ETUDE EXPERIMENTALE DE L'INFLUENCE DE LA DEPRESSION MECANIQUE SUR LE TRANSPORT ET LE COMPORTEMENT RHEOLOGIQUE DU MUCUS BRONCHIQUE SYNTHETIQUE DANS UNE TRACHEE ARTIFICIELLE.

Hana BENKOUSSAS, Isabelle SEYSSIECQ et Sébastien PONCET

CNRS, Ecole Centrale Marseille, Laboratoire M2P2 UMR 7340. Europôle de l'Arbois, Aix en Provence, Aix-Marseille Université, FRANCE

Reçu le 12 Juillet 2015 – Accepté le 12 novembre 2015

Résumé

Les bronches sont recouvertes d'un film de mucus qui s'écoule en permanence depuis les voies respiratoires inférieures vers la trachée, afin d'empêcher les corps étrangers d'entrer en contact avec les parois bronchiques et de contaminer l'organisme. Ce phénomène naturel porte le nom de clairance mucociliaire. Les pathologies de stagnation, d'accumulation et d'infections respiratoires chroniques conduisent à une modification rhéologique du mucus. L'objectif de cette étude est de caractériser le comportement rhéologique d'une solution synthétique simulant le mucus bronchique avant et après passage dans un appareil d'aide à la respiration et de voir l'effet des dépressions mécaniques de l'appareil sur le transport du mucus synthétique tout au long d'une trachée artificielle. Les résultats obtenus ont mis en évidence des baisses de viscosité. Les dépressions mécaniques influent sur le transport du mucus synthétique dans une trachée modèle.

Mots Clés *: aide à la respiration, mucus, rhéologie, dépressions mécaniques, transport.*

Abstract

The bronchi are covered with a film of mucus that flows continuously from the lower respiratory tract to the trachea to prevent foreign bodies from coming into contact with the bronchial walls and contaminating the body. This natural phenomenon is called mucociliary clearance. The pathologies of stagnation, accumulation and chronic respiratory infections lead to a rheological modification of the mucus. The aim of this study is to characterize the rheological behavior of a synthetic solution simulating bronchial mucus before and after passage in a breathing aid and to see the effect of the mechanical depressions of the apparatus on the transport Synthetic mucus throughout an artificial trachea. The results obtained demonstrated decreases in viscosity. Mechanical depressions influence the transport of synthetic mucus in a model trachea.

Keywords: *Respiratory aid, mucus, rheology, mechanical depressions, transport.*

ملخص

وتغطي القصبات الهوائية مع فيلم المخاطي الذي يتدفق باستمرار من الجهاز التنفسي السفلي إلى القصبة الهوائية، وذلك لمنع المواد الغريبة من ملامسة جدران الشعب الهوائية وتلوث الجسم. وتسمى هذه الظاهرة الطبيعية تطهير مخاطي هدبي. ظروف الركود، وتراكم والتهابات الجهاز التنفسي المزمنة تؤدي إلى المخاط تعديل الانسيابية. الهدف من هذه الدراسة هو تحديد خصائص السلوك الانسيابية حل الاصطناعية محاكاة مخاط الشعب الهوائية قبل وبعد المرور عبر جهاز مساعدات التنفس ورؤية تأثير المنخفضات الميكانيكية للجهاز في وسائل النقل المخاط الاصطناعية في جميع أنحاء والقصبة الهوائية الاصطناعية. وأظهرت النتائج انخفاض اللزوجة. الاكتئاب يؤثر الميكانيكية نقل المخاط الاصطناعية في القصبة الهوائية نموذج.

الكلمات المفتاحية : يساعد التنفس، والمخاط، الريولوجيا والمنخفضات الميكانيكية والنقل.

© Université des Frères Mentouri Constantine, Algérie, 2016.

