



**HAL**  
open science

## L'aérosolthérapie

Pascale Canal

► **To cite this version:**

| Pascale Canal. L'aérosolthérapie. Sciences pharmaceutiques. 1987. dumas-02064130

**HAL Id: dumas-02064130**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02064130>**

Submitted on 12 Mar 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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

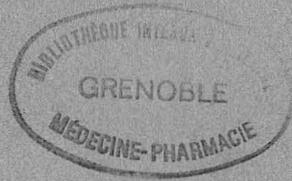
UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE TECHNOLOGIQUE ET MÉDICALE DE GRENOBLE

1<sup>er</sup> exemplaire

U. F. R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

Année 1987



N° d'ordre :

7085

# L'AÉROSOLTHÉRAPIE

## THÈSE

Présentée à l'Université scientifique et médicale  
de GRENOBLE  
pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

**Mlle CANAL Pascale**

[Données à caractère personnel]

soutenue publiquement le 14 décembre 1987

devant

Mme le Professeur **A. VERAÏN**, Président du Jury

Mme **C. TORNIER**, Docteur en Pharmacie

M. **A. PRIMAT**, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE, TECHNOLOGIQUE  
ET MÉDICALE DE GRENOBLE

U. F. R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

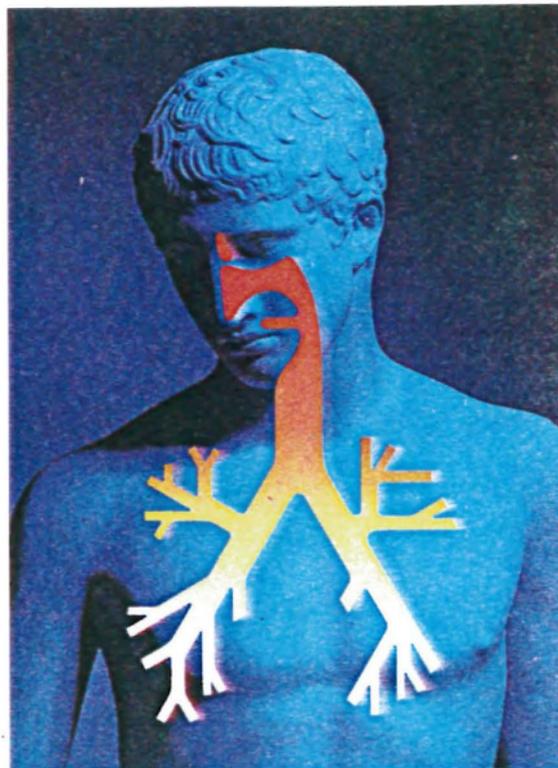
Année 1987



N° d'ordre :

# L'AÉROSOLTHÉRAPIE

## THÈSE



Présentée à l'Université Scientifique et Médicale de Grenoble  
pour obtenir le grade de

Docteur en Pharmacie

par



115 007644 9

**Mlle CANAL Pascale**

[Données à caractère personnel]

devant

Mme le Professeur A. VERRAIN, Président du Jury

Mme C. TORNIER, Docteur en Pharmacie

M. A. PRIMAT, Docteur en Pharmacie

- A Madame A. VERAÏN, Président du Jury,  
Professeur à l'U.F.R. de Pharmacie,
  
- A Madame C. TORNIER, Directeur de thèse,  
Docteur en Pharmacie,
  
- A Monsieur A. PRIMAT, Docteur en Pharmacie.

Pour l'honneur qu'ils me font de juger  
ce travail.

- A mes PARENTS, auxquels va toute ma reconnaissance pour m'avoir permis d'entreprendre ces longues études,

- A mon fiancé ANDRE, à mon frère DIDIER, à mes AMIS, pour leur soutien moral et leur complicité,

- A ma FAMILLE et future BELLE-FAMILLE,

Je dédie ce TRAVAIL.

SOMMAIRE

## CHAPITRE 1 : LES AEROSOLS : DEFINITIONS ET PROPRIÉTÉS

### LE TRACTUS RESPIRATOIRE

I - <u>GENERALITES SUR LES AEROSOLS</u>	p 14
I - 1 - <u>DEFINITIONS</u>	p 14
I - 2 - <u>PROPRIETES PHYSIQUES</u>	p 17
I - 2 - 1 - <u>Sédimentation des particules</u>	p 18
I - 2 - 1 - 1 - Charge des particules	p 18
I - 2 - 1 - 2 - Taille et densité des particules	p 18
I - 2 - 2 - <u>Coalescence des particules</u>	p 22
I - 2 - 3 - <u>Evaporation</u>	p 22
II - <u>LE TRACTUS RESPIRATOIRE</u>	p 24
II - 1 - <u>ANATOMIE</u>	p 24
II - 1 - 1 - <u>Zone de conduction</u>	p 24
II - 1 - 1 - <u>Zone d'échange</u>	p 25
II - 2 - <u>PHYSIOLOGIE</u>	p 26
II - 2 - 1 - <u>Zone de conduction</u>	p 26
II - 2 - 1 - 1 - Le nez	p 26
II - 2 - 1 - 2 - La bouche	p 26
II - 2 - 1 - 3 - L'arbre trachéo-bronchique	p 26
II - 2 - 1 - 4 - Les cils	p 26
II - 2 - 1 - 5 - Les sécrétions bronchiques	p 27

II - 2 - 2 - <u>Zone d'échange</u>	p 28
II - 2 - 2 - 1 - Les canaux alvéolaires	p 28
II - 2 - 2 - 2 - Les alvéoles pulmonaires	p 28
II - 2 - 2 - 3 - La paroi alvéolaire	p 29
II - 2 - 2 - 4 - Le surfactant	p 29
II - 3 - <u>VASCULARISATION - INNERVATION PULMONAIRE</u>	p 30
II - 3 - 1 - <u>Vascularisation</u>	p 30
II - 3 - 2 - <u>Innervation</u>	p 30

## CHAPITRE 2 : DEVENIR DE L'AÉROSOL DANS L'ORGANISME

I - <u>LE TRANSIT</u>	p 31
I - 1 - <u>LA TAILLE DES PARTICULES</u>	p 31
I - 2 - <u>LE MODE DE RESPIRATION ET LA VITESSE DU COURANT GAZEUX</u>	p 37
I - 3 - <u>LE FLUX GAZEUX</u>	p 37
I - 4 - <u>LA TEMPERATURE</u>	p 39
I - 5 - <u>L'HUMIDITE</u>	p 39
I - 6 - <u>LA PRESSION</u>	p 39
II - <u>LA CAPTATION (OU DEPOT)</u>	p 40
II - 1 - <u>MODALITES CONDITIONNANT LE DEPOT DES PARTICULES</u>	p 40
II - 1 - 1 - <u>Impaction par inertie</u>	p 40
II - 1 - 2 - <u>Sédimentation par gravité</u>	p 41
II - 1 - 3 - <u>Diffusion</u>	p 41
II - 2 - <u>FACTEURS MODIFIANT LES CONDITIONS DE DEPOT</u>	p 41
II - 2 - 1 - <u>Facteurs liés à l'anatomie et à la physiologie du tractus respiratoire</u>	p 41
II - 2 - 2 - <u>Facteurs liés aux propriétés physico-chimiques des particules</u>	p 43
II - 2 - 2 - 1 - Taille des particules	p 43
II - 2 - 2 - 2 - Charge des particules	p 45
II - 2 - 2 - 3 - Densité des particules	p 45
III - <u>LA RETENTION ET CLAIRANCE</u>	p 46

IV - <u>LA RESORPTION</u>	p 47
IV - 1 - <u>ABSORPTION NASALE</u>	p 47
IV - 2 - <u>ABSORPTION ORALE</u>	p 48
IV - 3 - <u>ABSORPTION TRACHEALE</u>	p 48
IV - 4 - <u>ABSORPTION BRONCHIQUE</u>	p 48
IV - 5 - <u>ABSORPTION ALVEOLAIRE</u>	p 48
IV - 6 - <u>ABSORPTION GASTRO-INTESTINALE</u>	p 50

## CHAPITRE 3 : PRODUCTION DES AÉROSOLS MÉDICAMENTEUX

I - <u>APPAREILLAGES : DESCRIPTIONS</u>	p 51
I - 1 - <u>ADMINISTRATION AU MOYEN D'APPAREILS CLINIQUES</u>	p 51
I - 1 - 1 - <u>Les aérosols pneumatiques</u>	p 51
I - 1 - 1 - 1 - Source de gaz comprimé	p 52
I - 1 - 1 - 2 - Dispositif de pulvérisation	p 53
I - 1 - 1 - 3 - Dispositif de captation ou de triage	p 54
I - 1 - 1 - 4 - Réchauffeur	p 55
I - 1 - 1 - 5 - Masques et embouts	p 56
I - 1 - 2 - <u>Les aérosols par ultra-sons</u>	p 57
I - 2 - <u>ADMINISTRATION AU MOYEN D'APPAREILS AMBULATOIRES</u>	p 59
I - 2 - 1 - <u>Les préparations pharmaceutiques pressurisées</u>	p 59
I - 2 - 1 - 1 - Pulvérisateurs à gaz comprimé	p 60
I - 2 - 1 - 2 - Pulvérisateurs à gaz liquéfié	p 61
I - 2 - 1 - 3 - Les gaz propulseurs	p 61
I - 2 - 1 - 4 - Intérêt comparé des 2 types de pulvérisateurs	p 62
I - 2 - 2 - <u>Aérosol insoluble : le Spinhaler</u>	p 62
I - 3 - <u>AVANTAGES - INCONVENIENTS</u>	p 64
II - <u>PERFORMANCES DES AEROSOLS MEDICAMENTEUX</u>	p 67
II - 1 - <u>LA REGLEMENTATION FRANCAISE EN MATIERE DE GENERATEURS D'AEROSOLS</u>	p 67
II - 2 - <u>PERFORMANCES GRANULOMETRIQUES</u>	p 69
II - 2 - 1 - <u>Pulvérisateurs pneumatiques</u>	p 69

II - 2 - 2 - <u>Nébuliseurs à ultra-sons</u>	p 70
II - 2 - 3 - <u>Formes pressurisées</u>	p 70
II - 3 - <u>QUANTITE FIXEE ET OPTIMISATION DE L'EMPLOI DU GENERATEUR</u>	p 71

## CHAPITRE 4 : THERAPEUTIQUE

I - <u>LES INDICATIONS</u>	p 78
I - 1 - <u>L'OBSTRUCTION BRONCHIQUE</u>	p 78
I - 1 - 1 - <u>L'épuration muco-ciliaire</u>	p 78
I - 1 - 2 - <u>Lutte contre l'encombrement bronchique</u>	p 82
I - 1 - 3 - <u>Pathologies</u>	p 83
I - 2 - <u>L'ASTHME</u>	p 84
I - 2 - 1 - <u>Etiologies - Physiopathologies</u>	p 84
I - 2 - 2 - <u>Conduite thérapeutique</u>	p 85
I - 3 - <u>AUTRES INDICATIONS BRONCHOPULMONAIRES</u>	p 86
I - 3 - 1 - <u>Tuberculose</u>	p 86
I - 3 - 2 - <u>Aspergillose et candidose</u>	p 86
I - 4 - <u>INDICATIONS O.R.L.</u>	p 86
I - 4 - 1 - <u>Les affections du sinus</u>	p 86
I - 4 - 2 - <u>Les laryngites</u>	p 87
I - 4 - 3 - <u>Les rhinites</u>	p 87
II - <u>LES CLASSES MEDICAMENTEUSES UTILISEES</u>	p 87
II - 1 - <u>LES MUCOMODIFICATEURS</u>	p 87
II - 1 - 1 - <u>Médicaments actifs sur la phase "gel"</u>	p 87
II - 1 - 1 - 1 - <u>Mucolytiques vrais</u>	p 88
II - 1 - 1 - 2 - <u>Mucorégulateurs</u>	p 89
II - 1 - 2 - <u>Médicaments actifs sur la phase "sol"</u>	p 90

II - 2 - <u>LES BRONCHODILATATEURS</u>	p 90
II - 2 - 1 - <u>La théophylline et dérivés</u>	p 90
II - 2 - 2 - <u>Les bêtasymphatomimétiques</u>	p 91
II - 2 - 3 - <u>Les parasymphatholytiques</u>	p 94
II - 3 - <u>LES CORTICOIDES</u>	p 94
II - 4 - <u>LE CROMOGLYCATÉ DE SODIUM</u>	p 97
II - 5 - <u>LES AGENTS ANTI-INFECTIEUX</u>	p 98
II - 5 - 1 - <u>Les antibiotiques</u>	p 98
II - 5 - 2 - <u>Les vaccins</u>	p 99
II - 6 - <u>LES EAUX THERMALES</u>	p 100
II - 7 - <u>AUTRES</u>	p 100
III - <u>DU BON USAGE DE L'AEROSOLTHERAPIE</u>	p 100
III - 1 - <u>CONDITIONS D'EMPLOI DE L'AEROSOL</u>	p 100
III - 1 - 1 - <u>Technique d'inhalation</u>	p 100
III - 1 - 2 - <u>Chambre d'inhalation</u>	p 103
III - 1 - 3 - <u>Paramètres techniques</u>	p 104
III - 2 - <u>FORMATION ET INFORMATION DES PATIENTS ET DES PERSONNELS DE SANTE</u>	p 105
III - 2 - 1 - <u>Traitement ambulatoire</u>	p 105
III - 2 - 2 - <u>Traitement à domicile</u>	p 107
III - 2 - 3 - <u>Le cas du nourrisson et de l'enfant</u>	p 107

INTRODUCTION

## INTRODUCTION

Après avoir défini, à l'aide de la Pharmacopée et de l'AFNOR\*, le terme d'aérosol et les propriétés physiques d'un aérosol, nous poursuivrons cette étude par un rappel sur l'anatomie et la physiologie du tractus respiratoire.

Puis nous détaillerons un chapitre fondamental sur la destinée des aérosols dans l'organisme et ce que l'on sait de la fixation des aérosols dans l'arbre broncho-pulmonaire et les voies aériennes supérieures.

Nous envisagerons ensuite les différents types de générateurs d'aérosols actuellement sur le marché et leurs performances.

Nous conclurons d'une part, avec l'exposé des classes thérapeutiques utilisées en aérosolthérapie et leurs indications, d'autre part, avec les problèmes pratiques soulevés par ce mode d'administration, tels que l'aérosolthérapie chez l'enfant, l'éducation des patients et du personnel médical, les avantages et les limites des différentes méthodes, etc...

Nous pouvons déjà annoncer que l'aérosolthérapie représente une voie d'administration des médicaments dont l'intérêt est certain. En effet, elle permet :

- d'amener les médicaments au contact des lésions à traiter, permettant ainsi une action directe sur l'organe cible,
- d'éviter l'action des sucs digestifs sur des composés parfois fragiles,
- d'utiliser in situ des médicaments puissants qui pourraient être toxiques par voie générale,
- de réduire les doses pour la même activité thérapeutique que celle obtenue par la voie générale, et par là, de réduire les dangers, les effets secondaires.

---

\* AFNOR : Association Française de Normalisation  
Tour Europe - Cedex 7  
92080 PARIS LA DEFENSE

HISTORIQUE

## HISTORIQUE

L'aérosolthérapie puise ses sources dans l'antiquité ; en effet, on sait que 2 000 ans au moins avant JC, des civilisations successives du nord-ouest de l'Inde utilisaient fumées et vapeurs afin de soulager les symptômes d'essoufflement de de toux.

Dans la Grèce ancienne, 400 ans avant JC, HIPPOCRATE préconisait les fumigations dans un pot, dont le couvercle était transpercé d'un roseau, avec comme substances de base : fiente, urine, graisse. Par la suite furent utilisés des végétaux (labiées, ombellifères, crucifères, solanacées) mais aussi du soufre, de l'arsenic, de l'iode, du chlore, du calomel. Les inhalations, plus récentes, datent du 2ème et 3ème siècle de notre ère. GALIEN (2ème siècle) recommandait à ses malades d'aller inhaler l'air chargé de vapeurs sulfureuses qui se dégageait du Vésuve, pour modifier les sécrétions bronchiques. C'est dans l'asthme que ces inhalations (sous forme de vapeurs d'acide nitreux) furent les plus employées.

LAENNEC (1781-1826) prescrivait déjà des cigarettes à base de feuilles de solanacées mydriatiques (Belladonne et Datura surtout) pour le traitement de l'asthme.

Vers 1860 apparaissent les pulvérisations : médicaments liquides, réduits en fines poussières par des dispositifs spéciaux et destinés à être véhiculés jusqu'aux bronches par l'air atmosphérique. Le système était imparfait, mais elles étaient, toutefois, les plus proches parents des aérosols.

Ainsi, les aérosols, sous les noms les plus divers de fumigations, inhalations, cigarettes médicinales, sont mentionnés dans les vieux traités de médecine et de pharmacie mais le caractère empirique de ces pratiques a, pendant longtemps fait douter les praticiens de leur valeur réelle. Ils furent tour à tour loués puis condamnés à une réputation d'efficacité incertaine et même abandonnés parfois. Les déboires passés sont largement dus à une caractéristique particulière de l'aérosolthérapie : avant toute chose, l'aérosol doit atteindre la cible visée, or, cette condition n'est pas si facile à remplir.

Le succès de cette méthode va résulter d'interactions subtiles entre la formulation du médicament, les performances de l'appareil générateur et de la courbe de fixation des particules inhalées. L'aérosolthérapie ne doit plus être qualifiée de "bricolage thérapeutique", la réussite du traitement réside uniquement dans le bon choix des appareils, des techniques d'administration et des agents actifs par cette voie, c'est pourquoi l'information du corps médical et des professions de santé est capitale.

CHAPITRE 1

LES AEROSOLS : DEFINITIONS ET PROPRIETES

LE TRACTUS RESPIRATOIRE

## CHAPITRE 1

### I - GENERALITES SUR LES AEROSOLS

#### I - 1 - DEFINITIONS

Un aérosol (étymologie grecque : aer = air et sol = solution) est défini par le Codex français (éditions 1965 et 1976) : "comme un brouillard de particules fines, solides ou liquides, en dispersion stable dans l'air atmosphérique ou dans un gaz, de diamètre moyen inférieur à cinq microns". (voir annexes)

Du point de vue constitution, les "aérosols" peuvent être considérés comme des dispersions constituées de deux phases :

- une phase dispersante : l'air, d'autres gaz ou mélanges gazeux,
- une phase dispersée : un liquide ou quelquefois un solide (ce qui n'est pas prévu par la Pharmacopée)

Deux grands types d'appareillages permettront l'obtention de ces dispersions :

- les appareils dits cliniques cités par la Pharmacopée sous le nom de générateurs d'aérosols vrais.
- les récipients à gaz propulseur désignés encore par le terme de formes pharmaceutiques pulsées ou préssurisés.

Si ces deux types de dispositifs comprennent à peu près les mêmes éléments, les dispersions obtenues sont différentes tant sur le plan des propriétés physico-chimiques que sur le plan de leur efficacité clinique. Comme toutes les dispersions, les "aérosols" doivent être stables. Les particules ne doivent pas mouiller une paroi, ni se dissoudre par barbotage dans un liquide. Cette stabilité dépend de plusieurs facteurs qui seront examinés un peu plus loin.

On peut alors distinguer deux types d'aérosols :

- les aérosols vrais ou monodispersés, composés de particules très fines, dont le diamètre est de l'ordre du micron et qui présentent une courbe des diamètres moyens de distribution étroite. Ces aérosols possèdent une grande homogénéité due aux mouvements browniens. La quantité de substance médicamenteuse transportée par ces aérosols est trop faible pour entraîner des effets généraux après absorption transpulmonaire mais la dispersion est telle que la pénétration et la rétention des particules au plus profond de l'appareil pulmonaire sont immédiates, entraînant ainsi une action de surface durable (63).

- les aérosols polydispersés, constitués de particules de taille variable et supérieure aux précédentes. Ils sont peu stables en raison de la pesanteur et des phénomènes de coalescence des petites particules avec les grosses. La pénétration et la rétention de ces particules seront limitées aux voies supérieures. La quantité de principe actif véhiculée étant importante, sa résorption pourra déterminer des effets sur l'organisme entier (63).

Les aérosols vrais sont préparés par les appareils cliniques, sont d'une grande souplesse d'utilisation et permettent la nébulisation de nombreuses solutions et suspensions. Les aérosols polydispersés sont préparés par les récipients à gaz propulseur ou formes pressurisées et sont actuellement très populaires dans l'administration des bronchodilatateurs et corticoïdes ainsi que sur le plan du traitement des affections ORL.

Le Codex est le premier texte officiel à s'être préoccupé de définir ce qu'on entend par aérosol, ce qui se comprend lorsqu'on remarque que c'est dans le domaine médical qu'historiquement les premières applications ont été trouvées.

Mais au cours des vingt dernières années, l'intérêt vis-à-vis du phénomène aérosol et de ses conséquences (hygiène industrielle, pollution atmosphérique...) s'est beaucoup accru, c'est pourquoi l'AFNOR a proposé une définition commune acceptée par les différentes techniques utilisatrices et qui se résume (31) dans le domaine de l'aérosolthérapie à : "Suspension dans un milieu gazeux de particules solides ou liquides de diamètre inférieur à 50 microns".

Il n'y a pas de limite fixée vers les petites tailles, dans la pratique, on descend rarement en dessous de 1/100 de micron. A l'intérieur de cette échelle appelée étendue granulométrique de l'aérosol, les particules d'une taille donnée sont plus ou moins nombreuses. Pour décrire quantitativement cette propriété, on utilise une représentation appelée distribution granulométrique cumulée ascendante en poids. On l'obtient de la façon suivante : on considère un volume représentatif de l'aérosol et une taille. Les particules dont les diamètres sont inférieurs à cette taille font ensemble un poids  $p$ , alors que dans la totalité du volume, la masse de matière en suspension est  $P$ . Le rapport  $\frac{p}{P}$  exprimé en pourcentage, donne un point de la représentation que l'on cherche. On recommence pour une série de tailles et on trace une courbe que l'on linéarise ensuite. (Figure 1).

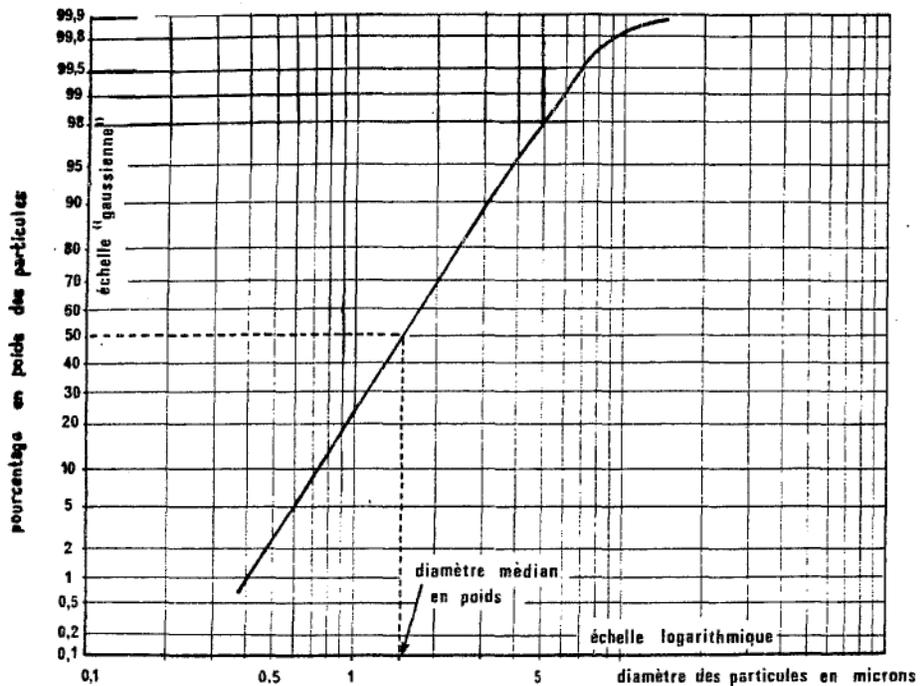


Figure 1

Exemple de courbe cumulée ascendante en poids d'un aérosol médicamenteux  
D'après J.C. GUICHARD (31)

Un point important de ces courbes est celui d'ordonnée 50 % (les poids "au-dessus" et "au-dessous" sont égaux. Le diamètre correspondant est appelé diamètre médian en poids de l'aérosol.

La connaissance de l'étendue granulométrique et de la distribution cumulée ascendante en poids est fondamentale car ces données conditionnent le comportement physique de l'aérosol et l'usage que l'on peut en faire.

Les aérosols sont également définis par leur distribution granulométrique au moment où ils arrivent au niveau de l'utilisation (en aérosolthérapie le plus souvent l'entrée du nez ou de la bouche).

- l'aérosol vrai médicamenteux est composé de particules si possible inférieures à 5 microns et ne dépassant pas 10 microns et est destiné à pénétrer et à se déposer à l'intérieur des poumons;

- les pulvérisations (formes pressurisées), constituées de particules supérieures à 10 microns (en réalité, il y a toujours présence de tailles inférieures en plus ou moins grand nombre), sont destinées au traitement des voies aériennes supérieures mais la fraction comprise entre 10 et 20 microns peut arriver jusqu'aux bronches primaires (31). F.B. MICHEL et ses collaborateurs (49) ont toutefois montré que statistiquement 1 à 2 % des particules supérieures à 10 microns échappaient aux règles des courbes de dépôt particulaire et se déposeraient dans les bronches et même dans les alvéoles;

- les "sprays" ne sont plus des aérosols puisque composés de particules pouvant atteindre 800 microns. On les utilise par projection directe sur les surfaces à traiter (gorge, nez, etc...).

## I - 2 - PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

Dans ce qui suit, nous nous proposons de rassembler et de décrire les propriétés physiques des "aérosols" qui sont indispensables pour comprendre comment, à partir d'un liquide, d'une solution, d'une suspension ou d'une poudre, on peut créer un "aérosol"; par quels mécanismes il peut pénétrer au plus profond de l'arbre pulmonaire et s'y déposer, si du moins certaines conditions sont satisfaites.

La propriété fondamentale des aérosols est leur stabilité, elle-même liée à plusieurs phénomènes :

I - 2 - 1 - Sédimentation des particules

Elle dépend de plusieurs facteurs :

I - 2 - 1 - 1 - Charge des particules

Tous les éléments d'un "aérosol" possédant une charge électrique de même signe (il existe des particules non chargées), se repoussent. Cette répulsion évite la coalescence et stabilise l'aérosol.

On peut citer quelques circonstances favorables à la formation de charges électriques sur les particules :

- électrisation résultant du chauffage;
  - électrisation résultant du frottement;
  - électrisation produite au cours d'une réaction chimique,
- etc...

I - 2 - 1 - 2 - Taille et densité des particules

La sédimentation des particules de l'"aérosol" se fait avec une vitesse constante suivant un axe vertical, si l'air est immobile (c'est-à-dire dans les alvéoles pulmonaires). Cette vitesse limite de chute est d'autant plus élevée que la particule est plus grande et plus lourde. Le tableau ci-contre donne les vitesses de chute de quelques sphères de masse spécifique définie et de tailles différentes.

Diamètre en micron	Vitesse de chute en cm/s
0,3	0,00042
0,5	0,0010
1	0,0035
2	0,0128
5	0,078
10	0,30
20	1,2
50	7,2
100	25

Tableau 1

Vitesse de chute de quelques sphères de masse spécifique  
D'après J.C. GUICHARD (31)

D'autre part, pour un même diamètre, la vitesse de chute est proportionnelle à la densité. Enfin, la vitesse de sédimentation est inversement proportionnelle à la vitesse du flux aérien.

Il existe un autre cas assez semblable de capture lorsque l'aérosol suivant normalement des filets d'air rectilignes, ceux-ci sont déviés.

En effet la particule possédant, du fait de sa masse et de sa vitesse, une certaine énergie cinétique se comporte comme un projectile lancé qui vient impacter la paroi déviatrice. La probabilité de capture par impact est donnée par la formule :

$$I = \frac{V_t \times V \times \sin \varnothing}{g \times R}$$

- où :
- $V_t$  est la vitesse terminale de la particule
  - $V$  est la vitesse de l'air
  - $R$  est le rayon de la section d'une bronche par exemple
  - $\varnothing$  est le rayon de courbure de la bronche
  - $g$  est la gravité

Il faut donc retenir les propriétés suivantes :

- Pour une particule de taille donnée l'efficacité de ce mécanisme d'arrêt par impact croît avec la vitesse du courant d'air, avec l'inverse de la section du conduit, avec la courbure du conduit et aussi lorsque la particule passe plus près de la paroi déviatrice.

- Pour une géométrie et des conditions de circulation données, plus la particule est grande et pesante, et plus elle a de chance d'être arrêtée.

Si la sédimentation est un inconvénient pour le transport de l'"aérosol", elle est nécessaire pour que celui-ci agisse sur les muqueuses où il se dépose.

Ainsi, lorsqu'il devra atteindre les alvéoles pulmonaires, il sera nécessaire qu'il sédimente peu, à l'inverse pour les voies aériennes supérieures, il devra sédimenter plus rapidement.

De plus, lorsque les particules sont égales ou inférieures à 0,5 microns, elles sont animées de mouvements browniens analogues à ceux que l'on met en évidence dans une suspension liquide. Deux conséquences sont importantes pour notre propos :

- Lorsqu'un aérosol passe dans un conduit étroit, en l'absence du mouvement brownien et si la vitesse de chute est négligeable (ce qui est le cas au dessous de 0,5 microns), il ne doit pas y avoir de dépôt car les trajectoires suivent celles des filets gazeux qui sont parallèles aux parois.

