Étude de l'épuration pulmonaire chez l'homme après administration d'aérosols de particules radioactives

H. JAMMET, P. DRUTEL, R. PARROT et M. ROY (*)

(Manuscrit reçu le 14 mars 1978)

RÉSUMÉ

A l'occasion de bilans fonctionnels respiratoires, l'étude de l'épuration du poumon profond a été effectuée sur deux groupes de sujets, composés, l'un, de 20 sujets normaux, l'autre, de 18 sujets atteints pour la plupart d'affections diverses : sarcoïdose, tuberculose, bronchite chronique, et pneumoconiose. Chaque groupe comprend des sujets fumeurs et non fumeurs. Le produit administré sous forme d'aérosol est pour le premier de l'or 198, pour le deuxième des billes de polystyrène marquées au chrome 51. Les mesures effectuées à l'aide d'une installation de spectrométrie gamma pour l'ensemble du corps, à bas niveau d'activité, ont été conduites pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois. Les courbes de rétention sont d'allure exponentielle, et les périodes calculées sont comparées à diverses données : âge, sexe, profession, consommation de tabac, épreuves spirométriques, étiologie dans le cas des malades. La période biologique normale est voisine de 68 jours : elle est augmentée de façon significative par la consommation de tabac : elle est allongée également dans les états pathologiques considérés, excepté dans la sarcoïdose.

ABSTRACT

Within clinical respiratory functional explorations, a pulmonary clearance study was performed on two groups of patients : 20 normal individuals for the former, 18 for the latter, most of them suffering from various diseases

(*) Groupe des Études cliniques pulmonaires, comprenant les équipes suivantes : H. JAMMET, G. GONGORA, R. GONGORA, H. MAGDELENAT, C. PICCO, Fondation Curie-Institut du Radium, 26, rue d'Ulm, 75231 Paris; P. DRUTEL, M. CASTILLON DU PERRON, Laboratoire de physiopathologie respiratoire, Hôpital Beaujon, U.E.R. Bichat-Beaujon, Université Paris-VII, 100, boulevard Général-Leclerc, 92110 Clichy; R. PARROT, M. BOSCHUS, Centre Médico-Chirurgical de Bligny, 91640 Briis-sous-Forges; M. ROY, en collaboration avec le Laboratoire de Statistique et d'Études économiques et sociales, Commissariat à l'Énergie atomique, Institut de Protection et de Sécurité nucléaire, Département de Protection, B.P. n° 6, 92260 Fontenay-aux-Roses.

(sarcoïdosis, tuberculosis, chronic bronchitis and pneumoconiosis). Each group included smokers and non-smokers. ^{198}Au aerosols were administered to the former group, and ^{51}Cr -labelled polystyrene spherical particles to the latter. Low-level whole-body γ -spectrometry was carried out for several weeks or several months. The retention curves are exponential, and the calculated half-lives were compared to several data: age, sex, profession, cigarette smoking rate, spirometric explorations, etiology. The normal biological half-life is about 68 days; it is significantly increased by smoking, it is also increased in the pathological conditions considered, except sarcoïdosis.

L'étude de l'épuration pulmonaire intéresse différents domaines de la médecine, tant pour le diagnostic et la thérapeutique que pour la prévention. Elle trouve, en effet, son application diagnostique et thérapeutique dans les affections respiratoires, en particulier les pneumoconioses, et en radiopathologie, puisque le poumon représente la porte d'entrée principale dans les radiocontaminations. Pour la prévention, elle peut apporter une contribution en médecine du travail, en cancérologie, et dans le domaine de la pollution aérienne en général.

L'intérêt d'une telle étude chez l'homme est de préciser les valeurs de l'épuration, ses mécanismes normaux et pathologiques, ainsi que le rôle de différents facteurs propres à l'individu et à son environnement. En effet, les études chez l'animal et les expériences faites *in vitro* donnent des résultats précieux mais qui ne peuvent être transposés directement et en totalité chez l'homme [13, 14].

Ce travail constitue une première étape dont le but est de caractériser l'épuration normale et celle de malades à pathologie pulmonaire, et d'établir des liaisons entre cette épuration et d'autres données.

La méthode utilisée repose sur l'administration d'aérosols particuliers radioactifs émetteurs de rayonnements γ d'énergies convenables pour la mesure directe des sujets.

Deux groupes de sujets ont été successivement examinés. Pour le premier, comportant 20 sujets, l'étude a pu être effectuée à l'occasion de bilans fonctionnels respiratoires, car ceux-ci comprenaient des épreuves spirométriques et isotopiques. Pour le second — de 17 sujets qui présentaient presque tous une pathologie respiratoire — l'étude de l'épuration pulmonaire faisait partie du bilan et avait pour but la mise en évidence d'un éventuel trouble de cette fonction, de son degré d'altération et des rapports entre ces troubles et l'étiologie.

1. DÉPOT ET DEVENIR DES POUSSIÈRES INHALÉES

La plupart des poussières inhalées sont retenues dans l'appareil respiratoire, les plus fines, cependant, pouvant être exhalées. La partie retenue se répartit de façon variable en trois secteurs principaux : le naso-pharynx; la trachée et les bronches; le poumon profond, qui comprend les bronchioles non ciliées et les alvéoles. Ils correspondent aux trois compartiments du modèle recommandé par la Commission Internationale de Protection Radiologique (ICRP), fondé sur des données anatomiques et physiologiques [10].

