prélèvements, la présence de diverses autres amibes (43 p. cent des prélèvements contiennent des *Acanthamoeba*). Certains prélèvements renfermaient 1, 2 ou 3 genres différents d'amibes.

Les champignons dont les genres figurent au tableau I ont pu être isolés de 50 p. cent des prélèvements.

Sur l'air ambiant

Les prélèvements ont permis l'isolement de micro-organismes : bactéries, champignons et amibes des mêmes genres que ceux obtenus au niveau des aérosols.

DISCUSSION

L'identité des souches retrouvées dans les prélèvements d'air ambiant et dans l'aérosol s'explique par un apport inévitable d'air ambiant.

TABLEAU I. - Microorganismes isolés des différents échantillons, eau, air et aérosol

Bactéries	Amibes	Champignons
Genre <i>Pseudomonas</i>	Genre <i>Acanthamoeba</i>	Genre <i>Aspergillus</i>
Genre <i>Acinetobacter</i>	Genre <i>Hartmannella</i>	Genre <i>Penicillium</i>
Genre <i>Moraxella</i>	Genre <i>Comandonia</i>	Genre <i>Alternaria</i>
Genre <i>Streptococcus</i>	Genre <i>Vohlkampfia</i>	Genre <i>Mucor</i>
Genre <i>Staphylococcus</i>		
parmi lesquels aucun micro-organisme pathogène	Absence du Genre <i>Naegleria</i>	

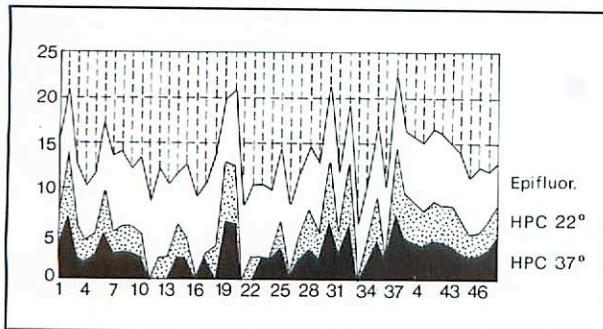


Fig. 2. - Superposition des 3 types de mesures pour un échantillonnage des résultats.

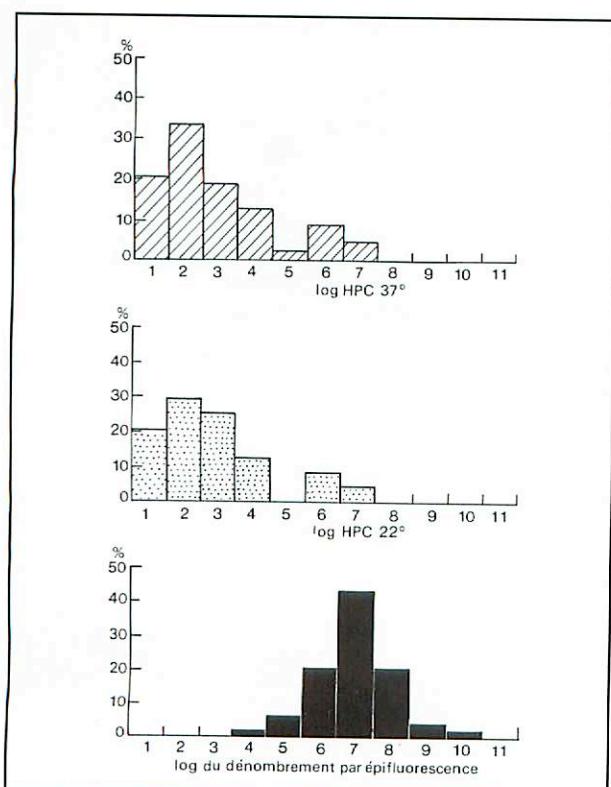


Fig. 3. - Répartition des densités de bactéries hétérotrophes.

Ceci montre la nécessité d'effectuer les contrôles sur l'aérosol au niveau des masques plutôt que sur l'eau et l'air.

L'identification des germes pathogènes et opportunistes est une technique lourde ayant un délai de réponse important (quelques jours pour les bactéries, quelques semaines pour les champignons).

Les diverses techniques d'études des bactéries hétérotrophes montrent une bonne corrélation des différents résultats (fig. 3).

L'épifluorescence met en évidence un nombre élevé de bactéries (10^7 g/m³). Sur l'aérosol comme sur l'eau, elle majore de 4 puissances de 10, les résultats obtenus par les techniques classiques de culture à 37°C et à 22°C. De tels écarts entre la flore totale et la flore viable ont déjà été signalés [5].

Outre la rapidité de réponse, l'épifluorescence a l'avantage de permettre l'évaluation de la contamination par les bactéries viables. Les prélèvements dont les HPC sont élevés (10^6 , 10^7) montrent en effet des bactéries de grande taille ayant une fluorescence orange marquée.

CONCLUSION

La protection de l'eau et l'entretien des appareils limitent les risques anadémiques et épidémiques.

Les bactéries hétérotrophes sont des bio-indicateurs valables et suffisants pour apprécier le risque.

On peut raisonnablement exiger que le dénombrement des bactéries par culture à 37°C n'excède pas 10^3 bactéries/m³.

L'examen en épifluorescence présente un intérêt supplémentaire, mais il conviendrait d'en cerner les valeurs avec plus de précision.

RÉFÉRENCES

1. Anand C., Skinner A., Malic A., Kurtz J. — Intracellular replication of *Legionella pneumophila* in *Acanthamoeba palestinensis*. In : Thornsberry C.A., Balows A., Feeley J.C., Jakubowski W., *Legionella, Proc. 2nd Intern. Symp. Am. Soc. Microbiol.*, pp. 330-332. Washington DC 1984.
2. Hobbie J.E., Daley R.J., Jasper S. — Use of nucleopore filters for counting bacteria by fluorescence microscopy. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1977, 33, 1225-1228.
3. Marf C., Monteil M., Vetter M.T. — Relations amibes libres-légionnelles dans l'environnement. In : *Colloque Legionella*, Lyon, mai 87.
4. Pépin D., Rambaud A., Chades C. — Hygiène dans l'atmosphère des établissements thermaux. In : *XXX^e Congrès international d'Hydrologie et Climatologie*, Nancy, novembre 1986.
5. Rheinheimer G. — *Aquatic microbiology*, 2nd ed. New York, Wiley, 1980.
6. Rowbotham T.J. — Legionella and amoebae. In : Thornsberry C., Balows A., Feeley J., Jakubowski W., *Legionella Proc.*, 2nd Intern. Symp. Am. Soc. Microbiol., pp. 325-327. Washington DC, 1984.
7. Rowbotham T.J. — Amoebae, natural hosts for Legionellae. In : 4th Intern. Conf. on the Biology of Small Free Living Amoebae, London, 1986.



Effets d'un aérosol sonique d'eau thermale dans le traitement des voies aériennes supérieures chez l'enfant

M. FOUROT-BAUZON¹, Ph. PERRIN², M. BEDU³

(*La Bourboule, Nancy, Clermont-Ferrand*)

RÉSUMÉ

Le but de ce travail est d'analyser les effets d'un aérosol sonique d'eau thermale de La Bourboule sur la pathologie des voies aériennes supérieures chez l'enfant. 125 enfants âgés de 6 à 14 ans ont participé à l'étude. Les sujets ont été divisés en 2 groupes par tirage au sort. L'un des groupes a reçu en plus du traitement thermal ordinaire, des séances d'aérosol sonique d'eau thermale. L'amélioration clinique a été jugée par autoquestionnaire adressé aux parents avant, 3 mois ou 6 mois après la fin de la cure. Chez les sujets allergiques, on observe une amélioration significative du score clinique uniquement dans le groupe traité par aérosol sonique. Chez les sujets présentant une pathologie infectieuse on n'observe pas de différence. Cette étude prouve l'efficacité de l'aérosol-thérapie sonique à l'eau thermale dans la pathologie allergique des voies aériennes supérieures chez l'enfant.