- Lorsque les particules sont animées de mouvements browniens, elles s'écartent de cette trajectoire idéale de façon aléatoire et peuvent venir heurter les parois où elles se fixent.

A titre d'exemple, considérons un modèle de bronchiole terminale : un tube de rayon 0,03 cm et de longueur 0,5 microns dans lequel passe un aérosol à la vitesse de 1,3 cm/s, le tableau suivant (39) donne les pourcentages de particules qui sont fixées sur les parois.

Diamètre en $\mu$ m	0,01	0,02	0,1	0,5	1
Pourcentage fixé	31	13,6	2,3	0,6	0,07

C'est ainsi à cause du mouvement brownien qu'un aérosol fin, immobile dans une cavité est capté par les parois. Si on considère une sphère creuse de rayon 0,015 cm (c'est un modèle d'alvéole), le tableau suivant (39) donne la proportion de particules de tailles indiquées qui sont captées au bout d'un séjour de une seconde.

Diamètre en $\mu$ m	0,01	0,02	0,1	0,2
Pourcentage fixé	100	88	25	5

Ces résultats numériques montrent clairement que plus la particule est fine et plus les conséquences des mouvements browniens sont importantes.

Ils constituent donc un élément favorable pour la stabilité de l'aérosol et interviennent aussi dans la diffusion de l'aérosol : grâce à eux, les particules sont capables de diffuser comme les gaz et le coefficient de diffusion est inversement proportionnel au diamètre particulaire. Les trois mécanismes de sédimentation, impaction et diffusion se combinent dans l'appareil respiratoire. L'impaction intervient au niveau des bronches et pour les grosses particules, la diffusion intervient au niveau des alvéoles et pour les fines particules, l'inertie intervient au fond des alvéoles pour les particules qui ont échappé à la probabilité d'impaction.

### I - 2 - 2 - Coalescence des particules

En se réunissant par contact, les particules augmentent de masse, et la stabilité de l'"aérosol" diminue peu à peu puisque les particules sédimentent de plus en plus rapidement.

Les vibrations sonores et ultra-sonores peuvent coaguler les particules d'un "aérosol". Il faut pour cela, d'une part que les vibrations soient assez intenses et d'autre part que la fréquence vibratoire soit en rapport avec les dimensions des particules. Pour qu'il y ait coalescence, il faut que les vibrations sonores (ou ultra-sonores) et les vibrations des particules induites par entrainement soient à peu près dans le rapport de 1 à 2.

### I - 2 - 3 - Evaporation

La stabilité de l'"aérosol" peut être menacée par le phénomène d'évaporation. En effet, la plupart des "aérosols" médicamenteux sont produits à partir de solutions, il est courant qu'elles s'évaporent rapidement, ce qui provoque la disparition de la "fumée" visible à la sortie de l'appareil générateur.

Dans l'étude de l'évaporation des gouttelettes de liquide, deux cas sont à considérer suivant qu'il s'agit d'un corps pur (en général de l'eau) ou d'une solution.

Pour une gouttelette de liquide pur, la propriété fondamentale est que la tension de vapeur au-dessus de sa surface (qui est courbe) est supérieure à celle que l'on observerait au-dessus d'une nappe plane du même liquide. Il en résulte qu'une gouttelette de liquide pur ne peut être en équilibre avec la phase gazeuse qui l'entoure, quelle que soit la pression de vapeur. Elle ne peut que s'évaporer ou au contraire grossir en une goutte qui tombe rapidement. Ce phénomène d'évaporation est plutôt rapide dans le cas de l'eau et il se produit même quand la phase gazeuse est sursaturée (tableau 2).

Diamètre en micron	Cas 20° C et 100 % d'humidité relative	Cas 30° C et 50 % d'humidité relative
80	évaporation faible	9,5
40	4 496	2,4
20	562	0,6
10	70	0,2
2	0,6	évaporation instantanée

Tableau 2

Etude du temps d'évaporation des gouttelettes en fonction  
du diamètre, de la température et de l'humidité  
D'après J.C. GUICHARD (31)

Pour une gouttelette de solution, les phénomènes sont plus complexes car à l'augmentation de pression de vapeur signalée plus haut, s'oppose une diminution due à la présence du corps dissous (loi de RAOULT). Si l'humidité relative du gaz porteur est inférieure à 80 %, la gouttelette s'évapore et il reste un noyau constitué du corps dissous. Ce phénomène est plus lent que pour l'eau pure et les temps d'évaporation sont multipliés par 2 ou 3.

Si l'humidité relative est comprise entre une certaine valeur (de l'ordre de 90 %) fonction de la quantité de sels dissous et la sursaturation, on montre qu'il existe une taille de gouttelette en équilibre stable et la particule initiale évapore ou condense de l'eau jusqu'à arriver à cette valeur.

Une conséquence de ceci est que, lorsqu'un aérosol de noyaux hygroscopiques atteint l'arbre pulmonaire où règne une humidité proche de la saturation à 37° C, il y a immédiatement production de gouttelettes dont la taille est fonction de celle du noyau initial. Ce phénomène complique beaucoup les considérations relatives à la rétention de l'"aérosol" inhalé.

## II - LE TRACTUS RESPIRATOIRE

Parce que les voies aériennes sont soumises à des agressions de toute nature en raison de leur contact permanent et toujours renouvelé avec le milieu aérien extérieur, le corps médical a senti le besoin d'une thérapeutique spécifique des voies respiratoires.

Il est donc indispensable dans un premier temps d'étudier l'anatomie et la physiologie du tractus respiratoire avant de parler du cheminement des aérosols dans l'organisme.

### II - 1 - ANATOMIE

Avec comme portes d'entrée le nez et la bouche, le tractus respiratoire peut être divisé en deux zones distinctes (88) : une zone de conduction et une zone d'échange.

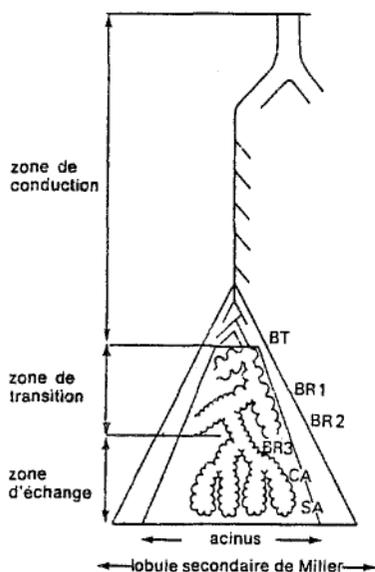
Les voies aériennes se développent en volume selon un cône d'environ 25 cm de hauteur, s'évasant très rapidement et dont la section est de 2,4 cm<sup>2</sup> au niveau trachéal et de 80 cm<sup>2</sup> au niveau des canaux alvéolaires.

#### II - 1 - 1 - Zone de conduction

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.

On distingue successivement (figure 2) :

- les grosses bronches de bifurcation ou segments extrapulmonaires de diamètre supérieur à 1,5 cm,
- les bronches de distribution dont le diamètre va de 0,5 cm à 1,5 cm,
- les bronches interlobulaires de diamètre compris entre 1,5 et 5 mm qui se terminent en bronches sous lobulaires centrées le lobule.



B. T. : Bronchiole terminale ;  
BR 1, BR 2, BR 3 : Bronchioles respiratoires  
de 1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> ordre ;  
C. A. : canaux alvéolaires  
S. A. : sacs alvéolaires.

Figure 2

Anatomie fonctionnelle du poumon  
D'après ER. WEIBEL (88)

## II - 1 - 2 - Zone d'échange

Elle correspond anatomiquement aux structures partiellement ou totalement alvéolisées de l'Acinus pulmonaire se présentant comme des canaux (bronchioles respiratoires diamètre inférieur à 1 mm, canaux alvéolaires et sacs alvéolaires) dans lesquels s'ouvrent les alvéoles. Son rôle est de réaliser les échanges gazeux entre les alvéoles et les capillaires sanguins accolés.

## II - 2 - PHYSIOLOGIE

### II - 2 - 1 - Zone de conduction

#### II - 2 - 1 - 1 - Le nez

Le nez assure l'humidification, la filtration, le réchauffement de l'air inspiré. Le nasopharynx assure donc un rôle important dans la défense du tractus : les poils et l'épithélium cilié des cavités nasales filtrent les particules à l'entrée, la muqueuse capture les grosses particules sauf, par exemple lors d'une réaction allergique ou l'épuration est altérée par la congestion de la muqueuse.

#### II - 2 - 1 - 2 - La bouche

Elle est utilisée en de nombreuses circonstances, ce qui n'est pas sans inconvénient car de nombreuses particules ne sont pas retenues.

#### II - 2 - 1 - 3 - L'arbre trachéo-bronchique

La trachée comprend à sa surface de nombreuses cellules glandulaires et se divise en bronches-souches gauche et droite.

Les bronches sont recouvertes d'un épithélium pseudo-stratifié qui comprend :

- une couche muqueuse,
- des cils baignant dans un liquide séreux,
- des cellules ciliées séparées par des cellules calciformes à mucus dont le nombre diminue avec la taille du conduit,
- des cellules basales,
- une membrane.

L'ensemble étant recouvert d'une sécrétion importante

#### II - 2 - 1 - 4 - Les cils

Les cils de l'épithélium cilié, avec le mucus, représentent "l'escalateur muco-ciliaire", en effet l'épuration qu'ils réalisent permet le drainage des sécrétions bronchiques et des liquides alvéolaires. Ce déplacement s'effectue vers le pharynx, en spirales et dans le sens des aiguilles d'une montre, à l'inverse, dans les fosses

nasales, l'action ciliaire produit un mouvement d'avant en arrière vers le pharynx ou plus précisément vers le carrefour aéropharyngé où il y aura déglutition des masses de mucus et des particules étrangères (supérieures à 1 micron).

Le courant d'air expiratoire a également une action essentielle pour l'expulsion 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 rejet des corps étrangers.

D'autre part, le mucus doit avoir une viscosité optimale pour que les mouvements ciliaires puissent se faire d'où l'importance de l'humidification. Il est légèrement alcalin : pH compris entre 7 et 8. Dans la formulation des médicaments, il faudra en tenir compte et veiller à maintenir le pH entre 6,4 et 9 pour ne pas arrêter les mouvements ciliaires, il faudra aussi respecter l'osmolarité du mucus. Certains principes actifs et conservateurs inhibent les mouvements ciliaires, la diminution du rythme étant fonction de leur concentration, des vérifications devront donc être faites en cours de formulation des médicaments.

#### II - 2 - 1 - 5 - Les sécrétions bronchiques

Si l'on ajoute deux volumes d'eau distillée à une expectoration fraîchement émise et que l'on centrifuge, on sépare 3 phases (69) :

- une phase superficielle mousseuse, riche en lipides et surtout en dipalmitate de lécithine, substance tensio-active alvéolaire ou surfactant,

- une phase aqueuse, riche en protéines. Elle renferme de nombreux composants sanguins, des produits de contamination salivaire, des produits de dégradation des mucines, des enzymes (lysozymes, protéases, enzymes bactériennes),

- une phase géliforme, insoluble dans l'eau, présentant une structure fibrillaire. WHITE et ELMES (89) ont pu mettre en évidence trois systèmes de fibres : mucoprotéiques, mucopolysaccharidiques, desoxyribonucléiques (ADN), dans des expectorations d'asthmatiques.

L'architecture des réseaux est essentiellement due aux mucines bronchiques qui représentent 60 à 70 % des composants du mucus fibrillaire. Leur poids moléculaire est d'environ 500 000. Elles comportent 80 % de glucides et les molécules se présentent comme des squelettes peptidiques hérissés de chaînes de glucosamino-glucanes. La proportion des trois groupes principaux de mucines (sulfomucines, sialomucines et fucomucines) conditionne les propriétés du réseau fibrillaire, en particulier sa capacité d'hydratation, ses propriétés rhéologiques et l'équilibre ionique local.

Sur les molécules mucoprotéiques viennent se fixer diverses autres protéines et glucoprotéines, lactoferrine, gammaglobulines, kallikréine, lysozyme, surfactant.

Les points d'union entre protéines et mucines sont indispensables à la cohésion des systèmes fibrillaires et au bon fonctionnement du tapis muqueux ciliaire.

## II - 2 - 2 - Zone d'échange

Elle est constituée par les acini qui forment un lobule pulmonaire (figure 2)

### II - 2 - 2 - 1 - Les canaux alvéolaires

Les canaux alvéolaires sont pédiculisés sur la même bronchiole terminale, leur longueur est d'environ 2 à 3 mm.

### II - 2 - 2 - 2 - Les alvéoles pulmonaires

Les alvéoles pulmonaires au nombre de 300 Millions sont des petits sacs polyédriques de diamètre 0,1 à 0,3 mm, s'ouvrant largement sur les canaux alvéolaires, et de volume environ  $1,05 \cdot 10^{-5}$  ml (soit une surface totale d'échange de 70 à 95 m<sup>2</sup>, un véritable court de tennis !).

## II - 2 - 2 - 3 - La paroi alvéolaire

La paroi alvéolaire sépare les alvéoles des capillaires sanguins, sert de support aux transferts gazeux des voies aériennes et à l'hémoglobine du sang circulant. 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 microns d'épaisseur et qui est formée : (76)

### - de cellules de revêtement de 2 types :

\* petites cellules ou pneumocytes membraneux I dont les prolongements cytoplasmiques recouvrent l'essentiel de la surface alvéolaire,

\* grandes cellules ou pneumocytes granuleux II peu nombreuses, situées entre les précédentes à cytoplasme phospholipidique, et qui sont le siège d'une intense activité enzymatique.

Les macrophages alvéolaires peuvent être intercalés entre les pneumocytes ou libres dans la lumière alvéolaire.

### - d'un réseau capillaire continu,

- d'une charpente constituée de substances fondamentale et de fibres de collagène = membrane basale,

- d'un film de revêtement alvéolaire tapissant la cavité sur une épaisseur de 10 à 50 nm contenant essentiellement le surfactant secrété par les cellules II ainsi que des phospholipides des mucopolysaccharides et des protéines.

## II - 2 - 2 - 4 - Le surfactant

Le surfactant composé essentiellement de dipalmitate de lécithine, de cholestérol, de triglycérides et d'acides gras libres, a pour propriété essentielle d'abaisser la tension superficielle au niveau de l'interface air-liquide des alvéoles ; en effet cette tension s'accroît d'autant plus que le rayon de l'alvéole diminue, ainsi le surfactant évite que les plus petites se vident dans les grandes.

Il prévient aussi les variations de tension superficielle intraalvéolaires entre inspiration et expiration, sans lui il se produirait collapsus et oedème pariéto-alvéolaire.

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

### III - VASCULARISATION - INNERVATION PULMONAIRE

#### III - 1 - VASCULARISATION

A son entrée dans le lobule, l'artériole pulmonaire se divise en suivant l'arborisation bronchique. Ses branches se divisent ensuite en un réseau de capillaire au niveau de la paroi alvéolaire, la circulation de retour s'effectue à la périphérie du lobule. Les lymphatiques accompagnent l'artériole intralobulaire, mais n'atteignent pas la paroi alvéolaire.

#### III - 2 - INNERVATION

Il existe dans le poumon :

- des fibres nerveuses sympathiques et parasympathiques destinées à la musculature lisse des vaisseaux et des bronches, ainsi qu'aux glandes bronchiques,

- des fibres nerveuses afférentes de la sensibilité au niveau de la plèvre et des bronches.

CHAPITRE 2

DEVENIR DE L'AEROSOL DANS L'ORGANISME

## CHAPITRE 2

Dès leur sortie de l'appareil générateur, les particules d'"aérosol" vont suivre un trajet particulier très différent de celui suivi par un principe actif administré par une autre voie ; cela tient au mode d'administration (particules à inhaler), au transport du principe actif vers son site d'activité (dans le courant inhalé), à la durée d'exposition et à la très faible dose de principe actif administrée. Ce long trajet peut être décomposé en quatre étapes :

- le transit ou inhalation
- la captation ou dépôt
- la rétention et la clairance
- la résorption

### I - LE TRANSIT

Les particules constituant l'"aérosol" cheminent de l'appareil générateur, jusqu'à leur point de fixation sur l'épithélium respiratoire. Elles atteignent d'abord la cavité buccale, puis la trachée, les bronches, les bronchioles, les canaux alvéolaires et les alvéoles (1). De très nombreux facteurs sont susceptibles d'influencer ce transit, ce sont :

#### I - 1 - LA TAILLE DES PARTICULES

Le schéma suivant illustre le niveau de pénétration des particules dans les différents étages de l'appareil respiratoire en fonction de leur taille

Diamètre des particules aérosolisées	Niveau de la pénétration maximum
> 30 $\mu\text{m}$	Fosses nasales Pharynx Larynx
20 à 30 $\mu\text{m}$	Trachée
10 à 20 $\mu\text{m}$	Bronches et bronchioles
3 à 5 $\mu\text{m}$	Bronchioles terminales
< 3 $\mu\text{m}$	Canal alvéolaire puis alvéoles pulmonaires

Figure 1

Niveau de pénétration des particules dans l'appareil respiratoire  
D'après J.M. AIACHE (1)

Le sort des particules dépend essentiellement de leur taille, de leur concentration et dans une moindre mesure de leur nature.

Il est important de noter que la masse variant comme le cube du diamètre, la concentration médicamenteuse, pour une même concentration particulaire, peut être très faible lorsque les particules sont très fines. Il ne faut pas perdre de vue cet aspect du problème pour interpréter les résultats des mesures de rétention qui sont souvent exprimés en pourcentage du nombre total de particules toutes tailles confondues (4).

Lorsqu'un "aérosol" est administré par la voie nasale, il faut tenir compte du rôle filtrant du nez. Il résulte de la structure tourmentée des fosses nasales et des sections de passage étroites où l'écoulement turbulent de l'air est favorable au dépôt des particules par impact inertiel.

La section la plus faible se situe au niveau de l'"ostium internum", à environ 2 cm en arrière des narines, endroit où la pilosité disparaît pour faire place à la muqueuse ciliée ; la section totale pour les deux narines est environ le quart de celle de la trachée. Grâce à leurs poils les narines constituent un premier filtre pour les plus grosses particules.

La région des cornets constitue le deuxième étranglement de la filière nasale dont la section plus grande est inégalement répartie et varie périodiquement avec la plus ou moindre turgescence des zones érectiles. En outre, au cours de son passage dans le nez, l'air subit deux changements de direction favorables au phénomène d'impact sur muqueuse.

Le transit sera plus ou moins long selon la taille des particules et peut-être étudié par des mesures de rétention des "aérosols". La plupart des auteurs se sont surtout intéressés au dépôt dans les voies respiratoires profondes en inhalation buccale ou trachéale, on dispose aussi à la fois de résultats théoriques et de mesures de rétention nasale. Les études théoriques sur modèle fictif ou réel sont essentiellement celles de DIRNAGL - 1955 (18), TAULBEE - 1975 (84), TAKAHASHI - 1976 (82), SHAH - 1977 (77), MORROW - 1974 (52), et du "Task Group on Lung Dynamics" - 1966 (83). Les conclusions sont convergentes dans l'ensemble et sensiblement confirmées par les résultats expérimentaux. Les principales mesures ont été effectuées par HOUNAM - 1971 (35), FRY - 1970 (25) qui ont opéré avec du polystyrène marqué au Technétium 99. Elles

correspondent à des rétentions dans le nez de : 10 % des particules de 2 microns, 50 % des particules de 5 microns, 90 % des particules de 10 microns.

Les auteurs soulignent que 75 à 95 % de la rétention nasale se fait dans la zone antérieure des fosses nasales à 2-3 cm en arrière des narines (donc à l'ostium internum où vitesse de l'air et turbulence sont maximales).

WOLFS DORF - 1969, (4) opérant sur des aérosols d'eau à 0,9 % de NaCl marqué au Tc 99 colloïdal, trouve une rétention nasale de 92 % pour les particules de 6 microns et de 83 % pour celles de 2,8 microns.

La discordance entre les résultats de FRY et WOLFS DORF n'est qu'apparente et résulte du mode différent d'expression des résultats : les premiers sont donnés en fraction numérique du total de particules, les seconds en fraction numérique de la quantité inhalée, or cette dernière peut être faite d'un petit nombre de grosses particules.

Une étude réalisée par le Task Group on Lung Dynamics sur la rétention des particules en fonction de leurs dimensions permet de tirer les constatations suivantes.

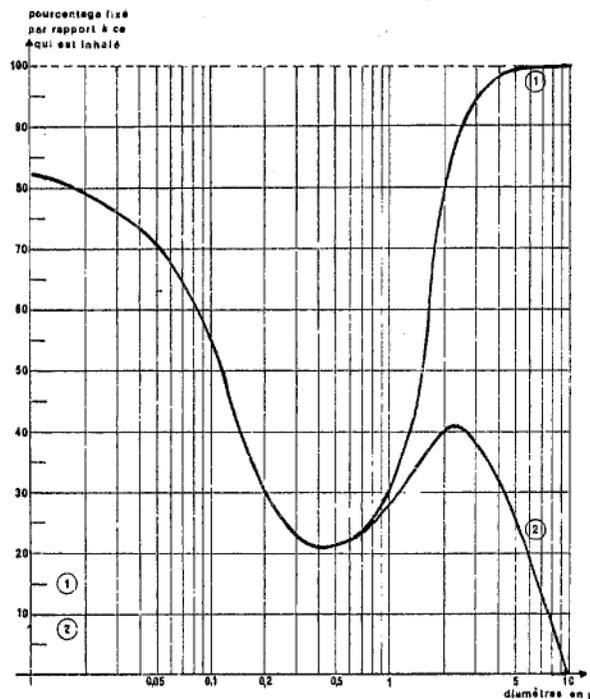


Figure 2

Les courbes de fixation suivant le "Task group on Lung Dynamics" (83)

La figure 2 (courbe 1) représente une courbe de fixation pour des particules sphériques de densité 1 inhalées par un sujet en respiration nasale spontanée à raison de 15 cycles/mn de 750 cc. Elle donne le rendement de fixation des particules en fonction de leur diamètre et ceci pour l'ensemble bronchopulmonaire, plus les voies aériennes supérieures.

La courbe 2 de la figure 2 indique la probabilité de fixation dans le poumon (limité aux grosses bronches) d'une particule inhalée (il faut lire cette courbe comme un pourcentage d'arrêt par rapport à ce qui entre au niveau du nez).

- L'identité des courbes 1 et 2 pour les fines particules montre, qu'à l'inspiration comme à l'expiration, ces dernières ne sont pas arrêtées par le rhino-pharynx.

- A l'inverse, les tailles supérieures à 8 microns n'arrivent que peu au poumon car elles sont captées avant d'y parvenir, c'est un mécanisme naturel de défense de l'organisme.

- La zone 1 à 8 microns est la plage intéressante en aérosolthérapie car elle constitue la fenêtre à travers laquelle on s'efforcera de passer pour atteindre le poumon.

- Les particules inférieures à 0,2 microns constituent à priori une catégorie intéressante puisqu'elles sont fixées avec une grande efficacité mais la petitesse de leur taille fait qu'il est difficile d'en mettre par  $\text{cm}^3$  un nombre tel que le poids résultant soit significatif. La figure 3 résume les données relatives à la rétention des "aérosols"

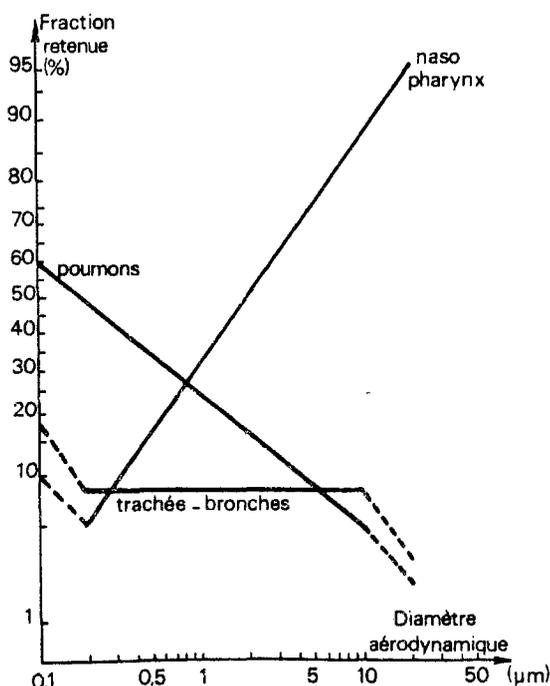


Figure 3

Rétention des particules en fonction de leurs dimensions  
D'après "Task Group on Lung Dynamics" (83)

Tout ce qui précède concerne des particules inertes et non hygroscopiques qui ont la propriété fondamentale de ne pas changer de taille durant leur parcours aérien, c'est le cas de certaines poudres aérosolisées ou de nuages de gouttelettes huileuses.

Pour les particules solubles et hygroscopiques (noyaux de chlorure de sodium par exemple) nous concevons que, placé dans l'humidité relative proche de la saturation qui règne dans les voies respiratoires, l'aérosol puisse se transformer en condensant de l'eau et que sa courbe de fixation sera différente.

C'est ce qu'a étudié J.C. GUICHARD (30). La particule hygroscopique s'hydrate très rapidement pour donner dès le niveau de la trachée une gouttelette d'eau dont le diamètre dépend de celui de la particule initiale et des propriétés physico-chimiques de la partie soluble de la substance constituante. L'arrêt se fait alors comme pour la particule inerte de même taille que la gouttelette.

Cette situation est de plus en plus fréquente en aérosolthérapie lorsqu'on part de solutions aqueuses. En effet, le nuage de gouttelettes obtenu par pulvérisation sèche rapidement en donnant des noyaux secs constitués du résidu solide ou liquide de la solution initiale. La figure 4 donne une courbe moyenne de fixation des particules de NaCl dans l'arbre bronchopulmonaire.

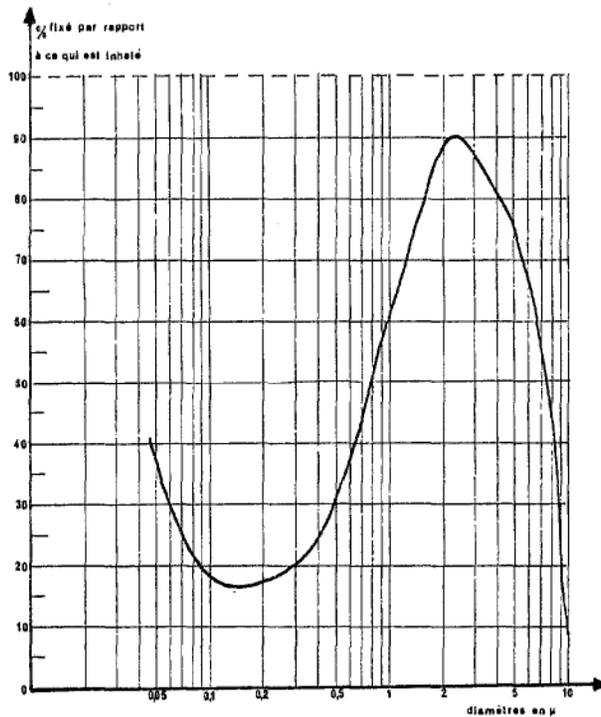


Figure 4

Courbe moyenne de fixation des particules de NaCl dans l'arbre bronchopulmonaire D'après "Task Group on Lung Dynamics" (83)

Nous remarquerons que par rapport aux cas des particules inertes (figure 1) :

- la taille optimale décroît légèrement jusqu'à 2,3 microns,
- le "creux de fixation" passe de 0,45 à 0,2 microns
- les rendements sont croissants pour toutes les tailles supérieures à 0,5 microns. Nous observons 90 % pour 2,3 microns.

Cette propriété d'augmentation des rendements est la plus importante car elle ne peut que favoriser l'emploi des formulations donnant un résidu sec hygroscopique et soluble.

Les particules inférieures à 0,2 microns suivent le mouvement de l'air dans lequel elles sont suspendues. Elles vont 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. Les particules pénètrent jusqu'au point où le volume courant (volume d'air expiré au cours d'une respiration normale) et les volumes cumulés des voies aériennes sont égaux (2).

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. Il a été montré qu'environ 25 % du volume inhalé 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. A la fin d'un 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 importante perte due au dépôt sur la surface du poumon. Ainsi le mode de respiration est important.

#### I - 2 - LE MODE DE RESPIRATION ET LA 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 par minute. Une augmentation de la vitesse de l'air inspiré peut amener dans les alvéoles pulmonaires des particules de taille plus importante qui seraient arrêtées normalement 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.

#### I - 3 - LE FLUX GAZEUX

L'écoulement à travers le tractus respiratoire peut être soit laminaire (c'est-à-dire parallèle au sens de l'écoulement), soit turbulent.

L'écoulement laminaire des particules d'"aérosol" est observé lorsque les conduits ont des dimensions qui demeurent constantes. A une vitesse de flux suffisante, les particules d'aérosol sont contrôlées par cette vitesse et peu de particules se déposent.

Mais lorsque le flux d'air est forcé à travers un tube plus étroit ou autour de courbures et d'obstacles, l'écoulement laminaire devient turbulent, la direction du mouvement moléculaire est en continuel changement. Dans les cylindres isolés, l'écoulement d'un fluide est fonction du nombre de Reynolds défini par la formule :

$$R = \frac{d \ V \ P}{\eta}$$

d = diamètre du tube (en cm)

V = vitesse du fluide (cm<sup>-1</sup>)

P = densité (en g.cm<sup>-3</sup>)

$\eta$  = viscosité (en cm<sup>2</sup> . S<sup>-1</sup>)

Quand le nombre de Reynolds dépasse 2 000, le flux est considéré comme turbulent.