La fonction d'épuration présente des modalités appropriées à chacun de ces secteurs [17, 20]. On sait qu'elle est très efficace pour les deux premiers. Elle est moins bien connue pour le poumon profond. D'après les données convergentes recueillies par différents auteurs [1, 4, 11, 15, 18], il y a lieu de penser que l'épuration du poumon profond est lente. Son importance a été illustrée par les travaux effectués pour la Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier (C.E.C.A.) : le calcul a montré que sur 10^{14} particules inhalées par un mineur de charbon au cours de 30 années professionnelles, et compte tenu de leurs caractéristiques granulométriques, $3 \cdot 10^3$ se déposent dans le poumon profond. Ce nombre correspond à 50 ou 100 g de poussières, poids très supérieur à celui qu'on retrouve dans le poumon [19].

Comme il a été montré plus récemment, on peut noter qu'en milieu urbain un individu inhale quotidiennement 10^{10} poussières soit plus de 0,1 ml, et que cette charge augmente encore chez les fumeurs et lors d'usage de produits domestiques [8].

2. MÉTHODES ET TECHNIQUES

La technique d'administration de l'aérosol a été décrite dans un travail précédent [9] : il s'agit d'un aérosol produit à partir d'une phase liquide contenant des particules insolubles de taille uniforme : $0,03 \mu\text{m}$ pour l'or 198, $0,5 \mu\text{m}$ pour le polystyrène marqué au chrome 51.

Les gouttelettes formant l'aérosol sont polydispersées. Leur diamètre géométrique est reproductible et voisin de $5 \mu\text{m}$ (valeurs extrêmes 2 à $18 \mu\text{m}$) et pour 95 % d'entre elles il est inférieur ou égal à $10 \mu\text{m}$.

Les traceurs utilisés sont donc l'or 198 de période 2,7 jours et d'énergie γ de 410 keV, en solution aqueuse colloïdale dans la gélatine à 3 %; le chrome 51 de période 27,8 jours et d'énergie γ de 320 keV, sous une forme spécialement

mise au point pour cette étude et faite de la suspension dans l'eau de billes de polystyrène. Sa préparation et ses essais ont été décrits dans un précédent travail [12] ainsi que son expérimentation chez l'animal [17].

Mesure de la rétention corporelle

La période physique du traceur doit être assez longue pour que les examens puissent être effectués durant plusieurs semaines ou plusieurs mois. Pour que les doses d'irradiation délivrées au sujet soient très faibles, il faut que l'activité administrée soit très petite, et donc la technique de mesure très sensible. La spectrométrie γ pour l'ensemble du corps à bas niveau d'activité possède cette qualité essentielle et c'est actuellement la méthode de choix.

L'installation utilisée comporte notamment, à l'intérieur d'une cellule blindée de grandes dimensions, un détecteur à cristal d'iodure de sodium de 20 cm de diamètre, ayant la possibilité de balayer automatiquement le sujet. Elle est équipée d'un dispositif de sortie sur ruban perforé. La mesure est recueillie sous la forme d'un spectre d'énergie.

Les rayonnements γ émis par le radionucléide après son inhalation sont monoénergétiques, mais tandis qu'une partie sort directement du sujet, une autre est absorbée avec réémission de photons d'énergies inférieures et variées qui constituent le rayonnement diffusé. La proportion des rayonnements direct et diffusé sortant du sujet varie en fonction de la valeur de l'écran qu'il présente, mais leur somme reste constante. Le spectre, qui est issu de l'ensemble des rayonnements captés par le détecteur, comprend une zone relative au rayonnement diffusé, et une autre au rayonnement direct qui se traduit par un pic caractéristique du traceur. Le nombre de photons recueillis dans le pic est donc dépendant des phénomènes d'absorption contrairement à celui du spectre total. Dans ce dernier cas, il donne une meilleure précision statistique.

La méthodologie est conditionnée par la répartition de la source radioactive dans le sujet, qui se présente sous deux aspects :

- la répartition est connue ou inconnue;
- elle est figée ou susceptible d'évoluer au cours de la période d'examen en raison de redistribution ou d'élimination d'une partie de la source.

Trois points sont, à cet égard, d'un intérêt particulier :

- les mesures obtenues pour les faces ventrale et dorsale sont combinées en faisant la moyenne dans le but de contrôler certaines variations de répartition;

— deux modes géométriques de mesure ont été pratiqués : celui du point fixe sur le thorax qui donne à celui-ci une grande prépondérance dans la mesure, et celui du balayage du corps entier, qui fait participer à part égale toutes les régions corporelles;

— chaque mesure a été exploitée en utilisant d'une part le pic, d'autre part le spectre total. On aboutit aux quatre combinaisons :

- point fixe - pic;
- point fixe - spectre total;
- balayage - pic;
- balayage - spectre total.

Une comparaison, pendant la période de l'examen où toutes les mesures avaient une bonne précision statistique montre que, chez la plupart des sujets, les résultats sont identiques pour les quatre combinaisons. Cependant, il existe quelques cas de divergences qui pourraient s'expliquer, notamment par une épuration pulmonaire hétérogène, ou une certaine redistribution des particules hors du poumon. Une étude approfondie pourrait, peut-être, apporter des éléments sur la connaissance des mécanismes de l'épuration.

C'est la combinaison point fixe - pic qui a été utilisée.

Traitement de l'information

L'abondance de l'information et la complexité des traitements sont tels que, seuls, des *moyens informatiques* permettent de mener une telle étude. L'ordinateur utilisé est le PDP 10 du CITI 2 ⁽¹⁾; des terminaux, implantés à la Fondation Curie, permettent d'accéder en temps partagé à l'ordinateur et à sa bibliothèque de programmes. Certains programmes spécifiques (saisie des informations sur ruban perforé, pré-traitements) ont été adaptés ou écrits en totalité.