Mots clés : Aérosol sonique - Thermalisme - Pathologie des voies aériennes supérieures chez l'enfant.

SUMMARY

Effects of a sonic aerosol of thermal water in the treatment of upper respiratory tract infections in the child. – The aim of the study was to analyse the effects of a spa water ultrasound aerosol on upper airways diseases in children. 125 children, aged 6-14 years, took part on the study. The subjects were divided into two groups by random selection. On group received an ordinary spa water treatment and spa water ultrasound aerosol. Clinical improvement was determined by relevant questions sent to the parents before and 3 or 6 months after the end of the treatment. In allergic subjects, a significant improvement in the clinical score was observed only in the treated groups. In subjects suffering from infections pathologie we observed no significant difference. This study prove the efficiency of spa ultrasound aerosol in allergic upper airways diseases in children.

Key words : Sonic aerosol - Spa therapy - Upper respiratory tract pathology in the child.

POPULATION ET MÉTHODES

Guillerm et coll. (1959) ont montré que le dépôt d'un aérosol, au niveau des voies aériennes supérieures, était accru en utilisant des vibrations soniques de 100 Hz, de plus la pénétration de l'aérosol dans les sinus paranasaux et augmentée de 50 à 60 fois. Ces résultats ont été confirmés par la suite par Kummer (1962), Sato (1980), Kunno (1981). Le but de cette étude est d'apprécier les effets cliniques d'un aérosol sonique d'eau thermale de La Bourboule dans la pathologie des voies aériennes supérieures de l'enfant.

125 enfants (42 filles et 83 garçons), âgés de 6 à 14 ans, ont participé à l'étude. Avec l'accord des parents, l'enfant est inclus dans l'étude s'il présente une affection des voies aériennes supérieures : rhinite, sinusite ou rhinosinusite, d'origine allergique ou infectieuse, associée ou non à une pathologie des voies aériennes inférieures à type d'asthme ou de bronchite. L'enfant est exclu lorsque le médecin thermal juge indispensable un traitement par aérosol simple ou sonique.

Une fois le sujet inclus, un tirage au sort est réalisé pour lui attribuer ou non un aérosol sonique d'eau thermale en plus des traitements ORL habituels : humage, gaz thermal, boisson (à l'exception des aérosols).

¹ Médecin thermal, La Bourboule.

² Service ORL, Hôpitaux de Brabois, CHRU de Nancy.

³ Laboratoire de Physiologie, CHRU de Clermont-Ferrand.

Tirés à part : Dr M. Bedu, Laboratoire de Physiopathologie respiratoire, Hôpital Sabourin, rue Docteur-Bousquet, 63000 CLERMONT-FERRAND.

TABLEAU I. – Autoquestionnaire adressé aux parents avant traitement, puis 3 et 6 mois après la fin de la cure

NOM :	SEXE :	ÂGE :
Depuis 3 ou 6 mois, quelles sont les manifestations que votre enfant a présentées ? (mettre une croix dans la case concernée) :		
NEZ BOUCHE :		
<input type="checkbox"/> toujours (5)	<input type="checkbox"/> de temps en temps (2)	<input type="checkbox"/> jamais (0)
SECRÉTIONS NASALES :		
<input type="checkbox"/> fréquent (5)	<input type="checkbox"/> seulement quand il éternue (2)	<input type="checkbox"/> abondantes
<input type="checkbox"/> claires	<input type="checkbox"/> épaisse	
ETERNUEMENTS :		
<input type="checkbox"/> jamais	<input type="checkbox"/> en salves	
RENIFLEMENT :		
<input type="checkbox"/> fréquent	<input type="checkbox"/> rare	
FIEVRE :		
<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
INFLAMMATION DES YEUX :		
<input type="checkbox"/> souvent	<input type="checkbox"/> rarement	<input type="checkbox"/> jamais
FREQUENCE DES MANIFESTATIONS :		
<input type="checkbox"/> 1 fois tous les 3 mois (2)	<input type="checkbox"/> 1 fois par mois (3)	<input type="checkbox"/> 1 fois tous les 15 jours (4)
<input checked="" type="checkbox"/> 1 fois par semaine (5)		
MAUX DE TÊTE :		
<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	
TRAITEMENT DEPUIS 3 MOIS :		

Deux groupes d'enfants sont ainsi constitués, qui ne diffèrent que par la présence dans le traitement d'un aérosol sonique (groupe A : 58 sujets traités par aérosol, groupe NA : 58 sujets non traités).

L'aérosol sonique est un aérosol simple d'eau thermale auquel est associé des vibrations infrasoniques de 100 Hz à partir d'un générateur de type Flottes et Riu. Le diamètre médian des particules est de 5 microns (0,6 à 20), la concentration numérique de 700 000 particules par millimètre, le débit gazeux de 30 l/min, la température de 35° C.

Pour chaque sujet, les séances d'aérosol sont de 15 minutes par jour durant les 18 jours de cure.

Un questionnaire (tableau I) est adressé aux parents une première fois au début de la cure et se rapporte aux signes cliniques présentés depuis le mois de janvier, quelles que soient les dates de cure. Le même questionnaire est envoyé trois mois, puis six mois après la fin de la cure. Il a un double but, d'une part de différencier le caractère allergique ou infectieux de la pathologie ORL de l'enfant, d'autre part d'apprécier, à l'aide de questions simples, l'évolution des symptômes cliniques les plus importants. Le caractère allergique de l'affection repose sur la présence d'une rhinorrhée claire, avec éternuements en salves, prurit nasal, conjonctivite et un traitement comportant une corticothérapie, ou un antihistaminique ou une désensibilisation. Le caractère infectieux est jugé sur l'existence d'une rhinorrhée épaisse avec reniflement, accompagnée d'une fièvre, céphalée et traitée par antibiotiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens. Pour

permettre une quantification de l'évolution de la symptomatologie, un score individuel de gravité croissante (0 à 15) est calculé à partir des réponses aux questions concernant l'intensité de l'obstruction et des sécrétions nasales et la fréquence des manifestations.

En fonction du caractère allergique ou infectieux de la pathologie et de la présence ou non dans le traitement d'un aérosol sonique, quatre groupes de sujets peuvent être différenciés : le groupe AT comprend des sujets allergiques traités par aérosol (n = 37, 27 garçons, 10 filles), le groupe ANT comprend des sujets allergiques non traités (n = 32, 23 garçons, 9 filles), le groupe IT formé de sujets présentant une pathologie infectieuse traitée par aérosol (n = 23, 12 garçons, 11 filles), et le groupe INT présentant une pathologie infectieuse non traitée (n = 26, 17 garçons, 9 filles).

Sur les 125 sujets inclus dans l'enquête, 118 (94,4 %) ont répondu au second questionnaire et 116 (92,8 %) au troisième (les non-réponses correspondent à un changement de domicile).

Les tests statistiques utilisés sont la comparaison de moyennes ou l'analyse de variance pour la comparaison des groupes entre eux, et la comparaison de moyennes en série appariée pour l'étude de l'évolution à l'intérieur d'un groupe.

RÉSULTATS

Il n'existe pas de différence significative des scores avant traitement entre le groupe A ($9,8 \pm 3,4$) et NA ($9,3 \pm 3,4$). Ces deux groupes présentent donc une symptomatologie identique et l'évolution peut donc être comparée.

Dans le groupe A (fig. 1), on note une diminution significative ($p < 0,025$) du score à trois mois ($8,5 \pm 4,2$) par rapport à avant cure ($9,8 \pm 3,4$), cette diminution est encore plus importante à six mois ($7,8 \pm 4, p < 0,001$). Dans le groupe NA, on observe également une diminution significative ($p < 0,05$) du score à trois mois ($8,4 \pm 3,1$) par rapport à avant cure ($9,3 \pm 3,4$), à six mois le score diminue encore mais faiblement ($8,1 \pm 3,7, p < 0,05$). L'amélioration du score dans le groupe A à six mois (1,8) n'est pas significativement différente de celle constatée dans le groupe NA (1,2).