Nomenclature

CFTR Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

Symboles grecs

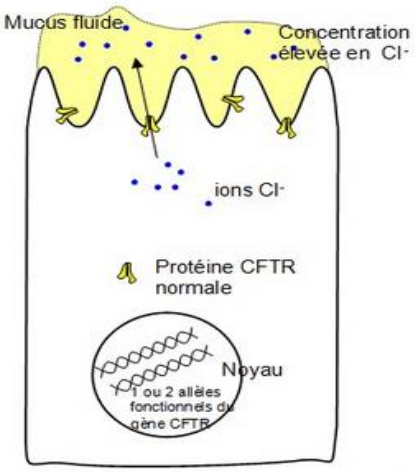
τ Amplitude de la contrainte appliquée (Pa)
γ Déformation
$\dot{\gamma}$ Taux de cisaillement (s^{-1})
f Fréquence (Hz)
A Amplitude de dépression (% de la puissance maximale de l'appareil)

Indices et exposants

n Indice de l'écoulement
K Indice de consistance ($Pa.s^n$)
cr critique

1. INTRODUCTION

Plusieurs maladies affectent directement la clairance mucociliaire. C'est le cas de la mucoviscidose, une maladie génétique et héréditaire qui touche les cellules qui tapissent différents organes tels que les voies respiratoires et le tube digestif, en altérant la sécrétion du mucus. Au niveau respiratoire, la mucoviscidose affecte les épithéliums glandulaires des poumons. La conséquence de cette mutation est une altération de la protéine CFTR qui provoque une augmentation de la viscosité du mucus, Figure 1. Certains gels ont la propriété particulière de se liquéfier sous l'effet de l'application d'un cisaillement en fonction du temps. C'est ce que l'on appelle la thixotropie. Le mucus bronchique présente cette propriété, notamment lorsqu'il est soumis à des cycles de dépressions oscillatoires à certaines amplitudes et fréquences. L'application de tels cycles par des appareils d'aide à la respiration est actuellement envisagée afin de provoquer chez les patients une diminution de la viscosité apparente du mucus, permettant d'améliorer son transport et donc son expectoration.



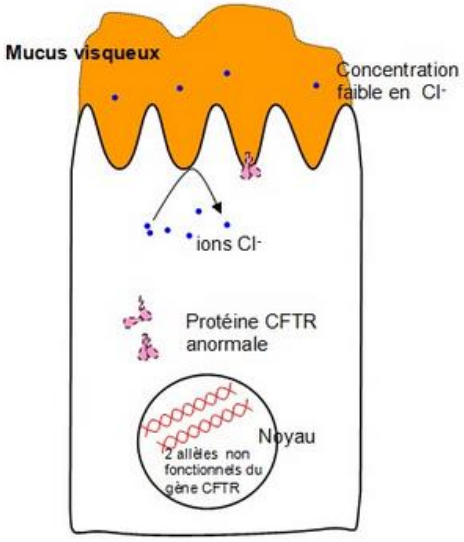


Figure 1: Cellule de l'épithélium bronchique d'un individu sain (gauche), cellule de l'épithélium bronchique d'un individu souffrant de la mucoviscidose (droite).

La rhéologie des fluides biologiques en particulier le mucus bronchique a fait l'objet de plusieurs études. King [1] a décrit le mucus comme étant un liquide non newtonien, viscoélastique non homogène contenant des glycoprotéines, des protéines et des lipides dans une matrice aqueuse**.** Le comportement rhéologique du mucus des voies respiratoires dans des conditions pathologiques à l'état stationnaire a été aussi étudié par Puchelle et al. [2]. Cependant, les fluides biologiques tels que le mucus des voies respiratoires ont été démontrés comme ayant des propriétés rhéologiques non stationnaire, tels que la thixotropie, ce qui correspond à une diminution de viscosité avec le temps, sous l'effet d'une contrainte constante. De plus, quand la contrainte de cisaillement croit un comportement rhéofluidifiant est également observé.

L'objectif de notre étude consiste d'une part, à une caractérisation rhéologique expérimentale d'une solution synthétique simulant le mucus bronchique avant et après passage dans un appareil d'aide à la respiration, d'autre part, à déterminer son transport dans un tube simulant la trachée.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1. Mode opératoire et préparation des échantillons :

Dans notre étude nous avons utilisé une substance synthétique représentative du mucus réel pour des raisons de sécurité sanitaire liées à la présence de bactéries pathogènes résistantes aux antibiotiques dans le mucus réel des patients atteints de mucoviscidose. Le mode opératoire de Zahm et al. [3] a été reproduit pour préparer les échantillons de mucus selon l'approche de King [1**]**. Les échantillons sont préparés par dissolutions successives dans 100 ml d'eau et sous agitation efficace d'une quantité

de 0,9g de NaCl, de 0,5g de Viscogum et de 0,5g à 2g d'Actigum. L'introduction des deux polymères doit se faire par petits incréments afin de limiter la formation de grumeaux. Le temps de dissolution sous agitation des solutions est de 48h. Une fois ce temps écoulé, nous rajoutons 0.2ml de solution de borate de sodium à 0.02 Molaire pour un volume de 10ml de mucus synthétique.