Grâce aux moyens informatiques que l'on vient de décrire, diverses *méthodes statistiques* de traitement de l'information ont été mises en œuvre. Elles seront citées avec les résultats [5].

3. CLASSEMENT DES SUJETS

Les sujets retenus ont été classés selon des critères bien définis : cliniques, radiologiques, bactériologiques, fonctionnels respiratoires; ceux-ci ont trait

(¹) Centre interuniversitaire de traitement de l'information n° 2.

aux explorations fonctionnelles globales spirométriques : capacité vitale (CV), volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), volume résiduel (VR), capacité de diffusion alvéolo-capillaire (DLCO).

Les valeurs observées sont rapportées aux valeurs théoriques moyennes établies par la C.E.C.A.

On a également considéré l'âge, le sexe, la profession exercée dans ses rapports éventuels avec les nuisances respiratoires, la consommation de tabac exprimée en tenant compte de deux indices : consommation quotidienne en nombre de cigarettes et consommation cumulée en nombre de paquets-années ⁽¹⁾.

4. RÉSULTATS

GROUPE EXAMINÉ A L'AIDE DE ¹⁹⁸Au

Parmi les malades ayant subi des examens isotopiques vasculaires et ventilatoires, on a retenu 20 sujets ayant présenté des lésions tuberculeuses de faible étendue, dont la guérison était intervenue depuis 2 à 3 mois, et qui étaient normaux quant aux examens cliniques, radiologiques et bactériologiques. Sur le plan de la fonction respiratoire, 7 présentaient des valeurs rigoureusement normales et 13 des valeurs subnormales.

Étude des courbes de rétention

Pour chaque sujet, la courbe de rétention est fournie par les valeurs des mesures successives, corrigées de la décroissance radioactive. L'instant de la fin de l'inhalation de l'aérosol est pris comme origine du temps (*fig. 1*). Les examens ont été conduits aussi longtemps que le permettait le niveau d'activité, l'erreur statistique de comptage étant limitée en l'occurrence à une valeur inférieure à 1 p. cent. Leur durée est variable, la moyenne étant de 23 jours (valeurs extrêmes 14 et 32 jours). Ces différences, chez des sujets qui ont la même activité thoracique initiale, résultent essentiellement des variations individuelles de répartition de l'aérosol entre les voies trachéo-bronchiques et le poumon profond dont le niveau d'activité est déterminant pour la durée de l'examen.

⁽¹⁾ Paquet-année : nombre de paquets de cigarettes d'un gramme par jour multiplié par nombre d'années de consommation de tabac.

La courbe de rétention présente deux parties successives d'allures différentes :

— la première, d'une durée moyenne de 6 jours (extrêmes 2 et 9 jours) où les dépôts de l'activité sont à la fois digestifs et pulmonaires, présente une chute rapide et irrégulière. Cette partie est en rapport avec l'élimination digestive comme l'ont montré des images scintigraphiques et des mesures d'excreta;

FIG. 1. — Or 198 : exemples de courbes individuelles.

— la seconde, d'une durée moyenne de 17 jours (extrêmes 10 et 28 jours) où la décroissance est plus lente, est d'allure exponentielle. Elle concerne l'épuration du poumon profond et fera, seule, l'objet de l'analyse.

Dans cette deuxième partie on peut observer des courbes monophasiques (16 cas), biphasiques (4 cas) présentant alors un léger changement de pente autour du 17^e jour.

Il faut remarquer, cependant, que cette deuxième pente n'est apparue que pour le groupe des examens les plus longs (¹). Il est donc possible que les autres examens aient été trop courts pour que soit mise en évidence une éventuelle deuxième phase.

La qualité de la deuxième pente est moins bonne, car elle ne comporte qu'un nombre de points limité et il est inutile, dans ces conditions, de la traiter par un calcul élaboré.

L'étude des courbes porte sur le calcul des périodes biologiques et leur regroupement. Leur allure exponentielle conduit à utiliser le modèle :

$$y = y_0 \cdot e^{-\lambda t},$$

où :

y_0 = activité extrapolée au temps 0 d'origine;

y = activité mesurée au temps t considéré;

λ = constante d'épuration.

La courbe peut être décrite par sa période

$$T = \frac{\text{Log } 2}{\lambda} = \frac{0,693}{\lambda}.$$

Pour les sujets de type biphasique, ce calcul porte seulement sur la première phase.

On dispose pour un sujet donné de n valeurs relatives de l'activité A_i corrigée de la décroissance physique, mesurées au temps t_i . Les courbes sont ajustées aux valeurs expérimentales par la méthode des moindres carrés; le calcul est effectué par ordinateur à l'aide d'un programme original, qui donne la valeur de la période et l'erreur associée au modèle.

Le regroupement en périodes équivalentes est fait après estimation de la variance de la pente, et de l'intervalle de confiance obtenu à l'aide de la table de Student-Fisher.

L'analyse de variance pratiquée sur les pentes ainsi trouvées permet de savoir avec un risque d'erreur défini si deux périodes peuvent être considérées comme différentes; le risque d'erreur a été choisi égal à 5 p. cent.

(¹) En effet, pour les 11 sujets dont la durée d'examen est inférieure à 25 jours, toutes les courbes sont monophasiques, et pour les 9 sujets dont la durée d'examen dépasse 25 jours, 5 courbes sont monophasiques et 4 biphasiques.

