



INFLUENCE DES CARACTERISTIQUES D'UN AEROSOL SUR SON DEPOT DANS L'APPAREIL RESPIRATOIRE

M H. BECQUEMIN
Service EFR et ER 10 UPMC
Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière
75013 PARIS

CPLF Marseille
Janvier 2010

AEROSOLTHERAPIE



INDE 4000ans Avant JC



ROME GALIEN 2°SIECLE ap J.C



**DEPUIS 50 ANS VOIE
D'ADMINISTRATION
UTILISEE DE FACON
RATIONNELLE**



JF Dessanges Histoire de la Nébulisation. In: *L'aérosolthérapie par nébulisation*. B Dautzenberg, P Diot. Paris: Editions Margaux Orange; 200

AEROSOL

"AEROSOL": NOM DONNE PAR WHYTLOW GRAY
ET PATTERSON EN 1932

A PARTIR DE "AER" (AIR) ET "SOL"
(SOLUTION)

Suspension dans l'air (ou autre gaz)
de particules liquides ou solides dont
la très petite taille ($< 100\mu\text{m}$) leur
assure **une vitesse de chute très
faible.**



AEROSOTHERAPIE

Délivrance d'un principe actif médicamenteux **par voie
inhalée**

AEROSOLTHERAPIE ET DEPOT AU NIVEAU DES VOIES AERIENNES

Large surface de contact entre le milieu aérien et la muqueuse bronchique et/ou la surface alvéolaire

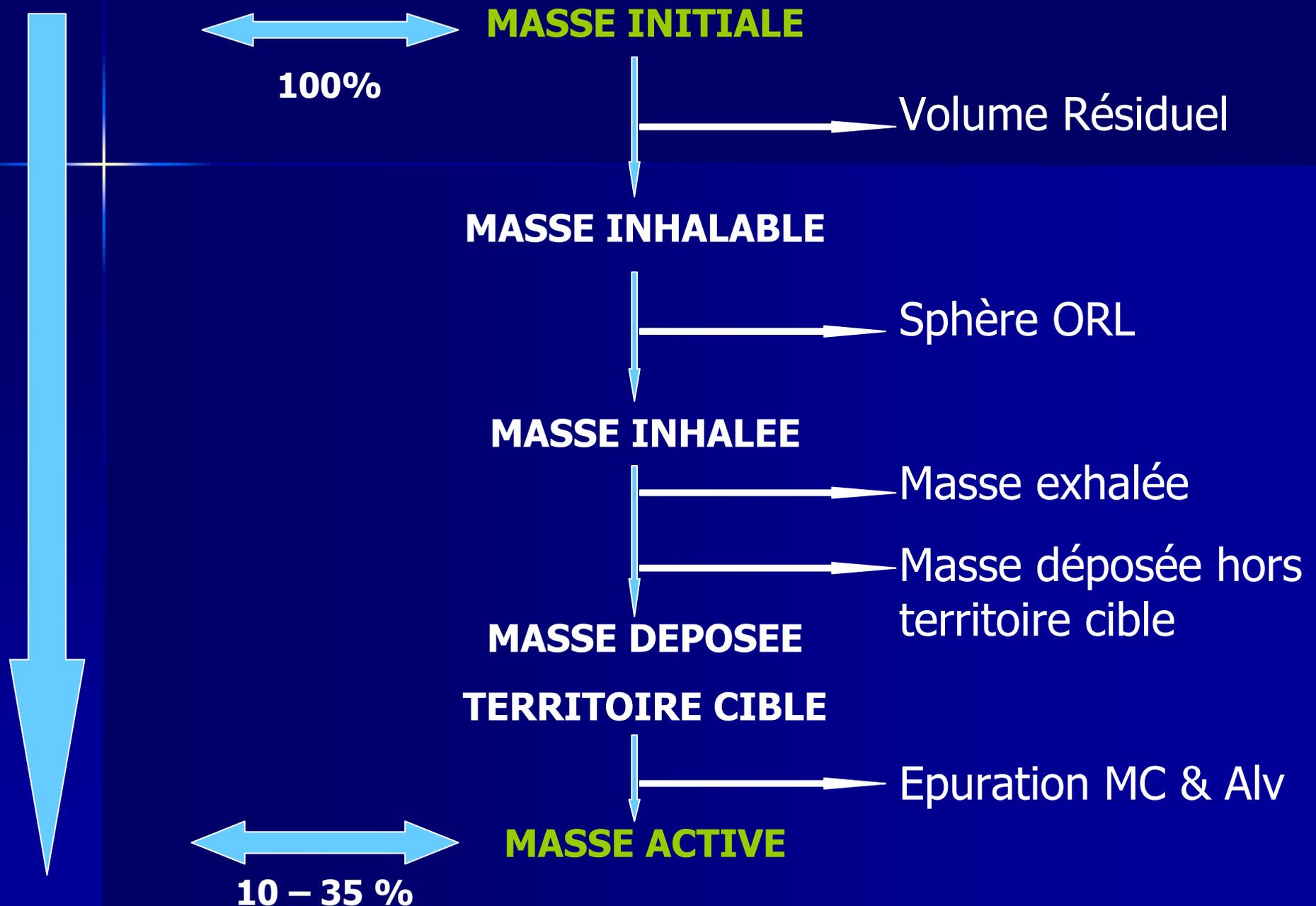


Nombreux avantages

- atteinte directe de l'organe cible,
- rapidité d'action,
- voie naturelle et indolore,
- faible posologie,
- peu d'effets indésirables..

MAIS SON EFFICACITE DEPEND DIRECTEMENT DE LA MASSE MEDICAMENTEUSE DEPOSEE AU NIVEAU DES VOIES AERIENNES

MASSE MEDICAMENTEUSE ET DEPOT



Quels sont les caractéristiques d'un aérosol influençant son dépôt dans l'appareil respiratoire?

1 *Facteurs liés au générateur :*

- taille des particules aérosolisées et lieu de dépôt
- vitesse initiale des particules

2 *Facteurs liés à la nature du médicament*

3 *Facteurs liés au sujet:*

- anatomie des voies aériennes
- mode d'inhalation

Quels sont les caractéristiques d'un aérosol influençant son dépôt dans l'appareil respiratoire?