Il n'existe pas de différence significative des scores avant cure entre les groupes AT ($9,7 \pm 3$), ANT ($9,4 \pm 3$), IT ($9,9 \pm 4$) et INT ($9,1 \pm 3,9$). Ce qui rend possible la comparaison de l'évolution de la symptomatologie. On note uniquement (fig. 2) une diminution significative ($p < 0,005$) du score entre six mois ($7,5 \pm 3,4$) et avant cure ($9,7 \pm 3$) dans le groupe AT.

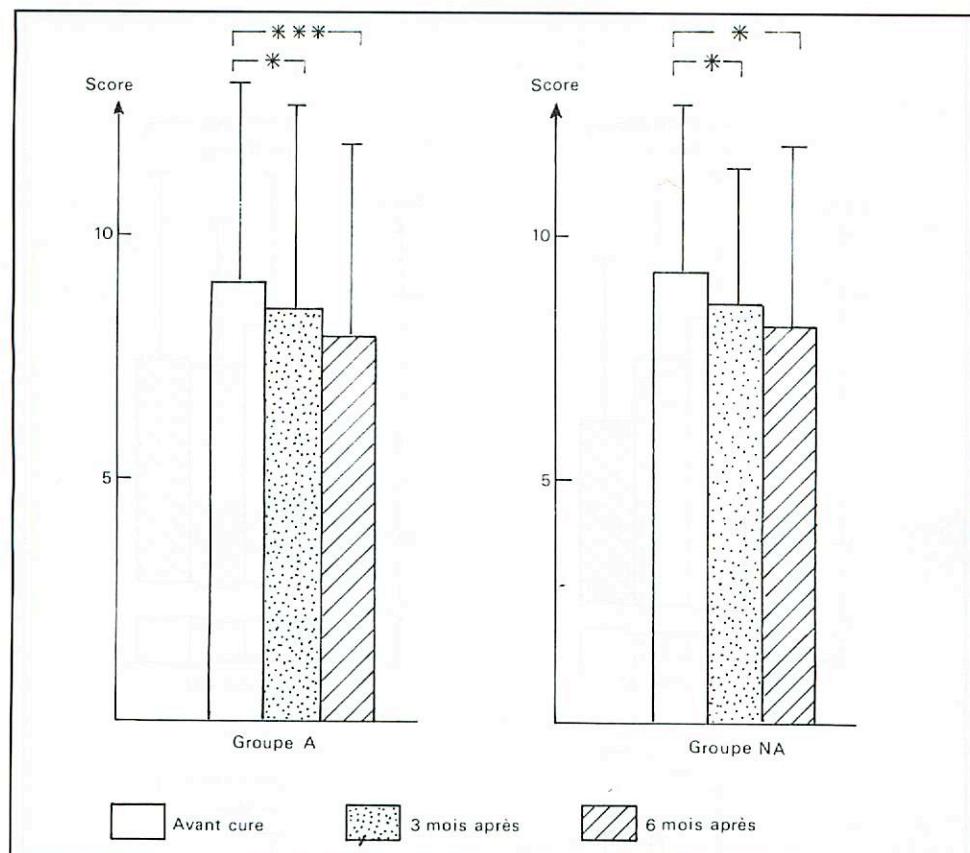


Fig. 1. - Evolution des manifestations cliniques 3 et 6 mois après une cure thermale dans un groupe de sujets traités par aérosol sonique (A) et un groupe non traité (NA)

DISCUSSION

L'échantillon étudié concerne des enfants provenant de l'ensemble du territoire français et adressés en cure par leur médecin traitant. Il est difficile de savoir si cet échantillon est représentatif de l'ensemble de la population, mais il faut remarquer que la prépondérance masculine (66,4 % de garçons) dans notre étude est constatée par d'autres auteurs (Reinert 1985).

L'intérêt de cette étude réside dans la constitution de groupes par tirage au sort, évitant ainsi un grand nombre de biais méthodologiques souvent rencontrés dans les études longitudinales. La répartition des sujets dans les différents groupes est correcte car il n'existe pas de différence significative du score avant cure, quel que soit le groupe. Ceci montre que l'intensité de la symptomatologie clinique au départ de l'étude est identique dans les groupes étudiés.

Le recours à l'auto-questionnaire pour apprécier l'évolution des symptômes est justifié par la population étudiée. Il n'est pas possible, compte tenu de la dispersion géographique des sujets de juger l'évolution sur des examens biologiques. De plus l'avantage de l'auto-questionnaire est que la notation est réalisée par la même personne. Les critères absence scolaire ou

consommation médicamenteuse, qui sont souvent de bons indices pour juger de l'évolution clinique, n'ont pas été retenus dans l'étude. Ceci pour plusieurs raisons : pour les sujets vus en juin, la reprise scolaire n'avait lieu que deux mois après la fin de la cure, ce qui aurait faussé les réponses, de plus l'absence scolaire peut être motivée pour une autre pathologie que celle étudiée, cette remarque est également valable pour la consommation médicamenteuse.

Le nombre très faible de « perdus de vue » (7,2 %) rend encore plus valides les résultats de cette étude.

L'étude montre qu'il existe une diminution significative de la symptomatologie que le sujet soit ou non traité par aérosol sonique. De plus elle n'est pas plus importante dans le groupe traité que dans le groupe non traité, ce résultat laisse supposer que l'aérosol sonique n'entraîne pas d'amélioration supplémentaire. Cette amélioration dans les deux groupes pourrait être rapportée aux autres traitements reçus (humage, gaz thermal, boisson). Pour conclure il aurait fallu également étudier l'évolution de la symptomatologie dans un groupe d'enfants non traités par une cure thermale.

L'analyse en fonction du type de pathologie montre que seuls les sujets allergiques traités sont significati-