Schématiquement, quatre groupes s'individualisent selon leurs périodes : périodes inférieures à 60 jours; périodes comprises entre 60 et 90 jours, ce groupe étant, de plus, le moins dispersé; périodes comprises entre 90 et 140 jours; périodes supérieures à 200 jours.

FIG. 2. — Or 198 : périodes individuelles classées par ordre de valeurs croissantes.

L'existence de ces différents groupes et la répartition des individus à l'intérieur de chaque groupe donnent à penser qu'il ne s'agit pas de simples variations autour d'une valeur normale et qu'il est donc préférable de travailler sur les valeurs individuelles des périodes.

Pour les quatre sujets de type biphasique, on a calculé graphiquement les valeurs en jours des périodes apparues après le 17^e jour d'examen.

Tous les résultats individuels sont rassemblés dans la figure 2 où l'on classe les courbes de rétention selon les valeurs croissantes des périodes obtenues avant le 17^e jour (T1).

On y trouve également la durée totale en jours de chaque examen; les durées respectives de la partie de la courbe qui concerne l'élimination dite digestive, et de celle du poumon profond; les valeurs des périodes apparues

après le 17^e jour (T2) pour les 4 sujets biphases. Pour ceux-ci, les pourcentages épurés selon la première période sont respectivement de 37, 22, 15 et 13 p. cent, soit, en moyenne, 22 p. cent.

Le point 100 p. cent est défini par extrapolation au temps 0 de la première pente pulmonaire, et le pourcentage épuré est obtenu par différence avec la valeur donnée par la deuxième pente extrapolée de même au temps 0.

Une extrapolation de la première pente est justifiée par le fait que, dans un certain nombre de cas favorables où l'évacuation digestive complète a été rapide, cette pente apparaissait précocement (2 jours pour 1 sujet, 3 jours pour 3 sujets, 4 jours pour 3 sujets, 5 jours pour 4 sujets).

FIG. 3. — Or 198 : graphique périodes-âges.

Ce classement selon les périodes T1 montre une certaine dispersion qui conduit à rechercher des liaisons avec d'autres données disponibles chez ces sujets.

Liaisons entre courbes de rétention et autres facteurs.

Parmi les facteurs pouvant présenter un intérêt, on connaît en particulier pour ces sujets l'âge, le sexe, la profession, la consommation de tabac et les valeurs des explorations fonctionnelles spirométriques. L'âge est compris entre 18 et 50 ans (moyenne = 30 ans). Une représentation graphique de la période en fonction de l'âge (*fig. 3*) montre qu'il n'a pas de rôle direct dans la dispersion de cette série. Le rôle du facteur sexe ne peut pas être étudié car le groupe ne comprend que deux femmes. Quant à la profession, aucun des métiers n'entre ici dans le cadre établi des nuisances respiratoires.

Finalement, les seuls facteurs retenus sont la consommation de tabac, les explorations fonctionnelles spirométriques : CV, VEMS, VR, DLCO.

Pour mettre en évidence ou préciser les liaisons entre ces données et les périodes biologiques, plusieurs méthodes ont été utilisées.

Corrélations linéaires

La valeur des coefficients de corrélation est faible entre la période T1 et les épreuves spirométriques, sauf en ce qui concerne le VR (0,52). Elle est très élevée (0,80) entre la période T1 et le tabac. Cependant, le grand nombre des non-fumeurs (11) et quelques périodes très longues (> 200 jours) interdisent toute interprétation. Pour s'affranchir des grandes valeurs, il est alors préférable de travailler uniquement sur les rangs des individus.

Coefficient de corrélation des rangs de Spearman

La valeur élevée du coefficient de corrélation des rangs (0,75) souligne la liaison sans que l'on puisse la considérer comme significative, car la série des valeurs du tabac comprend un nombre trop élevé d'individus ex aequo (les 11 non-fumeurs). L'étude des corrélations sur ce groupe de sujets suggère donc l'existence d'une liaison forte *période-tabac* et il convient de préciser cette relation :

Une représentation graphique des périodes classées par valeurs croissantes, et de la consommation journalière de tabac (fig. 4) montre successivement :

— 4 sujets à période courte (< 50 jours) dont 1 seul est fumeur modéré (10/jour) et 3 sont non-fumeurs;

— 6 sujets à période voisine de 68 jours dont 2 sont petits fumeurs (moins de 5/jour) et 4 non-fumeurs;

— 10 sujets à période plus longue, à forte majorité (6) de grands fumeurs (10 à 40 cigarettes/jour).

Il semble donc que la valeur de la période augmente dans le même sens que la consommation de tabac, mais le nombre de fumeurs n'est pas assez grand pour permettre d'établir une relation quantitative.

FIG. 4. — Or 198 : périodes individuelles et consommation de tabac.

Si l'on répartit les valeurs des périodes des sujets en deux classes — fumeurs (9 sujets); non-fumeurs (11 sujets) — on met en évidence une différence significative à 95 p. cent entre les périodes des fumeurs et celles des non-fumeurs au moyen du t de Student.