2.2. Rhéomètre et protocole de mesure rhéologique

Toutes les mesures rhéologiques ont été effectuées à l'aide d'un rhéomètre AR 550 de type rotatif à contrainte imposée, muni d'une géométrie plan-plan et d'un couvercle anti-évaporation. Pour cette géométrie le diamètre du plan supérieur est de 40mm, le gap est de 1mm. Le volume de l'échantillon à déposer entre les deux plans est de 1,3ml. Ce rhéomètre est équipé d'un dispositif à effet Peltier qui permet le contrôle de la température à 20°C.

Les manipulations que nous avons réalisées combinent une caractérisation rhéologique en mode écoulement et en mode fluage, en faisant varier soit l'amplitude de la contrainte soit la fréquence appliquée. La mesure en mode écoulement permet d'effectuer des mesures de couple soit en rampe continue soit par palier. La mesure en mode fluage fournit une compréhension des comportements rhéologiques des fluides viscoélastiques car on accède à leurs propriétés dans des conditions proches de celles de l'état de repos. Les tests consistent à appliquer une contrainte constante puis suivre l'évolution de la déformation engendrée au cours du temps.

3. RESULTATS ET INTERPRETATIONS

3.1. Effet de l'amplitude des dépressions sur le transport du mucus synthétique

Afin de montrer l'effet de l'amplitude ainsi que de la fréquence des dépressions mécaniques sur le déplacement du mucus synthétique nous avons réalisé une série d'expériences dans un tube assimilé à la trachée humaine. Nous avons déposé 1ml de mucus synthétique de concentration égale à 0,5g d'actigum pour 100ml de solution dans le tube, puis nous avons appliqué des dépressions de différentes intensités pendant une durée de deux secondes. Les résultats trouvés pour une fréquence fixée à 9Hz et une amplitude de dépression variable, donnée en pourcentage de la puissance maximale de l'appareil, sont présentés sur la figure 2.

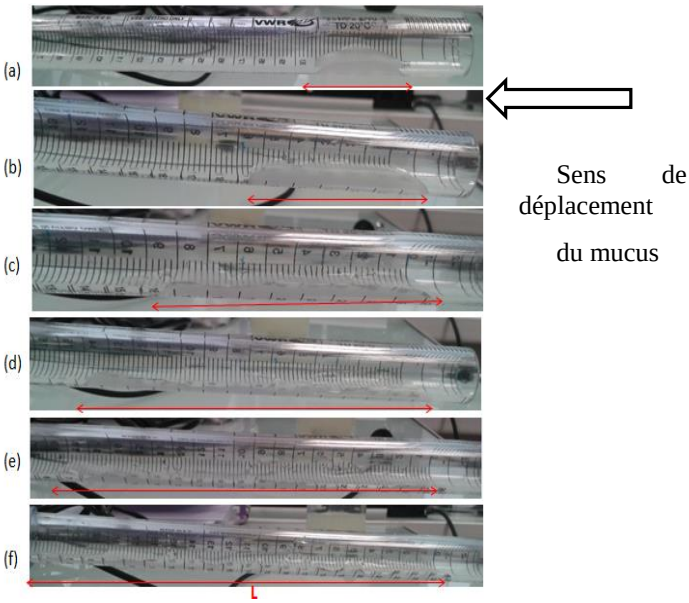


Figure 2: Transport du mucus synthétique à une fréquence de 9Hz en fonction des dépressions (a) 0%, L= 3,2 cm, (b) 10%, L=5,2 cm, (c) 15%, L=8 cm, (d) 25%, L=11,2 cm, (e) 40%, L=14,3 cm et (f) 50%, L=17,3 cm.