1 Facteurs liés au générateur :

- taille des particules aérosolisées et lieu de dépôt
- vitesse initiale des particules

2 Facteurs liés à la nature du médicament

3 Facteurs liés au sujet:

- anatomie des voies aériennes
- mode d'inhalation

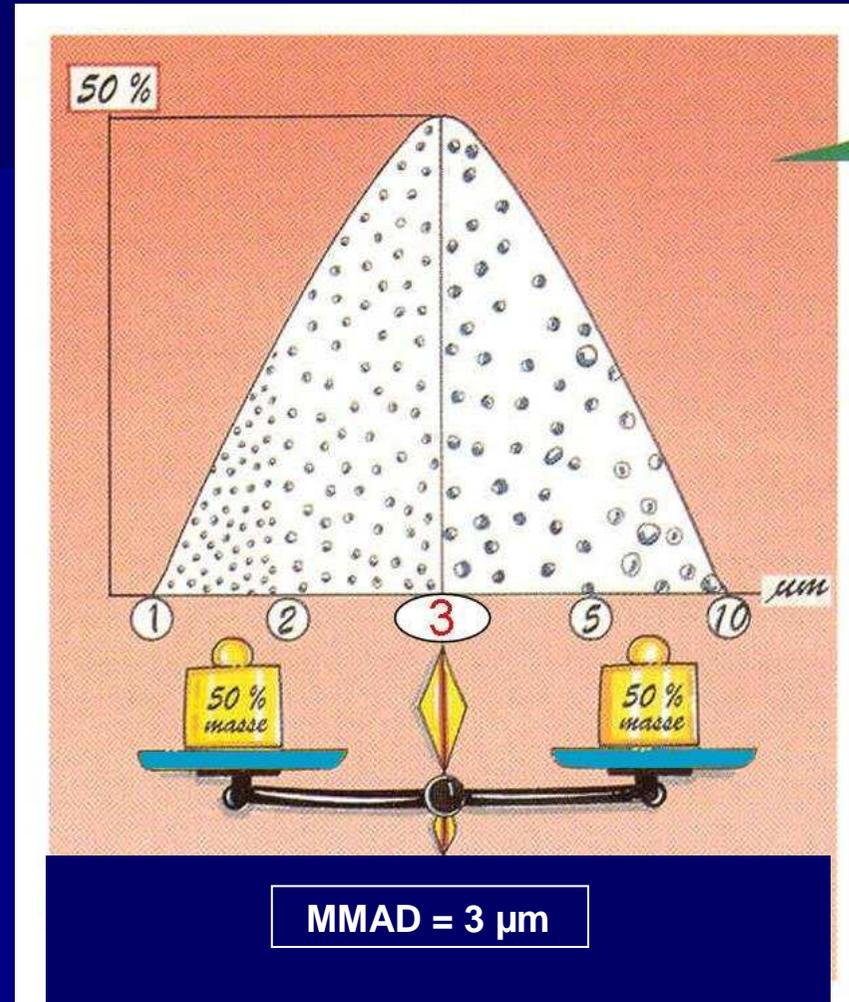
Définition du MMAD

MMAD en anglais ou DAMM
(Diamètre aérodynamique
massique médian):

le diamètre qui divise la masse
de l'aérosol en 2 parties égales
de part et d'autre du MMAD

-Gravimétrie

-Diffraction Laser



Le **MMAD** détermine le lieu de
dépôt de l'aérosol dans les voies
aériennes

MMAD et Ecart-type Géométrique ou σ_G



L'écart type géométrique (σ_G) exprime la dispersion de la distribution de l'aérosol:

- $\sigma_G < ou = 1,2$: aérosol monodispersé,
- $\sigma_G > ou = 1,2$: aérosol polydispersé.

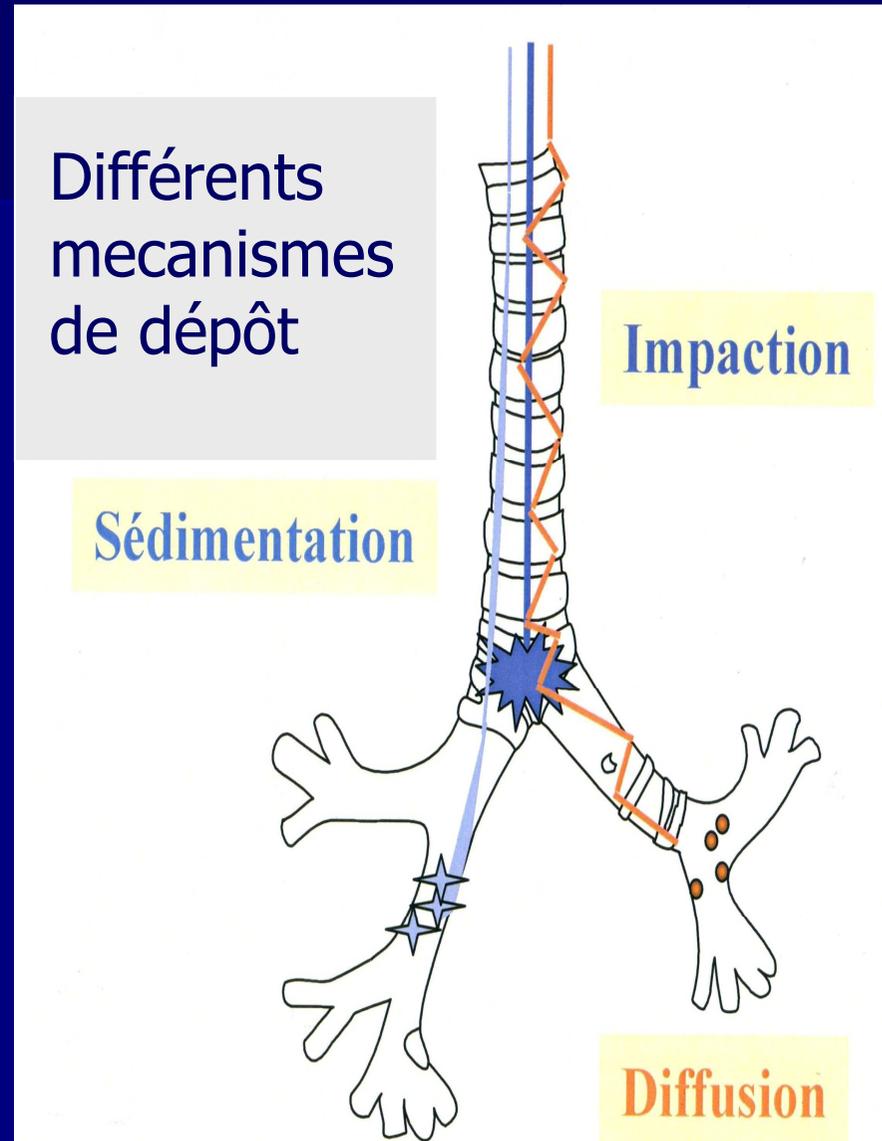
Les aérosols de médicaments sont généralement **polydispersés** avec un $\sigma_G > 2$