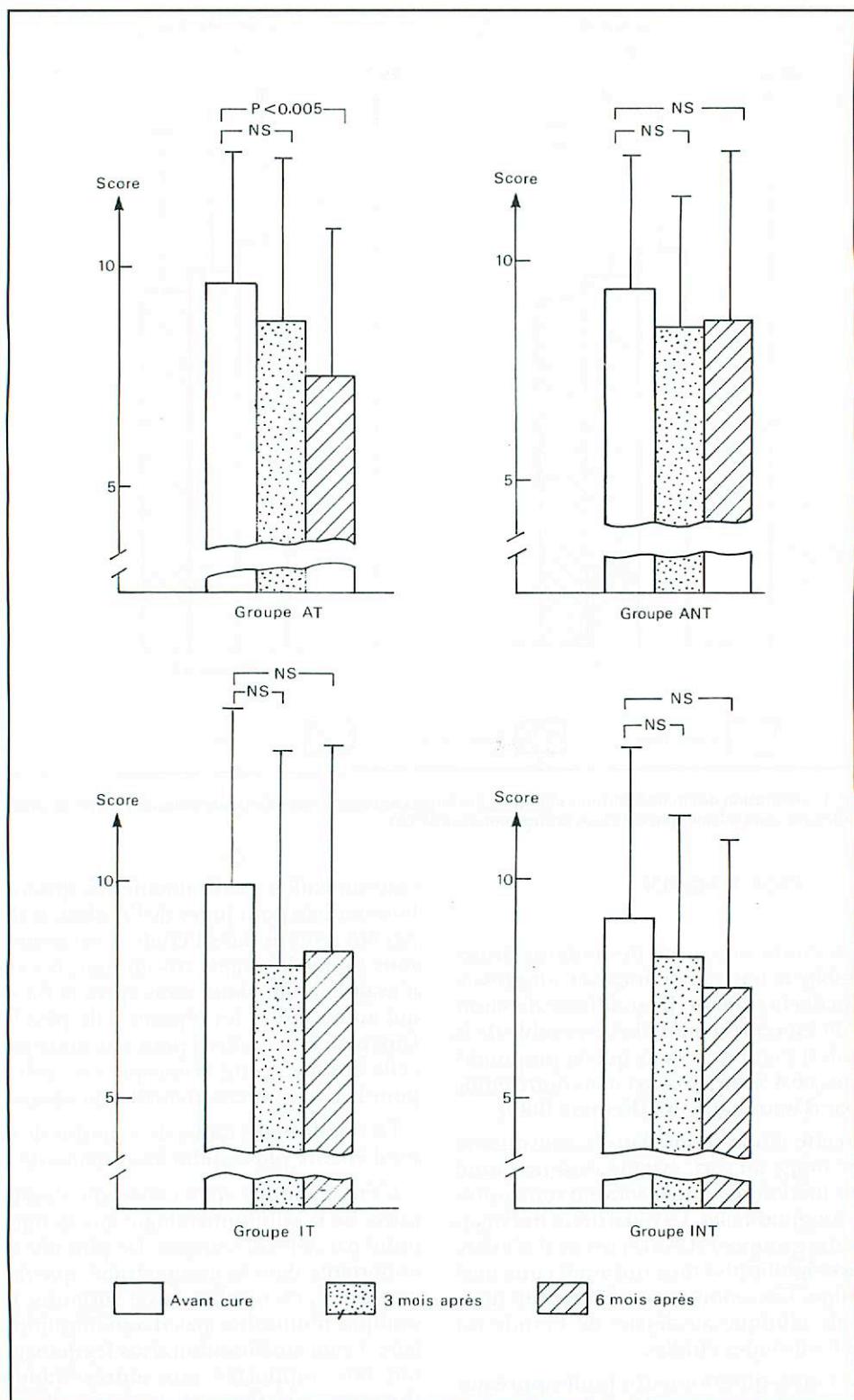


Fig. 2. – Evolution des manifestations cliniques 3 et 6 mois après une cure thermale, pour la pathologie des voies aériennes supérieures, chez des sujets allergiques traités (AT) et non traités (ANT) par aérosol sonique, et des sujets présentant une pathologie infectieuse traités (IT) et non traités (INT).

Utilisation pratique des aérosols en thérapeutique thermale

J.L. FAUQUERT

(*La Bourboule*)

RÉSUMÉ

L'aérosolthérapie est la technique la plus adaptée pour apporter l'eau thermale au contact des muqueuses ORL et respiratoires. Les aérosols individuels et collectifs utilisés dans les stations thermales françaises sont exposés dans cet article. Leur indication est portée par le médecin thermal en fonction de la pathologie à traiter, des eaux thermales, de l'âge et de l'examen clinique du malade. Les eaux sulfureuses et chlorurées sodiques permettent de traiter les voies aériennes supérieures et l'asthme de l'enfant et de l'adulte.

Mots clés : Aérosols - Crénothérapie - Asthme - Infections ORL.

Les articles de cette revue présentent des travaux récents effectués à propos d'aérosols d'eau thermale. A côté des eaux thermales, d'autres produits sont utilisés en aérosol : il s'agit de tests diagnostiques (carbachol, histamine, allergènes) et de traitements médicamenteux, présentés le plus souvent sous forme d'aérosols doseurs (antibiotiques, antiseptiques, fluidifiants, bronchodilatateurs, anticholinergiques, corticoïdes et immunothérapie).

AÉROSOLS UTILISÉS EN THÉRAPEUTIQUE THERMALE

Ils sont individuels ou collectifs. Ils constituent le moyen le plus adapté d'apporter le produit actif au contact des muqueuses à traiter : voies aériennes supérieures et arbre bronchique (tableau I).

Tirés à part : Dr J.L. Fauquert, Résidence des Bains, Place G.-Lacoste, 63150 LA BOURBOULE.

SUMMARY

Practical use of aerosols in thermal treatment. – Aerosol therapy is the most appropriate technique for bringing thermal water into contact with the ENT and respiratory mucous membranes. Individual and collective aerosols used in French spa establishments are described in this article. Indications are weighed by the spa physician on the basis of the disorder requiring treatment, the thermal waters concerned, age of the patient and clinical findings. Waters containing sulphur and sodium chloride enable treatment of the upper respiratory tract and of asthma in children and adults.

Index terms : Aerosols - Spa therapy - Asthma - ENT infections.

Aérosols appliqués individuellement au masque

Ils sont issus de l'aérosol pneumatique, encore appelé aérosol individuel ou aérosol simple. L'eau thermale est pulvérisée en gouttelettes par de l'air comprimé. Les plus grosses gouttelettes sont retenues par un « piège » différent selon le type d'aérosol : colonne de Jouan, système de Venturi ou autre, de façon à nébuliser uniquement les gouttelettes de diamètre inférieur à 20 µm. Ces aérosols sont destinés aux voies respiratoires dans leur ensemble et aux bronches en particulier : les plus petites gouttelettes pourraient atteindre les ramifications les plus distales.

Aérosols ultrasoniques

Ils utilisent en complément un vibreur à une fréquence de 100 Hertz qui anime l'aérosol d'un mouvement ondulatoire, fragmente ainsi les gouttelettes et concentre l'aérosol dont le flux est augmenté. Ces aérosols soniques sont destinés aux voies aériennes et en particulier aux bronches et aux cavités cloisonnées des voies aériennes supérieures.

TABLEAU I. – Les aérosols à la Bourboule
(d'après Guichard J.C.)

Type d'aérosol	Composition de l'aérosol	Taille des particules (μm)	Indication thérapeutique
Sonique (fréquence = 100 Hertz)	Eau thermale * 15 g/m ³ d'air	0,2 à 20 moy. = 5,5 et profondes	Voies respiratoires moyennes
Manosonique	Eau thermale * 14 g/m ³ d'air	0,4 à 15 moy. = 1,7	Voies respiratoires haute et oreille moyenne
Electro-aérosol	Résidu sec : 0,6 mg/m ³ d'air	0,1 à 9 moy. = 1,7	Voies respiratoires hautes et moyennes
Inhalation	Eau thermale * 3 à 6 g/m ³ d'air		Voies respiratoires et profondes

* Principales caractéristiques de l'eau thermale de La Bourboule (Choussy-Perrière) : chlorure de Na : 2,84 g/l; carbonate de Na : 2,9 g/l; sulfate de Na : 0,208 g/l; bicarbonate de Ca : 0,190 g/l; silice : 0,120 g/l; arsenic : 0,007 g/l; fer (ferreux) : 0,0014 g/l.

L'aérosol produit est monodispersé et chargé négativement. Cette technique permet d'atteindre, en respiration buccale, les voies aériennes profondes.

D'autres techniques de nébulisation sont utilisées en station thermale. Il s'agit de la projection d'eau sur une surface solide qui produit des gouttelettes dont le diamètre élevé ne permet qu'une fixation sur les voies aériennes supérieures et exclut ces méthodes de la définition des aérosols (suspension dans l'air de particules de diamètre moyen inférieur à 5 μm et dont la vitesse de sédimentation est sensiblement nulle). Cette aérosolthérapie à visée oto-rhino-laryngologique est souvent précédée d'un drainage des voies aériennes (pipette nasale, douche nasale) et associée à l'utilisation des gaz thermaux.

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

TABLEAU II. – Principales techniques d'aérosolthérapie thermale chez l'enfant

	2 à 4 ans	4 à 6 ans	après 6 ans
Aérosol	±	±	+
Aérosol sonique	-	±	+
Aérosol sonique pressurisé (manosonique)	-	-	-
Electroaérosol en salle	+	+	+
Inhalation en salle ("brouillard")	±	+	+

* + : utilisation possible ; ± : utilisation possible sous réserve ; - : utilisation impossible.