Lors d'une respiration calme, le nombre de Reynolds est inférieur à 2 000 dans la plupart des zones du tractus.

Un flux turbulent est observé dans la cavité nasale, le pharynx, la glotte, la trachée et les bronches. Une turbulence sévère va retarder le flux gazeux à l'intérieur des poumons, ce qui va provoquer un dépôt prématuré des particules.

Cette turbulence, due aux divisions de l'arbre bronchique, à des inégalités des lumières des conduits (mucus, exsudat, tumeur, corps étrangers), à une fermeture partielle de la glotte, peut provoquer une combinaison d'écoulement laminaire et turbulent.

Il est possible de faciliter la pénétration des "aérosols" en réduisant la turbulence, c'est-à-dire en prenant un rythme respiratoire lent.

#### I - 4 - LA TEMPERATURE

C'est un facteur délicat à étudier car la température des poumons est plus élevée que la température des "aérosols". Or, on sait que le mouvement des particules se fait de la partie la plus chaude vers la plus froide. 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 des particules. 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 (52).

#### I - 5 - L'HUMIDITE

L'air dans les profondeurs du poumon contient habituellement 44 g d'eau par m<sup>3</sup>. Les particules d'aérosol hygroscopiques (c'est le cas des particules produites par la majorité des générateurs d'aérosols à l'exception des nébuliseurs à ultra-sons) dont la teneur en eau est généralement inférieure à 30 g par m<sup>3</sup> ont tendance à grossir rapidement et de ce fait, le diamètre des particules augmentant, elles seront arrêtées plus tôt dans le tractus.

#### I - 6 - LA 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.

La pression inspiratoire maximale dans les poumons descend de 60 à 100 mm de mercure en dessous de la pression atmosphérique, ce qui crée une différence responsable de l'arrivée du flux d'air ou de l'aérosol. On recherchera donc en clinique l'utilisation d'appareils qui permettent d'améliorer cette diminution de pression, de façon à augmenter la pénétration des aérosols.

L'inhalation d'un aérosol préparé à partir d'une forme pressurisée ne provoque aucune modification de la pression au niveau des poumons. Dans le 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 est considérablement accélérée par les vibrations ultrasoniques intercalées sur leur trajet.

C'est pourquoi, sur certains appareils cliniques on intercale un générateur sonore, ce qui facilite la diffusion surtout au niveau des sinus (aérosols mano-soniques).

## II - LA CAPTATION (OU DEPOT)

Une fois atteint l'étage bronchioalvéolaire, une partie seulement des particules constituant l'"aérosol" est fixée sur l'épithélium, le reste étant rejeté.

Une fois les particules fixées, l'agent pharmacodynamique qu'elles contenaient en solution peut exercer son effet. Les modalités de cette captation sont nombreuses.

### II - 1 - MODALITES CONDITIONNANT LE DEPOT DES PARTICULES

#### II - 1 - 1 - Impaction par inertie

Elle est réservée aux particules en mouvement d'un diamètre de 0,5 à 50 microns qui sont sensibles aux changements de direction et de vitesse. Les dichotomies successives des voies respiratoires provoquent des changements brusques dans la direction du flux inhalé.

En raison de leur inertie, les particules ont tendance à poursuivre leur voie dans la direction d'origine et vont alors heurter la paroi des conduits. L'impaction se produit donc essentiellement au niveau du nez, du pharynx et du segment trachéobronchique où les ramifications sont les plus nombreuses.

L'impaction épargne l'alvéole où la vitesse du courant gazeux s'annule.

## II - 1 - 2 - Sédimentation par gravité

Le dépôt lié à une sédimentation par gravité s'effectue surtout dans les dernières divisions bronchiques (où la vitesse du courant gazeux est de l'ordre de quelques millimètres à un ou deux centimètres par seconde).

Elle est très importante quand le débit s'annule entre l'inspiration et l'expiration (84).

Elle peut être impliquée aussi bien au niveau des voies supérieures qu'au niveau des alvéoles, pour des particules d'un diamètre compris entre 0,1 et 50 microns.

Ce dépôt sous l'action de la pesanteur est fonction de la vitesse des particules, de la durée de traversée des conduits et de l'inclinaison angulaire de ces conduits.

## II - 1 - 3 - Diffusion

Les aérosols, nous l'avons vu, peuvent être affectés par les mouvements browniens provoqués par la collision des molécules de gaz avec les particules en suspension dans l'air. Ce mouvement force les particules à traverser le fluide gazeux, ce qui augmente leur dépôt. Ce phénomène se déroule principalement dans les bronchioles terminales et les alvéoles. La vitesse de dépôt par cette diffusion est proportionnelle au nombre de particules en suspension dans l'air, à leur charge électrique, au gradient thermique, au temps de repos entre les mouvements respiratoires.

## II - 2 - FACTEURS MODIFIANT LES CONDITIONS DE DEPOT

### II - 2 - 1 - Facteurs liés à l'anatomie et à la physiologie du tractus respiratoire

Sur le plan anatomique, ce sont les dimensions des voies respiratoires (diminution progressive du calibre des voies aériennes), la fréquence des divisions, le nombre et la valeur des angles de branchement qui vont influencer le dépôt.

Cette disposition anatomique est importante pour l'étude du dépôt des particules. En effet, la surface de section totale des voies aériennes augmente de façon très sensible de la trachée aux bronchioles terminales, cela peut être représenté par un cône dont le sommet est la trachée (surface  $2 \text{ cm}^2$ ) et la base les bronchioles terminales (surface  $100 \text{ à } 120 \text{ cm}^2$ )(figure 5).

Cette géométrie explique que les résistances au flux aérien et la vitesse de ce flux diminuent au fur et à mesure que l'on s'approche de la zone de diffusion.

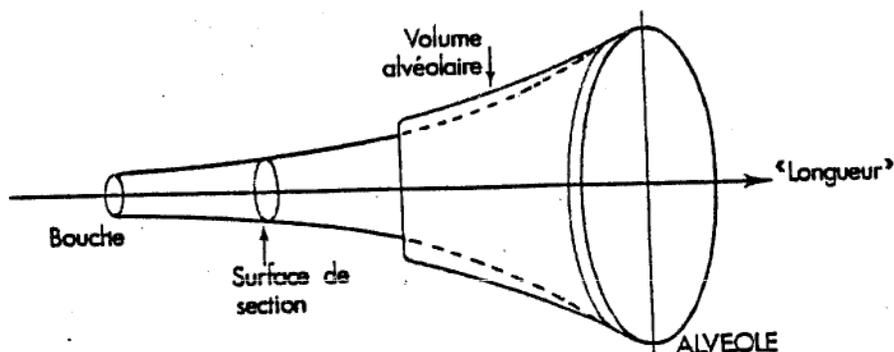


Figure 5  
Modèle des voies aériennes  
D'après D.B. TAULBEE (84)

Tandis que la vitesse du flux aérien dans les grosses voies de conduction entraîne le dépôt des particules par impaction, la vitesse très réduite ou nulle du flux dans les petites voies n'autorise le dépôt que par gravité ou diffusion.

Sur le plan physiologique, c'est la modification du rythme respiratoire, de la capacité vitale, du volume courant ou une obstruction bronchique qui représentent les paramètres susceptibles d'influencer le dépôt à différents niveaux du tractus.

En effet, une étude menée à l'université de Miami, concernant le dépôt des aérosols, sur modèle théorique de voies aériennes et avec des sécrétions de mucus excessives montre que :

- la déposition est plus importante quand la viscosité augmente, le nombre de Reynolds augmente, et que la pression augmente.

- l'augmentation de la déposition des particules est hautement dépendante des propriétés rhéologiques du mucus.

## II - 2 - 2 - Facteurs liés aux propriétés physico-chimiques des particules

### II - 2 - 2 - 1 - Taille des particules

Nous retrouvons là encore l'influence de la taille des particules qui est un facteur extrêmement important.

J.M. AIACHE (2) a montré que pour les aérosols monodispersés, les particules de 1 à 5 microns pénètrent et se déposent sur les parois bronchioalvéolaires ; celles qui ont un diamètre inférieur à 1 micron ne se déposent pas et sont rejetées lors de l'expiration.

1. Fosses nasales
2. Pharynx et larynx
3. Bronches et bronchioles
4. Alvéoles
5. Particules non sédimentées

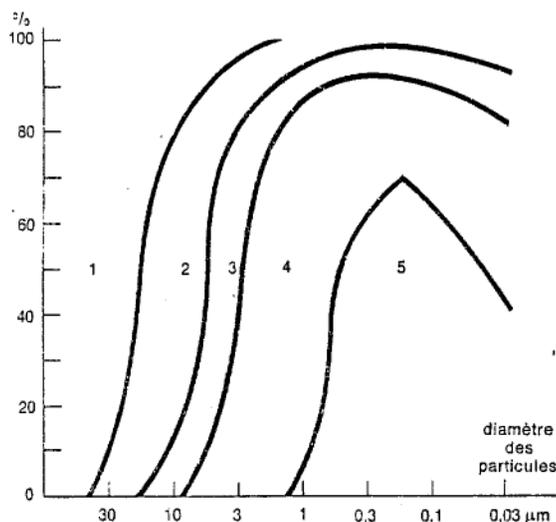


Figure 6

Sédimentation des particules d'aérosol  
dans les voies respiratoires.  
D'après J.M. AIACHE (2)

Les aérosols dits vrais se fixent avec un rendement de 91 % et de façon indépendante de la quantité inhalée et de la fréquence respiratoire.

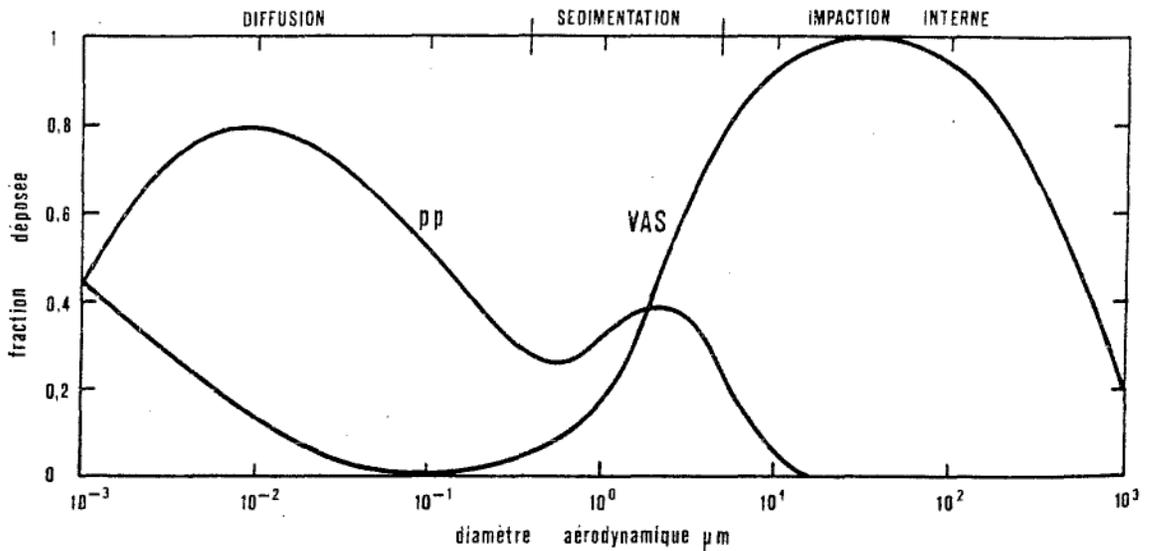
Pour les aérosols polydispersés, l'énergie cinétique et la pesanteur des particules modifient ces processus physiologiques. Mais en diluant le produit en solution aqueuse, on peut diminuer le diamètre des particules du fait de l'évaporation. D'autres facteurs peuvent entrer en jeu dans ce phénomène de la captation des aérosols polydispersés, tel que le temps de contact avec la surface des voies aériennes, qui dépend du type respiratoire ; la meilleure technique étant la pause respiratoire en fin d'inspiration. En effet, le pourcentage de fixation s'élève d'autant plus que la respiration est plus profonde et plus lente (24).

Le dépôt par inertie est maximal pour les particules de taille importante, la probabilité est de 38 % pour les particules de 7 microns, 20 % pour celles de 5 microns, 10 % pour celles de 3 microns et 1 % pour celles de 1 microns (33).

La sédimentation est liée directement au carré du diamètre des particules et à leur densité. L'importance de cette relation a amené les chercheurs à substituer au diamètre réel des particules, le diamètre aérodynamique effectif, calculé d'après le diamètre géométrique d'une particule de densité 1, ayant la même vitesse de chute que la particule considérée.

La diffusion ou mouvement brownien est relativement insignifiante pour les particules de diamètre supérieur à 1 micron mais se révèle très notable pour celles de diamètre inférieur à 0,5 micron et supérieur à 0,001 micron.

L'étude de la probabilité de dépôt selon la taille des particules est résumée dans la figure suivante



pp = poumon profond

VAS = voies aériennes supérieures

Figure 7

Probabilité de dépôt en fonction du diamètre  
aérodynamique des particules  
d'après J. LAFUMA (39)

## II - 2 - 2 - 2 - Charge des particules

Il n'existe pas de champ électrique dans les poumons à l'exception de celui produit par les particules d'aérosol chargées. Les particules chargées à forte mobilité résultent d'une faible charge sur des petites particules (0,1 micron ou en dessous), ou de fortes charges sur des grosses particules (1 micron ou au dessus). Le dépôt dû à la répulsion des charges électriques sur des particules de 0,7 micron est plus fort au niveau des alvéoles que dans les voies supérieures.

## II - 2 - 2 - 3 - Densité des particules

Nous savons que la profondeur de pénétration et le dépôt des particules d'aérosol dans le tractus sont inversement proportionnels au rythme respiratoire, à la taille et à la densité des particules. De même, comme la stabilité d'un "aérosol" est liée à l'effet de la densité sur la vitesse de sédimentation, MORROW (52) a démontré qu'une particule de diamètre 0,5 micron, avec une densité de 10 a une vitesse de sédimentation identique à celle d'une particule de diamètre 2 microns, de densité 1.

Les "aérosols" thérapeutiques connus ont en général une densité de l'ordre de 2 à 3. Les substances de densité comprises entre 1 et 10 possèdent des courbes de dépôt similaires si la taille de leurs particules est exprimée en unité de densité équivalente. On comprend alors l'intérêt de l'utilisation du diamètre aérodynamique.

### III - RETENTION ET CLAIRANCE

Après leur captation, les substances inhalées sous forme d'"aérosol" peuvent être plus ou moins longtemps retenues au niveau de leur point de dépôt (1).

L'activité des particules aérosolisées 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 se déroule dans tout le tractus, à l'exception des canaux, sacs alvéolaires et alvéoles, car dans ceux-ci il y a seulement le film de surfactant dont le but est d'amener les particules vers les zones à mucus, avec lesquelles il est en continuité (52).

Bien qu'il existe d'autres mécanismes d'épuration pulmonaire, l'élimination des particules par l'ascenseur mucociliaire est le plus important. La durée de cette clairance est d'environ 100 heures pour des particules éliminées par le tapis mucociliaire avec 30 à 40 % épurées dans les premières 24 heures. Il faut ajouter le temps de passage du surfactant au tapis mucociliaire qui est très variable.

En pathologie, de nombreuses perturbations du surfactant 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 :

- la maladie des membranes hyalines du nourrisson est due à un défaut de synthèse par immaturité des cellules alvéolaires,

- des altérations sont également décrites dans :

- . les embolies pulmonaires :
- . l'oedème pulmonaire,
- . l'inhalation de liquide gastrique, de gaz toxiques,
- . la grippe,
- . l'occlusion d'une artère pulmonaire, d'une bronche
- . l'inhalation prolongée d'oxygène ou d'hypercentilation à pression élevée qui entraîne une chute de pouvoir tensio-actif pulmonaire
- . l'inhalation de détergents qui remplace la couche alvéolaire par une pellicule à tension superficielle basse et fixe.

Cette action de l'oxygène et des produits détergents sur le surfactant peut expliquer certains effets nocifs des aérosols utilisés de façon prolongée. On aboutit, au lieu d'une fluidification des sécrétions, à des atelectasies et des troubles de ventilation.

Il est donc évident que si les mouvements ciliaires sont altérés par des affections ou par l'apport d'un milieu défavorable (pH différent de 6,2 à 7,2), température différente de 28 à 35°, etc...), l'épuration sera retardée et la pénétration des médicaments (ou de polluants toxiques) sera augmentée (10).

#### IV - LA RESORPTION

Dans la quatrième étape, dite de résorption, une partie de la substance inhalée sous forme d'"aérosol" 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 dans les urines.

Cette résorption peut avoir lieu à différents niveaux et se trouve quelquefois sélective pour certains principes actifs.

#### IV - 1 - ABSORPTION NASALE

La surface absorbante du nez est de 80 cm<sup>2</sup>, ce qui représente une faible partie de la surface totale du tractus.

Les "aérosols" administrés par le nez sont en partie retenus par les poils et le mucus de surface.

La clairance à ce niveau est très rapide et s'effectue par drainage muqueux et déglutition (4).

Sont résorbés au niveau du nez : l'anhydride sulfureux, l'ammoniaque, les composés organiques de la fumée de tabac...

#### IV - 2 - ABSORPTION ORALE

La surface absorbante interne de la bouche et du pharynx est d'environ 75 cm<sup>2</sup>. La fraction des particules déposées dans la bouche peut être soit avalée (ce qui la fait pénétrer dans le tractus gastro-intestinal), soit résorbée au niveau buccal après dissolution dans la salive.

La muqueuse buccale étant de caractère lipoïdique, la testostérone, les alcaloïdes... sont bien absorbés tandis que barbituriques, insuline, héparine sont très peu résorbés.

#### IV - 3 - ABSORPTION TRACHEALE

L'eau et les solutions salines ne sont pas absorbées au niveau trachéal. Il n'en est pas de même pour certaines substances liposolubles telles que barbital, strychnine...

#### IV - 4 - ABSORPTION BRONCHIQUE

Les études nombreuses se rapportant à cette absorption n'ont pas 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...)

#### IV - 5 - ABSORPTION ALVEOLAIRE

Bien que les "aérosols" soient administrés de préférence pour des traitements locaux, il faut cependant tenir compte de l'importance de ce site d'absorption.

En effet, il est possible soit d'observer des effets indésirables systémiques, soit éventuellement d'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 capillaire dense mais les modalités de passage ne sont pas exactement déterminées (10). Cependant, nous savons bien maintenant que :

- les anesthésiques et gaz respiratoires traversent très rapidement la barrière alvéolaire,
- l'eau passe rapidement et en grande quantité tandis que le soluté physiologique de chlorure de sodium est absorbé lentement,
- les antibiotiques aérosolisés peuvent être utilisés pour leur effet systémique ou local,
- le passage des principes actifs contenus dans les particules d'aérosols s'effectue de manière différente suivant leur nature chimique,

\* Composés dissous : le comportement peut être, soit celui d'un ion ou d'une molécule et le passage s'effectue par les voies d'échanges hydriques ou grâce à des mécanismes de transport actif ou facilité, soit le composé inhalé peut se lier au surfactant alvéolaire par des réactions de complexation (39). Le transport s'effectue par la voie lymphatique, septale ou sanguine au niveau de l'alvéole suivant le mécanisme de la micropinocytose réalisée par les pneumocytes I (10).

\* Particules lentement solubles : leur comportement est voisin de celui des composés dissous, mais les vitesses de passage d'ions ou de molécules sont lentes et certaines particules peuvent être phagocytées puis transférées au-delà de l'épithélium.

\* Particules insolubles : nous ne connaissons pas bien les modalités de leur passage septal. La traversée du revêtement épithélial s'effectue de deux façons : pénétration des particules "nues" fréquente pour les particules toxiques et passage des particules par l'intermédiaire des cellules qui les ont phagocytées (macrophages).

Les facteurs qui influencent le passage interstitiel semblent nombreux et assez mal connus. Le plus important est la cytotoxicité due à la nature de la particule (nature chimique, radio-activité, configuration particulière, etc...) ou à la quantité totale de particules déposées (saturation des mécanismes d'épuration).

Il existe aussi des facteurs liés à l'état du poumon : infections, exsudats, cicatrices alvéolaires, etc... qui, soit accélèrent, soit ralentissent le passage interstitiel.

#### IV - 6 - ABSORPTION GASTRO-INTESTINALE

Les particules arrêtées au niveau du nez ou de la bouche peuvent pénétrer dans le tractus gastro-intestinal après déglutition mais il peut y avoir aussi déglutition secondaire due à une épuration pulmonaire.

Au total, quel que soit le niveau d'absorption, c'est, surtout et encore, le diamètre des particules aérosolisées qui conditionne l'importance de leur résorption. Pour une même activité thérapeutique, les doses en principe actif d'un "aérosol" sont infiniment moindres que celles des autres formes et cette différence est d'autant plus nette qu'il s'agit d'un aérosol monodispersé. Il semble en effet, et DAUTREBANDE l'a démontré par une expérience simple, que du fait de l'extrême finesse de ses particules, il véhicule 30 à 40 fois moins de substance médicamenteuse qu'un aérosol polydispersé et qu'une aussi faible quantité ne peut entraîner d'effets généraux. Par contre l'action thérapeutique de surface est considérable puisqu'un aérosol préparé à partir d'appareils cliniques vaporise cinq fois moins de solution sous un volume dix fois plus grand.

L'aérosol polydispersé a non seulement une action locale mais aussi une action générale sur l'organisme et l'intensité de cette manifestation est proportionnelle au volume inspiré donc à la quantité de substance résorbée par l'ensemble des muqueuses du tractus respiratoire.

CHAPITRE 3

PRODUCTION DES AEROSOLS MEDICAMENTEUX

## CHAPITRE 3

Les générateurs d'aérosols médicamenteux doivent être homologués par le Ministère de la Santé avant de pouvoir être achetés par les collectivités publiques.

Les procédures mises en oeuvre pour établir le dossier technique d'homologation sont décrites dans deux textes parus au "Journal officiel" des 27 mars 1957 et 30 décembre 1971. Initialement ces textes visaient les pulvérisateurs pneumatiques ; leur usage a été étendu aux nébuliseurs à ultrasons ; les formes pressurisées qui sont des "outsiders" récents se situent à une frontière technique entre la commission interministérielle d'homologation du matériel, la pharmacopée et la commission de l'A.M.M.\*

### I - APPAREILLAGES = DESCRIPTIONS, CONDITIONS D'EMPLOI

#### I - 1 - ADMINISTRATION AU MOYEN D'APPAREILS CLINIQUES

##### I - 1 - 1 - Les aérosols pneumatiques

Ils sont la base de l'aérosolthérapie et sont de loin les plus répandus. Ils comprennent en général une source de gaz comprimé, un générateur d'aérosol avec son pulvérisateur et un dispositif de captation ou de triage qui homogénéise l'aérosol formé par le gicleur et le réduit à la taille voulue, un système de réchauffage et une série d'embouts. La solution médicamenteuse est pulvérisée par un gaz sous pression.

Le principe de fonctionnement est le suivant : on pulvérise une solution de 1 à 2 ml de telle façon que la dispersion de 1 ml se fasse en 3 à 5 minutes en formant un microbrouillard d'un volume de 30 à 50 litres avec des particules dont le diamètre varie entre 0,5 et 5 microns. Le principal problème que rencontre cette technologie est la difficulté qu'il y a à construire deux appareils identiques du point de vue de leurs performances granulométriques.

---

\* A.M.M. : Autorisation de Mise sur le Marché

I - 1 - 1 - 1 - Source de gaz comprimé

La production d'un aérosol à partir d'un liquide est essentiellement une opération de division qui réclame de l'énergie en quantité d'autant plus grande que les particules finales sont plus petites. Dans le cas des pulvérisateurs pneumatiques cette énergie est fournie par de l'air comprimé.

Les sources sont de trois types :

- les bouteilles de gaz comprimé : elles ont un inconvénient, il faut les recharger fréquemment. Les gaz utilisés sont l'air et l'oxygène.

- les compresseurs : sont plus souvent utilisés. Ce sont en général des compresseurs à membranes qui permettent d'obtenir un débit gazeux de l'ordre de 20 litres par minute sous une pression de  $6 \text{ à } 8 \cdot 10^4$  Pascal.

Ils sont équipés d'une soufflerie électromagnétique, sans graisse, et produisent donc un air propre.

Ils ne sont pas encombrants, par exemple les compresseurs électriques type "ATOMISOR" (annexe 1) sont contenus dans des mallettes de dimensions 22 X 15 X 20 cm environ, ils sont par ailleurs robustes, élégants, demandent un entretien minimum, aucun graissage (on supprime ainsi les risques d'affections cancérigènes dues aux suspensions huileuses dans l'air comprimé). Le circuit électrique très largement calculé admet des surtensions de l'ordre de 30 %. La consommation électrique est de 60 watts, soit celle d'une ampoule électrique.

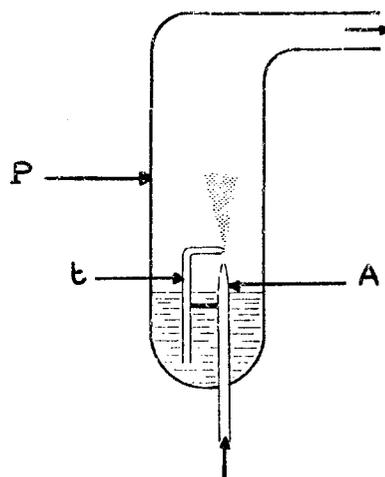
- les générateurs à turbine : qui demandent pour produire de fortes pressions, une construction parfaite, entraîne des prix de revient élevés. A l'hôpital, on utilise l'arrivée murale d'oxygène ou d'air.

I - 1 - 1 - 2 - Dispositif de pulvérisation

Le principe est le suivant :

Deux buses fines coaxiales ou séparées mais dirigées l'une vers l'autre, sont alimentées par de l'air comprimé et par le liquide à disperser. Ce dernier monte dans le tube d'alimentation sous l'effet de trompe aspirante créée par la buse qui souffle l'air. Le liquide est entraîné sous la forme d'un filament de plus en plus fin qui est le siège d'ondes vibratoires stationnaires qui finissent par le faire éclater. Il en résulte un nuage où se mêlent de fines gouttelettes et des particules plus grosses atteignant 150 microns. Le diamètre médian en poids est d'autant plus petit que le rapport  $\frac{\text{masse d'air}}{\text{masse de liquide}}$  éjecté par unité de temps est élevé, et que la vitesse de soufflage est grande. Pour avoir un aérosol primaire le plus fin possible, il faut travailler avec un faible débit de liquide et souffler beaucoup d'air sous une forte pression. En fait, en pratique la voie utilisée n'est pas celle-ci car les appareils seraient trop délicats et trop coûteux. On travaille à faible pression et on tâche de capter les grosses particules pour ne laisser partir que celles inférieures à 5 microns.

Au fond du pulvérisateur P (figure 1) se trouve la dose de liquide à disperser. Ce liquide monte dans le tube capillaire t dont l'extrémité supérieure débouche en face de l'arrivée d'air comprimé A : le courant gazeux crée une dépression à l'extrémité du tube capillaire et entraîne le liquide en le pulvérisant finement.



P : pulvérisateur  
t : buse capillaire  
A : air comprimé

Figure 1

Dispositif de pulvérisation  
D'après J.M. AIACHE (1)

En pratique, quelques principes de base doivent être respectés :

- la pression de l'air doit être au minimum de 4 à  $5 \cdot 10^4$  Pascal,
- les tubes doivent avoir un diamètre de l'ordre du millimètre, la régularité de la géométrie des orifices de sortie est un facteur important,
- les particules obtenues sont d'autant plus fines que la viscosité du liquide est plus importante et sa tension superficielle plus faible,
- le pulvérisateur ou gicleur peut être en verre (type "CURADIA") aisément nettoyable et stérilisable mais fragile. C'est par contre une garantie de stabilité pour les produits à aérosoliser. Le pulvérisateur peut être également en matière plastique, il est plus léger mais ses éléments en matière plastique ne peuvent bouillir.

Le pulvérisateur type "ATOMISOR N.L. 7" (annexe 1) possède des pièces moulées en rilsan robustes et stérilisables dans de l'eau en ébullition.

Il existe aussi des matériaux à usage unique, type "INSPIRON" évitant ainsi les risques de contamination d'un malade à l'autre

- les positions respectives du tube d'arrivée d'air et du tube d'arrivée de liquide ont relativement peu d'importance. Ces deux tubes peuvent être concentriques ou inclinés l'un par rapport à l'autre.

#### I - 1 - 1 - 3 - Dispositif de captation ou de triage

A ce stade de production, la proportion de particules très fines est relativement faible, la majorité des gouttelettes ayant une dimension voisine de 10 microns.

Un sélecteur doit alors retenir les gouttelettes les plus volumineuses de façon à homogénéiser l'aérosol.

Il s'agit de systèmes de filtration (figure 2) comprenant en principe une chambre de détente et un dispositif d'arrêt qui peut être constitué :

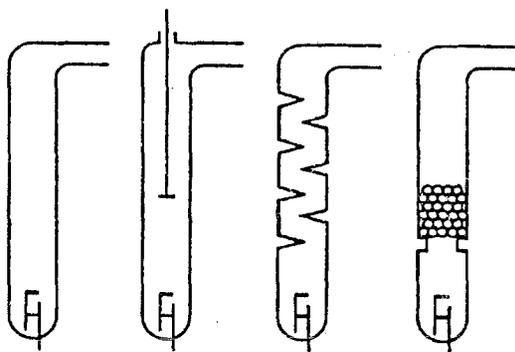


Figure 2

Dispositifs de triage des grosses particules  
D'après J.M. AIACHE (1)

- par un système alliant sédimentation et reflux sur les parois (A)
- par un déflecteur (B) sur lequel vient se briser le jet de pulvérisation et qui est d'autant plus efficace qu'il est près de la buse de pulvérisation,
- par la traversée d'une colonne de VIGREUX (C),
- par le passage à travers des billes de verre.