MECANISMES DE DEPOT

IMPACTION :
particules > 5 μm

IMPACTION +
SEDIMENTATION :
**particules de 2 à 5
 μm**

DIFFUSION:
**particules de 1 à 2
 μm**

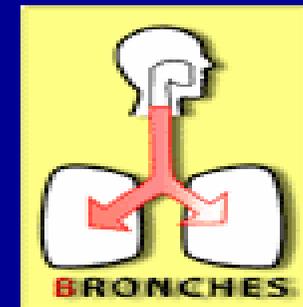


LIEU DE DEPOT DES AEROSOLS SELON LE MMAD (inhalation par voie buccale)

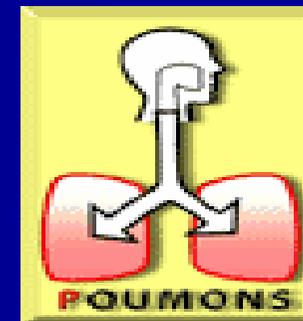
➤ IMPACTION : **particules > 5 μm**
principalement dans la sphère **ORL**.



IMPACTION + SEDIMENTATION :
particules de 2 à 5 μm principalement
dans les **bronches**.

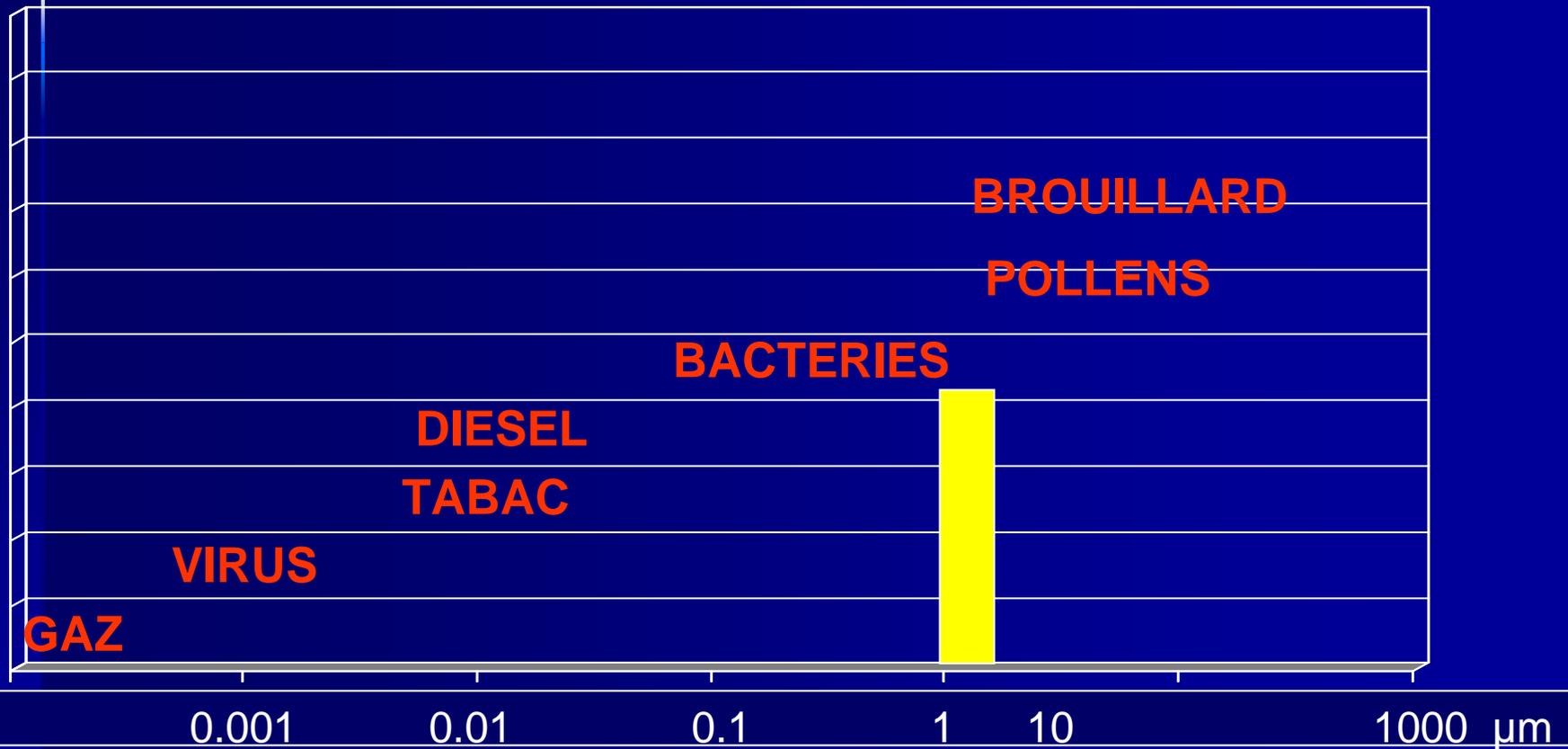


DIFFUSION: **particules de 1 à 2 μm**
principalement dans le **poumon profond**



Un MMAD compris entre 1 et 5 μm ASSURE UN DEPOT
OPTIMAL DANS LES VOIES AERIENNES BRONCHO
PULMONAIRES (bronches et poumon profond)

ZONE THERAPEUTIQUE



<0,1 μm , ou particules ultrafines propriétés biologiques particulières: grand rapport surface/taille et comportement dans les Vae très spécifique