Aérosols soniques pressurisés (ou aérosol manosonique)

Ils utilisent une suppression intermittente toutes les 20 à 30 secondes de 5 à 60 millibars. L'aérosol est administré par le nez, la bouche fermée, la glotte bloquée par déglutition. La suppression, activée par le malade, permet le passage de cet aérosol sonique dans les sinus et surtout dans la caisse du tympan.

Aérosols appliqués en salle, collectivement

Ils sont utilisés depuis longtemps dans les stations thermales. Il s'agit des différentes techniques de pulvérisation, nébulisation, inhalation en atmosphère chaude et saturée en vapeur d'eau (« brouillard thermal »). Les gouttelettes produites sont de calibre inférieur à 30 microns et surtout fortement chargées en principe actif. Les techniques sont plus difficiles à étudier quant à la déposition sur les voies aériennes des particules. Elles s'adressent à l'ensemble des voies aériennes.

A côté de cette aérosolthérapie en atmosphère « humide », les électroaérosols fournissent des gouttelettes de très petit calibre dont l'énergie est modérée.

Ces différentes techniques sont utilisées chez l'enfant et chez l'adulte. Il n'y a pas d'âge minimal pour l'utilisation des aérosols au masque. Seule la docilité de l'enfant peut contraindre le médecin thermal à réserver certaines techniques à l'enfant plus âgé (tableau II). Par contre la qualité de l'eau utilisée peut interdire la pratique de l'inhalation collective chez l'enfant : ainsi l'utilisation de l'eau sulfurée en salle de « brouillard » est réservée à l'adulte.

Outre les contre-indications générales des cures thermales, les contre-indications spécifiques de l'aérosolthérapie thermale tiennent essentiellement à l'âge et au risque infectieux. En effet, le malade qui va bénéficier d'aérosols ne doit pas transmettre d'infection aux autres curistes qui fréquentent l'établissement thermal. Il ne doit pas non plus subir la transmission de germes par l'intermédiaire des aérosols. Les laboratoires d'hygiène contrôlent régulièrement la qualité des aérosols délivrés par les établissements thermaux.

Les indications de l'aérosolthérapie thermale sont dominées par la pathologie ORL qui constitue avec la pneumologie 90 p. cent des indications de cure thermale à visée « voies respiratoires ».

Les indications ORL sont bien connues : angines répétées, rhinite et rhinosinusite chronique avec catarrhe tubaire consécutif, otite chronique à tympan fermé ou ouvert, voire séquelles de chirurgie otologique. Ces indications bénéficient de l'action des eaux sulfurées, essentiellement regroupées dans les Pyrénées. Les eaux sulfurées alcalines sont les plus souvent sodiques avec des ions sulfhydrates, SH-, en dissolution : Luchon, Cauterets, Amélie-les-Bains, Ax-les-Thermes et autres stations pyrénéennes.

Les indications pneumologiques sont données par l'asthme et ses équivalents constituant un syndrome d'obstruction expiratoire (toux chronique spasmodique, bronchites récidivantes avec bronchospasme).

Impact cellulaire d'une eau thermale naturelle utilisée sous forme d'aérosol

F. ERB¹, A. BRICE¹, C. VOISIN², C. AERTS², A.E. PEEL¹, P. COLEIN¹

(Lille)

RÉSUMÉ

L'eau de la source thermale de la Bourboule contient de 6,3 à 7 mg/l d'arsenic, principalement à l'état d'oxydation V (arséniate). L'incidence de plusieurs dilutions d'eau thermale et de solutions de même concentration en As V a été déterminée sur cellules HeLa S3 en culture par la mesure de la vitesse de synthèse d'ARN et d'ADN. Une approche du métabolisme de l'arséniate : captation, réduction en As III, biométhylation en acides monométhylarsonique (MMA) et diméthylarsinique (DMA), a également été réalisée. Par ailleurs, l'exposition de macrophages alvéolaires à l'eau thermale a permis l'appréciation des activités spécifiques de cellules pulmonaires (ATP, glutathion, production d'ions superoxyde). La captation de l'arsenic par les cellules HeLa, exposées à l'eau thermale ou aux solutions d'As V, est dose-dépendante et ne présente pas de différence significative. La capacité de méthylation diminue dès la concentration 1,25 mg/l pour les solutions d'As V et à partir de 6,3 mg/l pour l'eau thermale. L'activité de l'eau de La Bourboule sur les synthèse d'ARN et d'ADN apparaît supérieure à celle des solutions d'As V. La teneur en glutathion des macrophages n'est pas modifiée après exposition à l'eau thermale ; en revanche l'ATP et la production d'ions superoxyde varient selon la dilution testée. L'eau de La Bourboule semble stimuler le métabolisme de l'arsenic et exercer un effet protecteur sur les cellules.

Mots clés : Eau Thermale - Cellules HeLa S3 - Arsenic - Métabolisme - Macrophages - Synthèse d'ARN, d'ADN.

L'eau de la source thermale de La Bourboule, bien connue pour ses effets bénéfiques sur le système respiratoire et sur l'ensemble de l'organisme, contient de 6,3 à 7 mg/l d'arsenic, principalement à l'état d'oxydation V (arséniate). Des études expérimentales *in vitro* ont montré que cet élément était capable d'être réduit en As III (arsénite) et d'être méthylé en acides monométhylarsonique (MMA) et diméthylarsinique

SUMMARY

Cellular impact of a natural thermal water used in aerosol form. - The thermal spring water of La Bourboule (France) contains 6.3 to 7 mg/l of arsenic, chiefly on oxidation V state (arsenate). The effects of several dilutions of thermal water and of solutions of the same concentration as As V were determined using HeLa S3 cells in culture, by measuring the rate of synthesis of RNA and DNA. An attempt was also made to assess the metabolism of arsenite : uptake, reduction to As III, biomethylation to monomethylarsonic (MMA) and dimethylarsinic (DMA) acids. Exposure of alveolar macrophages to thermal water enabled evaluation of the specific activities of lung cells (ATP, glutathion, production of superoxide ions). Uptake of arsenic by HeLa cells exposed to thermal water or to solutions of As V was dose-dependent and showed no significant difference. Methylation capacity decreased starting from the concentration of 1.25 mg/l for solutions of As V and from 6.3 mg/l for thermal water. The activity of La Bourboule water on RNA and DNA synthesis appeared to be greater than that of solutions of As V. The glutathion content of macrophages was unaffected after exposure to thermal water, while ATP and the production of superoxide ions varied according to the dilution tested. La Bourboule water appears to stimulate the metabolism of arsenic and to exert a protective effect on cells.

(DMA). La cytotoxicité de l'arsenic sur des fibroblastes de souris, appréciée au moyen de la viabilité cellulaire et la production de lactate déshydrogénase [4], la capacité à former des colonies [9], ont révélé une activité dix fois plus forte pour As III que As V. La même observation a été effectuée sur des cellules BALB [1].

L'étude de l'inhibition de la synthèse d'ADN de fibroblastes humains, exposés deux heures à une même dose d'As III ou d'As V, a mis une nouvelle fois en valeur la moindre toxicité de l'arséniate [2].

Des travaux ont également été publiés sur les effets de l'arsénite chez des macrophages [5].

¹Département Toxicologie Hydrologie Hygiène, Faculté de Pharmacie, B.P. 83, 59006 LILLE CEDEX.

²Laboratoire de Pathologie Respiratoire, Institut Pasteur, Lille.

Tirés à part : Dr F. Erb, adresse ci-dessus.

Les formes minérales de l'arsenic (As V et As III) subissent une biométhylation, les études de Fischer et coll. [4] ont montré des différences de cinétique et de distribution entre ces deux formes. C'est pourquoi, nous avons entrepris des travaux sur la captation et le métabolisme de l'arsenic en relation avec sa cytotoxicité.