On remarque que les dépressions générées par l'appareil d'aide à la respiration ont un effet sur le transport du mucus dans la trachée artificielle. Plus on augmente l'intensité des dépressions, plus le mucus synthétique se déplace. Ce comportement est en bon accord avec celui rapporté par Zahm et al. [3]. La série d'expériences a été aussi réalisée aux fréquences de 12 et 14Hz. Les résultats montrent que le déplacement du mucus varie linéairement avec la puissance des dépressions, (Figure 3). On montre aussi que le déplacement est sensiblement meilleur pour les fréquences élevées.

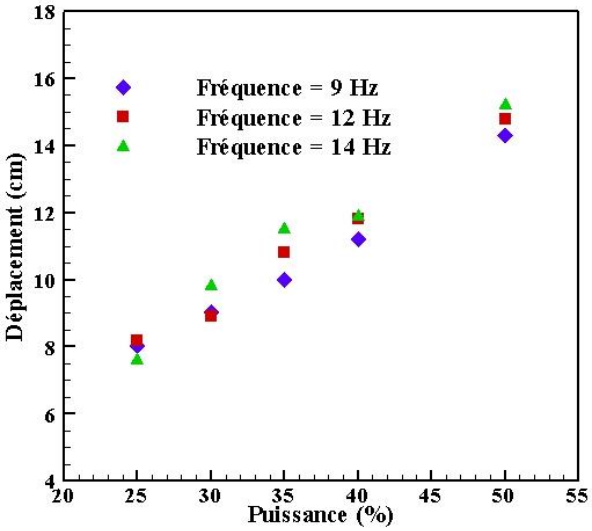


Figure 3: Transport du mucus synthétique en fonction des dépressions pour trois fréquences (9, 12 et 14 Hz)

3.2. Effet de la concentration en Actigum sur le comportement rhéologique du mucus synthétique :

Pour mettre en évidence l'effet de la concentration en Actigum sur le comportement rhéologique du mucus synthétique, nous avons réalisé une rampe de contrainte montante pour des échantillons de mucus synthétique de différentes concentrations. Nous présentons sur les figures 4 et 5, les rhéogrammes obtenus pour différentes concentrations en Actigum et les variations de la viscosité correspondantes.

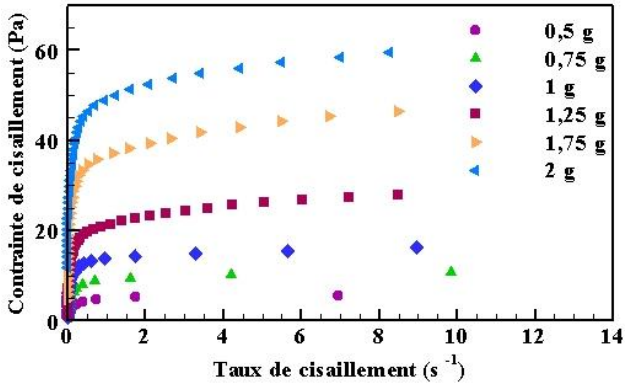


Figure 4: Variation de la contrainte de cisaillement en fonction du taux de cisaillement pour différentes concentrations à T=20°C