#### I - 1 - 1 - 4 - Réchauffeur

Les générateurs d'aérosols comportent souvent aussi un réchauffeur. En effet, la détente de l'air comprimé produit un refroidissement qui n'est pas sans inconvénient pour les poumons des malades traités.

La température de l'aérosol à la sortie du générateur est donc plus basse que la température de l'air ambiant (selon les pressions de, 3 à 15° C). Trois solutions peuvent être proposées :

- réchauffer l'air comprimé avant son arrivée dans le générateur. Mais cette solution n'est pas satisfaisante car elle nécessiterait une température de départ trop élevée.

- réchauffer à l'intérieur du générateur, mais alors la solution pulvérisée tend à s'évaporer et ceci peut entraîner un accroissement important de la concentration en médicament et par conséquent des effets toxiques.

Cette solution est valable essentiellement pour l'humidification (nébuliseur - humidificateur - "PIERRE" chauffant) (annexe 3)

- le réchauffement en aval du générateur est le plus acceptable, l'aérosol passant dans une enceinte chauffée à l'aide d'une résistance électrique.

Si le réchauffement est insuffisant, il faut alors :

- . soit diminuer la pression et le débit du nez,
- . soit additionner de l'air ambiant,
- . soit changer de méthode de dispersion.

Certaines théories s'opposent au réchauffeur. Ainsi pour BIRD (7), le réchauffeur d'un nébuliseur fait dilater le gaz et diminuer la densité. La plupart des particules entraînées se condenseront dans les voies aériennes supérieures aux dépens de la périphérie. Les nébuliseurs chauffants sont souvent de grande dimension et ne peuvent guère être placés à moins d'un mètre des voies respiratoires. La condensation se fera donc essentiellement par refroidissement dans les tubulures et les voies respiratoires supérieures. De plus, l'évaporation d'eau à partir des particules est une réaction endothermique bénéfique dans le traitement des états fébriles, particulièrement en pédiatrie. Au contraire, dans ces mêmes cas, la nébulisation chauffante apporte non seulement des calories supplémentaires, mais encore peut provoquer ou accentuer des oedèmes de la glotte et des oedèmes muqueux et sous-muqueux par vasodilatation d'origine thermique.

#### I - 1 - 1 - 5 - Masques et embouts

Suivant l'usage, les appareils producteurs d'aérosols sont munis de masques ou embouts (buccal ou nasal) en verre mais le plus souvent maintenant en matière plastique.

Le masque a l'inconvénient d'une déperdition importante car il englobe à la fois nez et bouche.

Pour conclure, il faut citer deux types d'appareils dont le principe de base est aussi la pulvérisation pneumatique :

- l'appareil "BIRD" utilisé à l'hôpital ou le "PORTABIRD II" utilisé à domicile, en voyage ou au cabinet du kinésithérapeute pour le traitement des insuffisants respiratoires chroniques, sa caractéristique est la ventilation en pression positive intermittente dont nous avons déjà parlé,

- l'aérosol "manosonique" (5) réalise une association de surpressions, d'un générateur à ultra-sons, et de vibrations sonores permettant l'augmentation et l'accélération de la pénétration des particules d'aérosol à travers un orifice. Il est surtout utilisé en pratique thermale O.R.L. (47) où il permet la diffusion dans les cavités profondes. Les indications les plus intéressantes semblent être les sinusites avec céphalées, allergiques ou non, et au niveau de l'oreille des hypoacusies, soit par otites séreuses, soit par otites à répétition, ainsi que les catarrhes tubaires.

#### I - 1 - 2 - Les aérosols par ultra-sons

Les nébuliseurs à ultra-sons sont d'abord apparus comme étage d'humidification dans les respirateurs. Ils pénètrent actuellement le domaine de l'aérosolthérapie où ils présentent certains avantages techniques, en contrepartie, de prix d'achat nettement plus élevés que les précédents.

Le principe de fonctionnement est le suivant :

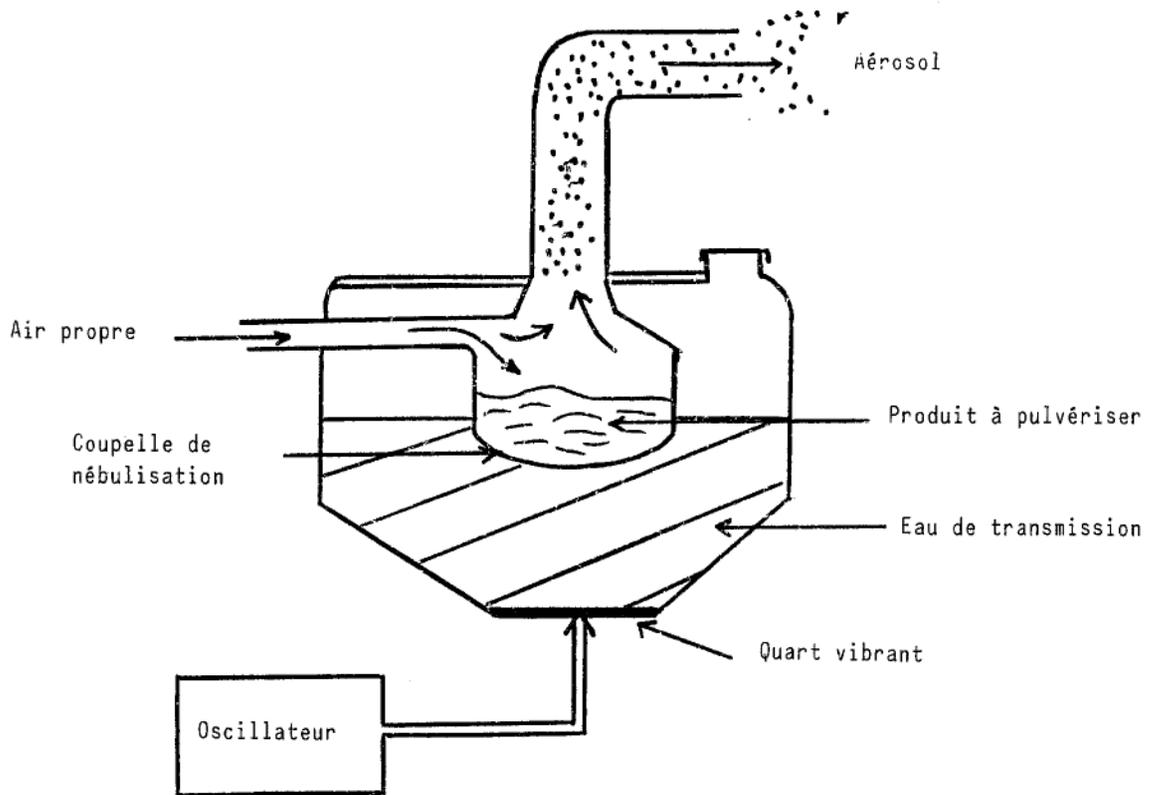


Figure 3

La nébulisation par ultra-sons  
D'après J.C. GUICHARD) (31)

Les nébuliseurs à ultra-sons (figure 3) sont généralement constitués d'un récipient de quelques centaines de  $\text{cm}^3$  au fond duquel est soudé un quartz vibrant à des fréquences ultrasonores souvent supérieures au megahertz (1,63 Mhz pour le type de "De VILBISS" - modèle 99 - annexe 2). Ce récipient est rempli d'eau propre qui assure la transmission de la vibration vers une coupelle contenant quelques dizaines de  $\text{cm}^3$  du médicament à pulvériser. Cette coupelle est partiellement immergée.

L'arrivée du faisceau ultrasonore sur le dioptre que constitue la surface libre du médicament provoque un gonflement de la-dite surface, faisant apparaître ce qu'on appelle parfois une fontaine ultrasonore. La surface et le pourtour de ce gonflement émettent un aérosol qu'on entraîne jusqu'au malade par un courant d'air provenant d'un ventilateur. Ce gaz moteur peut se substituer au flux émis par une bouteille d'oxygène ou une centrale de gaz. La plupart du temps, il existe un bouton de réglage de la puissance ultrasonore envoyée dans le liquide et, pour les appareils actuels homologués, les variations de puissance ne modifient pas de façon mesurable la distribution granulométrique de l'aérosol, mais agissent efficacement sur sa concentration. Cette possibilité combinée avec le fait que le débit d'air n'influe pas sur la pulvérisation elle-même, donne à ce type d'appareil une souplesse d'emploi intéressante.

Le nébuliseur ultrasonique produit des aérosols homogènes et de haute densité (31). La taille moyenne des particules ainsi produites est répartie d'une façon assez étroite autour d'une valeur moyenne. Cette dispersion étroite du diamètre des particules contribue à une meilleure stabilité de l'aérosol (16).

## I - 2 - ADMINISTRATION AU MOYEN D'APPAREILS AMBULATOIRES

Ces aérosols diffèrent de ceux obtenus par les appareils cliniques, tant par la méthode d'administration que par leur formule médicamenteuse.

### I - 2 - 1 - Les préparations pharmaceutiques pressurisées

Ce sont tous les médicaments délivrés dans ce qu'on appelle couramment des "bombes aérosols", c'est-à-dire des récipients étanches munis d'un système de pulvérisation.

Dans les modèles perfectionnés, la buse de pulvérisation est incluse dans une valve doseuse qui ne laisse passer après chaque sollicitation qu'une quantité bien définie, quelle que soit l'intensité ou la durée de la pression pratiquée. On peut alors définir de façon précise la dose à administrer par le nombre de fois qu'il faudra actionner la valve doseuse. Les valves sont munies d'embouts permettant le piégage des

grosses particules et le réchauffement du brouillard.

Les pulvérisateurs sont de deux types : à gaz comprimé et à gaz liquéfié (42).

I - 2 - 1 - 1 - Pulvérisateurs à gaz comprimé

Les éléments essentiels sont : (figure 4)

- un récipient étanche contenant une phase liquide à disperser qui est soit un principe actif liquide, en solution ou en suspension et une phase gazeuse.

- une valve assurant le bouchage et comprenant le dispositif de pulvérisation.

La dispersion du liquide en fines gouttelettes dans l'air atmosphérique est uniquement assurée, dans le cas du gaz comprimé par son passage sous pression à travers l'orifice supérieur du gicleur. La pression est due au gaz comprimé, elle s'exerce à la surface du liquide et se transmet au sein du liquide jusqu'à l'orifice du gicleur.

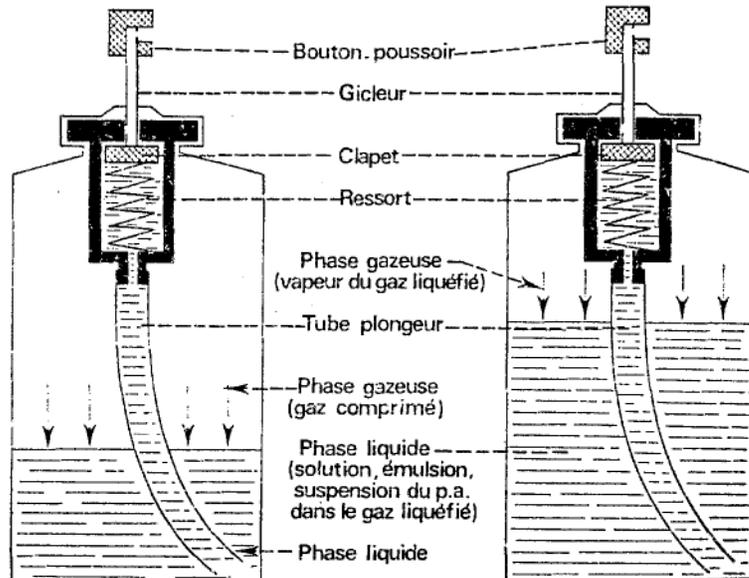


Figure 4

Pulvérisateur à gaz comprimé et à gaz liquéfié  
D'après LE HIR (42)

### I - 2 - 1 - 2 - Pulvérisateurs à gaz liquéfié

On retrouve les mêmes éléments que dans le cas précédent mais deux différences sur le plan du fonctionnement sont à souligner :

- la phase liquide est constituée par un mélange de principe actif et de gaz liquéfié. Le principe actif peut être en solution, en suspension ou en émulsion dans le gaz liquéfié. La phase gazeuse est formée par la vapeur du gaz liquéfié.

- la dispersion ici n'est pas uniquement mécanique, la pression gazeuse n'est pas seule à intervenir. En effet, ce qui sort par le gicleur, est un mélange de principe actif et de gaz liquéfié. Ce dernier se trouve brutalement à la pression atmosphérique et passe instantanément de l'état liquide à l'état de vapeur en dispersant le principe actif auquel il se trouvait mêlé.

### I - 2 - 1 - 3 - Les gaz propulseurs

**Les gaz comprimés** : les plus utilisés sont l'azote, le protoxyde d'azote et le gaz carbonique. L'azote a l'avantage d'être parfaitement inerte chimiquement et physiologiquement. La solubilité du protoxyde d'azote et du gaz carbonique varie en fonction de la nature des liquides conditionnés.

**Les gaz liquéfiés** : ce sont des hydrocarbures chlorofluorés (tetrafluorodichloroéthane, dichlorodifluorométhane, etc...). Ils ont l'avantage d'être de bons solvants et d'être ininflammables. Les hydrocarbures fluorés et des hydrocarbures saturés légers comme le butane et le propane peuvent être utilisés. Ces derniers sont inertes chimiquement mais peuvent être explosifs avec l'air en certaines proportions.

I - 2 - 1 - 4 - Intérêt comparé des deux types de pulvérisateurs

**Les pulvérisateurs à gaz comprimé :**

- la pression varie très peu en fonction de la température, donc les risques d'explosion sont faibles,

Par contre :

- la dispersion uniquement mécanique est moins efficace,  
- l'obtention d'une pression importante nécessite la présence d'un volume de gaz important car la position à l'intérieur du récipient diminue au cours de l'utilisation,

- si par erreur, l'utilisateur appuie sur le bouton-poussoir alors que le pulvérisateur se trouve la tête en bas, tout le gaz sort en quelques secondes.

**Les pulvérisateurs à gaz liquéfié :**

- le mécanisme de dispersion est plus efficace :  
- le volume occupé par la phase gazeuse est plus faible,  
- la pression est constante pendant toute la durée d'utilisation,

Par contre :

- la pression à l'intérieur du récipient varie notablement avec la température.

I - 2 - 2 - Aérosol insoluble = le Spinhaler

Nous venons de parler d'un premier type d'aérosol insoluble qui peut être dispersé à l'aide d'un pulvérisateur à gaz propulseur. Il en existe un second dont le dispositif ingénieux permet au malade d'aspirer un brouillard pulvérulent solide à partir d'une poudre contenue dans une gélule.

L'appareil (figure 5) se compose :

- d'un tube doté d'un manchon qui coulisse de haut en bas,
- dans ce cylindre se trouve une hélice dotée d'une cuvette destinée à recevoir la gélule contenant la poudre,
- enfin un embout buccal.

- 1 - Embout buccal
- 2 - 3 - Support et logement de la gélule
- 4 - Aiguille perforatrice
- 5 - Support et pivot de l'aiguille
- 6 - Capsule terminale

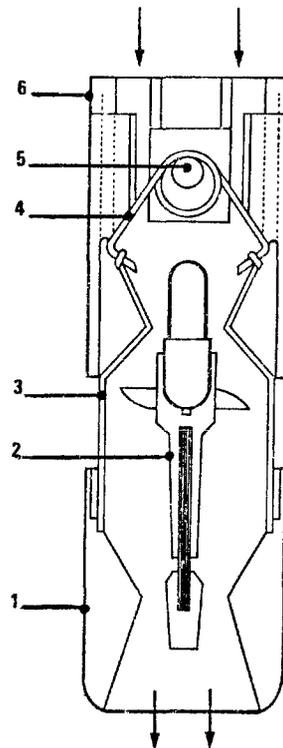


Figure 5  
Le spinhaler  
D'après FREOUR (24)

Pour l'utilisation, on procède de la façon suivante : après avoir démonté l'appareil, et introduit la gélule dans la cuvette de l'hélice, on remonte l'appareil on perce la gélule avec le mandrin de l'embout et après avoir expiré totalement, il suffit de placer l'embout entre les lèvres et d'inspirer profondément à travers le dispositif. L'hélice est mise en mouvement par l'aspiration et disperse la poudre. Il faut répéter plusieurs fois l'opération, car près de 50 % de la poudre se dépose dans la bouche et la gorge (53).

### I - 3 - AVANTAGES - INCONVENIENTS

A l'aide de tableaux récapitulatifs et de quelques exemples, nous exposerons les avantages et inconvénients techniques des trois types d'aérosols médicamenteux.

TABLEAU I : AVANTAGES		
	TYPE ATOMISOR <sup>R</sup>	TYPE PIERRE <sup>R</sup>
<b>AEROSOLS PNEUMATIQUES<sup>R</sup></b> <b>Type ATOMISOR<sup>R</sup> - PIERRE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Robuste</li> <li>- Entretien facile à l'eau</li> <li>- Nébuliseurs NL5, NL7 stérilisables, avec masque articulé</li> <li>- Multiposition avec élastique de maintien facial</li> <li>- Alimentation air comprimé centrale ou compresseur</li> <li>- Portatif (mallette), peu encombrant</li> <li>- Utilisable avec tous types de principes actifs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nébuliseur et humidificateur</li> <li>- Peut fonctionner plusieurs heures ou par intermittence</li> <li>- Robuste</li> <li>- Entretien facile (eau + détergent)</li> <li>- Avec ou sans réchauffeur</li> <li>- Alimentation d'oxygène ou air comprimé</li> <li>- Utilisable avec tous types de principes actifs</li> </ul>
<b>AEROSOLS PAR ULTRA-SONS</b> <b>Type DeVILBISS MEDICAL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Humidification ou aérosolthérapie</li> <li>- Permet (comme le Pierre<sup>R</sup>), la nébulisation de volumes importants (jusqu'à 3 000 cc)</li> <li>- Possibilité de réchauffer la nébulisation</li> <li>- Parfaitement SILENCIEUX</li> <li>- Chambre de nébulisation et tuyaux autoclavables (120° C)</li> <li>- Utilisable avec tous types de principes actifs</li> </ul>	
<b>AEROSOLS PRESSURISES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Très peu encombrant</li> <li>- Permet une utilisation immédiate en traitement ambulatoire</li> <li>- Récipients en aluminium : bonne résistance à la pression, légers, prix peu élevé</li> <li>- En récipient sous pression, le médicament est en vase clos, il est mieux protégé des agents extérieurs</li> <li>- Diversité des principes actifs pulvérisés</li> </ul>	

TABLEAU II : INCONVENIENTS		
	TYPE ATOMISOR <sup>R</sup>	TYPE PIERRE <sup>R</sup>
AEROSOLS PNEUMATIQUES <sup>R</sup> Type ATOMISOR <sup>R</sup> PIERRE <sup>R</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Compresseur électrique bruyant</li> <li>- Usage aérosolthérapie seule, nébulisation de petits volumes (20 cc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Compresseur bruyant</li> <li>- Encombrant (sur pied roulant) environ 1 mètre</li> </ul>
AEROSOLS PAR ULTRA-SONS. type DeVILBISS MEDICAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plus ou moins encombrant</li> <li>- Plus cher (sera préféré en cas de traitement plus long)</li> <li>- Plus fragile</li> <li>- Entretien et précautions d'emploi :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>. chambre de nébulisation : lavage à l'eau vinaigrée, jamais d'eau savonneuse - une fois par semaine</li> <li>. changement du filtre du ventilateur 1 fois par mois</li> </ul> </li> <li>- Eviter toutes traces de gras sur le quartz (appareil Pulmosonic<sup>R</sup>) car les chambres de nébulisation et de médication sont confondues</li> </ul>	
AEROSOLS PRESSURISES	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incompatibilité des hydrocarbures chlorofluorés avec :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>. certaines matières plastiques</li> <li>. le zinc et alliages riches en magnésium</li> </ul> </li> <li>- Ils ne sont pas physiologiquement inertes ; peuvent être irritants pour le parenchyme pulmonaire (A. QUEVAUVILLER) (72)</li> <li>- Récipients métalliques (aluminium) sensibles à la corrosion</li> <li>- Technique d'utilisation plus ou moins difficile</li> </ul>	

## II - PERFORMANCES DES AEROSOLS MEDICAMENTEUX

### I - 1 - LA REGLEMENTATION FRANCAISE EN MATIERE DE GENERATEURS D'AEROSOLS

Elle est contenue dans deux textes du "Journal Officiel" qui sont :

"Spécifications pour les appareils générateurs d'aérosols médicamenteux" "J.O." du 27 mars 1957.

"Avis aux constructeurs et importateurs d'appareils générateurs d'aérosols médicamenteux" "J.O." du 30 décembre 1971.

Les textes en vigueur sont relativement anciens en regard de l'évolution technique et scientifique rapide que connaît cette branche actuellement. Mais au cours du temps, la commission interministérielle a, interprété ou complété les dispositions initiales. Tout en le faisant, elle est restée fidèle à l'esprit initial de la réglementation qui se résume en deux points importants :

- l'appareillage ne doit pas être dangereux, ni pour le patient, ni pour le médecin;
- l'appareillage doit être utile sur le plan thérapeutique.

Ce second point semble le plus intéressant, en effet, pour établir son jugement, la commission possède les résultats de mesure d'un certain nombre de paramètres précisés par la réglementation. Pour certains d'entre eux, les valeurs obtenues peuvent être bonnes ou médiocres sans que cela entraîne la condamnation de l'appareil (sauf si elles sont trop nombreuses à être mauvaises).

On peut citer, parmi eux, la facilité de stérilisation, la robustesse, le débit en produit actif, le volume mort du réservoir de liquide, le niveau sonore, etc...

Mais pour au moins deux autres paramètres, le non-franchissement d'un seuil inférieur peut entraîner un refus pour cause d'inefficacité. Il s'agit d'abord d'une caractéristique de construction : le débit gazeux que les textes fixent à 950 litres par heure plus ou moins 10 % (c'est-à-dire adapté à la ventilation pulmonaire d'un individu). Le deuxième critère ou caractéristique de fonctionnement (qui sera étudiée en détail plus loin car elle est essentielle) est la distribution

granulométrie cumulée ascendante en poids.

L'idée générale est que l'aérosol délivré doit pouvoir atteindre l'intérieur des poumons puisque le médicament est destiné à agir à ce niveau.

Pour un liquide peu ou pas volatil, il est clair que les gouttelettes doivent avoir moins de 10 microns, mais pour une solution les choses sont plus compliquées par suite des phénomènes d'évaporation suivie de condensation dans les voies respiratoires.

Un juste milieu est choisi en tenant compte, entre autres, des critères suivants :

- appareil efficace quel que soit le médicament,
- exigences sur la distribution granulométrique qui puissent être facilement satisfaites par la technologie courante.

Ainsi les appareils homologués n'ont pas tous les mêmes performances, mais aucun d'eux est inefficace en ce qui concerne la génération de l'aérosol médicamenteux. Il est intéressant de noter que lorsque le principe actif est dissous dans l'eau, on doit choisir sa concentration partielle de sorte que l'appareil le délivre avec le maximum d'efficacité. La modification de la concentration de la solution (car l'air évapore une partie de l'eau) ne dépasse pas 20 % lorsque le volume initial est réduit de moitié (performance évaluée par WOOD avec une solution de salbutamol (92).

En ce qui concerne l'étude granulométrique de l'aérosol, les méthodes de contrôle sont très nombreuses, très diverses et délicates. On peut en citer une, relativement simple, valable aussi pour les formes pressurisées : à une certaine distance du gicleur est placée une surface plane sur laquelle vont se fixer les gouttelettes de l'aérosol pulvérisé. On détermine ensuite au microscope électronique la taille moyenne des particules et leur répartition autour de cette moyenne.

Un essai particulier est demandé aux pulvérisateurs à gaz propulseurs, il s'agit du contrôle d'étanchéité : tous les pulvérisateurs remplis et sertis passent dans un bain d'eau à 50°. Si le sertissage est insuffisant, il se produit un bouillonnement.

Il faut enfin citer tous les essais classiques d'identité, de dosages, de stabilité, contrôles bactériologiques..., réalisés sur les produits aérosolisés (principes actifs ou excipients).

## II - 2 - PERFORMANCES GRANULOMETRIQUES

### II - 2 - 1 - Les pulvérisateurs pneumatiques

Les performances granulométriques sont généralement étudiées en utilisant l'huile de vaseline. La figure 6 illustre, pour l'Atomisor NL 5, la bonne qualité de l'aérosol qu'on obtient avec ce type d'appareil. L'émission de produit actif (ou encore la concentration pondérale de l'aérosol) est étudiée dans les cas de l'huile et de la solution de chlorure de sodium à 10 % (31). En règle générale, on disperse 3 à 5 fois plus de sodium que d'huile dans un temps donné : 7 à 15 cm<sup>3</sup> de solution à l'heure contre 1,5 à 3 cm<sup>3</sup> pour l'huile de vaseline.

Les aérosols classiques (pneumatiques et à ultra-sons) se fixent avec un rendement de 91 % (16) dans les poumons et de façon indépendante de la quantité inhalée et de la fréquence respiratoire assurant ainsi une pénétration maximale bronchioalvéolaire de la drogue.

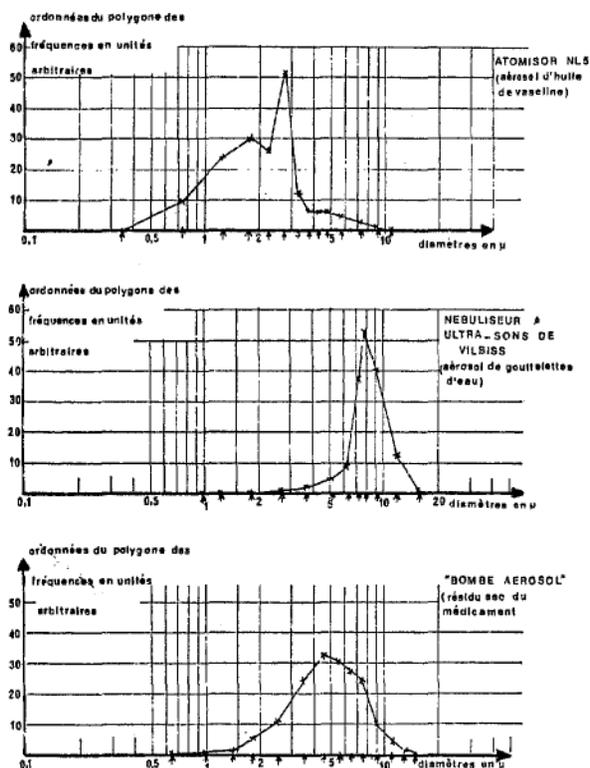


Figure 6

Exemples de distributions granulométriques caractéristiques émises par les différents types de générateurs d'aérosols médicamenteux. (31)

## II - 2 - 2 - Les nébuliseurs à ultra-sons

La distribution granulométrique des gouttelettes émises par le générateur "De VILBISS" est donné par la figure 6. Le spectre des fréquences est relativement resserré autour de 8 microns, ce qui est un avantage lorsqu'on veut obtenir un aérosol qui se fixe efficacement.

Cette propriété est en rapport avec le fait que l'émission à la surface du liquide se fait probablement à la crête des ondes qui se succèdent régulièrement, ce qui privilégie un diamètre qui est peut-être inversement proportionnel à la fréquence de vibration (31).

L'essai de cette catégorie d'appareils se fait avec la solution aqueuse à 10 % de chlorure de sodium car l'huile de vaseline pure n'est pas pulvérisée. Les quantités émises sont ajustables dans une plage qui va de quelques grammes à une soixantaine de grammes à l'heure. Cette dernière valeur est considérée comme un maximum car elle correspond à des concentrations numériques atteignant le million de particules par  $\text{cm}^3$ , c'est-à-dire un seuil au-delà duquel la coagulation rapide de l'aérosol déplace sa distribution granulométrique vers les grosses tailles.

## II - 2 - 3 - Les formes pressurisées

J.C. GUICHARD et coll. ont montré que si la buse de pulvérisation, les titres partiels du principe actif et de l'excipient étaient convenablement choisis, il était alors possible d'obtenir de bons aérosols médicamenteux c'est ce que montre la figure 6. Toutefois l'élargissement du spectre des fréquences est inhérent au principe physique en cause.

Il est généralement accepté que la taille particulière de ces aérosols dépend aussi de la pression intérieure existant dans la bombe donc du type de gaz utilisé, et de la relation qui existe entre la quantité du produit libérée à chaque pression et le poids du propulseur.

CLARKE et NEWMAN (11) ont montré qu'immédiatement après la pression de la valve, le diamètre des particules est d'environ 43 microns, il est réduit à 14 microns à 10 cm du dispositif et lorsque le gaz est totalement évaporé, le diamètre atteint 2,8 à 4,3 microns.

DAUTREBANDE et WALKENHORST (16) ont étudié la taille particulaire après libération de quelques millilitres de chaque pression de plusieurs aérosols doseurs commercialisés à l'époque en Europe et aux U.S.A. Les résultats furent les suivants : tous les aérosols doseurs produisaient des particules de taille variable selon l'un ou l'autre appareil du commerce mais les particules émises avaient toutes un diamètre inférieur à 5 microns.

Une partie de l'aérosol se déposera dans les voies aériennes supérieures : 80 % de la dose d'après NEWMAN (57), 10 % resteront dans l'appareil, 1 % sera expiré et 9 % atteindront les poumons.