TABLEAU I
Or 198 : TABLEAU DISJONCTIF COMPLET

Or198

SUJETS

FACTEURS

CODE

			AC	AG	AQ	AD	AI	AJ	AF	AO	AN	AK	AM	AL	AR	AS	AB	AH	AT	AE	AP	AA
PERIODE T_1 EN JOURS	$T_1 < 65$ jours	P_1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	$65 \leq T_1 < 130$	P_2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1
	$T_1 > 130$	P_3	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
	TAB = 0	Tab1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1
TABAC : cigarettes par jour	TAB $\leq$ 10	Tab2	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	TAB > 10	Tab3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	CV < 80	CV1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0
Pourcentage des valeurs théoriques CV	$80 \leq CV < 95$	CV2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1
	CV > 95	CV3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	VEMS < 80	VEMS1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0
VEMS	$80 \leq VEMS < 95$	VEMS2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1
	VEMS > 95	VEMS3	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	$R = VEMS/CV < 78$	R1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0
$VEMS/CV$ = R	$78 \leq R < 83$	R2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1
	$R > 83$	R3	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	VR < 85	VR1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1
Volume résiduel	$85 \leq VR < 110$	VR2	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	$VR \geq 110$	VR3	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0

Pour l'ensemble des facteurs retenus, on a utilisé dans tout ce qui précède les valeurs mesurées ou les rangs associés à ces valeurs. On peut aussi procéder d'une autre façon, en rendant qualitative chaque variable par un découpage de son intervalle de variation entre trois ou quatre classes. Elle devient alors une variable qualitative à plusieurs modalités.

Analyse factorielle des correspondances (AFC) sur le tableau disjonctif complet (tableau I).

Cette analyse, utilisée à l'origine pour décrire la liaison entre deux caractères qualitatifs [3] décrit ici simultanément les proximités entre les individus considérés et les proximités entre les différentes variables rendues au préalable qualitatives.

Le tableau « disjonctif complet » est obtenu en rangeant les unes sous les autres les variables indicatrices associées aux modalités des différentes variables retenues. Ainsi, la période est représentée dans ce tableau par les variables indicatrices associées aux modalités :

- « période < 65 jours »;
- « 65 jours < période < 130 jours »;
- « période > 130 jours »;

la variable indicatrice associée à la modalité « période < 65 jours » par exemple, prend la valeur 1 si l'individu a une période < 65 jours, et la valeur 0 dans tous les autres cas.

C'est sur ce tableau disjonctif complet, considéré comme s'il était un tableau de contingence que l'on effectue l'A.F.C. Si l'on avait considéré seulement deux variables, la période et le tabac par exemple, l'A.F.C. effectuée sur le tableau disjonctif complet aurait été équivalente à l'A.F.C. effectuée sur le tableau de contingence obtenu en croisant la variable qualitative à trois modalités, période, avec la variable à trois modalités, tabac : l'A.F.C. sur le tableau disjonctif complet généralise donc l'A.F.C. sur le tableau de contingence classique [6, 16].

Les variables à trois modalités représentent les facteurs étudiés :

- périodes T1;
- consommation de tabac = Ta;
- explorations fonctionnelles : CV, VEMS, VEMS/CV, VR (ici DLCO a été supprimée, car elle manquait chez certains individus).

La figure 5 décrit le plan principal (plan des deux premiers axes factoriels) obtenu. Dans ce plan, le premier axe représente les explorations fonctionnelles

spirométriques, à l'exception du volume résiduel pris en compte par le troisième axe : les sujets se classent sur le premier axe selon leur *niveau* fonctionnel. Le deuxième axe est associé à la période et au tabac : la liaison entre les deux caractères apparaît nettement sur cet axe, la période augmentant avec la consommation de tabac. Le classement des sujets sur cet axe est le même selon que l'on considère l'un ou l'autre de ces facteurs.

FIG. 5. — Or 198 : analyse factorielle des correspondances.

La décroissance de la partie post-digestive des courbes est d'allure exponentielle, et l'on peut en calculer la période biologique.

Lorsque la durée d'examen est assez longue, il apparaît, dans un certain nombre de cas, une deuxième période plus lente à partir du 17^e jour environ; chez les 4 sujets de type biphasique, le pourcentage moyen épuré selon la première pente est de 22 p. cent. Si l'on considère seulement la première période, on voit que les valeurs sont dispersées alors que le groupe ne contient que des sujets normaux ou subnormaux. Les valeurs des périodes ne sont pas reliées à celles des explorations fonctionnelles spirométriques, sauf à celles du VR, mais l'effet du tabac apparaît, par contre, très important.

Il faut noter que certains travaux récents ont montré l'intérêt d'épreuves fonctionnelles plus sélectives de la région bronchiolo-alvéolaire, et qui sont perturbées chez le fumeur [2].

Chez les sujets non-fumeurs, la période d'épuration est voisine de 68 jours (6 sujets groupés), elle augmente avec la consommation de tabac jusqu'à devenir pratiquement infinie chez les grands fumeurs.

GRUPE EXAMINÉ AU CHROME 51

Le groupe comprend 17 sujets dont : 3 sujets normaux sur les plans clinique, radiologique, bactériologique et quant aux explorations fonctionnelles spirométriques, 14 sujets pathologiques (tuberculoses en traitement (2); pneumoconioses (4); sarcoïdoses (4); séquelles de tuberculose (3); bronchite chronique (1)).

Un malade atteint de sarcoïdose a été examiné deux fois à 6 mois d'intervalle, et a été considéré comme un nouveau sujet. Le nombre total est ainsi porté à 18. 10 d'entre eux sont fumeurs dont 2 parmi les normaux.

Les explorations fonctionnelles spirométriques sont les mêmes que celles du groupe précédent, mais leurs valeurs sont perturbées.

Étude des courbes de rétention (fig. 6).