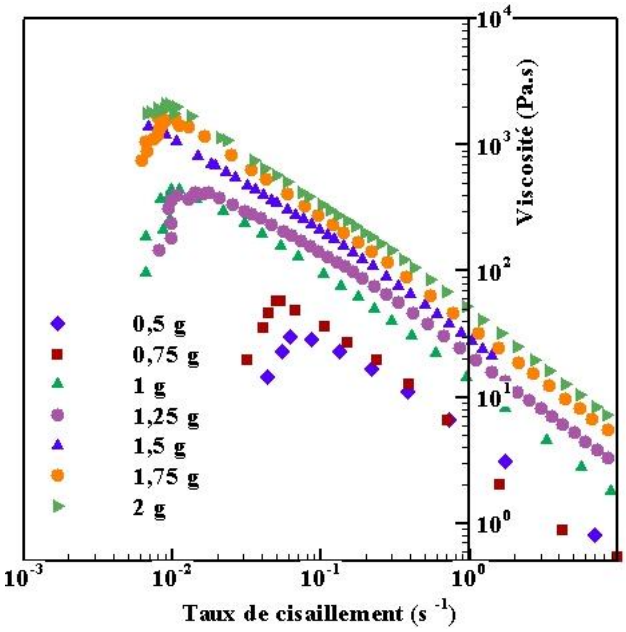


Figure 5: Courbe de viscosité pour différentes concentrations à T=20°C

Les rhéogrammes et courbes de viscosité montrent que le fluide possède un comportement rhéofluidifiant et présente un seuil d'écoulement τ_{cr}. L'augmentation de la concentration génère une augmentation de la viscosité qui est due aux fortes interactions intermoléculaires de la solution. Le mucus synthétique se comporte comme un solide aux faibles contraintes de cisaillement puis comme un fluide visqueux rhéofluidifiant dont la viscosité diminue au fur et à mesure que la contrainte de cisaillement augmente (Figure 5).

3.3. Effet des dépressions mécaniques sur le comportement rhéologique du mucus synthétique

Afin de comprendre l'évolution du comportement rhéologique d'un échantillon de mucus synthétique avant et après passage dans le dispositif d'aide à la respiration, un test a été réalisé sur un échantillon à 1,5g d'actigum/100ml de solution sous une contrainte constante de 9,6Pa. Un test de relaxation a également été réalisé, au cours duquel l'évolution de la déformation après suppression de la contrainte est suivie. Ces tests ont été réalisés à une température constante de 20°C. Le résultat trouvé est montré sur la Figure 6.

Le résultat obtenu par fluage avant et après les dépressions du dispositif d'aide à la respiration montre que la déformation augmente avec le temps lors de la phase de fluage et décroit lors de la phase de relaxation. Dans un premier temps le mucus synthétique se comporte comme un matériau élastique pour les petites déformations, la réponse élastique suit instantanément l'application de la contrainte. Elle est totalement réversible (phase de relaxation). Dans un deuxième temps, il se comporte comme un fluide visqueux, la déformation croît tant que la contrainte est appliquée, cet écoulement est irréversible. Après suppression de la contrainte on observe une récupération partielle de la déformation due à l'élasticité.

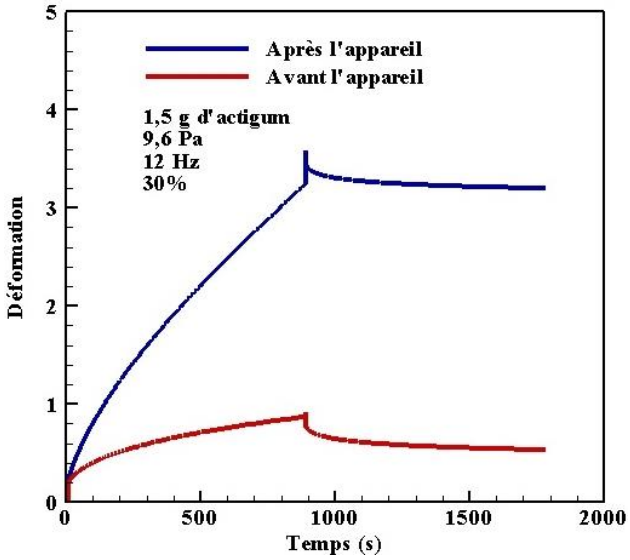


Figure 6: Réponse à une contrainte constante appliquée pendant 15 minutes puis relaxée pendant 15 minutes sur un mucus synthétique avant et après utilisation de l'appareil d'aide à la respiration

Quand on applique une puissance de dépression de 30% à 12 Hz, un effet appréciable sur le caractère visqueux du fluide est observé. Ceci traduit la fluidification du mucus synthétique. La pente de la partie linéaire de chacune des courbes (figure 6) représente le taux de déformation. La viscosité apparente du mucus peut se calculer à partir du

taux de cisaillement pour une contrainte de cisaillement constante. Pour une concentration de 1,5 g d'actigum et une contrainte de cisaillement imposée de 9,6 Pa, la viscosité apparente avant les dépressions de l'appareil d'aide à la respiration est égale à 24721 Pa.s et après les dépressions, elle est de 3673 Pa.s. La chute de viscosité est alors d'environ 85%.