L'activité potentielle de l'eau de La Bourboule nous conduit à envisager une augmentation du métabolisme cellulaire ; une étude comparative entre la captation, la biotransformation et la toxicité de l'arsenic vis-à-vis de cellules exposées à l'eau thermale ou à des solutions de même concentration a été réalisée. Dans cette première approche sur cellules HeLa S3, la cytotoxicité de l'arséniate est appréciée par la mesure de la vitesse de synthèse d'ARN et d'ADN, le cas de l'arsénite est également envisagé en fonction de la possibilité de réduction intracellulaire de l'As V.

Par ailleurs, l'exposition de macrophages alvéolaires à l'eau thermale permet l'appréciation des activités spécifiques de cellules pulmonaires (ATP, glutathion, productions d'ions superoxyde) sous l'effet de l'arsenic.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Réactifs

Les échantillons d'eau de La Bourboule sont prélevés à la source et conservés à l'abri de l'air à 4 °C jusqu'au moment du contact avec les cellules. Des dilutions, allant jusqu'au centième, sont réalisées dans le milieu de culture.

Les solutions étalons d'As V sont préparées à partir d'arséniate de sodium $\text{Na}_2\text{HAsO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,1 à 5 mg As/l), les solutions d'As III sont préparées à partir d'arsénite de sodium NaAsO_2 (0,05 à 0,5 mg As/l).

Tous les réactifs chimiques proviennent de chez Merck, les réactifs biologiques de chez Sigma et les produits pour la culture cellulaire de chez Gibco. L'uridine et la thymidine tritiées sont fournies par Amersham. Les résines échangeuses d'ions AG 50 W-X8 et AG1-X8 viennent de chez Bio-Rad.

Culture cellulaire

Les cellules HeLa S3, souche tumorale humaine, sont cultivées dans du MEM supplémenté par 5 p. cent de sérum de veau foetal. Pour les tests, les cellules sont incubées, en suspension ($6 \cdot 10^5$ cellules/ml), 24 heures à 37 °C dans un milieu dix fois concentré, préalablement dilué par de l'eau thermale, des solutions d'As V ou de l'eau pure (témoin).

La cytotoxicité est appréciée par la mesure de l'inhibition de la croissance et de l'ancrage cellulaire.

Séparation et détermination des différentes formes de l'arsenic

La spéciation de l'arsenic en As III, As V, MMA et DMA est effectuée par chromatographie d'échange d'ions sur colonne [6]. Ce procédé permet le maintien des équilibres chimiques dans les liquides biologiques. Les dosages d'arsenic sont réalisés par spectrophotométrie d'absorption atomique en mode hydrure.

Captation et métabolisme de l'arsenic

La teneur en arsenic des cellules Hela S3 est mesurée après 24 h d'incubation. Les échantillons cellulaires sont préparés selon le protocole de Fischer et coll. [4], avant que ne soient réalisés la séparation et le dosage des quatre formes chimiques.

Synthèses d'acides nucléiques [3]

La vitesse de synthèse d'ARN est déterminée après 24 h de contact. Deux μCi d'uridine tritiée sont ajoutés à 1 ml de suspension cellulaire. Toutes les 5 minutes, pendant 30 minutes, 100 μl de l'échantillon sont déposés sur une feuille de papier Whatman prétraité avec une solution de dodécylsulfate de sodium à 3 p. cent. Après séchage, la feuille de papier est soumise à une chromatographie descendante avec de l'acide trichloracétique à 5 p. cent. La radioactivité est mesurée au compteur à scintillation. Cette mesure permet de tracer la cinétique d'incorporation de l'uridine dont la pente est une fonction inverse de la toxicité (l'eau pure sert de témoin). Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de la synthèse d'ARN.

La vitesse de synthèse d'ADN est déterminée dans les mêmes conditions en remplaçant l'uridine par de la thymidine tritiée.

Obtention de macrophages

Les macrophages alvéolaires sont obtenus par lavage broncho-alvéolaire effectué sur cobayes pesant de 500 à 550 g. Après numération, les cellules sont réparties dans des flacons en verre contenant le MEM (10 % de sérum de veau) et les différentes dilutions d'eau minérale.

TABLEAU I. - Captation cellulaire de l'arsenic

Dilution	Arsenic intracellulaire (ng/10 ⁶ cell.)	
	Eau thermale	Solution d'As V
1/50	53	42
1/5	155	477
1/1	2 879	22 721

rale à étudier (0, 1/100, 1/1). Après deux heures de contact, les cellules non attachées et le milieu sont éliminés et remplacés par du milieu frais contenant ou non une dilution d'eau thermale. Après 48 heures de contact en suspension, les macrophages sont traités par une solution d'EDTA 1,25 p. cent, lavés par du Hanks Hepes et comptés avant de procéder à la détermination de leurs activités spécifiques.

La viabilité est exprimée en pourcentage de cellules vivantes récupérées après 48 heures de contact (par rapport au témoin).

Les activités sont appréciées par les mesures suivantes :

- ATP, selon la méthode de Mac-Elroy modifiée par Voisin et coll. [10],

- glutathion total et glutathion selon la méthode enzymatique de Griffith [7],

- production d'ions superoxyde, spontanée ou après activation par le phorbol myristate acétate (PMA). La chimioluminescence des macrophages est mesurée par une méthode à la lucigénine, dérivée de la technique de Williams et Cole [11]. Elle est mesurée à 37 °C au moyen d'un Lumac 107. La suspension de macrophages (0,5.10⁶ dans 500 µl) est ajoutée à la lucigénine avec ou sans 100 µl de PMA (0,2 %) et/ou la superoxyde dismutase (2 mg/ml). Après 12 minutes d'incubation, l'intensité de la luminescence est mesurée par une intégration de 60 secondes. Les résultats sont exprimés en unités de luminescence relative (RLU) par 0,5.10⁶ macrophages viables au moyen du test non paramétrique de Wilcoxon (p < 0,05 est considéré comme étant significatif).

L'eau thermale pure, les solutions d'As V à partir de 1,75 mg/l et d'As III à partir de 0,1 mg/l ont un effet inhibiteur sur l'ancrage cellulaire.

La pénétration cellulaire de l'arsenic dépend de la dose et n'est pas significativement différente entre les cellules exposées à l'eau thermale ou aux solutions d'arsenic.

Captation cellulaire de l'arsenic

Les résultats sont donnés dans le tableau I.

Métabolisme (fig. 1)

A la concentration la plus faible en arsenic, le métabolisme est à peu près identique, quelle que soit l'origine de l'arsenic.

La solution d'arsenic V à 1,25 mg/l affecte le métabolisme cellulaire.

L'eau thermale n'entraîne une diminution de la capacité de méthylation des cellules qu'à la plus forte concentration (6,3 mg/l).

Vitesse de synthèse d'ARN et d'ADN (fig. 2 et 3)

L'inhibition plus importante observée dans les deux cas avec l'eau thermale est vraisemblablement liée au fait qu'elle exalte le métabolisme et les échanges cellulaires, ce qui n'apparaît pas avec les solutions d'arsenic V.

Les effets de l'eau thermale sur les synthèses d'ARN et d'ADN apparaissent plus importants que ceux des solutions d'arsenic, probablement en raison des différences observées au niveau de la réduction en As III.

En fait, à des concentrations dix fois plus faibles que celles qui ont été testées en As V, on observe, sur des cellules HeLa S3, sous l'effet de As III, une diminution de la vitesse de synthèse d'ARN ($Cl_{50}/24\text{ h} = 0,693\text{ mg/l}$) plus précoce que celle de la vitesse de synthèse d'ADN.

Ceci confirme les résultats de travaux antérieurs concernant l'étude de la toxicité de l'Arsenic III vis-à-vis de la synthèse d'ARN ($Cl_{50}/24\text{ h} = 0,693\text{ mg/l}$) sur les cellules HeLa [8] et de la synthèse d'ADN sur des fibroblastes humains $Cl_{50}/2\text{ h} = 2,47\text{ mg/l}$ [2].