La période physique du chrome 51, supérieure à celle de l'or 198, a permis d'allonger la durée des examens par rapport au groupe précédent. Le facteur déterminant pour la durée a été soit le niveau d'activité, soit la disponibilité du malade. La durée d'examen est en moyenne de 53 jours avec pour extrêmes 33 et 98 jours.

La courbe présente, ici aussi, deux parties : une partie dite digestive d'une durée de 6 jours en moyenne (extrêmes 2 et 12 jours), une partie relative au poumon profond d'une durée de 47 jours en moyenne (extrêmes 30 et 92 jours).

Là encore, cette deuxième partie est d'allure exponentielle, et l'on observe des sujets à courbes monophasiques (7 cas), et biphasiques (11 cas) avec apparition d'une deuxième période plus longue à partir du 26^e jour en moyenne (13, 14, 19, 24, 24, 29, 29, 31, 31, 31, 43). Pour ce groupe, dont la durée d'examen est plus longue que celle du groupe précédent, on observe une proportion nettement supérieure de courbes biphasiques.

L'étude des courbes porte sur le calcul des périodes biologiques et leur regroupement. La méthode précédente a permis de calculer les périodes T1

FIG. 6. — Chrome 51 : exemples de courbes individuelles.

pour tous les sujets, les périodes T2 pour ceux de type biphasique et leurs intervalles de confiance à 95 p. cent.

On a fait, pour les périodes T1 et T2, des courbes biphasiques et, pour les périodes T1 de l'ensemble des sujets, une analyse de variance qui permet de savoir, avec un risque d'erreur choisi égal à 5 p. cent., si deux périodes peuvent être considérées comme différentes. Les individus ne forment pas de groupes distincts, seul le sujet normal non fumeur est nettement à l'écart des autres.

Dans la figure 7 sont classées les courbes de rétention individuelles par ordre de valeur croissante de leurs période T1; on y a porté également les durées des examens et des différentes parties des courbes, ainsi que les périodes T2 pour les sujets biphasiques. Pour ceux-ci, les pourcentages épurés selon la première période sont plus dispersés que dans le cas de ^{198}Au . Ils se répartissent ainsi :

— sujets normaux : 2 de type biphasique sur 3 sujets, CG = 6 p. cent et CF = 21 p. cent;

FIG. 7. — Chrome 51 : périodes individuelles classées par ordre de valeurs croissantes.

— sujets atteints de sarcoïdose : 5 de type biphasique sur 5 sujets : CK = 13 p. cent, CJ = 22 p. cent, CC = 18 p. cent, CA = 7,5 p. cent et CO = 10 p. cent;

— sujets atteints de tuberculose : 2 de type biphasique sur 5 sujets CL = 16 p. cent et CE = 9 p. cent;

— sujets atteints de pneumoconiose : 2 de type biphasique sur 4 sujets CH = 9 p. cent et CN = 5 p. cent.

Comme pour l'or 198, on a exprimé ces pourcentages en prenant pour 100 p. cent la première pente extrapolée au temps 0. Cette extrapolation est justifiée par le fait que dans un certain nombre de cas favorables où l'évacuation digestive était assez rapide, la pente relative à T1 existait précocement. On a recherché des liaisons entre les premières périodes T1, et les autres données recueillies sur ces sujets.

Liaisons entre courbes de rétention et d'autres facteurs.

Ici encore, il est apparu que l'âge, le sexe et la profession n'intervenaient pas. Les facteurs retenus se répartissent en facteurs quantitatifs et qualitatifs. Les facteurs quantitatifs sont, outre la période, les données fournies par les explorations fonctionnelles spirométriques : CV, VEMS, VEMS/CV, VR, DLCO.

Les facteurs qualitatifs sont au nombre de deux, comprenant chacun plusieurs classes.

L'état du sujet, normal ou pathologique, on a ainsi 5 classes : sujets normaux (3); sujets présentant une sarcoïdose (5), une tuberculose traitée et séquellaire (5), une bronchite chronique (1) ou une pneumoconiose (4).

La consommation de tabac, comprenant 2 classes seulement : fumeurs et non-fumeurs.

FIG. 8. — Chrome 51 : périodes individuelles et consommation de tabac.

Cette distinction apparaît nécessaire à la lumière des résultats obtenus pour le premier groupe (^{198}Au). Mais chaque groupe pathologique comprend trop peu de sujets pour qu'on puisse y établir des classes selon la quantité de tabac consommée, et envisager une relation quantitative avec la période.

Corrélations linéaires entre « T1 » et « VEMS, CV, VEMS/CV, VR, DLCO ».

Les valeurs des coefficients de corrélations entre les périodes et les valeurs fonctionnelles sont faibles, sauf pour VR (0,61) comme dans la série précédente. Les résultats obtenus pour le groupe des sujets normaux ont conduit à étudier la liaison période-tabac.

Sur la figure 8, sont représentées, pour chaque individu sain ou pathologique, la valeur de la période ainsi que la consommation de tabac. Ce graphique montre que le seul non fumeur (CF) a une période de 79 jours, proche de celle des sujets non-fumeurs du groupe de l'or 198, et que pour les 3 classes

TABLEAU II

CHROME 51 : CLASSES PATHOLOGIQUES DÉDOUBLÉES
EN « FUMEURS » ET « NON FUMEURS »

CHROME 51:		PERIODES EN JOURS		
FUMEURS	SUJETS NORMAUX	MALADES ATTEINTS DE		
		SARCOÏDOSE	TUBERCULOSE	PNEUMOCONIOSE
	CG: 194 CQ: 334 $\bar{M} = 264$	CK: 161 CA: 136 CO: 103 $\bar{M} = 133$	CD: 265 CE: 345 $\bar{M} = 305$	CN: 198 CM: 750 $\bar{M} = 474$
NON FUMEURS	CF: 79	CJ: 33 CC: 57 $\bar{M} = 45$	CL: 138 CI: 141 CR: 252 $\bar{M} = 177$	CH: 380 CP: 602 $\bar{M} = 491$

pathologiques, les valeurs des périodes sont supérieures chez les fumeurs excepté pour les pneumoconioses. Ceci apparaît encore plus nettement dans le tableau II où les classes sont dédoublées en fumeurs et non-fumeurs (le sujet atteint de bronchite chronique qui ne peut pas constituer une classe à lui seul est laissé de côté).