MMAD

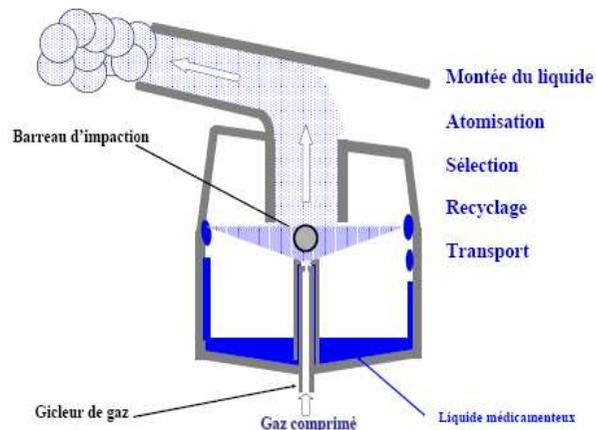
Les Générateurs d'aérosols



- Les **Aérosol-doseurs** pressurisés
- Les **inhalateurs de poudre**
- Les **nébuliseurs**: un nébuliseur est un générateur d'aérosol liquide demandant une préparation préalable par introduction du médicament dans son réservoir

Produisent tous des particules d'aérosol dont le MMAD est compris entre 1 et 5 μm

Principe de fonctionnement du nébuliseur pneumatique



- Reproductibilité, exactitude et fiabilité de la dose délivrée
- Stabilité chimique, physique et microbiologique du médicament

Les Aérosol-doseurs pressurisés

1. Médicament en solution ou suspension



2. Taille des particules et leur concentration dépendent de la valve doseuse et du gaz propulseur

Pb CFC
Hydrofluoroalkane 134a (HFA): *remplacement à l'identique (Ventoline,...),



Pb coordination
Mains/poumons

- Chambre inhalation
- Système auto-déclenché

LES INHALATEURS DE POUDRE



SPINHALER



HANDIHALER

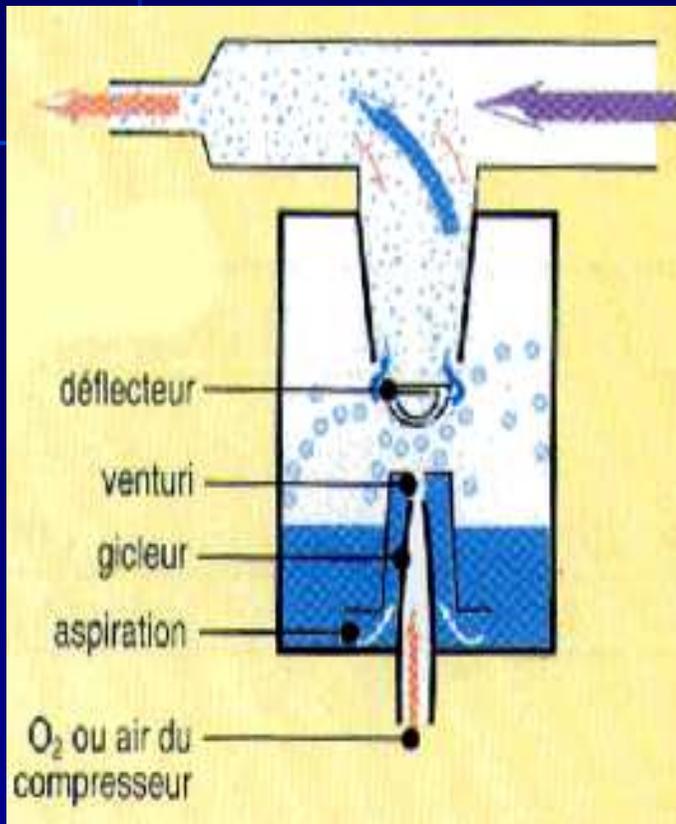


TURBUHALER

- Développement avec interdiction CFC
- Taille des particules et leur concentration dépendent de la formulation de la poudre sèche, des mécanismes de turbulence de l'air.
- +/- compteur de doses
- Nécessite un débit inspiratoire minimal (système passif)

LES NEBULISEURS

Pneumatique (gaz comprimé ou compresseur)