RÉSULTATS

Cellules HeLa S₃

On observe une inhibition de la croissance cellulaire avec l'eau thermale non diluée, la solution d'As V 5 mg/l et les solutions d'As III de concentration supérieure à 0,1 mg/l.

Macrophages

Pourcentage de cellules vivantes récupérées

Les pourcentages de cellules vivantes récupérées après 48 heures de culture dans les dilutions d'eau thermale, sont respectivement de 37 ± 16 p. cent (1/100) contre 52 ± 14 p. cent dans la culture témoin et de 48 ± 11 p. cent (1/1), contre 51 ± 12 p. cent dans la culture témoin ($n = 7$). Les différences ne sont pas significatives.

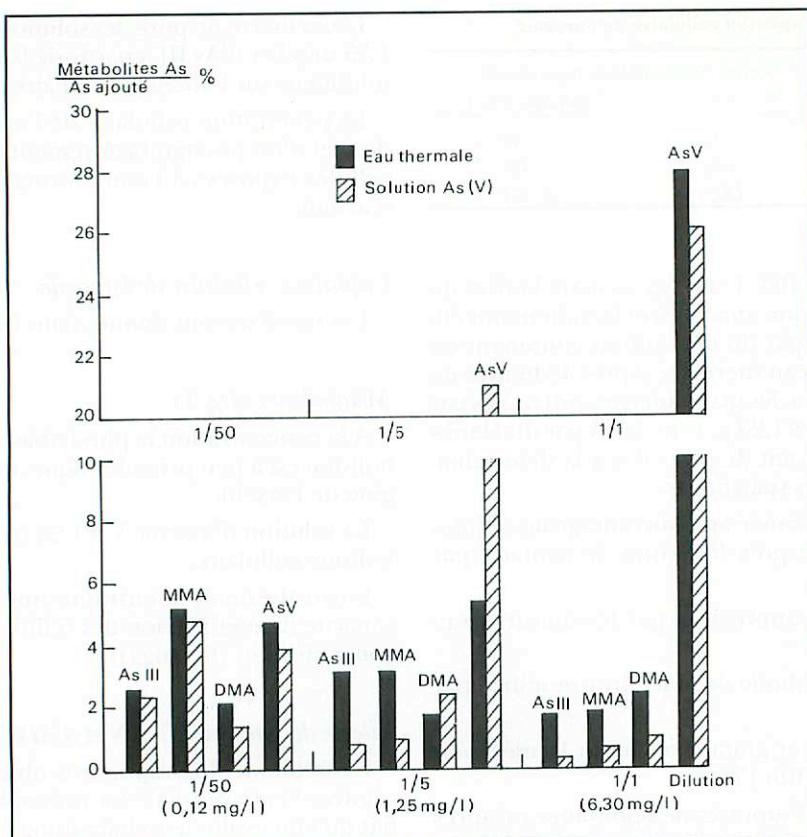


Fig. 1. - Dosage intracellulaire des différentes formes de l'arsenic après 24 h d'exposition à l'As (V).

Protéines cellulaires

La teneur en protéines cellulaires ($\mu\text{g}/10^6$ cellules) n'est pas modifiée de façon significative en présence d'eau thermale (tableau II).

Glutathion (tableau III)

La teneur en glutathion total (GSH + GSSG), exprimée par mg de protéine, n'est pas modifiée avec la dilution au 1/100 d'eau thermale, mais augmente dans 6 essais sur 7 avec l'eau pure (1/1) : $13\ 584 \pm 5\ 734$ ng contre $11\ 287 \pm 3\ 924$ ng avec le témoin. En revanche, le glutathion oxydé n'augmente pas quelle que soit la dilution de l'eau thermale.

ATP (fig. 4)

Le taux d'ATP des cellules alvéolaires augmente après 48 heures de culture dans l'eau thermale diluée au 1/100 : $2\ 463 \pm 873$ ng par million de cellules contre $1\ 953 \pm 907$ ng dans la culture témoin ($p < 0,05$, $n = 7$). A l'inverse, après 48 heures de culture dans l'eau thermale non diluée, l'ATP diminue de façon significative : $1\ 602 \pm 531$ ng contre $2\ 384 \pm 607$ ng dans la culture témoin ($p < 0,05$, $n = 7$).

Formation d'ions superoxyde

D'un essai à l'autre, des variations importantes ont été observées (tableau IV), mais la chimioluminescence spontanée ne varie pas de façon significative avec la dilution de l'eau thermale. Après induction par le PMA, elle est plus importante pour la dilution au 1/100 et plus faible pour l'eau non diluée. La chimioluminescence, lucigénine dépendante, est masquée à 96 p. cent par la superoxyde dismutase aussi bien dans le témoin que dans les dilutions, ce qui implique la participation des ions superoxyde dans sa formation.

Les effets in vitro de cette eau thermale sur des macrophages varient avec la dilution testée. La dilution 1/100 augmente la teneur en ATP et la formation d'ions superoxyde après stimulation par le PMA. Pour la dilution 1/1, le métabolisme est légèrement modifié comme le prouve la diminution concernant à la fois l'ATP et la chimioluminescence.

Ceci peut être dû en partie au fait que la réduction de l'As V en As III est liée au métabolisme cellulaire. En accord avec cette hypothèse, le taux de glutathion n'est pas modifié pendant l'exposition cellulaire. La persistance du glutathion réduit pourrait être rapprochée des effets protecteurs de l'eau de La Bourboule sur les macrophages alvéolaires.

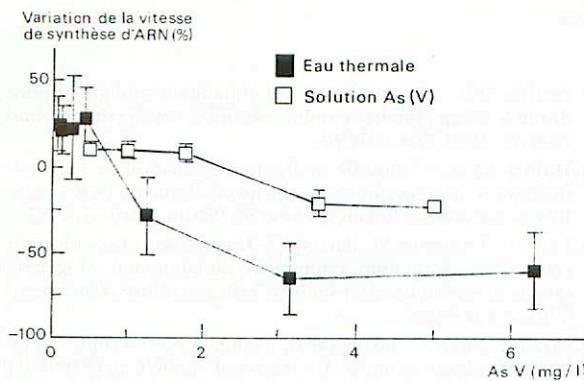


Fig. 2. - Vitesse d'incorporation d'uridine tritiée après exposition de cellules Hela à As (V).

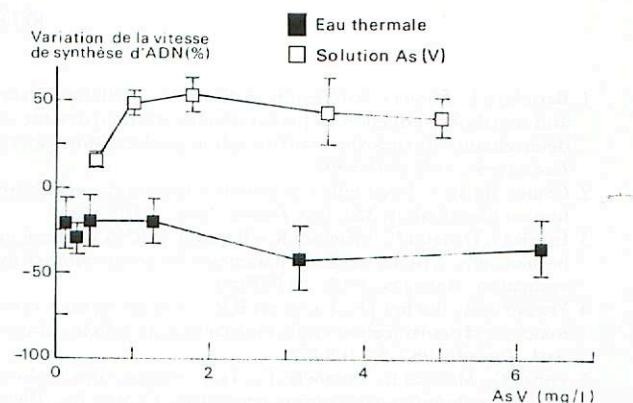


Fig. 3. - Vitesse d'incorporation de la thymidine tritiée après exposition de cellules Hela à As (V).