Comme pour le groupe précédent, on utilise pour étudier l'ensemble des facteurs une méthode qualitative, l'A.F.C.

Analyse factorielle des correspondances sur le tableau disjonctif complet (tableau III).

Les variables à plusieurs modalités représentent les facteurs étudiés :

— périodes T1;

— explorations fonctionnelles : CV, VEMS, VEMS/CV, VR (ces variables sont à 3 modalités);

— état normal ou pathologique, dédoublé en fumeurs et non-fumeurs (cette variable est à 8 modalités). Le malade atteint de bronchite chronique est classé ici avec les pneumoconioses dont les valeurs sont les plus proches.

FIG. 9. — Chrome 51 : analyse factorielle des correspondances.

L'A.F.C. effectuée sur le tableau de contingence fournit le plan principal décrit dans la figure 9. Dans le plan factoriel 1, 2 on voit que la période et l'état pathologique sont représentés par l'axe 1. Pour les sujets non-fumeurs par ordre de période croissante sont classés d'abord les individus normaux, puis les malades atteints de sarcoïdose, puis de tuberculose, puis de pneumoconiose, et enfin de bronchite chronique. Le tabac est assez bien représenté sur l'axe 1, mais son effet se combine à celui de la pathologie. Pour chaque classe d'état pathologique ou normal, on observe un *effet tabac* dans le sens de l'allongement de la période.

TABLEAU III

CHROME 51 : TABLEAU DISJONCTIF COMPLET

FACTEURS	CODE	SUJETS																	
		CG	CF	CQ	CL	CR	CK	CJ	CC	CA	CO	CH	CN	CM	CP	CB	CI	CD	CE
SUJETS NORMAUX	+Tab	Norm	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Norm	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TUBERCULOSE	+Tab	Tub	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		Tub	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
SARCOÏDOSE	+Tab	Sarc	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		Sarc	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PNEUMOCONIOSE	+Tab	Pneu	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0
		Pneu	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
PERIODE T ₁ en jours	T ₁ <140	P ₁ P ₂ P ₃	0	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	140<T ₁ <330		1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	T ₁ >330		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0
CAPACITE VITALE %	CV<75	CV 1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
	75<CV<85	CV 2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1
	CV>85	CV 3	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
VEMS %	V<70	VEMS 1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1
	70<V<80	VEMS 2	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0
	V>80	VEMS 3	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
VEMS -R CV	R<68	R 1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1
	68<R<76	R 2	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0
	R>76	R 3	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0

Cet effet est particulièrement net chez les sujets normaux, mais il s'atténue chez les sujets pathologiques jusqu'à être complètement masqué pour la sarcoïdose, bien qu'il existe et soit visible dans le tableau VII. Il est la conséquence de l'action des 3 explorations fonctionnelles, bien représentées sur l'axe 1 et dont les valeurs, diversement perturbées chez les sujets pathologiques, déterminent par leur poids important la position des sujets eux-mêmes qui se rassemblent ainsi en deux groupes distincts : normaux et malades atteints de sarcoïdose, malades atteints de toutes les autres pathologies.

La difficulté d'interprétation vient de ce que l'on a affaire à des pathologies très diverses et que les effets de certaines d'entre elles sur la période vont dans le même sens que ceux du tabac.

Comme dans le groupe des sujets étudiés à l'aide de l'or 198, la partie post-digestive des courbes est d'allure exponentielle et l'on peut en calculer

la période biologique. Le chrome 51 permet une durée d'examen plus longue, et le nombre des sujets à courbe biphasique est plus grand (11 sur 18 cas). La deuxième pente débute au 26^e jour en moyenne, alors que le pourcentage qui a été épuré selon la première pente est en moyenne de 12 p. cent. Le seul sujet normal non-fumeur a une période de 79 jours, qui rejoint celle des sujets normaux non-fumeurs du groupe précédent. Les valeurs obtenues pour tous les autres sujets sont supérieures et plus dispersées que celles du groupe de l'or 198. Cette dispersion plus grande paraît liée au facteur pathologique.

Quant à l'allongement de la période, il est lié à la fois au facteur pathologique et à la consommation de tabac. En effet, on perçoit l'effet du tabac dans chaque classe pathologique, mais l'influence respective de la maladie et du tabac est difficile à déterminer sur un petit nombre de sujets.

6. CONCLUSION

L'étude des deux groupes de sujets, examinés l'un à l'aide de l'or 198, l'autre à l'aide de billes de polystyrène marquées au chrome 51 a donné des résultats cohérents :

La période biologique normale d'épuration du poumon profond apparaît voisine de 68 jours, mais elle est rarement rencontrée, même chez des sujets considérés comme ayant une fonction respiratoire normale. En particulier, elle est allongée de façon significative par la consommation de tabac, mais l'aspect quantitatif reste à préciser. Les états pathologiques considérés jouent dans le même sens, excepté en ce qui concerne la sarcoïdose. Parmi les épreuves spirométriques retenues, seul le volume résiduel (VR) présente une bonne corrélation avec la période.