## II - 3 - QUANTITE FIXEE ET OPTIMISATION DE L'EMPLOI DU GENERATEUR

Les descriptions qui précèdent montrent que les performances des différents générateurs sont variées et, qu'au niveau du malade, on peut s'attendre à des résultats différents lorsqu'on les emploie avec le même médicament.

L'utilisation simultanée, d'une part des données numériques de la courbe de fixation dans le poumon (chapitre 2), d'autre part de la connaissance de la distribution granulométrique et de la concentration pondérale de l'aérosol émis par l'appareil étudié, permet d'analyser quantitativement ce problème.

Cette analyse passe par deux étapes :

- le calcul de la dose fixée pour une combinaison appareil-médicament définie,

- l'optimisation des conditions d'emploi du générateur et de la formulation du médicament de façon à fixer la dose prescrite en un temps d'inhalation raisonnable tout en perdant une quantité minimale de principe actif. Tout ceci se fait grâce à des calculs simples mais longs, nous passerons directement aux résultats obtenus avec une solution aqueuse de chlorure de sodium (31 - 83).

A) Pulvérisation de liquide non volatil :

C'est le cas de l'aérosol d'huile de vaseline produit par l'"Atomisor NL 5". Supposons qu'un gramme de cet aérosol soit inhalé par le sujet réglé en ventilation spontanée à 15 fois par mn 750 cc, le poids fixé dans l'arbre broncho-pulmonaire est de 0,33 g. Le reste est soit déposé dans les voies aériennes supérieures soit rejeté.

B) Pulvérisation d'une solution aqueuse de chlorure de sodium:

Considérons une solution à 20 % en poids que l'on pulvérise grâce à l'"Atomisor NL 5". Le calcul montre que pour 1 g du sel envoyé, 0,65 g en moyenne est fixé dans l'arbre broncho-pulmonaire. La question qui se pose est de savoir si en prenant une autre concentration de sel on n'aurait pas pu fixer une quantité plus importante pour chaque gramme d'aérosol inhalé.

L'expérience a été réalisée avec le nébuliseur ultrasonique "De VILBISS", on arrive ainsi à une courbe qui montre une zone favorable se situant autour de 5 % (concentration de la solution saline) auquel cas 0,87 g est déposé par gramme inhalé.

On peut donc considérer que pour les générateurs homologués, il existe une concentration optimale du titre de la solution aqueuse qui permet de fixer une proportion maximale du résidu sec inhalé. La valeur de cette concentration optimale dépend assez peu des propriétés physico-chimiques du résidu sec mais beaucoup plus de la distribution granulométrique de l'aérosol produit par le générateur.

C) Dose totale fixée et temps d'administration

Jusqu'ici nous avons raisonné en termes de rendement mais dans la pratique, c'est la dose totale fixée qui compte ; ce qui fait intervenir la notion de temps et de concentration de l'aérosol émis.

En reprenant l'exemple du nébuliseur ultrasonique, on voit que l'on peut diminuer le temps d'inhalation, pour une dose déterminée, en augmentant la concentration partielle au delà de 5 %. Dans la pratique, on doit choisir un juste milieu en adoptant une concentration partielle

proche de la valeur optimale mais qui permette d'utiliser des temps d'exposition raisonnable de l'ordre de 10 mn.

Il faut dire que pour un aérosol de liquide non volatil (huile par exemple), il y a coïncidence entre rendement de fixation élevé et temps d'exposition le plus court possible.

En conclusion de toutes ces données, on peut dire qu'avant de parler posologie en aérosolthérapie, il faut connaître au moins approximativement la quantité fixée à partir d'une administration dans des conditions définies.

Un effort devrait être fait par les firmes distributrices des appareils qui par formulation médicamenteuse et par gramme de solution pulvérisée, indiqueraient le poids de principe actif fixé dans le poumon lors d'une inhalation dans des conditions respiratoires choisies.

Le deuxième grand point à considérer est l'influence de la formulation de l'aérosol pour obtenir une activité optimale de celui-ci. Quatre cas sont à considérer :

\* Les solutions :

Le choix du solvant est le plus souvent :

- l'eau distillée stérile, tamponnée ou non, ce qui peut modifier les caractères rhéologiques du mucus,

- la solution isotonique de chlorure de sodium ou la solution glucosée isotonique, ce qui évite les atelectasies observées avec les solutions hypertoniques (43),

Mais sont utilisés également :

- des eaux minérales sodiques ou sulfureuses,

- certaines essences naturelles (thérébentine, goménol) : ce sont d'excellents solvants qui ont de plus le pouvoir de potentialiser l'action bactériostatique des antibiotiques,

- le propylène glycol, l'alcool qui, en se vaporisant plus vite, divise les particules, réduisant ainsi leur taille.

Il faut parfois ajouter aux solvants des antioxydants, pour stabiliser le principe actif en présence d'une forte quantité d'air et/ou des antiseptiques pour éviter le développement des microorganismes.

Pour ralentir la résorption, le passage transalvéolaire des particules aérosolisées et prolonger les effets locaux, il est préconisé l'utilisation :

- d'huiles végétales,
- de polyvinylpyrrolidone,
- d'acide paraaminobenzoïque.

Par contre, pour augmenter ou accélérer la résorption, ce sont des substances comme :

- la hyaluronidase,
- les tensio-actifs

qui sont préconisées.

#### \* Les aérosols insolubles ou les poudres

Les poudres doivent être protégées de l'humidité par addition de diluants protecteurs dont les particules doivent avoir un diamètre voisin de celui du principe actif. Il faudra se méfier de l'adsorption du principe actif sur ce diluant.

#### \* Les formes pressurisées

Elles ont une utilisation actuelle considérable pour de nombreuses substances actives (anti-inflammatoires, bronchodilatateurs, vaccins, antibiotiques, etc...) avec des succès divers en raison de leur formulation particulière, de la taille des particules obtenues et de la dose administrée.

De nombreux facteurs vont directement conditionner l'activité de ces présentations galéniques, parmi eux :

- le type de propulseurs utilisés,
- la pression et la quantité de gaz vecteur utilisé,
- la viscosité du mélange à diviser,
- la tension superficielle et la densité du mélange à pulvériser,
- les solvants utilisés pour la solution ou la suspension du principe actif (alcools, glycols, huiles),
- l'état du principe actif dans le mélange (en suspension, dissous dans le gaz ou dans un solvant),
- la taille des particules du principe actif et leur tendance à l'agglutination au cours de la conservation,
- les tensio-actifs introduits dans le mélange,
- la présence d'autres excipients lubrifiants, desséchants, conservateurs, etc...
- l'âge du conditionnement.

Ces facteurs vont influencer la division du principe actif ou de la solution ou de la suspension contenant le principe actif en favorisant ou inhibant la formation de particules fines.

Le problème le plus important est celui du type de gaz propulseur, en effet :

- nous savons qu'avec l'azote (ou tout autre gaz comprimé ou liquéfié mais non miscible à la solution de principe actif), les liquides, malgré des buses très fines, ne peuvent être divisés en particules suffisamment petites pour atteindre les alvéoles pulmonaires. Même si cela était possible, l'énergie propre de ces particules les ferait se déposer par impaction dans les voies aériennes supérieures. Seule une quantité infime de liquide divisée serait susceptible d'atteindre les alvéoles mais serait inactive du fait de sa faible concentration en principe actif. En revanche, les particules qui se déposent dans les voies supérieures pourront être absorbées par les muqueuses buccales, bronchiques, etc... et pourront ainsi exercer une action sur le tractus respiratoire via la circulation générale. Le rôle de l'embout d'utilisation est donc ici très important.

- si, au lieu de l'azote comme gaz propulseur, on utilise des hydrocarbures chlorofluorés dans lesquels se trouve dissous ou en suspension un principe actif, le diamètre des particules obtenues est plus fonction de la quantité de gaz que de la finesse de la buse du bouton presseur. Plus cette quantité de gaz est importante, plus les particules seront petites en raison de l'explosion du gaz liquéfié au contact de l'atmosphère. Mais dans ce cas, la quantité de principe actif délivrée par dose est faible et il faudra renouveler plusieurs fois l'administration.

Les grosses particules vont être piégées sur les embouts d'utilisation qui sont utilisés avec de telles présentations. Les particules fines sont inhalées et peuvent atteindre le compartiment trachéobronchique, rarement le poumon profond. Au niveau trachéobronchique, elles vont se déposer par impaction, par sédimentation, sont vite absorbées et vont exercer très rapidement une action (via la circulation générale) et ce d'autant plus vite qu'il s'agit d'aérosols polydispersés.

Quant à la fraction qui atteint les alvéoles, elle est en concentration trop faible pour exercer un effet local.

#### \* Les principes actifs

Le choix des substances médicamenteuses repose sur le fait que l'utilisation de cette forme n'est intéressante, pour un principe actif donné, que lorsque la concentration locale de ce principe actif est supérieure à celle obtenue après administration par voie générale. Pour cela, le médicament doit répondre à deux exigences :

- sa solubilité dans le véhicule liquide doit être aussi élevée que possible,

- son activité thérapeutique doit être réelle à dose réduite, c'est-à-dire que sa posologie par voie orale doit être faible.

C'est ainsi que les médicaments dont la posologie par 24 heures est de l'ordre de plusieurs grammes, sont moins efficaces lorsqu'ils sont utilisés sous la forme aérosol que lorsqu'ils par voie générale, car il est impossible de pulvériser une quantité de médicament suffisante pour arriver à la dose active.

Par contre, les médicaments dont la posologie par 24 heures est de l'ordre du centigramme ou du milligramme sont justiciables de l'aérosolthérapie. Leur administration permet d'obtenir une concentration locale supérieure à celle obtenue par la voie générale. Pour les bronchodilatateurs par exemple, la dose efficace par aérosol est dans un rapport de 1/200 par rapport à la voie orale. L'absence de toxicité des principes actifs doit être mentionnée car il faudra, souvent, répéter sans risque la médication au cours de traitements longs.

CHAPITRE 4

THERAPEUTIQUE

## CHAPITRE 4

### I - LES INDICATIONS

#### I - 1 - L'OBSTRUCTION BRONCHIQUE

##### I - 1 - 1 - L'épuration muco-ciliaire

Toute affection de l'appareil respiratoire qu'elle soit irritative, inflammatoire ou infectieuse, a pour traduction l'augmentation de volume des sécrétions bronchiques et la mise en route du système de défense de l'appareil respiratoire pour perpétuer la stérilité des voies aériennes (tableau I).

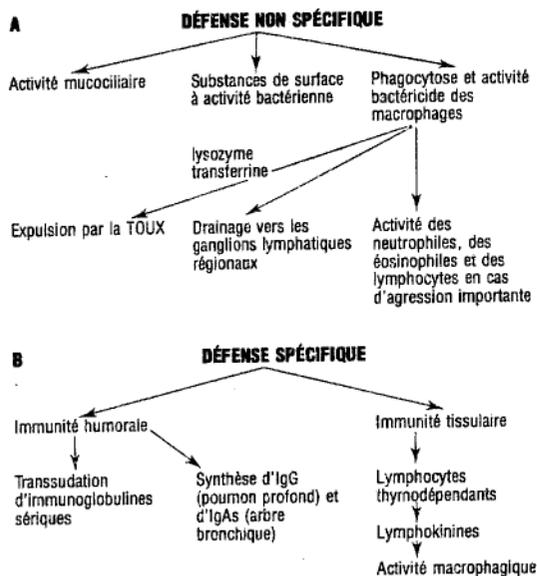


Tableau 1

D'après C. VOISIN (87)

L'épuration des voies aériennes est liée à plusieurs facteurs :

\* la qualité et la quantité du mucus : la composition du mucus est de 95 % d'eau et 5 % de matière sèche où l'on a identifié (voir chapitre 1) :

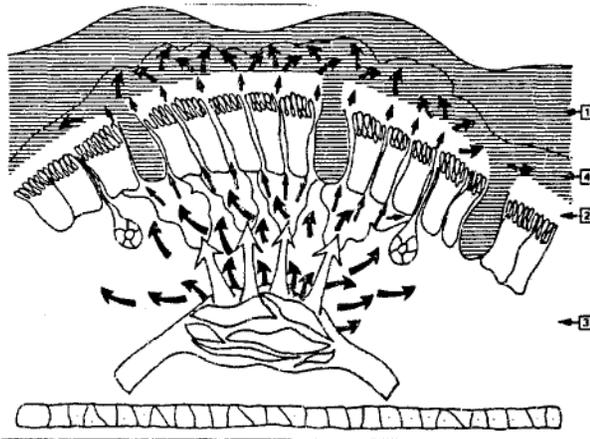
- des mucines (glycoprotéines), différenciées selon le degré d'acidité de la chaîne glycanique, en fucomucines neutres et en sialomucines et sulfomucines acides.

Ces mucines fixent de nombreuses molécules protéiques, l'eau et les ions. Les sialomucines ont un rôle capital dans la structuration du mucus, la protection de la muqueuse vis à vis des bactéries et des virus,

- des protéines secrétées localement comme les IgA, le lysozyme, la transferrine et l'inhibiteur bronchique et d'autres d'origine sérique, comme la sérumalbumine, l'alpha-2-macroglobuline et l'alpha-1-antitrypsine.

L'interaction de ces mucines acides avec des protéines telles que les IgA sécrétoires, le lysozyme et les phospholipides contribuent à la formation de complexes responsables de la structure fibrillaire du mucus (69).

La couche du mucus, dont l'épaisseur varie de 5 à 10 microns, n'est pas homogène : il existe une couche profonde très aqueuse (phase "sol") et une couche superficielle très visqueuse (phase "gel") (figure 1).



*Coupe schématique longitudinale d'une bronche : la couche fibrillaire, gel de viscosité élevée (1), est entraînée par l'extrémité des cils vibratils qui baignent dans une couche aqueuse ou sol (2). L'encombrement bronchique résulte d'une réaction inflammatoire avec vasodilatation des capillaires (3) et exsudats (4).*

Figure 1

D'après J.C. PUJET (71)

Les propriétés remarquables du mucus tiennent à sa visco-élasticité liée à l'existence d'une maille fibrillaire riche en ADN et muco-polysaccharides.

La rigidité et la cohésion du mucus sont assurées par des liaisons de diverses natures et de diverses énergies (liaisons ioniques de type Van der Waals, pont hydrogène, covalentes, peptidiques, disulfures...)

\* Le contrôle des sécrétions bronchiques et les modifications pathologiques : les effets des systèmes parasympathique et sympathique sur la sécrétion du mucus ont été démontrés dans toutes les espèces étudiées.

<b>Stimulation des fibres nerveuses</b>	<b>Effet .</b>
<b>Parasympathiques</b>	<b>Augmentation de volume des sécrétions muqueuses et séreuses (blocage par l'atropine)</b>
<b>Alpha-adrénergiques</b>	<b>Augmentation des sécrétions issues des glandes séreuses (phase sol)</b>
<b>Bêta-adrénergiques</b>	<b>Augmentation des sécrétions issues des glandes muqueuses (pas d'influence des bêta-bloquants)</b>

Tableau 2

Régulation nerveuse des sécrétions bronchiques  
D'après J.A. NADEL (55)

L'irritation mécanique ou chimique augmente la sécrétion de la muqueuse bronchique. Les infections bronchiques après une première phase de stimulation de la sécrétion conduisent, par leur répétition, à des lésions de la muqueuse et à un épuisement progressif de ses capacités sécrétoires qui se traduit par une diminution des IgA et une modification de la synthèse des mucines : diminution des sialomucines avec augmentation des mucines neutres puis sulfatées et transsudation des protéines plasmatiques.

Ainsi, il existe une relation étroite entre le degré de viscoélasticité et la concentration en sialomucines, IgA et lysozymes.

\* L'activité ciliaire et le drainage muco-ciliaire : les cils (figure 1) baignent dans la phase "sol" tandis que leurs pointes sont au contact de la phase "gel".

Les études réalisées in vivo chez l'animal et in vitro montrent qu'il existe une zone optimale de viscosité et d'élasticité en dehors de laquelle le transport mucociliaire se ralentit. Ainsi, il existe une relation étroite entre le degré de viscoélasticité et la concentration en sialomucines, IgA, et lysozymes.

\* La toux : la toux est un réflexe de défense qui intervient lorsque l'escalateur muco-ciliaire est surchargé par trop de mucus ou lorsque l'irritation du conduit aérien est particulièrement forte. Elle est à la fois un signal d'alarme et une force expulsive, ce qu'il convient de respecter. Une inflammation de plus en plus sévère réduit progressivement la force du réflexe et induit une bronchoplégie.

L'état pathologique du mucus peut s'exprimer en volume et en composition :

. En volume :

- augmentation permanente : dans la mucoviscidose, les bronchectasies étendues, la plupart des bronchites aiguës,
- augmentation passagère : dans l'asthme, surtout à sa phase inflammatoire et dans les infections bronchiques aiguës.

. En composition :

- élévation du taux d'ADN en cas d'agressions bactériennes,
- variation du rapport IgA/sérum-albumine en fonction du stade évolutif de la bronchite chronique (70).

L'activité ciliaire peut être réduite ou rendue inefficace :

. Insuffisante : abolition du réflexe tussigène du fait d'antitussifs abusivement prescrits ou inflammation trop importante de la muqueuse bronchique.

. Réduite :

- destruction partielle de l'épithélium cilié dûe au tabac, aux pollutions, ou à des médicaments.

- anomalies structurelles ciliaires en cas de bronchectasies,
- ralentissement dû aux médiateurs chimiques (asthme),
- abolition lors de la maladie des cils immobiles.

. Inefficace

- viscosité accrue (asthme, déshydratation majeure...)
- excès de fluidification (erreur thérapeutique).

I - 1 - 2 - Lutte contre l'encombrement bronchique

Elle débute tout d'abord par l'éviction des facteurs irritatifs puis par le traitement des symptômes qu'ils induisent :

- levée du bronchospasme,
- correction de l'inflammation,
- lutte contre l'infection,

Elle doit assurer également :

- une bonne hydratation,
- un drainage bronchique par respect et éducation de la toux, un drainage actif ou déclive associé ou non à des percussions, vibrations.

Certains médicaments sont susceptibles d'améliorer le battement ciliaire (uniquement en cas d'agression de la muqueuse) : la caféïne, la théophylline, les bêta-2-adrénergiques.

En cas d'échec des mesures précédentes, il paraît logique d'envisager une thérapeutique visant à modifier la visco-élasticité des sécrétions bronchiques, soit au niveau des cellules productrices, soit au niveau des sécrétions déjà produites (tout en éduquant la toux, en évitant de noyer les bronches, en fibro-aspirant si le patient est très fatigué), que ce soit sur la phase "sol" ou "gel".

I - 1 - 3 - Pathologies

\* La bronchite aiguë : elle a un début qui est marqué par une phase sèche (douleurs thoraciques, toux pénible), puis la toux devient grasse, l'expectoration est muco-purulente, hypervisqueuse et hypoélastique.

Le traitement essentiel est évidemment la prescription d'antibiotiques par voie orale, les aérosols en traitement d'appoint ont l'avantage de l'action locale et de ménager au maximum la flore intestinale. Les aérosols de mucolytiques, type Mucofluid<sup>R</sup> peuvent être aussi prescrits. Chez le jeune enfant et le vieillard, aérosols et drainage éviteront l'encombrement bronchique persistant.

\* La bronchite chronique : elle se définit par une toux et une expectoration au moins trois mois par an depuis plus de deux ans. En dehors d'une surinfection, le choix du traitement dépend de l'ancienneté, du stade évolutif de la maladie.

Au début, les sécrétions sont hypervisqueuses et hyperélastiques, les aérosols bronchodilatateurs (les atropiniques apparaissent préférables aux bêtaadrénergiques) peuvent aider l'expectoration en plus de la kinésithérapie et d'une bonne humidification.

En cas d'inefficacité, les mucolytiques peuvent être prescrits en aérosols. A un stade chronique plus avancé, la carbocystéine (RHINATHIOL<sup>R</sup>, voie orale) permet de rétablir la synthèse des mucines acides.

\* Les bronchectasies : elles sont des dilatations permanentes et anormales des bronches. Le drainage est l'élément fondamental du traitement.

\* Les suppurations bronchopulmonaires : comme pour la bronchite aiguë, elles ne sont généralement cause que d'un encombrement bronchique provisoire. La fibroaspiration est la plus utile des prescriptions en complément des aérosols ou instillations in situ d'antibiotiques.

\* L'asthme à dyspnée continue : il s'agit soit d'un asthme vieilli avec bronchite intriquée et emphysème prépondérant, soit d'un asthme tardif. L'encombrement bronchique est habituel avec des sécrétions très visqueuses. La stase favorisée par la distension thoracique, entraîne le cercle vicieux de l'infection qui aggrave le bronchospasme. Un drainage quotidien s'impose en plus d'un traitement intermittent par corticothérapie locale et antibiothérapie.

\* La mucoviscidose : est une maladie autosomique récessive dans laquelle les cellules à mucus des parois bronchiques et digestives élaborent un mucus anormal, hypervisqueux freinant l'escalateur muco-ciliaire. Stagnant dans les bronches, ces dépôts muqueux constituent un obstacle à la ventilation et favorisent l'infection qui aggrave l'hypersécrétion. Le traitement comprend une lutte de chaque jour contre l'encombrement bronchique (fluidifiants, mucorégulateurs) et l'infection (antibiotiques).

## I - 2 - Asthme

### I - 2 - 1 - Etiologies - physiopathologie

L'asthme est un syndrome clinique d'étiologies variées où de nombreux facteurs sont impliqués : allergiques, infectieux, psychologiques, irritatifs, endocriniens, etc.. Son évolution est souvent longue ou durant la vie entière et sévère.

Une enquête allergologique sera en premier lieu pratiquée car 70 % des asthmes sont allergiques (en dessous de 50 ans) ou dits extrinsèques, les autres, intrinsèques sont souvent microbiens.

Les pneumallergènes (poussière de maison, pollens) viennent en tête des allergènes.

La physiopathologie de la maladie asthmatique n'est pas encore malgré de nombreux travaux, totalement claire. Le fait essentiel est l'hyperactivité bronchique. Le mécanisme immunologique le plus habituel est celui de type I. Le conflit antigène, anticorps réaginique IgE est responsable de la libération par les mastocytes du tissu bronchopulmonaire de corps bronchoconstricteurs avant tout l'histamine, la S.R.S.A, les facteurs chimiotactiques des éosinophiles, des neutrophiles, le P.A.F. : tout agent s'opposant à cette libération ou bloquant la réaction antigène-anticorps (désensibilisation spécifique) sera utile.

Bien que le bronchospasme soit l'élément fondamental de la crise d'asthme, il ne faut pas oublier le rôle de l'œdème sous muqueux et de l'hypersécrétion bronchique (hypervisqueuse, hyperélastique, et très adhérente).

#### I - 2 - 2 - Conduite thérapeutique

Le traitement préventif des crises d'asthme repose sur l'exclusion des allergènes, la désensibilisation spécifique, les agents empêchant la dégranulation des mastocytes, tel le cromoglycate de sodium. Le traitement curatif des crises repose sur les bronchodilatateurs, les corticoïdes inhalés ou par voie générale, l'ACTH de synthèse. Des traitements complémentaires sont parfois à envisager :

- En cas d'infection ORL, stomatologique, pharyngée bronchique, un traitement antibiotique puissant doit être réalisé avant toute instauration d'un traitement de l'asthme.

- Pour tenter une prévention de l'infection chez l'asthmatique, il est utile d'adjoindre des vaccins antimicrobiens.

Dans les asthmes sévères, il est généralement admis de commencer à traiter par voie orale, avec un bronchodilatateur et un corticoïde, éventuellement associés à un bronchodilatateur inhalé. Une fois obtenu la meilleure fonction ventilatoire possible, il faut sevrer progressivement le patient de la corticothérapie générale. On prescrit pour cela des corticoïdes inhalés : 600 à 1 500 microcentigrammes /24 heures selon le score ventilatoire. On en arrive ainsi au traitement d'entretien assuré par la seule voie inhalée et associant bronchodilatateurs et corticoïdes (matin, midi et soir), à des posologies adaptées selon le score fonctionnel. La dernière étape consiste à trouver la posologie efficace la plus faible possible avec deux prises quotidiennes.

Dans les asthmes modérés, le traitement par voie d'inhalation se fait à la demande, habituellement par des bêta-adrénergiques. Lorsque les crises deviennent plus fréquentes, on fait appel aux bronchodilatateurs au long cours éventuellement associés soit à de la théophylline per os

(pour prévenir la survenue des crises nocturnes), soit aux corticoïdes inhalés.

Mais quelle que soit la forme d'asthme, il faut bien noter que l'aérosolthérapie reste un traitement symptomatique, l'étape essentielle étant l'action sur les facteurs étiologiques.

### I - 3 - Autres indications broncho-pulmonaires

#### I - 3 - 1 - Tuberculose

L'antibiothérapie spécifique par voie générale, surtout depuis l'apparition de la rifampicine, laisse une très mince place à l'aérosolthérapie, à la chirurgie et à la cure sanatoriale. Il faut cependant rappeler que la plupart des antibiotiques antituberculeux ont pu être utilisés avec succès à condition d'être associés à un facteur de diffusion = thiomucase ou hyaluronidase.

#### I - 3 - 2 - Aspergillose et candidose bronchopulmonaire

Bien que les aérosols d'antifongiques soient assez souvent utilisés, leur efficacité n'a toujours pas été démontrée (90). Cependant l'amphotéricine B (Fungizone<sup>R</sup>) est parfois tellement mal tolérée par voie veineuse que l'aérosolthérapie avec ce produit peut permettre d'observer des améliorations dans de bonnes conditions (22).

### I - 4 - Les indications ORL

#### I - 4 - 1 - Les affections des sinus

La grande difficulté dans l'utilisation des aérosols pour le traitement des sinusites est leur impossibilité à pénétrer spontanément à l'intérieur de ces cavités. Une première méthode, pour améliorer cette pénétration, fut celle des pressions alternantes (augmenter la surpression expiratoire et la dépression inspiratoire), puis on a eu recours aux vibrations sonores.

Les antibiotiques locaux peuvent être ainsi amenés in situ telles la framycétine ou la soframycine, la néomycine, la fusafungine. Il en est de même pour des antibiotiques utilisés classiquement par voie générale = Pénicilline<sup>R</sup>, Terramycine<sup>R</sup> et surtout le chloramphénicol. Les antiinflammatoires sont surtout des corticoïdes : Solucort<sup>R</sup>, Soludécadron<sup>R</sup>.

#### I - 4 - 2 - Les laryngites

Qu'elles soient aiguës, catarrhales, virales, oedémateuses ou bien chroniques, le traitement essentiel est constitué par des aérosols à visée antalgique (anesthésique local), des aérosols d'antibiotiques, de corticoïdes, d'antiseptique (Gomenol<sup>R</sup>) (23). Chez les malades trachéotomisés, les antibiotiques, les antiinflammatoires, les fluidifiants permettent de lutter contre l'infection et l'inflammation.

#### I - 4 - 3 - Les rhinites

C'est dans les rhinites chroniques que les aérosols d'antiseptiques, anti-inflammatoires, vaso-constricteurs et médications soufrées sont les plus efficaces.

### II - CLASSES THERAPEUTIQUES UTILISEES

#### II - 1 - LES MUCOMODIFICATEURS

Ils peuvent être étudiés selon qu'ils ne sont actifs sur la phase "gel" ou sur la phase "sol" (tableau 3).

##### II - 1 - 1 - Médicaments actifs sur la phase "gel"

C'est au niveau des liaisons ioniques assurant la cohésion de la structure fibrillaire du mucus qu'agissent les solutions salines et les agents chélateurs du calcium mais leur action fluidifiante reste limitée. Parmi les molécules actives sur cette phase on peut distinguer les mucolytiques vrais et les mucorégulateurs.

**Principaux mucolytiques et expectorants des sécrétions bronchiques  
(liste non exhaustive)**

Groupe et dénomination commerciale	Nom commercial	aer.*	Per os	IM IV	Effets nocifs		Observations
					Br/sp	gastrite	
<b>I. FLUIDIFICATION DE LA PHASE GEL</b>							
1) <i>Groupement thiol</i> cétéylcystéine id. + cystéine + vit. C Mesna Létostéine S-carboxy-méthyl-cystéine	Mucomyst* Fuimucil* Mucofluid* Viscotiol* Rhinathiol*	+	+		+	+	Vente hôpitaux Mucorégulateur
2) <i>Groupement thiol et protéases :</i> diacétéylcystéinate	Mucothiol*		+			+	
3) <i>Bromhexine</i>	Bisolvon*	+	+	+			Mucorégulateur
4) <i>Antifibrillaire :</i> éprazinone	Mucitux*		+				Antitussif (?)
5) <i>Protéases :</i> trypsine chymotrypsine désoxyribonucléase	(Dornase)	±	+		+	+	Effets nocifs nombreux
6) <i>Tensio-actif :</i> tyloxapol	Alevaire*	+		+		-	
<b>II. STIMULATION DE LA PHASE SOL</b>							
Gaiacol Benzoate de sodium Dibunate de sodium Terpine Chi. et carbonate d'ammonium Iodure de potassium Iodure de sodium Bromelaines	Dimétane*... Pectine*... Bécantex*... Pulmofluide*...  Extranase*		+			+	Antitussif Tussigène (?) Antitussif Antitussif  Effets nocifs nombreux
<b>III. HYDRATATION</b>							
Eau Sérum physiologique 9 % Sérum bicarb. 2,5 % Sérum bicarb. 5 %		+	+				
<b>IV. ANTI-INFLAMMATOIRE</b>							
Corticoïdes Fenspiride Bromélaïne Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Pneumorel* Extranase*	±	+	+		+	Broncho- dilateur

\* aer. : aérosol ; Br/sp : bronchospasme

Tableau 3

Principaux mucolytiques et expectorants des sécrétions bronchiques  
D'après J.C. PUJET (71)

II - 1 - 1 - 1 - Mucolytiques vrais

\* Les agents réducteurs sont des dérivés de la cystéine à groupe thiol libre qui rompent les ponts disulfures établis entre deux fonctions thiol. Leur action est intense et plus rapide que les enzymes protéolytiques.