Les 3 grands types de nébuliseurs pneumatiques

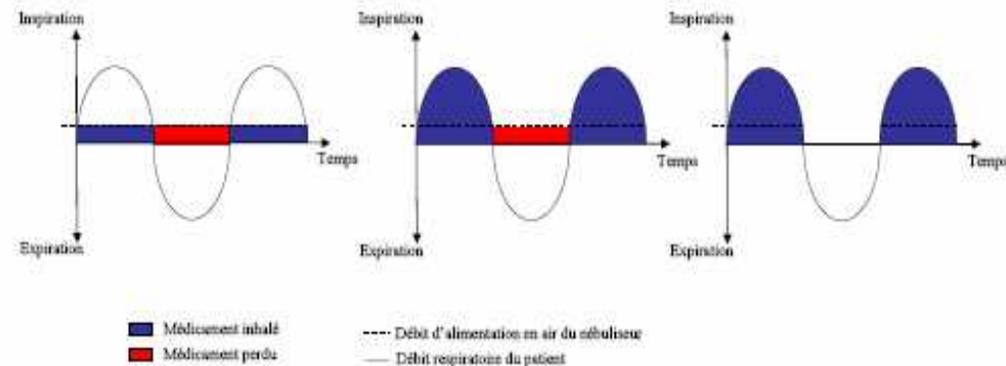
Nébuliseur standard



Nébuliseur à double venturi

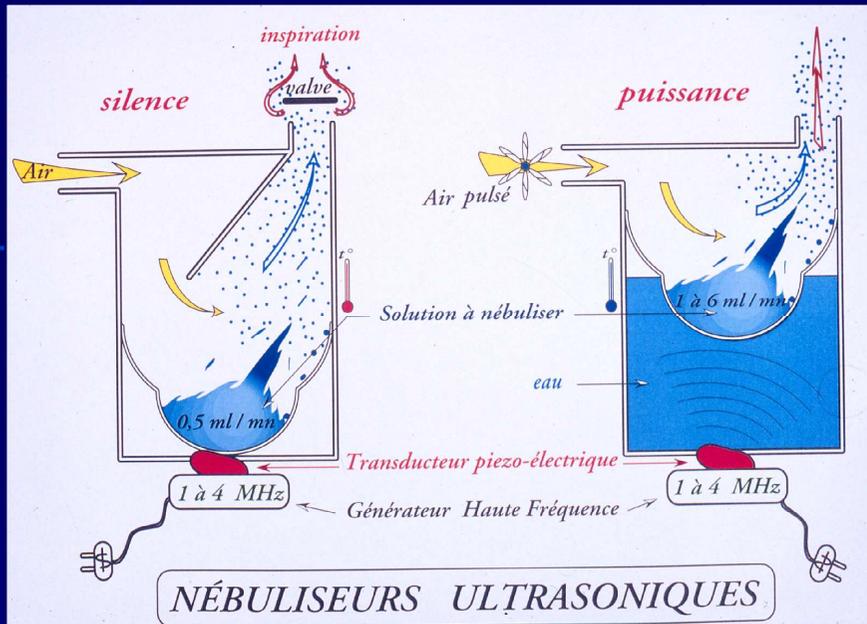


Dosimètre intermittent



- 1 Pression et/ou Débit du gaz comprimé à respecter (taille des particules)
- 2 Couple compresseur-nébuliseur à ne pas dissocier
- 3 Compatible avec tous les médicaments

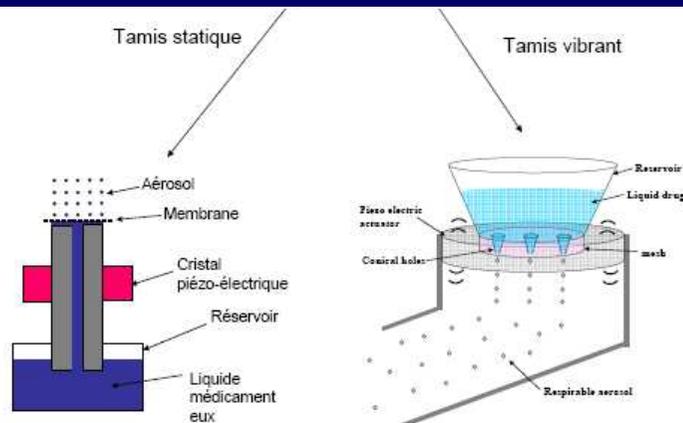
LES NEBULISEURS



Ultrasonique avec ou sans interface d'eau

- 1 Haut débit de nébulisation (avec réglage de puissance de nébulisation)
- 2 Nébulise mal les suspensions, les solutions visqueuses ou fragiles

A Tamis (ou à membrane)

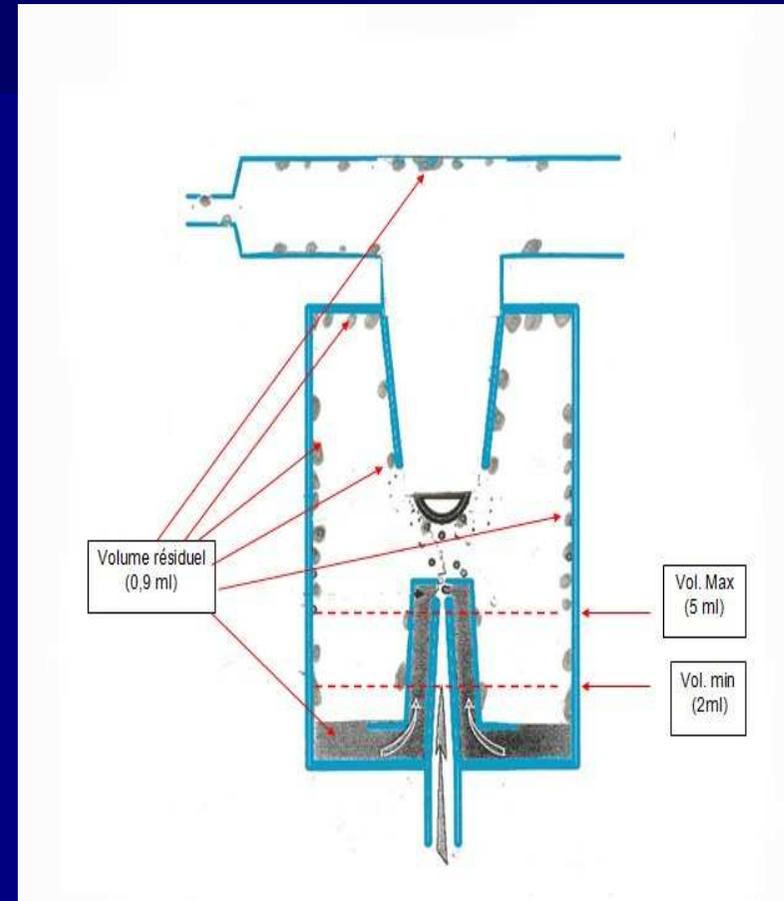


- 1 Haut débit de nébulisation (sauf pour les suspensions)
- 2 Nébulise mal les solutions de forte viscosité
- 3 Petit appareil adapté pour un individu donné

Choix du nébuliseur

1. **MMAD** entre 1 et 5 μm
2. **Débit** d'aérosol $\geq 0,15$ ml/min
3. **Masse inhalable** $\geq 0,5$ ml à 2ml:

le Volume résiduel ou pourcentage perdu de la masse médicamenteuse initiale (par impaction ou piégeage des particules aérosolisées dans le système de nébulisation) doit être le **plus petit possible**



Quels sont les caractéristiques d'un aérosol influençant son dépôt dans l'appareil respiratoire?

1 *Facteurs liés au générateur :*

- taille des particules aérosolisées et lieu de dépôt
- vitesse initiale des particules

2 *Facteurs liés à la nature du médicament*

3 *Facteurs liés au sujet:*

- anatomie des voies aériennes
- mode d'inhalation

Vitesse initiale des particules



Pour les aérosols doseurs pressurisés, la vitesse initiale des particules est élevée : 80 à 100Km/h!!!!