Cette étude se poursuit avec, pour objectif, une meilleure connaissance des mécanismes normaux et pathologiques de l'épuration pulmonaire. Elle peut se développer, notamment par la recherche de liaisons entre la période et de nouveaux facteurs, et par l'affinement de la méthodologie, en particulier pour le dépôt particulaire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ALBERT R. E., LIPPMANN M., SPIEGELMAN J., LIUZZI A., NELSON N. The deposition and clearance of radioactive particles in the human lung. *Arch. Environ. Health*, 1967, **14**, 10-15.
- [2] BEDU M., KOROBAEFF M. Explorations fonctionnelles des petites voies aériennes. Méthodes principales et résultats, revue de la littérature. *Le Poumon et le Cœur* (à paraître).

- [3] BENZECRI J. P. *L'analyse des données, 2 L'analyse des correspondances*, Paris, Dunod, 1973.
- [4] BOOKER D. V., CHAMBERLAIN A. C., RUNDO J., MUIR D. C. Elimination of 5 μ m particles from the human lung. *Nature*, 1967, **215**, 30-33.
- [5] BRENOT J., ROY M. Évolution de cas médicaux : efficacité d'un traitement, aide au pronostic, In: *Analyse des données évolutives en médecine*, Cours de l'I.R.I.A., 7-8, décembre 1976, 9-16.
- [6] CAZES P., BAUMERDER A., BONNEFOUS S., PAGES J. P. Codage et analyse des tableaux logiques. Introduction à la pratique des variables qualitatives. *Cahiers du B.U.R.O.*, 1977, n° 27, 3-47.
- [7] CHRÉTIEN J., MASSE R. L'épuration broncho-pulmonaire des particules non organiques, mécanismes et implications pratiques, In: *Acquisitions médicales récentes* (Sandoz, éd.). *L'Expansion scientifique française*, Paris, 1973, 117-146.
- [8] CHRÉTIEN J. La pollution atmosphérique. *Rev. Prat.*, 1976, **26**, 33, 2265-2267.
- [9] GONGORA G., ROY M., GONGORA R., JAMMET H., MAGDELENAT H., DRUTEL P., CASTILLON DU PERRON M., VERDIER F., PARROT R., BOSCHUS M. Méthode utilisée pour l'étude de la répartition et de l'épuration pulmonaire chez l'homme normal après administration d'aérosols radioactifs. *J. Biol. Med. Nucl.*, 1973, **102**, 19-26.
- [10] ICRP Task group on lung dynamics. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. *Health Physics*, 1966, **12**, 173-207.
- [11] LE BOUFFANT L., HENIN J. P., MARTIN J. C., DANIEL H. Étude expérimentale de l'épuration pulmonaire. Action de l'empoussièrement sur la capacité d'épuration, application à l'homme. *Lille Méd.*, 1972, **17**, 8, 1091-1101.
- [12] MAGDELENAT H., ROY M., GONGORA G., GONGORA R., JAMMET H., BARDY A., BEYDON J., HEGESIPPE H. Méthode d'étude clinique de l'épuration pulmonaire, production de billes de polystyrène calibrées (latex) radioactives. 14^e Colloque de médecine nucléaire de langue française, Tours, 9-10 juin 1972. *Rev. Méd., Tours*, 1972, Suppl., 408-412.
- [13] MÉTIVIER H., MASSE R., NOLIBE D., LAFUMA J. *Effect of time on the determination of the clearance rates of insoluble plutonium 239 oxide*. Communication personnelle.
- [14] MÉTIVIER H., NENOT J. C., MASSE R., NOLIBE D., LAFUMA J. Étude clinique de l'épuration pulmonaire chez le singe et le chien. *C.R. Acad. Sc.*, 1974, **278**, série D, 671-674.
- [15] MORROW P. E., GIBB F. R., KUDUSSU M., GAZIOGLU M. A study of particulate clearance from the human lung. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1968, **96**, 1209-1221.
- [16] NAKACHE J. P., LEBART L. *Analyse factorielle des correspondances, Mathématiques, informatique, statistique biomédicales*, n° 8, Lyon, Bosc, 1970, 58 p.
- [17] ROY M., MÉTIVIER H., MASSE R., NENOT J. C., MAGDELENAT H., LAFUMA J. Étude de l'épuration pulmonaire chez l'animal de laboratoire à l'aide de billes de polystyrène marquées au chrome 51 : recherches en vue de son application clinique. *Note CEA-N-2017*, 1978, 21 p.
- [18] THOMAS R. G. An interspecies model for retention of inhaled particles, In: *Assessment of airborne particles*, Rochester, 1970 (MERCER T. T., MORROW P. E., STOBBER W., Eds.) Springfield, Ch. C. THOMAS, 1972, 405-420.
- [19] THOMAS K., STEGEMANN H. Darstellung dem Fremdstaube aus Lungen and ihre Eigenschaften. *Silikoseforsch.*, 1954, **28**, 1.
- [20] VOISIN C., AERTS C., HOUDRET J. L., TONNEL A. B. Méthodologie et objectifs de l'étude des effets des polluants atmosphériques sur la population macrophagique alvéolaire. In: *Réactions bronchopulmonaires aux polluants atmosphériques. Colloques de l'I.N.S.E.R.M.*, 1974, **29**, 101-116.