La N.acétylcystéine (MUCOMYST<sup>R</sup>), largement utilisée en Europe, réduit ainsi les protéines riches en ponts disulfures : IgA, sérum-albumine, transferrine. Cela se traduit par une diminution de la viscosité et de l'élasticité des sécrétions favorable au transport muco-ciliaire, si la viscoélasticité est initialement élevée. A l'opposé, on peut aboutir à une détérioration du transport muco-ciliaire, si les caractéristiques rhéologiques des sécrétions étaient normales ou abaissées.

La N.acétylcystéine inhibe l'action de plusieurs antibiotiques (44), ces derniers seront donc administrés par voie générale. Elle sera administrée en aérosols à raison de 3 à 4 séances par jour, avec une dose de 3 à 5 ml d'une solution à 20 % ou 6 à 10 ml d'une solution à 10 %.

On peut noter comme effets indésirables, un bronchospasme par effet irritatif direct, essentiellement avec la solution à 20 %, ce qui demande d'extrêmes précautions chez les asthmatiques. La prévention du bronchospasme consiste à mélanger un bronchodilatateur et la N.acétylcystéine.

Il faut également se méfier de la liquéfaction brutale des sécrétions chez un malade incapable d'expectorer.

\* Les enzymes protéolytiques rompent les chaînes protéiques au niveau des liaisons peptidiques des glycoprotéines et des fibres d'ADN, la viscoélasticité des sécrétions est diminuée. Ils possèdent aussi une activité antiinflammatoire. Ces produits ne sont plus recommandables du fait de leurs effets secondaires : la trypsine, la desoxyribonucléase sont très irritantes, pour le pharynx, citons aussi bronchospasme, métaplasie de la muqueuse, risque de sensibilisation (71).

## II - 1 - 1 - 2 - Mucorégulateurs

\* La brombexine BISOLVON<sup>R</sup> abaisse lentement et transitoirement la viscosité des sécrétions, accroît la synthèse des fucomucines mais son efficacité est variable d'un sujet à l'autre.

\* La carbocystéine RHINATIOL<sup>R</sup> n'est pas utilisée en aérosol.

## II - 1 - 2 - Médicaments actifs sur la phase "sol"

Nous pouvons distinguer parmi eux ceux qui diminuent l'adhésivité des sécrétions et les médicaments qui corrigent l'hydratation des liquides bronchiques.

Parmi les agents mouillants, dits tensio-actifs, le bicarbonate de sodium à 4,2 % paraît très efficace sur l'adhérence. Par ailleurs, il potentialise l'action de la N.acétylcystéine et active les protéases naturelles des sécrétions bronchiques.

De multiples agents peuvent corriger un état de déshydratation des liquides bronchiques et ainsi restaurer la phase "sol" nécessaire au transport mucociliaire : réhydratation par les différentes voies possibles, solutions salines en aérosols qui, par effet osmotique attirent l'eau à la surface de la muqueuse. Il faut noter que les aérosols d'eau peuvent entraîner une bronchoconstriction réflexe chez les asthmatiques, la prudence est recommandée aussi chez les bronchiteux chroniques (11).

## II - 2 - LES BRONCHODILATATEURS

Ils agissent plus ou moins, à des degrés divers et selon des mécanismes partiellement différents, sur les trois facteurs de l'obstruction bronchique : bronchospasme, oedème muqueux et hypersécrétion.

L'indication principale des aérosols bronchodilatateurs reste l'asthme bronchique.

### II - 2 - 1 - La théophylline et dérivés

Les propriétés de la théophylline sont dominées par l'action bronchodilatatrice par effet spasmolytique direct sur la fibre musculaire lisse. S'y rajoutent une action antiallergique, une stimulation de la clairance mucociliaire, etc...

La voie respiratoire entraîne des taux plasmatiques négligeables (1 mg/L) et permet de minimiser les effets secondaires (tachycardie, extrasystole, céphalées, insomnies, convulsions, intolérances digestives, etc...). Pour certains auteurs il est possible d'obtenir un effet bronchodilatateur efficace avec la théophylline en aérosol (8), pour d'autres, les études n'ont pas montré de résultats cliniques et physiologiques valables chez des patients asthmatiques (81), certains sujets se comporteraient comme des "répondeurs" à cette voie d'administration et d'autres non. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le nébuliseur ultrasonique PULMOSONIC<sup>R</sup>, mais des études complémentaires sont nécessaires. Enfin, les xanthines en aérosols auraient un goût désagréable (14).

## II - 2 - 2 Les bêtasymphomimétiques

Les récepteurs adrénérgiques ont été regroupés en deux catégories, alphas sur la fibre lisse ( $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ ) et bêta ( $\beta 1$  et  $\beta 2$ ) (tableau 4).

EFFETS BETA 1	EFFETS BETA 2
. Effets cardiaques : inotrope, chronotrope dromotrope et bathmotrope + . Lipolyse	. Muscles bronchiques : bronchodilatation . Vasodilatation dans les territoires vasculaires . Inhibition de l'histamine release

Tableau 4

Les effets des bêtamimétiques  
D'après G. ROBERT (75)

Les bêta-2-sympathomimétiques, pour aussi sélectifs qu'ils soient, ont également des effets secondaires, même atténués de type bêta 1.

Les différents mimétiques sont classés en fonction de leur degré de sélectivité, tendant à un effet bêta-2-, sinon exclusif, du moins prédominant (tableau 5).

HORMONES NATURELLES	PREMIERE GENERATION	DEUXIEME GENERATION	TROISIEME GENERATION	QUATRIEME GENERATION
Adrénaline	Isoprénaline	Salbutamol	Fénotérol	Tilobutérol
Noradrénaline	Orciprénaline	Terbutaline	Pirbutérol	



Bêtaminétique puissant  
au moins aussi actif  
que le Salbutamol

Tableau 5

Les bêtaminétiques  
D'après G. ROBERT (75)

Les bêta mimétiques sont actifs à quatre niveaux :

- ils relachent le muscle lisse bronchique,
- ils diminuent la libération des médiateurs chimiques de l'anaphylaxie,
- ils augmentent la clearance muco-ciliaire,
- ils diminuent la perméabilité vasculaire.

La prescription des aérosols de bêtaminétiques se résume ainsi :

- A qui prescrire ?

Chez tous les patients porteurs d'un trouble ventilatoire obstructif dont ils améliorent le VEMS (volume expiratoire maximal seconde) d'au moins 10 % par rapport à la valeur théorique, sans altération de la Pa O2 initiale.

- Quels produits prescrire ?

Les produits de choix sont les sympathomimétiques d'action bêta 2 la plus élective possible comme la Ventoline<sup>R</sup>, le SALBUTAMOL<sup>R</sup>, le BRICANYL<sup>R</sup>, le BEROTEC<sup>R</sup> et le PIRBUTEROL<sup>R</sup> (tableau 6).

L'adrénaline n'est plus guère utilisée chez nous que lors des réactions bronchiques anaphylactiques, elle est par contre en vente libre aux Etats-Unis sous forme d'un aérosol pressurisé (11). De même, l'isoprénaline est encore largement administrée en nébulisation (solution à 0,5 % et 1 %), en aérosol pressurisé et en spinhaler (concentration de 10 à 25 % dans du lactose)(19)

Lors d'un traitement prolongé à ce type de produit, une résistance peut se développer entraînant un effet inverse de celui qui est recherché, c'est-à-dire une bronchoconstriction, ce qui peut être dramatique chez l'asthmatique (13).

	SALBUTAMOL	TERBUTALINE	FENOTEROL	PIRBUTALINE
	Ventoline <sup>R</sup>	Bricanyl <sup>R</sup>	Berotec <sup>R</sup>	(non commercialisé)
Aérosol doseur (par bouffées)	0,10 mg 2 inhalations par crise à renouveler 1 ou 2 fois 15 mn plus tard 4 à 12 bouffées par jour en entretien	0,25 mg 2 bouffées par crise 4 à 12 bouffées par jour en entretien	0,20 mg 2 bouffées par crise renouvelables quelques minutes plus tard	0,20 mg
Nébulisation	5 mg/ml Adultes : 2,5 à 10 mg 2 à 3 fois par jour Enfants : 50 à 150 cmg par kg dilution dans du sérum physiologique			

Tableau 6

Les bêta-2-mimétiques en aérosols

- Comment prescrire ?

La forme aérosol-doseur si les crises d'asthme sont espacées, car son efficacité est immédiate.

La nébulisation sera préférée si l'on souhaite une action prolongée (crises fréquentes, asthme à dyspnée continue) car les sympathomimétiques ont en général une demi-vie courte.

- Les précautions

Elles concernent tout d'abord le respect des doses : 1 à 2 inhalations en cas de crise pour la forme pressurisée et un pulvérisateur tous les deux mois. En effet, la nécessité de recourir à des doses importantes de bêtamimétiques peut traduire en dehors d'une tachyphylaxie

de tremblements une aggravation de l'asthme et requiert impérativement une consultation et le recours éventuel à d'autres thérapeutiques. Il faut ensuite éduquer le malade, pour que l'aérosol soit administré efficacement.

### II - 2 - 3 - Les parasympholytiques

Le parasympholytique a un rôle bien connu dans le maintien du tonus bronchique.

L'atropine a été utilisée pendant de nombreuses années, mais les agents de synthèse, tel le bromure d'ipratropium ATROVENT<sup>R</sup> l'ont supplantée car ils ne présentent pas les effets secondaires de l'atropine.

Ils s'avèrent aussi actifs que les bêta-2-mimétiques dans la suppression du bronchospasme mais le délai d'action serait plus long (15 à 30 minutes) (44).

Ils sont très efficaces pour le traitement de l'asthme hypersécrétant et de l'asthme d'effort.

Un effet additif et même synergique paraît exister entre anticholinergiques et bêtamimétiques mais cette association BERODUAL<sup>R</sup> est encore à l'étude.

### II - 3 - LES CORTICOIDES

La corticothérapie locale en aérosol a constitué un progrès certain dans le traitement de fond de la maladie asthmatique. Son but est d'assurer une concentration locale élevée de produit actif et de diminuer ou supprimer les nombreux effets secondaires de la corticothérapie générale (hydroélectrolytiques, ostéomusculaires, gastro-intestinaux, endocriniens, métaboliques, etc...).

Au niveau bronchique, les corticoïdes locaux ont un effet direct sur l'oedème et l'hypersécrétion, par contre leur effet bronchodilatateur retardé est une contre-indication à leur emploi dans le traitement d'urgence d'une crise d'asthme.

Au niveau cellulaire (figure 2), les corticoïdes induisent la synthèse d'une protéine, la lipomoduline, qui inhibe spécifiquement la phospholipase A2, enzyme qui transforme les phospholipides membranaires en acide arachidonique.

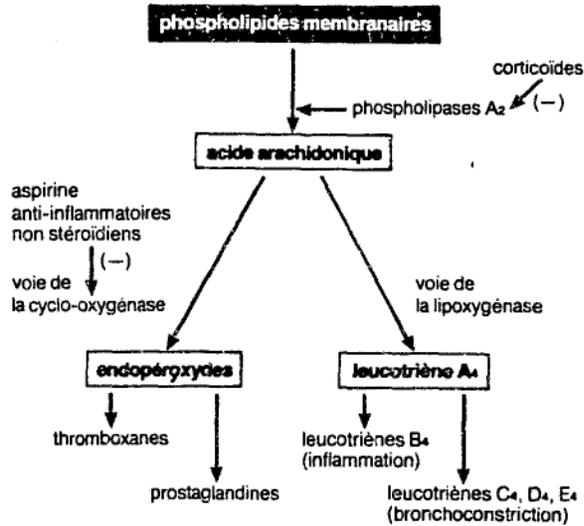


Figure 2

Les deux voies métaboliques de l'acide arachidonique  
D'après M. UNDERNER (86)

Les corticoïdes restaurent ou augmentent la sensibilité des bêtarécepteurs aux catécholamines en induisant la synthèse de nouveaux récepteurs, ce qui explique la disparition sous l'effet des corticoïdes de la "résistance" aux bêta-2-mimétiques.

Les produits utilisés sont prescrits en aérosols doseurs, ils sont au nombre de trois (tableau 7).

<i>Nom de spécialité</i>	AUXISONE	BECOTIDE	ALDECINE
<i>Dénomination commune internationale (DCI)</i>	<i>Isonicotinate de dexaméthasone</i>	<i>Dipropionate de béclométhasone</i>	<i>Dipropionate de béclométhasone</i>
<i>Quantité de principe actif par bouffée (µg)</i>	125	250 50	50
<i>Posologie adulte par jour</i>	4 doubles bouffées	2 bouffées matin et soir (à 250 µg)	3 à 4 doubles bouffées
<i>Traitement d'attaque</i>		4 à 8 doubles bouffées (à 50 µg)	
<i>Traitement d'entretien</i>	2 doubles bouffées	2 à 4 doubles bouffées (à 50 µg)	
<i>Posologie enfant (de plus de 3 ans)</i>	20 à 40 µg/kg/j	1 à 2 bouffées (à 50 µg) 2, 3 ou 4 fois par jour	1 à 2 bouffées 2, 3 ou 4 fois par jour

Tableau 7

Les corticoïdes en aérosol  
D'après M. UNDERNER (86)

Le métabolisme de ces produits est assez comparable : la majeure partie du produit se dépose au niveau de l'oropharynx et est dégluti (75 à 90 %), la partie inhalée (10 à 25 %) qui atteint les voies respiratoires, y exerce son action thérapeutique, puis cette fraction passe dans la circulation et est susceptible d'exercer des effets secondaires généraux.

Les effets secondaires des corticoïdes locaux peuvent être :

- des effets secondaires généraux : ils sont minimes au nuls. Le dipropionate de béclo méthasone ne provoque ni signes cliniques de surcharge cortisonique, ni troubles métaboliques, ni freination de l'axe hypophyso-surrénalien. Le taux de cortisol plasmatique reste toujours dans les limites de la normale même après deux ans de traitement. Par contre, avec l'isonicotinate de dexaméthasone, des signes de freination hypophyso-surrénaliens sont notés vers le dixième jour de traitement avec des doses de 1 mg par jour (c'est-à-dire à la dose du traitement d'attaque).

Chez l'enfant, l'administration prolongée de BECOTIDE<sup>R</sup> aux doses thérapeutiques n'exerce aucun effet néfaste sur la croissance staturale et n'entraîne pas de freinage corticotrope,

- des effets secondaires locaux : en début de traitement tels que quintes de toux, brûlures pharyngées et de la langue, sensation de sécheresse de la gorge, qui peuvent entraîner l'abandon de celui-ci. La candidose bucco-pharyngée survient chez 7 % environ des patients (15). Elle peut disparaître spontanément, si elle persiste, un traitement local antifongique est nécessaire.

Il faut signaler également la raucité de la voix ou encore l'aphonie vespérale. Des cas exceptionnels de myopathies des cordes vocales ont été décrits (11).

Les principales indications sont : les asthmes chroniques nécessitant une corticothérapie d'entretien, les asthmes "graves" tant chez l'adulte que chez l'enfant (de plus de 3 ans), le relais d'une corticothérapie générale de courte durée, les asthmes allergiques saisonniers, les rhinites allergiques, accessoirement, les formes spastiques des bronchopneumopathies chroniques obstructives, les bronchites asthmatiformes de l'enfant, etc...

## II - 4 - LE CROMOGLYCATÉ DE SODIUM

Ce produit exerce une action locale directe au niveau des muqueuses (bronchique, conjonctivale, pituitaire, digestive). Il prévient la libération des médiateurs chimiques de l'anaphylaxie par stabilisation de la membrane du mastocyte au niveau de laquelle il inhibe la pénétration intracellulaire de  $Ca^{++}$ , ion indispensable à la dégranulation mastocytaire.

Cette propriété représente un modèle d'effet anti-allergique et explique directement l'effet protecteur du produit dans l'asthme à composante allergique. La molécule possède également un autre mode d'action puisqu'elle est efficace dans les asthmes induits par des stimuli ne mettant pas en jeu les mécanismes de défense immunologique (air froid, exercice, irritants comme le  $SO_2$ ). Le cromoglycate étant un traitement préventif n'est pas destiné à juguler une crise d'asthme, toutefois chez les malades, sujets à des crises déclenchées par l'exercice physique, l'inhalation d'une ou deux capsules un quart d'heure avant l'effort permet d'éviter leur survenue.

Les trois formes de cromoglycate actuellement disponibles sont :

LOMUDAL<sup>R</sup> : capsules pour inhalation + SPINHALER  
20 mg par capsule  
posologie = 2 à 4 capsules par jour

LOMUDAL<sup>R</sup> : aérosol doseur  
5 mg par bouffée  
posologie : 2 bouffées 4 fois par jour

LOMUDAL<sup>R</sup> : solution pour nébulisation  
20 mg par ampoule de 2 ml  
posologie : 2 à 4 ampoules par jour

L'effet du cromoglycate n'est que suspensif et transitoire, et n'est en aucun cas un traitement étiologique. La protection exercée est de six heures. La durée du traitement varie en fonction de l'asthme dans le temps, transitoire en cas d'asthme saisonnier, elle sera continue pour

un asthme apériodique. Il est préférable de ne pas prescrire le cromoglycate en raison de résultats incomplets ou décevants :

- chez les malades incapables d'utiliser correctement le spinhaler (5 à 10 % des cas), ou incapables de pratiquer un traitement préventif régulier,

- chez les infectés bronchiques et les asthmes hypersécrétants par suite de la mauvaise pénétration du produit,

- chez les porteurs d'un asthme intrinsèque (20 à 50 %) seulement de réponse.

Les effets indésirables du cromoglycate sont peu fréquents et mineurs : goût d'amertume, irritation pharyngée avec la poudre, parfois toux et raucité de la voix.

## II - 5 - AGENTS ANTI-INFECTIEUX

### II - 5 - 1 - Les antibiotiques

Les pneumopathies et bronchopathies infectieuses aiguës et surtout chroniques, relèvent des aérosols antibiotiques comme thérapeutique de complément.

Selon les données étiologiques on peut employer des antibiotiques utilisés aussi par voie générale, par exemple, le chloramphénicol (SOLNICOL<sup>R</sup>), la colistine (COLIMYCINE<sup>R</sup>), la gentamycine (GENTALLINE<sup>R</sup>) etc...

Plus intéressant est l'usage des antibiotiques pour lesquels la voie générale est interdite, tels que la framycétine, la néomycine.

Pour traiter efficacement une infection bronchopulmonaire, il est évident que l'antibiotique devra pénétrer les sécrétions bronchiques et en concentration telle qu'elle soit au minimum égale à la concentration minimale inhibitrice de cet antibiotique (29). Il a été montré que l'administration d'agents antimicrobiens à l'aide d'un nébuliseur ultrasonique à pression positive intermittente peut accroître la déposition du produit (50). Les solutions d'antibiotiques devraient



être administrées simultanément avec des bronchodilatateurs du fait de l'irritation et du bronchospasme qu'elles peuvent entraîner.

La combinaison de carbenicilline et de gentamicine en aérosols s'est révélée très efficace dans le traitement des infections respiratoires survenant au cours de la mucoviscidose (11).

A l'inverse, de nombreux résultats cliniques insatisfaisants sont rapportés, ils seraient essentiellement dûs au mauvais choix de l'appareillage ou à des conditions opérationnelles (volume à nébuliser, débit) inadéquates ou les deux (59).

## II - 5 - 2 - Les vaccins

Les aérosols représentent un mode d'administration efficace des antigènes vaccinaux.

Le B.C.G. a été largement utilisé en Union Soviétique, mais nous manquons d'informations pour déterminer le degré de protection acquis par cette méthode (44).

La vaccination par aérosols contre Haemophilus Influenzae produit un taux très sensible d'anticorps protecteurs et une réduction importante du nombre de personnes contractant les symptômes s'est révélée dans le groupe vacciné par aérosol par rapport aux autres groupes non immunisés ou immunisés par voie sous-cutanée.

Actuellement, les vaccins microbiens IRS 19<sup>R</sup>, SPREMUNAN<sup>R</sup>, RIBOMUNYL<sup>R</sup> sont largement employés dans les infections respiratoires. La mise au point de ces vaccins repose sur la conception d'un mécanisme immunologique de défense locale des muqueuses respiratoires par les IgA sécrétoires qui défendent localement ces muqueuses contre les virus et les bactéries. L'immunisation par aérosols provoque la formation d'anticorps locaux IgA.

## II - 6 - LES EAUX THERMALES

Toutes les stations thermales se consacrant au traitement des affections respiratoires sont équipées de générateurs d'aérosols d'eau thermale. Les cures thermales constituent un précieux auxiliaire du traitement de l'allergie respiratoire.

En l'absence d'infection, les plus recommandées sont les eaux arséniacales et bicarbonatées de la Bourboule et du Mont d'Ore.

Les allergies respiratoires infectées, les bronchopneumopathies chroniques obstructives, relèvent plus des eaux sulfureuses (Cauterets, Luchon, Allevard, St Honoré), car en effet, le soufre possède une action antiseptique, fluidifiante et trophique à la fois (67-79).

## II - 7 - AUTRES

La lidocaïne a été administrée avec succès en tant qu'anesthésique local, dans les investigations endobronchiques. Les résultats obtenus avec les prostaglandines PGE<sub>1</sub> et PGE<sub>2</sub> furent décevantes. En effet, leur effet bronchodilatateur est certain, mais elles sont très irritantes, instables chimiquement, susceptibles d'être inactivées par des enzymes (80).

Le dipalmitate de lécithine, composant majeur du surfactant, est utilisé en aérosol dans le traitement de la maladie des membranes hyalines du nourrisson.

## III - DU BON USAGE DE L'AEROSOLTHERAPIE

### III - 1 - CONDITIONS D'EMPLOI DE L'AEROSOL

#### III - 1 - 1 - Technique d'inhalation

Plusieurs médicaments sont susceptibles, par une administration endobronchique au moyen d'un aérosol-doseur, de corriger une crise d'asthme ou de constituer un bon traitement d'entretien.

L'optimisation des résultats bénéfiques (cliniques et fonctionnels) dépend beaucoup de la technique d'inhalation. Cette technique, bien analysée pour les bronchodilatateurs et par de nombreux scientifiques, devra être parfaite pour obtenir une déposition optimale des particules d'aérosols dans les poumons. Il faut apprendre à (73) :

- placer l'appareil verticalement, la valve doseuse dirigée vers le bas, les lèvres étant fermées sur l'embout,

- à coordonner le déclenchement de l'aérosol avec le début d'une inspiration lente et forcée (c'est-à-dire après une expiration profonde),

- à maintenir l'inspiration forcée pendant quelques secondes pour que la partie inhalée de l'aérosol ait le temps de se déposer sur la muqueuse bronchique.

Selon les auteurs, la réponse bronchodilatatrice est meilleure :

- si l'embout buccal est situé à 3 cm devant la bouche ouverte plutôt que dans la bouche (56), cette méthode délivrerait deux fois plus de médicament dans les voies respiratoires inférieures (20),

En effet, la position "dans la bouche, lèvres fermées sur l'embout" raccourcit exagérément la distance entre l'origine de l'aérosol et le pharynx du malade et les particules percutent à grande vitesse les parois où elles se déposent dans une grande proportion,

- si l'inspiration se fait à 80 % de la capacité vitale et non à 100 % (56),

- si l'inspiration est douce (inférieure à 25 L par/mn) plutôt qu'énergique (62), le phénomène d'impaction est réduit, une augmentation du dépôt des particules de diamètre 1 à 5 microns dans les voies aériennes périphériques est observée ainsi qu'une réponse bronchodilatatrice accrue, puisque la majorité des récepteurs bêta se trouvent à ce niveau (6),

- si le patient fait une pause respiratoire de 10 secondes en fin d'inhalation. Cette apnée est décisive pour la rétention des petites particules qui se déposent par sédimentation : l'importance du dépôt des particules pendant l'apnée est approximativement exponentielle en fonction du temps.

Malheureusement plusieurs études ont confirmé le mauvais maniement des aérosols-doseurs chez une proportion importante de patients. Les patients concernés sont les jeunes enfants (manque de coopération,), les personnes âgées (manque de force dans les mains, tremblements), l'asthmatique en crise, et pour tous, le manque de coordination entre la pression sur la cartouche et le début de l'inspiration.

Les erreurs les plus souvent commises relevées par Shim C. et coll. (78) :

- aérosol-doseur non agité ou positionné à l'envers,
- pression après l'inspiration ou pendant l'expiration,
- absence d'expiration profonde et d'inspiration lente,
- oubli de la pause respiratoire, etc...

Enfin, KELLING et coll. (38) font la constatation suivante : 68 % des médecins, 36 % des internes, 50 % des malades sont capables d'utiliser au mieux les aérosols-doseurs.

La technique d'administration à l'aide des nébuliseurs classiques est beaucoup plus simple puisqu'elle n'impose pas une participation active du malade. Ce type d'aérosol sera préféré dans les épisodes aigus d'insuffisance respiratoire (crise d'asthme par exemple) où la respiration trop rapide, superficielle, l'angoisse du malade, le calibre réduit des voies aériennes ne permettent pas une coordination valable des gestes, les particules auront moins de chance d'atteindre leur but. Il faut donc, dans ce cas, augmenter les doses non en raison d'une diminution intrinsèque d'activité mais en raison d'une diminution de diffusion car seul compte le dépôt distal.

### III - 1 - 2 - Les chambres d'inhalation

Dès 1978, MOREN (51) proposa d'intercaler entre l'aérosol-doseur et la bouche du patient une chambre d'inhalation qui a pour but de dissocier la pression manuelle sur la cartouche de l'aérosol et l'inhalation, qui se fait alors en respiration calme.

Le modèle le plus performant après le tube prolongateur est le NEBUHALER<sup>R</sup>, réalisation des laboratoires ASTRA (figure 3) destiné à être utilisé avec l'aérosol-doseur BRICANYL<sup>R</sup>.

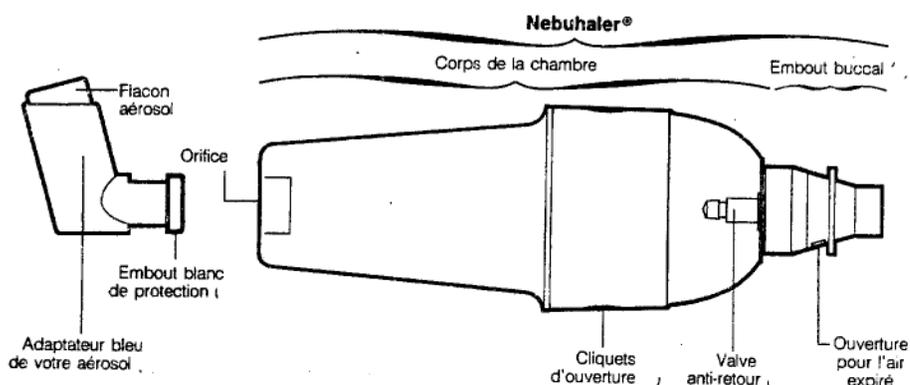


Figure 3

Nebuhaler<sup>R</sup>

D'après laboratoires ASTRA FANCE

Avec la chambre d'inhalation, les résultats cliniques seront satisfaisant même si la technique de prise s'avère insuffisante.

En effet :

- elle réduit la vélocité des particules, ce qui favorise l'évaporation du fréon et augmente la production de particules de petit diamètre, un tel aérosol a moins d'impacts dans les voies aériennes supérieures (même si la vitesse d'inhalation est grande), la déposition dans les poumons progresse de 10 % à 21 % tandis que le dépôt dans l'oro-pharynx passe de 81 % à 16,5 % (60)

- la chambre d'inhalation étant de grande taille, le médicament est dispersé dans un plus grand volume et donc mieux réparti durant l'inspiration,

- la fraction de médicament déposée dans la cavité buccale est moins grande, ce qui a pour effet de restreindre d'éventuels effets locaux (candidose avec les corticoïdes, toux) et systémiques (tremblements avec les bêtaadrénergiques, etc..).

Les effets du Nebuhaler, comparés avec ceux d'un nébuliseur à compresseur électrique montrent que chez des asthmatiques en dyspnée continue ou en crise d'intensité modérée, le recours au Nebuhaler procure une amélioration plus marquée et plus rapide que la nébulisation (26-56). En effet, on peut remarquer que la dose communément prescrite de bêtaagonistes (terbutaline, fenotérol) dans les solutions de nébulisation varie de 1,25 à 10 mg, ce qui représente 3 à 10 fois la dose d'un aérosol doseur et une durée d'administration beaucoup plus longue.

De plus, PEDERSEN (65) a montré que Nebuhaler donne des résultats fonctionnels respiratoires meilleurs que la nébulisation classique ou la ventilation en pression positive intermittentes.

Enfin, un point à ne pas négliger est le coût du traitement qui semble 30 à 50 fois moindre par rapport (56) aux appareils pneumatiques et a fortiori aux appareils à ultra-sons.

De nombreuses publications prouvent également l'intérêt des chambres d'inhalation dans la corticothérapie inhalée (85).