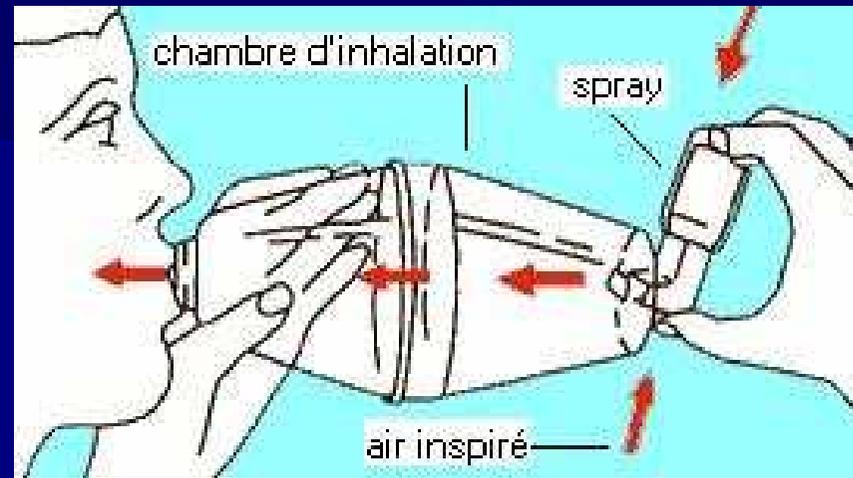
→ impaction du médicament dans la sphère ORL d'environ 80 %

Pour les nébuliseurs, la vitesse initiale des particules est beaucoup plus faible réduisant le dépôt dans la sphère ORL.



Vitesse initiale des particules

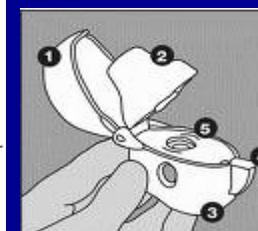
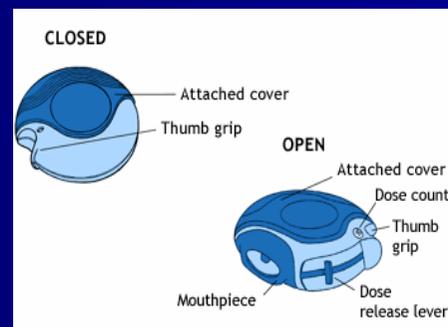
- Chambre inhalation



- HFA (Hydrofluoroalkane)
- Systèmes Autodéclenchés



■ Inhalateur de poudre



Quels sont les caractéristiques d'un aérosol influençant son dépôt dans l'appareil respiratoire?

1 *Facteurs liés au générateur :*

- taille des particules aérosolisées et lieu de dépôt
- vitesse initiale des particules

2 *Facteurs liés à la nature du médicament*

3 *Facteurs liés au sujet:*

- anatomie des voies aériennes
- mode d'inhalation

Nature du médicament: influence sur la taille des particules

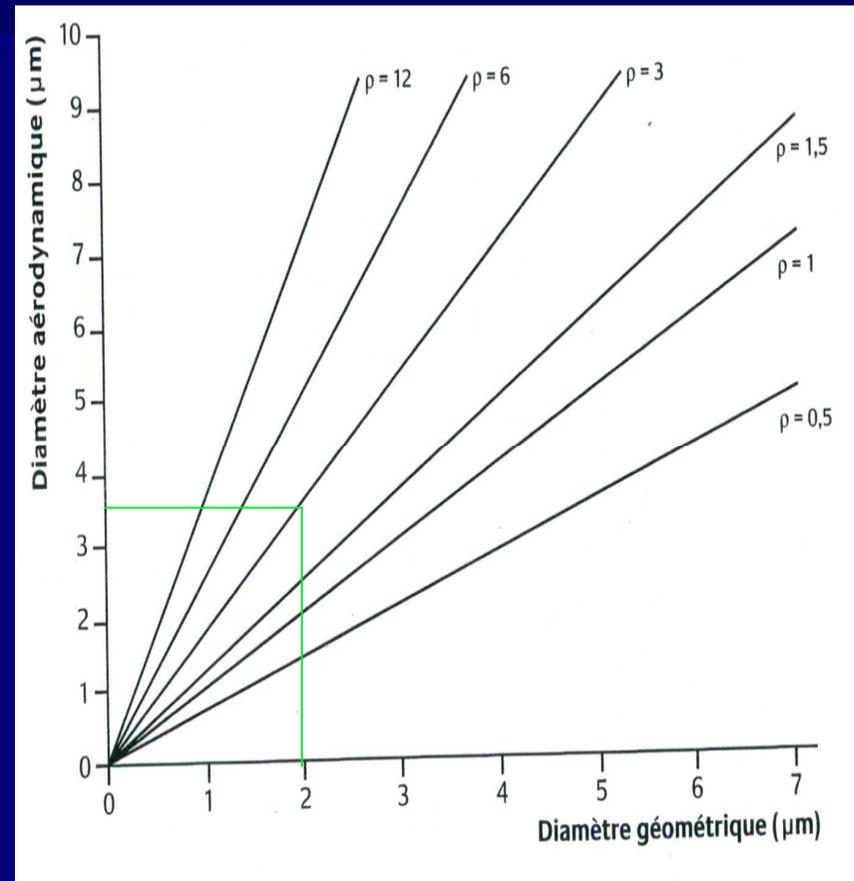
■ DENSITE

Le **diamètre** des particules d'un aérosol **augmente avec la racine carrée de la densité**

■ HYGROSCOPIE

Les substances solubles dans l'eau forment des aérosols dont **les particules sont hygroscopiques**: leur diamètre augmente (surtout pour les particules fines)

ex: le diamètre X 3 pour un aérosol de NaCl



Quels sont les caractéristiques d'un aérosol influençant son dépôt dans l'appareil respiratoire?

1 *Facteurs liés au générateur :*

- taille des particules aérosolisées et lieu de dépôt
- vitesse initiale des particules

2 *Facteurs liés à la nature du médicament*

3 *Facteurs liés au sujet:*

- anatomie des voies aériennes
- mode d'inhalation

DEPOT chez L' ENFANT



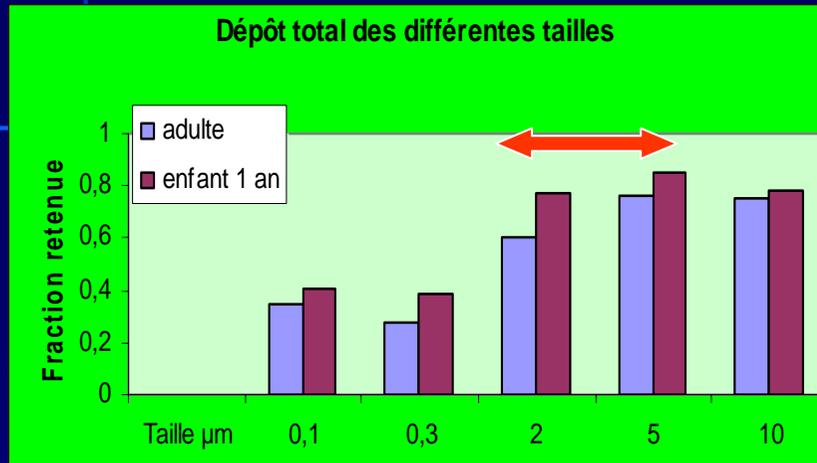
Enfant

- respiration essentiellement nasale,
- voies aériennes étroites
- fréquence resp élevée

Pénétration et Dépôt des aérosols modifiés.