TABLEAU II. - Teneur en protéines des macrophages alvéolaires exposés à l'eau thermale

Témoin	Dilution d'eau thermale	
	1/100	1/1
182 ± 41		184 ± 49
178 ± 51	199 ± 49	

TABLEAU III. - Teneur en glutathion de macrophages alvéolaires exposés à l'eau de La Bourboule

Dilutions (n = 7)	Glutathion (ng/mg protéine)	
	GSH ± GSSG	GSSG
Témoin	11 243 ± 5 267	896 ± 381
1/100	11 930 ± 6 602	916 ± 364
Témoin	11 287 ± 3 924	896 ± 282
1/1	13 584 ± 5 743	922 ± 336

CONCLUSION

L'activité de l'eau de La Bourboule suggère une augmentation du métabolisme cellulaire, et notamment de la biométhylation, voie de détoxication de l'arsenic. Les travaux de Bertolero [1] laissaient supposer que la même forme de l'arsenic intracellulaire était responsable des effets cytotoxiques, indépendamment de l'état de valence de la forme minérale présente dans le milieu de culture. Cependant, As III peut être considéré comme un intermédiaire de la méthylation, ce processus étant plus marqué en présence d'eau de La Bourboule.

Les effets cellulaires de l'eau thermale de La

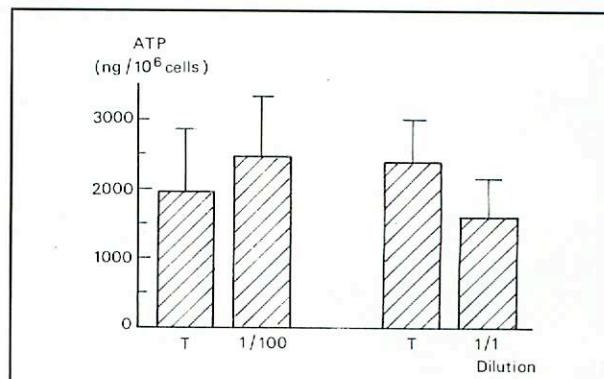


Fig. 4. - Taux d'ATP de macrophages alvéolaires exposés à l'eau de La Bourboule.

TABLEAU IV. - Chimioluminescence cellulaire (RLU)

	Dilution thermale	
	Témoin	1/100
Spontanée	9 088 ± 4 344	-
	8 387 ± 4 524	8 664 ± 4 861
Après PMA	53 862 ± 20 835	-
	58 989 ± 31 472	* 37 453 ± 13 261
		* 75 961 ± 27 353

* p < 0,05 / témoin, n = 7.

Bourboule sont probablement liés à la présence d'arsenic, mais également à sa minéralisation et à la présence d'oligo-éléments.

Des études basées sur une exposition directe de ces cellules aux aérosols sont envisagées pour obtenir de plus amples informations sur le métabolisme et la captation de l'arsenic au niveau cellulaire afin de mieux comprendre le mécanisme des effets thérapeutiques observés en cure thermale.

RÉFÉRENCES

- Bertolero F., Pozzi G., Sabbioni E., Saffiotti U. – Cellular uptake and metabolic reduction of pentavalent to trivalent arsenic as determinants of cytotoxicity and morphological transformation. *Carcinogenesis*, 1987, 8, 803-808.
- Chang M.J.W. – Toxic effect of arsenic compounds on culture human fibroblasts. *J. Mol. Cell. Toxicol.*, 1987, 1, 103-110.
- Fauris C., Danglot C., Vilagines R. – Rapidity of RNA synthesis in human cells. A highly sensitive parameter for water cytotoxicity evaluation. *Water Res.*, 1985, 19, 677-684.
- Fischer A.B., Buchet J.P., Lauwers R.R. – Arsenic uptake, cytotoxicity and detoxification studied in mammalian cells in culture. *Arch. Toxicol.*, 1985, 57, 168-172.
- Fisher G., McNeill K., Democko J. – Trace element interactions affecting pulmonary macrophage cytotoxicity. *Environ. Res.*, 1986, 39, 164-171.
- Grabinsky A. – Determination of As III, As V, MMA and DMA by ion exchange chromatography with flameless atomic absorption spectrometry detection. *Anal. Chem.*, 1981, 53, 966-968.
- Griffith O.W. – Determination of glutathione and glutathione disulfide using glutathione reductase and 2 - vinylpyridine. *Anal. Biochem.*, 1980, 106, 207-212.
- Hiddeh O.W. – Nouvelle méthode d'évaluation de l'effet de toxiques d'origines diverses sur le métabolisme de l'ARN et des Ribonucléotides cellulaires. Thèse Sci Pharm., Paris VI, 1987.
- Lee T.C., Oshimura M., Barret J.C. – Comparison of arsenic-induced cell transformation, cytotoxicity, mutation and cytogenetic effects in Syrian hamster embryo cells in culture. *Carcinogenesis*, 1985, 6, 1421-1426.
- Voisin C., Aerts C., Jakubczak E., Tonnel A.B. – La culture cellulaire en phase gazeuse. Un nouveau modèle expérimental d'étude in vitro des activités des macrophages alvéolaires. *Bull. Europ. Physiopathol. Resp.*, 1977, 13, 69-82.
- Williams A.J., Cole P.J. – Investigation of alveolar macrophage function using lucigenine-dependent luminescence. *Thorax*, 1981, 36, 866-869.

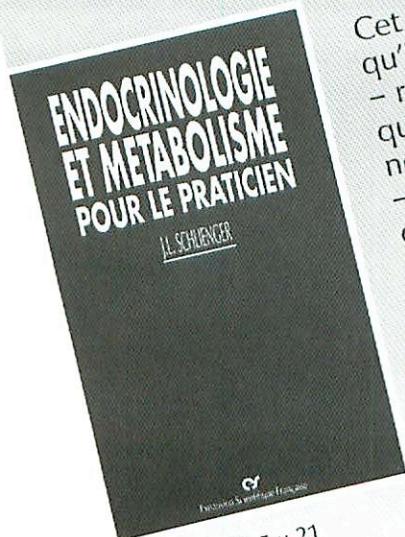


REPERTOIRE DES ANNONCEURS

Eurothermes, Une santé de printemps, p. 203. – Expansion Scientifique Française, Endocrinologie et Métabolisme, 3^e de couv. – Expansion Scientifique Française, Cures thermales chez l'enfant, p. 158. – Expansion Scientifique Française, Diététique du praticien, p. 188. – Maison du thermalisme, stations thermales, 4^e de couv. – Mont Roucous, La forme et la beauté, 2^e de couv.

ENDOCRINOLOGIE ET MÉTABOLISME POUR LE PRATICIEN

J.L. SCHLENGER



1 volume 13,5 x 21

352 pages.

Prix public TTC = 220 F
Franco domicile = 238 F

BULLETIN DE COMMANDE

Nom _____

Adresse : _____

vous commandez ex. de "Endocrinologie et Métabolisme pour le praticien"
au prix de 238 F franco domicile
règlement joint : chèque bancaire chèque postal CCP 370.70 Z Paris

à retourner à : L'Expansion Scientifique Française
Service Diffusion
15, rue Saint-Benoît
75278 Paris Cedex 06

ISBN 2-7046 1360 5

ORL

PNEUMOLOGIE

APPAREIL DIGESTIF

DERMATOLOGIE

MÉTABOLISME

PHLÉBOLOGIE

NEUROLOGIE
STOMATOLOGIE

CŒUR ET ARTÈRES

RHUMATOLOGIE

VOIES URINAIRES

TRAUMATOLOGIE

**Quand nous affirmons que le thermalisme est
un traitement efficace, nous pouvons citer nos sources.**

CAMBO-LES-BAINS. BARBOTAN-LES-THERMES. LE BOULOU.
GREOUX-LES-BAINS. BAINS-LES-BAINS. LA PRESTE-LES-BAINS.
SAINT-LAURENT-LES-BAINS. EUGENIE-LES-BAINS.
JONZAC. LAMALOU-LES-BAINS. MOLITG-LES-BAINS.
AMELIE-LES-BAINS. SAINT-CHRISTAU.



Nous prenons soin de la cure de vos patients.

32, avenue de l'Opéra - 75002 Paris - tél. (1) 47 42 67 91