## II - 1 - 3 - Paramètres techniques

**La taille des particules** : il semble qu'un diamètre de particule, compris entre 2 et 5 microns, favorisera la déposition dans les poumons. Les particules les plus grosses n'atteindront que les étages supérieurs (74). Plusieurs études confirment l'importance de la taille des particules dans les résultats cliniques. Ainsi, CLAY (12) a montré que pour les bêta-2-agonistes, les particules de diamètre médian en poids (DMP) inférieur à 2 microns entraîneraient une bronchodilatation plus importante. De même, GODFREY (27) constata que le cromoglycate délivré à l'aide d'un sphinhaler serait plus efficace dans la prévention de l'asthme induit par l'exercice si le D.M.P. des particules est de 2 microns tandis que celles de D.M.P. = 11, 7 microns ne donneraient pas un

effet supérieur à un placebo. Il semblerait que les D.M.P. de la plupart des aérosols doseurs commercialisés soient dans la fourchette de taille appropriée, ce qui les valoriserait encore plus.

Une enquête britannique (90) contrôla dans plusieurs hôpitaux la manière d'utiliser un aérosol pneumatique et en particulier le gaz utilisé, son débit, le volume de solution à nébuliser qui conditionnent le rendement de l'appareil. Les résultats furent décevants malgré les instructions donnés par les fabricants. Les suggestions pour un résultat optimal semblent être : un débit de gaz plutôt élevé (6 à 10 L/mn) afin de produire des particules plus fines (5 microns) en un temps de nébulisation raisonnable (15 mn). Le gaz utilisé pourra être de l'oxygène ou de l'air, excepté chez les patients en hypercapnie où l'oxygène peut aggraver la valeur  $pCO_2$ .

D'autres caractéristiques de l'appareil telles que le "volume mort" de la chambre de nébulisation et la puissance de nébulisation sont à prendre en compte.

### III - 2 - Formation et information des patients et personnels de santé

#### III - 2 - 1 - Traitement ambulatoire

Le premier problème qui se pose est celui des aérosols-doseurs. En effet, l'inocuité de ce type d'aérosol a été l'objet de nombreux débats par le passé. Dans les années 1960, en Angleterre, une augmentation considérable de décès par asthmes non jugulés a été statistiquement reliée à l'utilisation d'isoprénaline.

Un fait similaire est à noter en Nouvelle-Zélande où depuis 1976, un accroissement de la mortalité des asthmatiques est imputé à l'aérosolthérapie ambulatoire (aérosols-doseurs) et à domicile (appareils dits cliniques)(40).

L'explication est d'une part la trop grande confiance des malades en leur aérosol, et par conséquent le suivi insuffisant par le médecin généraliste ou par l'hôpital. Les patients, bien souvent, sont livrés à eux-mêmes après la prescription d'un aérosol, sans information sur la

technique d'utilisation de leur appareil et de conseils sur les limites de leur traitement ; en effet l'emploi de principes actifs à des doses très supérieures à celles recommandées n'est que le reflet d'une aggravation de la maladie asthmatique. Si l'aérosol n'apporte plus de soulagement, le patient doit savoir consulter immédiatement pour un réajustement thérapeutique afin d'éviter l'hospitalisation.

On peut donc dire que le manque de réponse à un traitement ou au contraire le surdosage en principe actif et les complications sont le reflet d'une mauvaise éducation des malades en ce qui concerne la technique d'inhalation, la dose stricte à utiliser, la durée du traitement, le type de drogue utilisée. Pour exemple, les malades confondent l'aérosol de corticoïde avec celui de bêta-2-sympathomimétique. Habités aux prises discontinues de bronchodilatateurs en cas de crises, ils utilisent de la même façon le corticoïde local qui lui doit être pris de façon très régulière.

En conclusion, certaines recommandations pratiques peuvent être enseignées :

- Amélioration des notices : les notices d'utilisation devraient conseiller l'inhalation "bouche ouverte" de l'aérosol. A défaut, l'utilisation d'un tube-rallonge pourrait peut-être apporter une amélioration sur les embouts actuels.

- Apprentissage de la technique : la prescription des aérosols-doseurs ne devrait se faire qu'après éducation du malade et appréciation pratique et immédiate de la capacité de celui-ci à inhaler correctement.

- Contrôle périodique de l'utilisation : le contrôle d'une bonne réalisation de cette inhalation doit être effectué à plusieurs reprises par une personne qualifiée, pour vérifier que la technique reste bien acquise par le malade.

- Fin des prescriptions abusives : si la capacité du malade à inhaler correctement n'est pas prouvée ou pas contrôlable, le traitement doit être prescrit par une autre voie. Sinon il faudra craindre, outre l'absence d'efficacité thérapeutique, le gaspillage du médicament et l'apparition d'effets secondaires éventuels, dûs à l'absorption muqueuse ou digestive de l'agent pharmacologique qui était destiné aux bronches.

### III - 2 - 2 - Traitement à domicile

En thérapie à domicile, le même phénomène est en cause. En Grande Bretagne beaucoup de patients achètent leur nébuliseur et leur compresseur parce qu'ils croient qu'une dose plus importante de produit sera plus efficace que quelques bouffées par jour d'un aérosol doseur (61). La même enquête montre qu'un très petit nombre seulement de ces patients (avec un asthme modéré ou sévère) recherche une aide médicale quand les symptômes s'aggravent et augmentent plutôt la dose de bronchodilatateurs.

Enfin, un autre problème du traitement à domicile est la contamination des aérosols. Une étude révèle (37) que 60 % des aérosols sont contaminés essentiellement par la solution de principe actif préparée trop longtemps à l'avance ou par le solvant généralement stocké en grande quantité. Il faut donc stocker les solutions au réfrigérateur, utiliser plutôt un conditionnement unitaire (ampoules de sérum physiologique), nettoyer soigneusement l'appareillage et le sécher.

### III - 2 - 3 - Le cas du nourrisson et de l'enfant

Dans cette catégorie d'âge, le traitement est encore plus difficile à conduire, devant le manque de coopération (surtout chez le très jeune enfant), et la nécessité d'éduquer les parents qui assisteront leur enfant. REISER et WARNER (74) proposent une thérapeutique adaptée à chaque tranche d'âge pour le traitement de l'asthme :

- en dessous de 18 mois, seule la nébulisation classique est possible, mais pour beaucoup d'enfants la voie orale est la plus acceptable,

- de 18 mois à 4 ans, les récepteurs bêta sont matures, les bêta-2-agonistes sont plus efficaces. En général, la nébulisation reste la principale forme de traitement, mais dès que l'enfant est capable, un embout buccal est préférable au masque qui augmente les pertes de produit.

- de 4 à 8 ans, les enfants peuvent utiliser le Spinhaler qui demande un minimum de coordination. Ceci réduit le temps de traitement, facilite le traitement ambulatoire ainsi que l'utilisation des corticoïdes pour les enfants résistants au cromoglycate. Les chambres d'inhalation avec les aérosols-doseurs sont à éviter car ils ne permettent pas un contrôle rigoureux des doses par les parents et la coordination n'est pas satisfaisante.

- après 8 ans, l'utilisation des aérosols-doseurs est possible après enseignement de la technique d'inhalation. La chambre d'inhalation peut être utile en cas de crise, elle n'est pas nécessaire en traitement d'entretien si la technique est correcte.

Les principales causes d'échec du traitement chez l'enfant sont une technique inadéquate avec le système d'aérosol utilisé ou un système inapproprié à l'âge.

Enfin, il est important que l'enfant et ses parents surveillent l'efficacité du traitement à l'aide d'un débit-mètre de pointe. Pour les enfants très jeunes, on considère que s'ils prononcent une phrase entière sans reprendre leur respiration, ils peuvent être traités sans danger à la maison. Si le nébuliseur doit être utilisé plus de quatre fois par heure ou continuellement, l'hospitalisation s'impose pour un traitement par voie systémique (bronchodilatateurs, corticoïdes).

CONCLUSION

## CONCLUSION

Les aérosols médicamenteux sont caractérisés par l'appareil qui sert à les préparer et il est impératif de connaître la taille des particules obtenues pour définir leur niveau de pénétration et éventuellement la quantité de principe actif administré.

L'efficacité des aérosols est maintenant parfaitement démontrée. Ils représentent un aspect inhabituel et spectaculaire de la thérapeutique qui ne doit pas être négligé.

L'efficacité du traitement dépend donc en partie de l'éducation du malade et des personnels de santé (médecins, pharmaciens, kinésithérapeutes) pour que l'administration des aérosols soit réalisée dans les meilleures conditions. Elle dépend d'autre part du sérieux avec lequel a été faite la séance d'aérosolthérapie ; le patient doit s'intéresser activement à son propre traitement et ne pas subir passivement sa médication. Si selon Voltaire, "le livre le meilleur est celui dont le lecteur fait lui-même la moitié", il en est de même pour cette thérapeutique ; en apprenant la technique d'administration, en préparant lui-même ses aérosols, le patient attribuera une grande vertu à ce traitement.

Des craintes furent exprimées au sujet des aérosols doseurs ; en effet, certains patients pensent que le nuage de particules est inoffensif et malgré les recommandations médicales, usent et abusent de cette méthode d'administration si simple et si peu traumatisante. Les accidents surviennent par excès d'absorption d'où l'intérêt de conseils que peut donner le pharmacien lorsqu'il délivre ce type de produits. D'autre part, il est établi que les Fréons (gaz propulseurs contenus dans les cartouches d'aérosolsdoseurs) détruisent la couche d'ozone de l'atmosphère qui nous protège des radiations ultraviolettes nocives mais, comparés à la fabrication et à l'utilisation phénoménales des produits ménagers (laques, déodorants, insecticides, etc...), la part des aérosols-doseurs médicamenteux est négligeable de même que les problèmes de toxicomanies aux gaz propulseurs.

Avec les aérosols médicamenteux classiques, qui sont plus onéreux, moins maniables et d'un entretien plus difficile, la fixation des particules dans le poumon est indépendante de la quantité inhalée et de la fréquence respiratoire et l'ensemble des compartiments du tractus pulmonaire sera saturé de particules puisque d'une part la séance dure au moins dix minutes et d'autre part la quantité administrée est beaucoup plus importante, ce qui peut représenter un réel intérêt dans certains cas. Quoi qu'il en soit, à l'heure actuelle, plusieurs essais croisés ont permis de démontrer que l'efficacité d'appareils comme le Nebuhaler<sup>R</sup> égalait tout à fait celle des aérosols conventionnels tout au moins dans certaines conditions.

Jusqu'alors, le principal but de l'aérosolthérapie était l'action maximale et directe du médicament au niveau du site d'action (voies respiratoires) évitant ainsi son inactivation gastro-intestinale et hépatique, et son éventuelle toxicité par voie générale. Les récents progrès sur les moyens de production, les problèmes physiopathologiques, pharmacologiques, la meilleure compréhension de la déposition des aérosols dans le tractus respiratoire ont fait rechercher d'une part l'utilisation de nouvelles drogues telles que des antagonistes du calcium, des antiinflammatoires non stéroïdiens, des xanthines, des alpha-bloquants et d'autre part des produits qui seraient administrés par cette voie pour leurs effets systémiques quand la voie orale ou parentérale est techniquement impossible ou non préférable. Ainsi de nombreux travaux ont permis la mise au point d'aérosols de trinitrine, d'ergotamine, ont proposé l'utilisation de l'héparine par absorption au niveau des voies aériennes inférieures et des alvéoles, la nébulisation d'insuline comme traitement au long cours, simple et peu traumatisant, du diabète.

L'aérosolthérapie, empirique et magique à sa naissance, est devenue, en se liant aux progrès de la physio-pathologie bronchopulmonaire, de la pharmacologie et de la technologie une SCIENCE.

ANNEXES

CHAPITRE 1

Le terme d'aérosol n'est conservé à la Pharmacopée (IXe édition) que pour les aérosols vrais.

Les autres formes pour aérosolthérapie sont appelées formes pharmaceutiques pressurisées. (Pharmacopée Xe édition).

Mais pour faciliter l'appellation de l'ensemble des "brouillards" émis, nous avons choisi, arbitrairement, de les regrouper sous le terme "d'aérosols" médicamenteux.

## AÉROSOLS MÉDICAMENTEUX

### *Ærosola medicamentosa*

Les aérosols médicamenteux sont des suspensions, dans l'air, de très fines gouttelettes liquides dont le diamètre moyen est inférieur à  $5 \mu$ , mais voisin de cette valeur. Ils sont utilisés pour introduire des médicaments dans les alvéoles pulmonaires sans rétention appréciable dans les voies respiratoires supérieures (administration transpulmonaire).

Ces aérosols vrais s'obtiennent par dispersion mécanique à l'aide d'appareils qui portent le nom de « générateurs d'aérosols médicamenteux ».

Suivant que les gouttelettes produites par les divers instruments contiennent des solvants volatils ou, au contraire, dépourvus de volatilité, leur diamètre dans l'air peut aller en diminuant après la pulvérisation ou rester sensiblement invariable.

Les particules ou micelles des aérosols médicamenteux sont soumises à l'influence d'au moins deux facteurs :

- la gravitation, qui tend à les précipiter vers le sol;
- le mouvement brownien, reflet de l'agitation moléculaire du milieu de dispersion, qui tend à rassembler les très fines particules.

Sous l'effet de ces actions et par suite des phénomènes d'adsorption, le nombre et le diamètre des particules évoluent dans le temps; l'aérosol tend à se stabiliser lorsque le diamètre des particules est voisin de  $0,1$  à  $1 \mu$ .

Ces particules ne sont pas directement visibles à l'œil nu, mais, par suite de la diffusion de la lumière (phénomène de Tyndall), les aérosols sont cependant visibles quand on les observe sur fond noir avec éclairage latéral intense.

Les aérosols médicamenteux ne mouillent pratiquement pas les parois avec lesquelles ils sont en contact.

**Observation.** — On utilise également et l'on désigne improprement sous le nom d'« aérosols » des suspensions dont les gouttelettes de la phase liquide, de diamètre très variable, sont obtenues dans un milieu complexe gazeux composé non seulement par de l'air mais encore par divers gaz tels que de l'azote, des fréons ou certains hydrocarbures légers.

La phase liquide et la phase gazeuse de ces « aérosols » sont obtenues en pulvérisant dans l'air, au moyen d'un propulseur et d'un flacon étanche muni d'une valve et d'un gicleur, une substance médicamenteuse préalablement dissoute dans un solvant convenable, le propulseur lui-même étant constitué tantôt par de l'azote sous pression, tantôt par un liquide, miscible à la solution médicamenteuse, et provenant par exemple de la liquéfaction sous faible pression des fréons ou des hydrocarbures précités.

Ces « aérosols », généralement employés en dermatologie, permettent de réaliser facilement une humectation superficielle de la peau.

Il ne convient pas de désigner sous le nom d'« aérosols », comme on le fait encore plus improprement, les appareils mêmes qui permettent de transformer en brouillard un liquide antiseptique.

## ANNEXE II: PHARMACOPÉE IX<sup>E</sup> ÉDITION (1976)

### AÉROSOL

#### Aerosolum

Les aérosols sont des dispersions dans l'air de très fines gouttelettes liquides, de diamètre moyen inférieur à 5  $\mu\text{m}$  et contenant un ou plusieurs principes actifs.

Les aérosols sont obtenus à l'aide d'appareils appelés « générateurs *d'aérosols* » et sont destinés à introduire des médicaments dans les alvéoles pulmonaires sans que ces médicaments soient arrêtés, de manière appréciable, au niveau des voies respiratoires supérieures (administration transpulmonaire).

**Observation.** — Sont désignées improprement sous le nom d'aérosols, des dispersions constituées par des particules liquides ou solides de taille variable; la phase dispersante est un mélange d'air et de divers gaz tels que l'azote, des hydrocarbures ou certains de leurs dérivés. L'émission des particules est obtenue par l'action sur le médicament d'un gaz liquéfié ou comprimé; médicament et gaz sont contenus dans un récipient étanche muni d'une valve permettant la division du produit.

En aucun cas, le terme d'aérosol ne désigne le récipient lui-même.

## ANNEXE III : PHARMACOPÉE XE ÉDITION (1987)

### PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES PRESSURISÉES

#### *Praeparationes pharmaceuticae in vasis cum pressu*

Les préparations pharmaceutiques pressurisées sont des préparations délivrées dans des récipients spéciaux sous la pression d'un gaz. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs. Elles sont libérées du récipient à l'aide d'une valve appropriée, sous forme d'un aérosol (dispersion de particules solides ou liquides dans un gaz, la taille des particules étant adaptée à l'usage prévu) ou d'un jet liquide ou semi-solide, par exemple une mousse. La pression nécessaire pour assurer la projection de la préparation est produite par des propulseurs appropriés.

La préparation est constituée par une solution, une émulsion ou une suspension. Ces préparations sont destinées à l'application locale sur la peau, sur les muqueuses des divers orifices du corps ou à l'inhalation. Des substances auxiliaires appropriées peuvent être utilisées, par exemple des solvants, des solubilisants, des émulsifiants, des agents de suspension ou encore des lubrifiants destinés à éviter le blocage de la valve.

*Gaz propulseurs.* Ce sont des gaz liquéfiés sous pression, des gaz comprimés ou des liquides à point d'ébullition bas. Les gaz liquéfiés sont, par exemple, des hydrocarbures halogénés (spécialement des dérivés chlorofluorés du méthane et de l'éthane) et des hydrocarbures de faible masse moléculaire (tels que le propane et le butane). Les gaz comprimés sont, par exemple, le dioxyde de carbone, l'azote et le protoxyde d'azote.

Des mélanges de gaz propulseurs peuvent être utilisés pour obtenir les propriétés optimales de solubilité et les caractéristiques souhaitables de pression, d'expulsion et de pulvérisation.

*Récipients.* Ils doivent être étanches et résister à la pression interne et peuvent être en métal, en verre, en matière plastique ou en une combinaison de ces matériaux. Ils doivent être compatibles avec leur contenu. Les récipients en verre doivent être recouverts d'une gaine protectrice en matière plastique.

*Dispositifs de pulvérisation.* La valve assure l'obturation étanche du récipient en période de repos et règle la distribution du contenu hors du récipient pendant l'utilisation. Les caractéristiques de pulvérisation dépendent du type de dispositif de pulvérisation, en particulier des

## ANNEXE III (SUITE)

dimensions, du nombre et de la situation du ou des orifices. Certaines valves peuvent assurer une distribution continue, d'autres dites « valves doseuses » libèrent, à chaque pression, une quantité définie de produit.

Les différents matériaux des valves en contact avec le contenu du récipient doivent être compatibles avec lui.

**Exigences pour des préparations pharmaceutiques pressurisées.** Pour des applications particulières, les préparations pressurisées doivent être munies d'un applicateur approprié et des exigences particulières peuvent être demandées par exemple pour le choix des gaz propulseurs, la taille des particules et l'unité de prise délivrée par les valves doseuses.

### ESSAI

*Les essais sont pratiqués, si nécessaire, à différents taux de vidange. Ce taux est précisé dans l'expression des résultats.*

### Récipients munis d'une valve à fonctionnement continu

**Pression.** Prenez un capteur de pression approprié muni d'un raccord adéquat adapté à la valve et le plus court possible (si un manomètre à membrane ou à spirale est utilisé, munissez-le d'un séparateur de fluide). Etalonnez le capteur de pression à l'aide d'au moins 2 gaz purs liquéfiés connus, tels que le trichlorofluorométhane R, le dichlorodifluorométhane R et le dichlorotétrafluoroéthane R. Prélevez un échantillon représentatif du lot (au minimum 4 récipients); retirez les boutons-poussoirs et placez les récipients à  $23 \pm 0,5$  °C pendant 2 h. Agitez chaque récipient avant la mesure en évitant de le réchauffer. Prenez la pression en phase liquide, c'est-à-dire en position verticale, tête en haut, dans le cas de valve munie de tube plongeur et en position verticale, tête en bas, dans le cas de valve non munie de tube plongeur. A l'aide du raccord placé sur le capteur de pression, ouvrez complètement la valve et lisez la pression avec une précision de 10 kPa (pression relative au taux de vidange donné).

**Débit de libération.** Prélevez un échantillon représentatif du lot (au minimum 4 récipients). Faites fonctionner la valve de tous les récipients pendant 2 s à 3 s et pesez-les avec précision. Portez-les à une température de  $23 \pm 0,5$  °C et maintenez-les à cette température jusqu'à ce que la pression interne soit équilibrée. Faites fonctionner chaque valve pendant une durée, exactement mesurée, de 5 s environ et repesez chacun des récipients. Portez les récipients de nouveau à une température de  $23 \pm 0,5$  °C et répétez l'opération précédente 3 fois pour chaque récipient. Le débit de libération moyen, exprimé en grammes par seconde, pour chaque récipient ne s'écarte pas de plus de 15 pour cent de la valeur indiquée, au taux de vidange donné.

## ANNEXE III (SUITE)

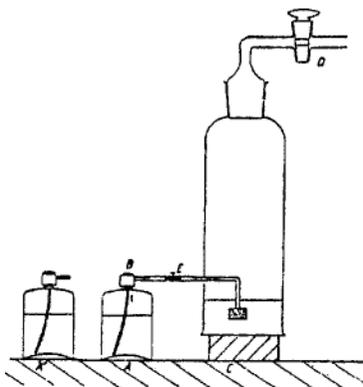
### Réipients munis d'une valve doseuse

**Uniformité de masse d'une dose.** Prélevez un échantillon représentatif du lot (au minimum 4 récipients). Libérez 5 doses de chacun des récipients. Portez les récipients à une température de  $23 \pm 0,5$  °C et maintenez-les à cette température pendant 2 h. Pesez-les. Libérez 1 dose de chacun des récipients et pesez-les à nouveau; répétez cette opération 9 fois pour chaque récipient. Calculez la masse de chaque dose et la masse moyenne. Aucune masse ne s'écarte de plus de 20 pour cent de la masse moyenne pour les récipients munis d'une valve doseuse d'un volume inférieur à 50  $\mu$ l et de plus de 15 pour cent de la masse moyenne pour les récipients munis d'une valve doseuse d'un volume supérieur à 50  $\mu$ l.

**Uniformité de teneur d'une dose.** Prélevez un échantillon représentatif du lot (au minimum 4 récipients). Libérez 5 doses de chacun des récipients.

**Matériel.** Le matériel (voir figure) pour le contrôle d'une dose d'un récipient (A) muni d'une valve doseuse (B) et de son diffuseur <sup>(1)</sup> comporte :

- un récipient (A) muni d'une valve à fonctionnement continu, pressurisé à l'azote R et renfermant de l'éthanol R <sup>(2)</sup>,
- un flacon laveur (C) muni à sa partie inférieure d'un tube coudé terminé par une plaque en verre fritté,
- un bouchon rodé normalisé (D) obturant le flacon laveur,
- un tube plastique (E) muni d'une pince à vis et reliant la valve doseuse (B) au tube coudé du flacon laveur (C).



(1) Si l'adaptation du diffuseur d'origine au tube coudé n'est pas possible, le remplacer par un diffuseur approprié.

(2) ou tout autre solvant approprié.

### ANNEXE III (SUITE)

*Mode opératoire.* Opérez à température constante de  $23 \pm 0,5$  °C. Tarez le flacon (C) muni de son bouchon (D) et du tube plastique (E) obturé à l'aide de la pince à vis. Introduisez dans le flacon (C) 10 ml environ d'éthanol R (1). Faites le vide dans le flacon (C) et pesez-le. Déterminez la masse d'éthanol ( $M_1$ ). Raccordez le diffuseur du récipient (A) au tube plastique (E). Ouvrez la pince à vis. Libérez une dose (2). Séparez le diffuseur de la valve (B) et remplacez le récipient (A) par le récipient (A') préalablement pesé. Actionnez la valve pendant 10 s deux fois pour rincer les tubulures. Séparez le récipient (A') du tube (E). Pesez de nouveau le récipient A' et déterminez la masse d'éthanol utilisé ( $M_2$ ). Pesez le flacon (C) muni de son bouchon (D) et du tube plastique (E) obturé à l'aide de la pince à vis et déterminez la masse d'éthanol contenant la dose de la préparation pharmaceutique pressurisée à analyser ( $M_3$ ). Répétez l'opération une fois pour chaque récipient.

La masse d'une dose, exprimée en grammes, est obtenue à l'aide de l'expression :

$$M_3 - (M_1 + M_2)$$

*Critères d'acceptation.* Dosez le principe actif dans chacune des doses prélevées. La préparation satisfait à l'essai si aucune teneur individuelle ne s'écarte de plus de 25 pour cent de la teneur indiquée, sauf indication contraire.

#### CONSERVATION

A une température ne dépassant pas 50 °C et à l'abri du gel.

#### ÉTIQUETAGE

L'étiquetage est conforme aux prescriptions générales internationales et nationales régissant la matière.

L'étiquette du *récipient* et celle de l'*emballage* indiquent :

- le mode d'emploi,
- la mention d'agiter le récipient avant l'emploi, si nécessaire,
- si nécessaire, les précautions à prendre, par exemple :
  - ne pas inhaler,
  - éviter le contact avec les yeux et autres muqueuses,
- que le récipient ne doit pas être conservé ou exposé à une température supérieure à 50 °C et ne doit pas être exposé au soleil,
- dans le cas de récipients à valve doseuse, la quantité en principe actif d'une unité de pulvérisation,
- que le récipient ne doit pas être endommagé et qu'il ne doit pas être détruit par le feu.

(1) ou 10 ml environ de tout autre solvant approprié.

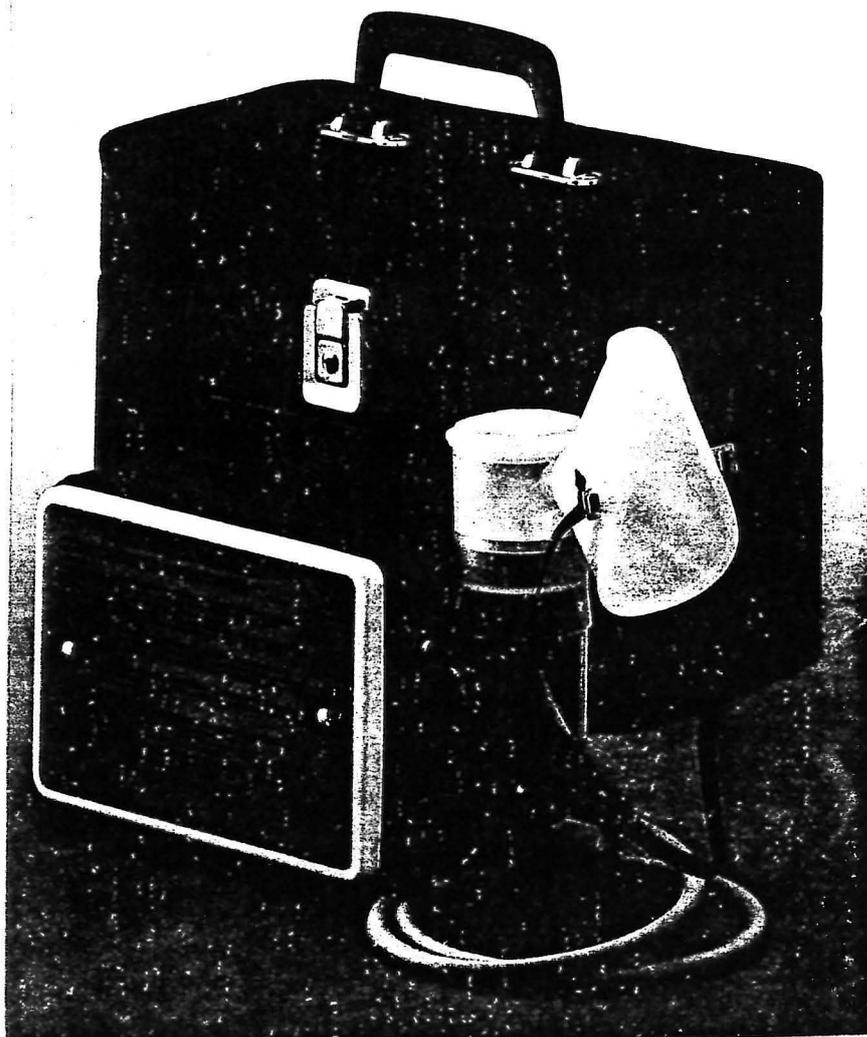
(2) Si nécessaire, opérez sur n doses libérées à 3 secondes d'intervalle. Dans ce cas la masse d'une dose,

exprimée en grammes, est obtenue à l'aide de la relation :  $M_3 - \frac{(M_1 + M_2)}{n}$

ANNEXES

CHAPITRE 3

ANNEXE I : COMPRESSEUR ET NEBULISEUR NL7 ATOMISOR<sup>R</sup>



CARACTERISTIQUES TECHNIQUES

Compresseur : \* Dimensions L 22 X l 13,5 X h 17 cm

\* Poids : 4,4 kg

\* Consommation : 60 watts

Nébuliseur : \* Gicleur de 7/10e

\* Débit d'air : environ 900 l/heure

\* Débit liquide : en une séance d'1/4 d'heure, le nébuliseur aérosolise environ 2,5 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse

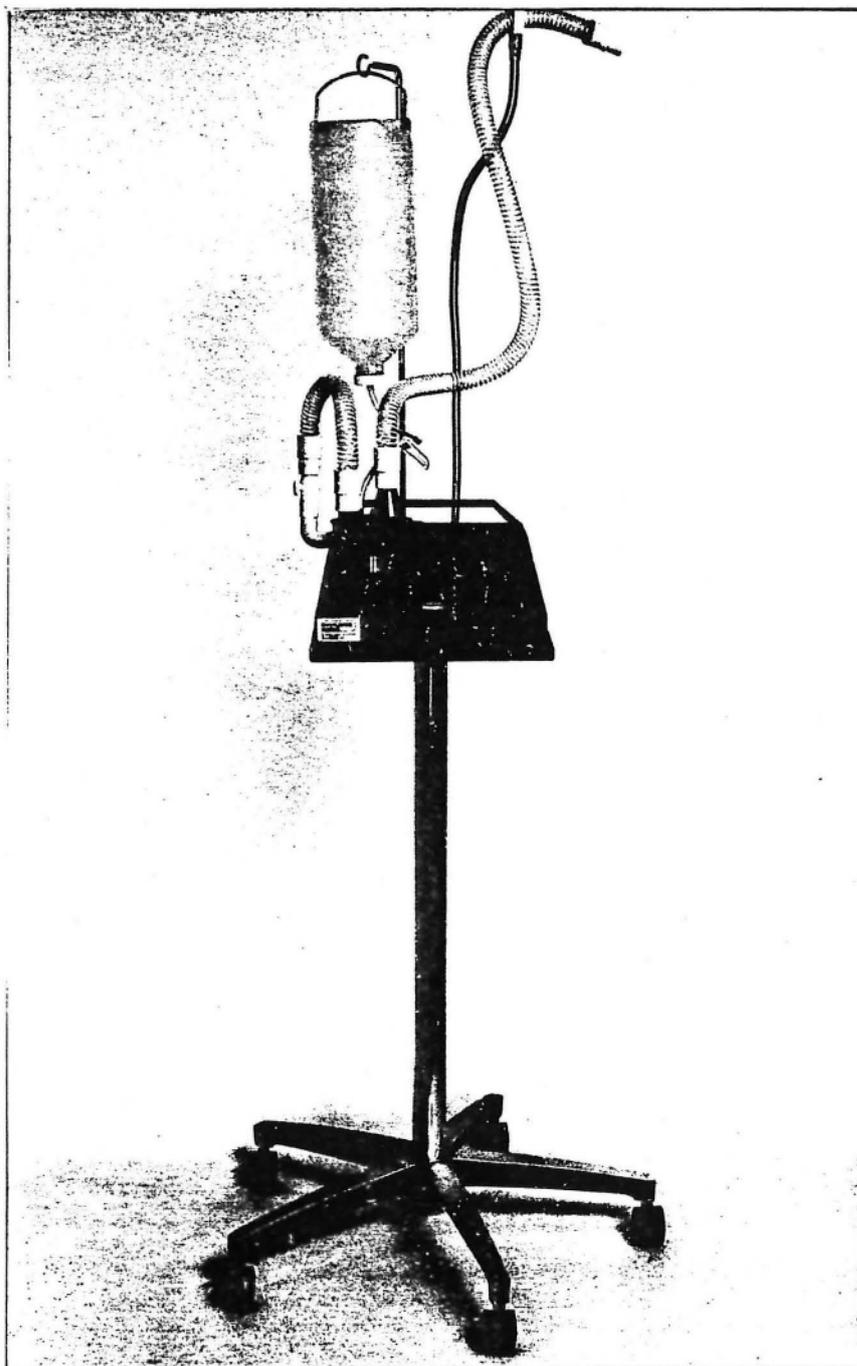
\* Granulométrie : les particules d'aérosols émises ont un diamètre moyen de 4,5 microns et 84 % d'entre elles ont un diamètre inférieur à 8 microns. Ces dimensions assurent leur pénétration jusqu'au niveau bronchique et pulmonaire.