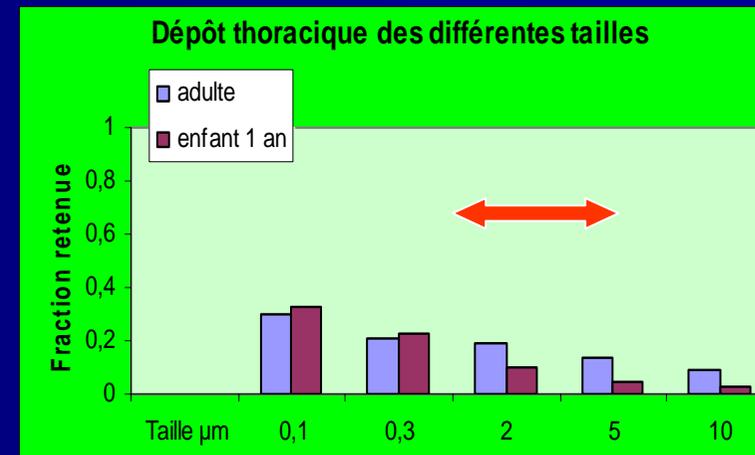
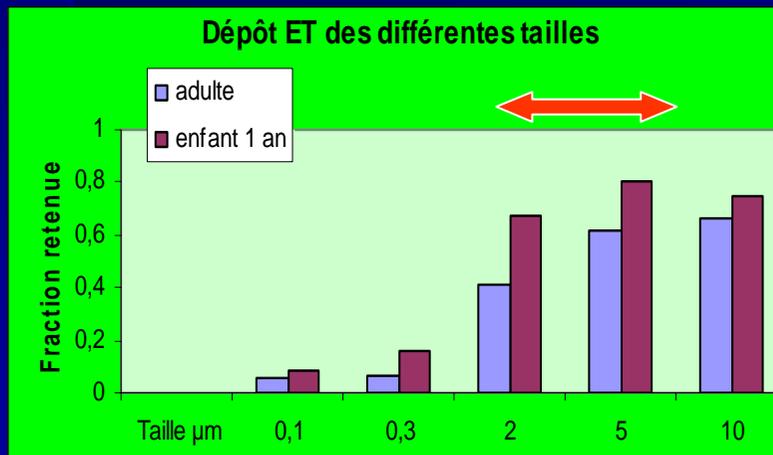
- Schuepp KG et al. *J.Aerosol Med* 2005;18: 225-35
- Janssens et al. *Chest* 2003; 132: 2083- 8
- Wildhaber Jh et al. *J Pediatr* 1999; 135: 28-33

DEPOT ADULTE/ENFANT



Particules 2 et 5 μm

Dépôt extra thoracique augmenté et dépôt au thoracique diminué



Modèles développés par la Commission Internationale de Protection Radiologique (ICRP) Pub 66: ventilation nasale, 9l/mn adulte et 3,66l/mn enfant

DEPOT EN CAS DE SYNDROME OBSTRUCTIF

Obstruction des voies aériennes

La **quantité d'aérosol** déposée chez des patients atteints de **BPCO** est plus importante que chez des sujets sains et ce d'autant plus que le degré d'obstruction est important.



↑ dépôt de façon non uniforme: ↑ dépôt voies aériennes centrales et ↓ dépôt au niveau des voies aériennes les plus distales

- Kim CS et al. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 899- 905

- Lemarié E, Diot P. Pénétration et dépôt des aérosols. In: *L'aérosolthérapie par nébulisation*. Paris: Editions Margaux Orange; 2000

Quels sont les caractéristiques d'un aérosol influençant son dépôt dans l'appareil respiratoire?

1 *Facteurs liés au générateur :*

- taille des particules aérosolisées et lieu de dépôt
- vitesse initiale des particules

2 *Facteurs liés à la nature du médicament*

3 *Facteurs liés au sujet:*

- anatomie des voies aériennes
- mode d'inhalation

VENTILATION voie NASALE

Voie nasale: les particules les plus grosses se déposent préférentiellement dans les voies aériennes supérieures :

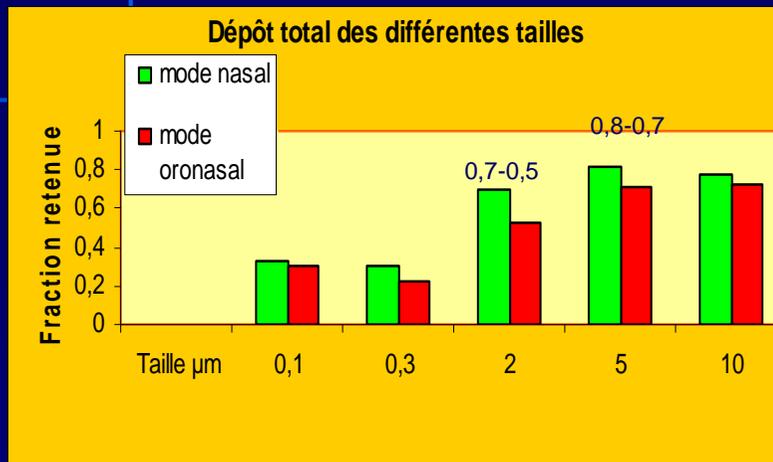
80 % de rétention pour des particules de 5 μm

- Le nez (dont la section varie en fonction du cycle nasal) → filtre important
- En arrière des narines: vitesse de l'air élevée + section des voies aériennes faible