4. MODELISATION

Nous nous sommes intéressés par la suite à l'analyse du comportement rhéologique du mucus synthétique en utilisant la loi de comportement qui donne la variation de la contrainte de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement. Pour ce faire, nous avons adopté le modèle d'Herschel-Bulkley. Ce dernier représente les fluides rhéoplastiques à contrainte seuil. Il s'agit donc d'un modèle à trois paramètres: la contrainte seuil τ_{cr} , l'indice de consistance du fluide K et l'indice de l'écoulement n. L'équation du modèle est la suivante :

$$\tau = \tau_{cr} + K\dot{\gamma}^n \quad pour \;\; \tau \geq \tau_{cr} \qquad (1)$$

$$\dot{\gamma} = 0 \quad pour \;\; \tau < \tau_{cr} \qquad (2)$$

Au-delà du seuil, c'est à dire sous l'influence de l'excès de contrainte, le comportement prédit par le modèle d'**Herschel-Bulkley** est de type rhéofluidifiant. En utilisant le résultat expérimental pour la solution synthétique simulant le mucus bronchique à 1,5g d'Actigum, nous obtenons le résultat montré sur la figure 7.

Les propriétés rhéologiques du mucus synthétique sont convenablement représentées par le modèle d'Herschel-Bulkley. Les paramètres du modèle sont alors les suivants: $\boldsymbol{\tau_{cr} = 10,21\, Pa}$, ***K = 19, 036 Pa.s^n et n = 0, 2606.***

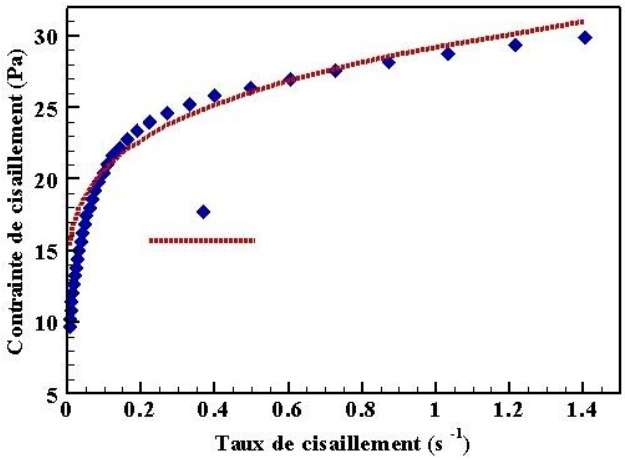


Figure 7: comparaison du rhéogramme d'un mucus synthétique à 1,5 g d'Actigum,Avec celui obtenu avec le modèle d'Herschel-Bulkley à T= 20°C

CONCLUSION

Un dispositif d'aide à la respiration fonctionnant selon le principe des dépressions mécaniques successives avec une amplitude A et une fréquence f données durant la phase d'expiration peut être conçu et réalisé. Dans ce travail nous nous sommes intéressés à la caractérisation rhéologique expérimentale d'une solution synthétique simulant le mucus bronchique ainsi que le transport de cette substance dans un tube modèle. A l'issu d'une série de tests réalisés sous différentes conditions, les conclusions suivantes ont été tirées :

- Le transport du mucus dans le tube modèle après les dépressions du dispositif d'aide à la respiration a été mis en évidence. Il est montré que plus les amplitudes des dépressions sont grandes, le mucus est plus transporté. Ce comportement concorde bien avec celui rapporté dans la littérature.
- La caractérisation rhéologique du mucus synthétique a montré que cette substance a un caractère rhéofluidifiant et viscoélastique.
- Les rhéogrammes obtenus sont en bon accord avec le modèle d'Herschel-Bulkley.
- La baisse de viscosité après passage dans l'appareil d'aide à la respiration est quantifiée. Les résultats donnent 85% de baisse de la viscosité en mode fluage sous un faible taux de cisaillement pour une concentration de 1,5g d'Actigum/100ml de solution.

RÉFÉRENCES

[1]. M. King, Physiology of mucus clearance. Paediatric Respiratory Reviews 7 (1), (2006) 212-214.

[2]. E. Puchelle, JM. Zahm, C. Duvivier, Didelon, J. Jacquot , D. Quemada, Elasto-thixotropic properties of bronchial mucus and polymer analogs. Biorheology, 22 (1985), 415-423.

[3]. J. M. Zahm, M . King, C. Duvivier, D. Pierrot, S. Girod, E. Puchelle, Role of simulated repetitive coughing in mucus clearance. Eur. Reeplr. J. 4(3) (1991), 311-315.