LA DIFFUSION TECHNIQUE FRANCAISE

114 à 120 rue Bergson

42003 SAINT ETIENNE Cedex 1

ANNEXE II : NÉBULISSEUR ULTRASONIQUE DEVILBISS MODÈLE 99



## ANNEXE II (SUITE)

### CARACTERISTIQUES TECHNIQUES

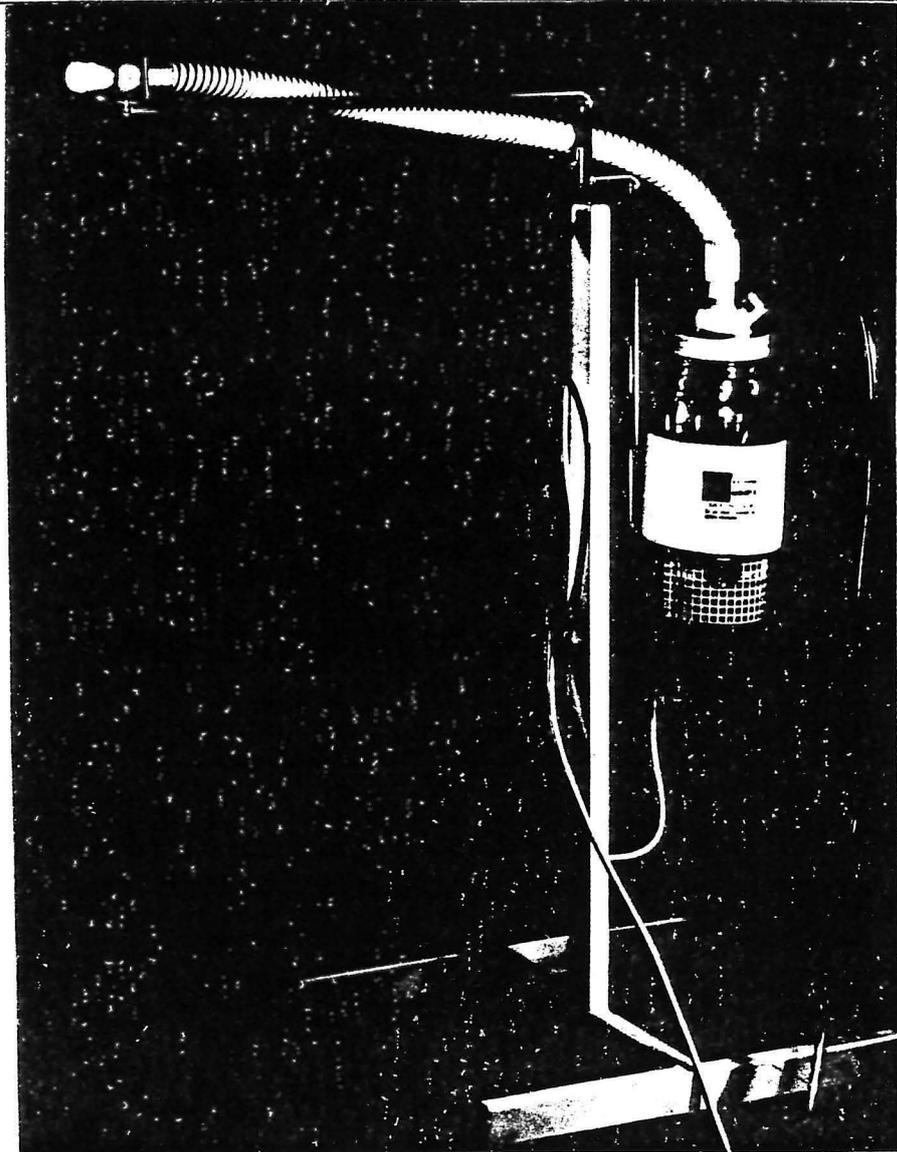
- \* Alimentation : 220 - 240 V - 50 Hz
- \* Débit de la turbine : réglable de 0 à 30 l/mn
- \* Vibrations du quartz : 1,63 MHz
- \* Taille des particules : 0,5 à 5 microns homogènes
- \* Puissance de nébulisation : 0 à 7,5 cc/mn
- \* Capacité de nébulisation : chambre de 3 000 cc  
chambre à médication 30 cc
- \* Coupure de l'alimentation du quartz par insuffisance d'eau dans la chambre de nébulisation
- \* Sécurité visuelle par témoin lumineux
- \* Possibilité de réchauffer la nébulisation
- \* Poids : 4 kg
- \* Dimensions : 16 X 24 X 28 cm

Ets De VILBISS MEDICAL

35, avenue Laplace

94110 ARCUEIL

### ANNEXE III : NÉBULISEUR - HUMIDIFICATEUR PIERRE<sup>R</sup>

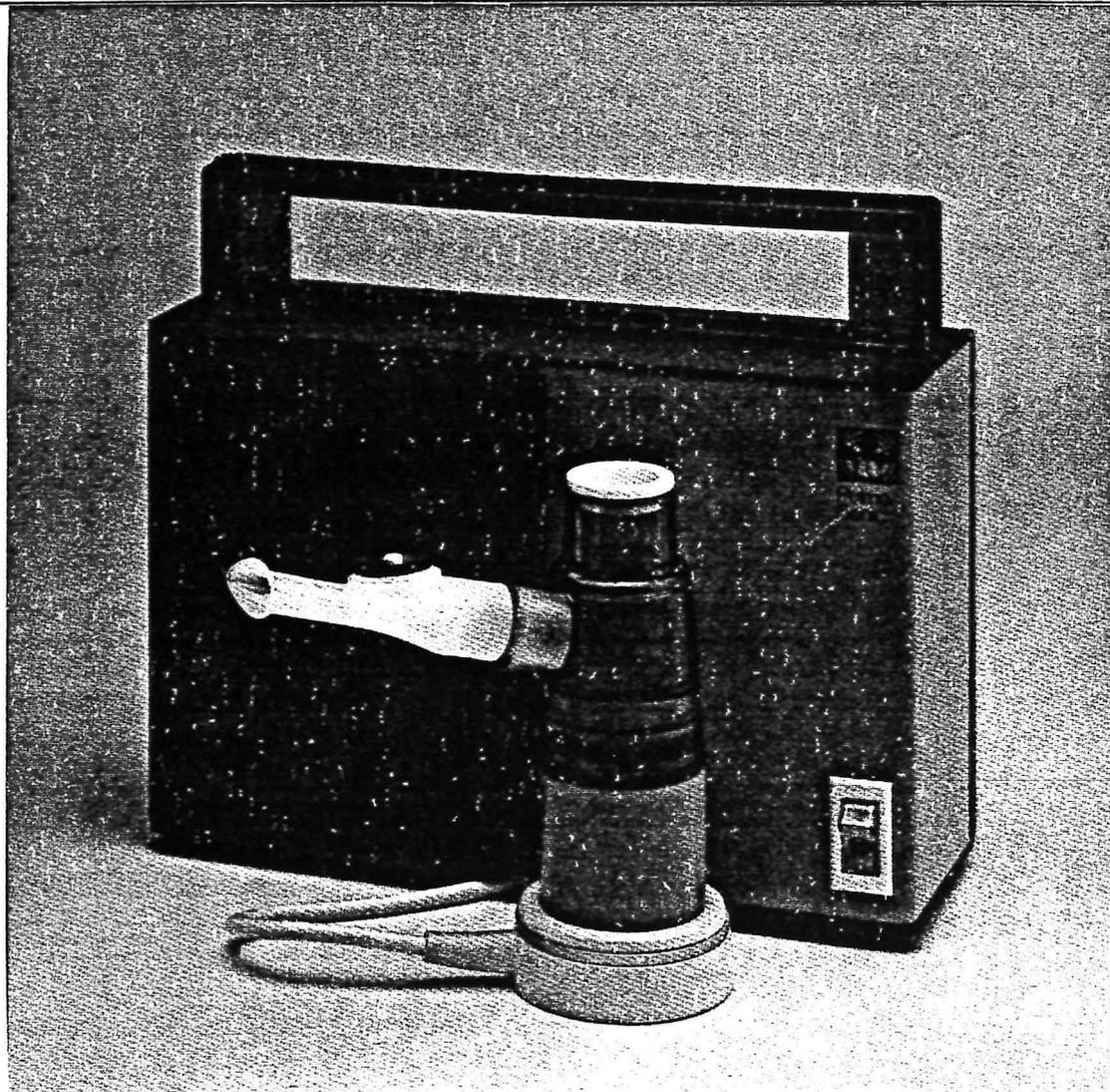


#### CARACTERISTIQUES TECHNIQUES

- \* Alimentation d'oxygène ou air comprimé (prise murale ou compresseur PIERRE)
- \* Débit réglable de 25 à 100 ml/heure
- \* Température du brouillard réglable de 20 à 37 degrés
- \* Capacité de nébulisation : vase de 1 000 cc
- \* Taille des particules : diamètre moyen de 3,2 microns  
100 % des particules ont un diamètre inférieur à 7 microns

Ets PIERRE  
26, Place Duplex  
75015 PARIS

## ANNEXE IV : NÉBULISEUR ULTRASONIQUE PULMOSONIC



### CARACTERISTIQUES TECHNIQUES

- \* Alimentation électrique : 220 V - 50 hz
- \* Vibration quartz : 1,35 MHz
- \* Taille particules : 0,5 à 6 microns, homogènes
- \* Capacité de nébulisation : 10 cc
- \* Puissance nébulisation : 0,5 cc/mn
- \* Poids : 2,1 kg
- \* Dimensions : 20 X21 X 7 cm
- \* Silencieux : 0 dB
- \* Système de valves directionnelles permettant d'inhaler la totalité du médicament, de calculer la quantité administrée

Ets DeVILBISS MEDICAL

35, avenue Laplace

94110 ARCUEIL

BIBLIOGRAPHIE

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AIACHE J.M.  
La voie pulmonaire : les aérosols  
Act. Pharm. 1980, 171, 30-33.
- 2 - AIACHE J.M.  
Les aérosols médicamenteux, leur destinée dans l'organisme.  
Précis d'aérosologie. Laboratoires SERVIER, 1972.
- 3 - ALDERSON SH., WARREN RH.  
Pediatric aerosol guidelines.  
Clin. Pediatr. 1984, 23, (10), 553-7.
- 4 - BADRE R., GUILLERM R.  
Diffusion et rétention des aérosols thérapeutiques dans les voies  
respiratoires supérieures.  
Poumon 1979, 35, 341-7.
- 5 - BADRE R., GUILLERM R., LE MOUET C., POIRET F.  
Experimental results and use of the manosonic aerosoliser.  
Laryng. Rhinol. Stuttgart 1978, 57, 639-45.
- 6 - BARNES PJ., BASBAUM CB., NADEL JA.  
Autoradiographic localization of autonomic receptors in airway  
smooth muscle.  
Am. Rev. Dis. 1983, 127, 758-62.
- 7 - BIRD MD.  
Extraits traduits et communiqués par R. DELHOMME et Cie.  
Paris, 1965.

- 8 - BOHADANA AB., PESLIN R., POLU JM., MASSIN N.  
The bronchodilatator action of theophylline aerosol in subjects with chronic airflow obstruction.  
Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 1980, 16, 13-24.
  
- 9 - BOURIN M., SONNEVILLE A., BRINAS J.  
L'aérosolthérapie.  
Rev. Med. TOURS, 1980, 14, 1311-3.
  
- 10 - CHRETIEN J., METIVIER H., NOLIBE D., MASSE R.  
Méthode d'étude des passages particulaires de l'alvéole à l'intersticiu et devenir des particules.  
Colloque INSERM, 1974, 29, 133.
  
- 11 - CLARKE SW., NEWMAN SP.  
Therapeutic aerosols - 2 - Drugs available by the inhaled route.  
Thorax 1984, 39, 1-7.
  
- 12 - CLAY MM., PAVIA D., CLARKE SW.  
Effect of aerosol particle size on bronchodilatation with nebulised terbutaline in asthmatic subjects.  
Thorax 1986, 41, (5), 364-8.
  
- 13 - CONOLLY ME., DAVIES DS., DOLLERY CT.  
Resistance to bêta-adrenoceptor stimulants.  
Br. J. Pharmacol. 1971, 43, 389-402.
  
- 14 - CUSHLEY MJ., HOLGATE ST.  
Efficacy of inhaled methylxanthines as bronchodilatators in asthma.  
Thorax 1983, 38, 223.
  
- 15 - DASH CH.  
Some observations on the use of corticosteroïd aerosols in asthma.  
Postgrad. Med. J. 1974, 50, 25-32.

- 16 - DAUTREBANDE L., WALKENHORST W.  
Considérations sur les aérosols dits "doseurs" et "micro-aérosols"  
en thérapeutique.  
Bull. Physiopathol. Resp. 1968, 3, 463-507.
- 17 - DAUTREBANDE L., BECKEMAN H., WALKENHORST W.  
Studies on deposition of submicronic dust particles in the  
respiratory tract.  
Arch. Int. Health 1959, 19, 383-91.
- 18 - DIRNAGL K.  
Physik der Inhalationstherapie.  
Wien Med. Wschr. 1955, 105, 232.
- 19 - DOLLERY CT.  
Absorption and fate of isoproterenol and fluorocarbons inhaled from  
pressurised aerosols.  
Ann. Allergy. 1973, 31, 25-30.
- 20 - DOLOVITCH MB., RUFFIN RE., ROBERT R., NEWHOUSE MT.  
Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers.  
Chest 1981, 80, 911-5.
- 21 - DUMON G., TARANGER J., DUMON JF.  
Indications des aérosols médicamenteux en pathologie  
broncho-pulmonaire.  
G.M. de France 1974, 81, (13), 1635-8.
- 22 - EISENBERG RS., OATWAY WH.  
Nebulization of amphotericin B.  
Am. Rev. Respir. Dis. 1971, 103, 289-92.
- 23 - FRECHE CH., TRAN BA HUY P.  
Laryngites de l'adulte.  
Encycl. Med. Chir. Paris 1977, 6, 20645 A - 10.

- 24 - FREOUR P., BERNADOU JM., TESSIER JC., CHOMY P.  
Aerosoltherapie.  
Encycl. Med. Chir. Paris, 1976, 11, 25957 B - 10.
- 25 - FRY FA.  
Charge distribution on polystyrène aerosols and disposition in the human nose.  
Aerosol Sci. 1973, 4, 113-24.
- 26 - FULSANG G., PEDERSEN S.  
Comparison of Nebuhaler<sup>R</sup> and nebulizer treatment of acute severe asthma in children.  
Eur. J. Respir. Dis. 1986, 69, 109-13.
- 27 - GODFREY S., ZEIDIFARD E., BROWN R., BELL JH.  
The possible site of action sodium cromoglycate assessed by exercise challenge.  
Clin. Sci. Mol. Med. 1974, 46, 265-72.
- 28 - GORMANN WC., HALLE GD.  
Inhalation aerosols in current concepts in the Pharmaceutical Sciences. Dosage Form Design and Bioavailability.  
SWARBRICK J. Ed. Philadelphia, 1973.
- 29 - GOUGH P., SCHUDEKOPF J.  
A review of the therapeutic efficacy of aerosolized and endotracheally instilled antibiotics.  
Pharmacoth. 1982, 2, 367-77.
- 30 - GUICHARD JC.  
Les générateurs d'aérosols médicamenteux : aspects techniques et réglementaires.  
Poumon 1979, 35, 327-335.

- 31 - GUICHARD JC.  
Qu'est-ce qu'un aérosol ? Propriétés physiques, méthodes de  
génération.  
G.M. de France 1974, 81, (13), 1611-20.
- 32 - HADFIELD JW., WINDEBANK WJ., BATEMAN JR.  
Is driving gas flow rate clinically important for nebulized  
therapy ?  
Br. J. Dis. Chest. 1986, 80, (1), 50-54.
- 33 - HATCH TF., GROSS P.  
Pulmonary deposition and retention of inhaled aerosols.  
Academic Press, New York, 1964.
- 34 - HILLER C., MAZUNDER M., WILSON D., BONE R.  
Aerodynamic size distribution of metered dose aerosols.  
Am. Rev. Respir. Dis. 1978, 118, 311-7.
- 35 - HOUNAM R., BLACK A., WALSCH M.  
The deposition of aerosol particles in the nasopharyngeal region of  
the human respiratory tract.  
Pergamon Press publ. New York, 1971, 71-80.
- 36 - ISAWA T., TESHIMA T., HIRANO T., EBINA A., KONNO K.  
Evaluation of mucociliary clearance mechanisms by radioaerosol  
inhalation lung scintigraphy, effect of oral bromhexine.  
Nippon Kyobu Shikkau Gakkai Zasshi, 1984, 22, (10), 899-909.
- 37 - JONES PD., MORITZ V., PIERCE RJ.  
Microbial contamination of domiciliary nebuliser therapy equipment.  
Aust. Nz. J. Med. 1985, 15, 585-9.
- 38 - KELLING JS., KINGMAN PS., SMITH RL., ALTOSE MD.  
Physician Knowledge in the use of canister nebulizers.  
Chest 1983, 83, (4), 612-4.

- 39 - LAFUMA J.  
Devenir de l'aérosol dans les voies respiratoires.  
G.M. de France 1974, 81, (13), 1625-32.
- 40 - LAROCHE CM., HARRIES AVK., NEWTON RCF., BRITTON MG.  
Domiciliary nebulisers in asthma : a district survey.  
Br. Med. J. 1985, 290, 1611-3.
- 41 - LAROS CD., SWIRENGA J., VANDERSCHUREN RJ.  
Respiration 1975, 32, 284.
- 42 - LE HIR A.  
Abrégé de pharmacie galénique.  
Masson, Paris, 1986, 333-44.
- 43 - LODELL JH.  
J. Asthma. Res. 1969, 5, 223.
- 44 - LOURENCO RV., COTROMANES E.  
Clinical aerosols : II-therapeutic aerosols.  
Arch. Intern. Med. 1982, 142, 2299-308.
- 45 - LOZEWICZ S., ROBERTSON CF., COSTELLO JF., PRICE JF.  
Delivery of sodium cromoglycate by pressurized aerosol.  
Clin. Allergy 1984, 14, (2), 187-91.
- 46 - MADELAINE GJ.  
Particules, aerosols, poussières;  
Poumon 1979, 35, 313-22.
- 47 - MARTIN DC., BARJAUD M., CANY J., GUERIN JC.  
Etude préliminaire sur l'utilisation des aérosols manosoniques en  
pratique thermale à la Bourboule.  
Poumon 1979, 35, 403-7.

- 48 - MEYDER J., RUDOLF G.  
Deposition of aerosol particles in the human nose.  
Pergamon Press publ. New York, 1977, 102-25.
- 49 - MICHEL FB., MARTY JP., BOUSQUET J.  
Pénétration des particules solides dans l'appareil respiratoire.  
Poumon 1979, 35, 375-8.
- 50 - MILLER WF.  
Antibiotic aerosols.  
WB Saunders Co, Philadelphia, 1974, 403-9.
- 51 - MOREN F.  
Drug deposition of pressurized inhalation aerosols.  
Int. J. Pharm. 1978, 1, 205-18.
- 52 - MORROW P.  
Aerosol characterisation and depositon.  
Am. Rev. Resp. Dis. 1974, 110, (6), 88-99.
- 53 - MOSS GF., JONES KM., RITCHIE JT., COX JSG.  
Toxicol. Appl. Pharmacol. 1971, 20, 147.
- 54 - MUIR JF.  
Insuffisance respiratoire chronique obstructive.  
Rev. Et. Med. 1986, 2, (2), 177-81.
- 55 - NADEL JA.  
New approaches to regulation of fluid secretion in airways.  
Chest 1981, 80, 849-51.
- 56 - NEWHOUSE MT., DOLOVITCH MB.  
Control of asthma by aerosols.  
New. Engl. J. Med. 1986, 315, (14), 870-4.

- 57 - NEWMAN SP.  
Aerosol deposition considerations in inhalation therapy.  
Chest 1985, 88, (2), 152-60.
- 58 - NEWMAN SP., PAVIA D., MOREN F., SHEAMAN NF., CLARKE SW.  
Deposition of pressurised aerosols in the human respiratory tract.  
Thorax 1985, 40, (9), 671-6.
- 60 - NEWMAN SP., MILLAR AB., LENNARD-JONES TR., CLARKE SW.  
Improvement of pressurised aerosol depositon with nebuhaler spacer  
device.  
Thorax 1984, 39, 935-41.
- 61 - NEWMAN SP., CLARKE SW.  
Nebulisers : uses and abuses.  
Arch. Dis. Child. 1986, 61, (5), 424-5.
- 62 - NEWMAN SP., PAVIA D., CLARKE SW.  
Simple instructions for using pressurising aerosol  
bronchodilatators.  
J. Roy. Soc. Med. 1980, 73, 776-9.
- 63 - OLIVE G.  
Prod. Prob. Pharmac. 1965, 20, 357.
- 64 - OLSOM DE., ILIFF LD., SUDLOW MF.  
Bull. Physiol. Path. Resp. 1972, 8, 390.
- 65 - PEDERSEN JZ., BUNDGAARD A.  
Comparative efficacy of different methods of nebulizing  
terbutaline.  
Eur. J. Clin. Pharmacol. 1983, 25, 739-42.
- 66 - PHARMACOPEE FRANCAISE  
MAISONNEUVE SA., MOULINS-les-METZ 1965, 1976, 1987.

- 67 - PISANESCHI M.  
Aerosolthérapie par le soufre thermal chez les sujets âgés.  
Poumon 1979, 35, 401-2.
- 68 - PLANK I., SCHEULER D., FISCHER JF.  
Viscosimetric investigations of secretolytically and mucolytically effective inhalants.  
Z. Erbrank. Atmungsorgane 1985, 165, (1), 69-75.
- 69 - POLU JM., DELORME N., SADOUL P.  
Les mucomodificateurs bronchiques.  
Rev. Prat. 1985, 35, (25), 1485.
- 70 - PUCHELLE E., GIRARD F., ZAHN JM.  
Rhéologie des sécrétions bronchiques et transport muco-ciliaire.  
Bull. Eur. Physio-path. Resp. 1976, 12, 771-9.
- 71 - PUJET JC.  
Expectorants et mucolytiques.  
Rev. Prat. 1984, 34, (26), 1389-94.
- 72 - QUEVAUVILLER A.  
Hygiène et sécurité des pulseurs pour aérosols médicamenteux.  
Prod. Prob. Pharmac. 1965, 20, 14-29.
- 73 - REED CE.  
Aérosols in chronic airway obstruction.  
New Engl. J. Med. 1986, 315, (14), 888-9.
- 74 - REISER J., WARNER JO.  
Inhalation treatment for asthma.  
Arch. Dis. Child. 1986, 61, 88-94.
- 75 - ROBERT G., MICHEL FB.  
Les bronchodilatateurs dans l'asthme.  
G.M. de France, 1985, 90, (27), 2603-14.

- 76 - ROUJEAU J.  
Anatomie pathologique respiratoire.  
Ed. Expansion scientifique, Paris, 1976, 1, 320.
- 77 - SHAH M., CHEN W., WHIPPLE R., WANG C.  
Dispersion of inhaled particles in the human lung.  
Powder technol. 1977, 18, 53-63.
- 78 - SHIM C., WILLIAMS MH.  
The adequacy of inhalation aerosol from canister nebulizers.  
Am. J. Med. 1980, 69, 891-4.
- 79 - SLY RM.  
Pediatric Allergy.  
Exa. Pub., New York, 1981.
- 80 - SMITH AP., CUTHBERT MF., DUNLOP LS.  
Effect of inhaled prostaglandins  $E_1$ ,  $E_2$  and  $F_2$  on airway  
resistance of healthy and asthmatic man.  
Clin. Sci. 1985, 48, 421-30.
- 81 - STEWART BN., BLOCK AJ.  
A trial of aerosolized theophylline in relieving bronchospasm.  
Chest. 1976, 69, 718-21.
- 82 - TAKAHASHI K., ITO H.  
A computational model for regional desposition of aerosol particles  
in the human lung.  
Tech. Reprot. Inst. Atom. Energ. Kyoto Univ. 1976.
- 83 - TASK GROUP ON LUNG DYNAMICS  
Deposition and retention models for internal dosimetry of the human  
respiratory tract.  
Health Physics 1966, 12, 173.

- 84 - TAULBEE DB., YU CP.  
A theory of aerosol deposition in the human respiratory tract.  
J. Appl. Physiol. 1975, 38, 77-85.
- 85 - TOOGOOD JH., BASKERVILLE J., JENNINGS B., LEFOOE NM.  
Use of spacers to facilitate inhaled corticosteroid treatment of  
asthma.  
Am. Rev. Respir. Dis. 1984, 129, 723-9.
- 86 - UNDERNER M., BOITA F., PATTE F.  
La corticothérapie locale dans l'asthme.  
Le concours médical. 1987, 109, 40-4.
- 87 - VOISIN C.  
Immunité locale et infections récidivantes de l'appareil  
respiratoire.  
N. Pr. Med. 1979, 25, 2073-4.
- 88 - WEIBEL ER.  
Morphometry of the human lung.  
Academic Press. New York, 1969.
- 89 - WHITE JC., ELMES PC., WALSH A.  
Fibrous proteins of pathological bronchial secretions studied by  
optical and electron microscopy : desoxyribonucleoprotein and  
mucoprotein in bronchial secretions.  
J. Path. Bact. 1964, 67, 105.
- 90 - WILLIAMS PE., RENOWDEN SA., WARD MJ.  
Audit of nebuliser use.  
Postg. Med. J. 1985, 61, 1055-6.
- 91 - WILLIAMS MH.  
Steroid and antibiotic aerosols.  
Am. Rev. Respir. Dis. 1974, 110, 122-8.

92 - WOOD JA., WILSON RS., RAY C.

Changes in salbutamol concentration in the reservoir solution of a jet nebulizer.

Br. J. Chest 1986, 80, (2), 164-9.

93 - ZIPPEL R.

Use and application of aerosols on the upper respiratory tract including the paranasal sinuses.

E. Erkrank Atm. Org. 1978, 150, 227-36.



A U T O R I S A T I O N   D ' I M P R E S S I O N

de la Thèse dont l'intitulé est : L'AEROSOLTHÉRAPIE

candidat : Mademoiselle CANAL Pascale

VU

GRENOBLE, le 22 octobre 1987

Le Président du Jury

*Officier*

VU

GRENOBLE, le 30.12.1987

Le Président de l'Université  
Scientifique, Technologique  
et Médicale de GRENOBLE

Le Président

J.J. PAYAN