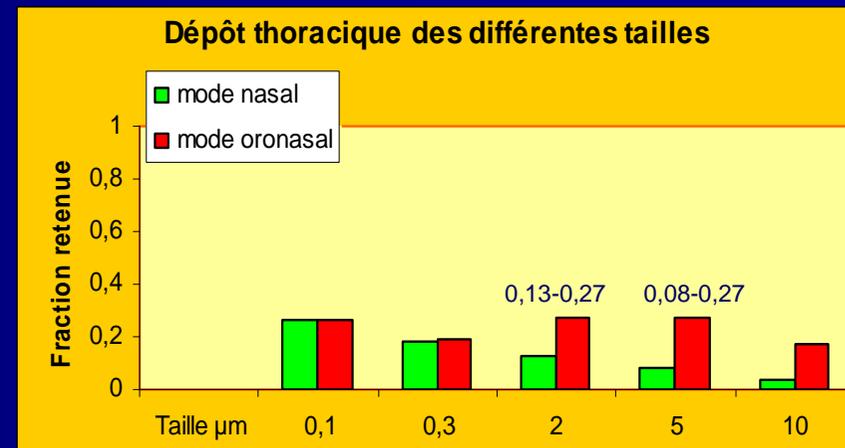
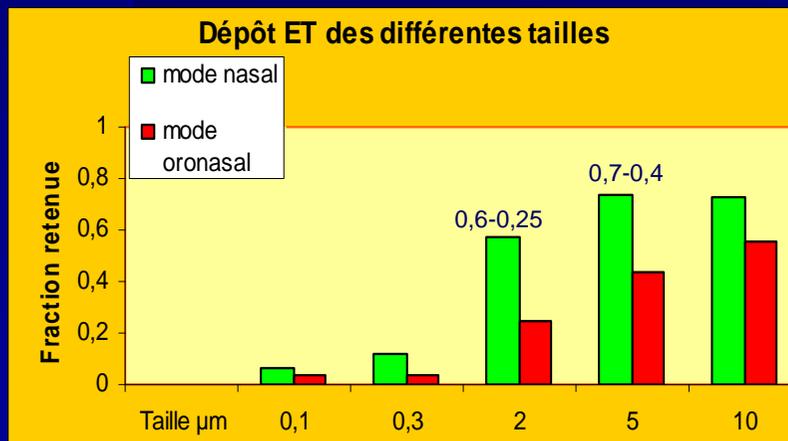


Phénomène de turbulence
avec dépôt particulaire élevé par impaction.

DEPOT VENTILATION VOIE NASALE/ORONASALE



Particules 2 et 5 μm
Dépôt extra thoracique
augmenté et dépôt au
thoracique diminué



Modèles développés par la Commission Internationale de Protection Radiologique (ICRP) Pub 66 pour ventilation 20l/min

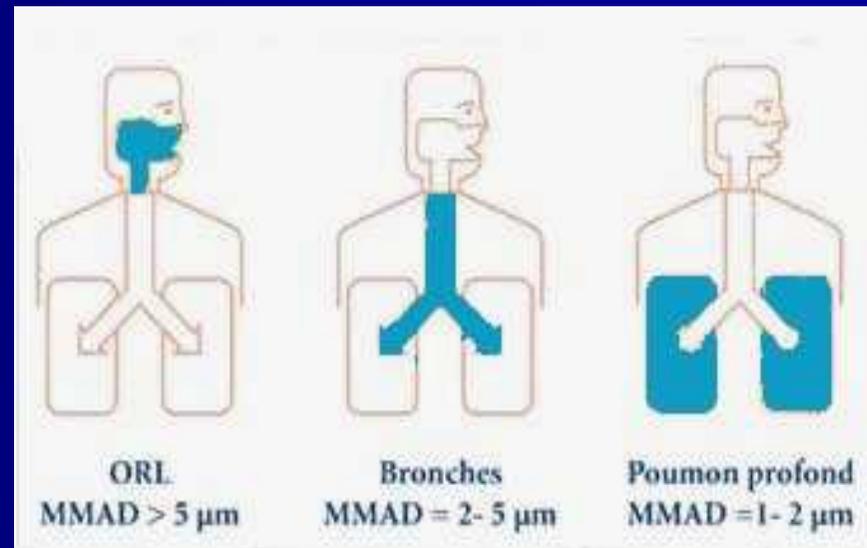
Facteurs liés au mode d'inhalation

1 Pour un dépôt ORL: *Inspiration rapide*, par le nez ou la bouche selon la cible ORL

2 Pour un dépôt bronchique: *Inspiration lente et profonde par la bouche*

3 Pour un dépôt voies aériennes distales et poumon profond: *Inspiration lente et profonde par la bouche suivie d'une apnée*,

*La position **assise** ou **debout** lors d'un aérosol favorise la **sédimentation** des aérosols vers la base des voies aériennes au détriment des sommets*



Facteurs liés au mode d'inhalation

Quelques critères de performance du dispositif d'inhalation



- La facilité d'utilisation
- Le signal visuel ou sonore
- Le goût sucré
- Un compteur de doses.....
- Amélioration des conditions d'inhalation et de compliance au traitement
- Education thérapeutique



Augmentation de la masse médicamenteuse déposée

Et la NANOMEDECINE sous forme inhalée?

PARTICULES FINES et ULTRAFINES (MMAD < 0,1µm)

Exhalées ou **Déposées**
très pénétrantes traversant rapidement les mb
cellulaires et les barrières endo/épithéliales

- Disparition rapide de l'épithélium alvéolaire (en moins de 24h)
- Transport par le sang et la lymphe vers d'autres organes tels que **le cœur ou le foie.**

- Chez le rat, dans le **cerveau** en progressant dans le **nerf olfactif.**

VOIE DE RECHERCHE TRES ACTIVE

- Kreyling WG, Semmler-Behnke M, Möller W. Ultrafine particle-lung interactions: does size matter. ? J Aerosol Med 2006 ;19,(1) :74-83.
- Elder A, Oberdörster G. Translocation and effects of ultrafine particles outside of the lung. Clin Occup Environ Med 2006 ; 5(4) : 785-96.

CONCLUSION

- De nombreux facteurs interviennent dans le dépôt d'un médicament administré sous forme inhalé: facteur liés aux différents types de générateurs, facteurs liés directement au patient.....
- Depuis 50 ans d'énormes progrès ont été accomplis sur le plan du matériel et sur le plan de l'éducation du patient



Voie de recherche:
Nanomédecine sous forme
inhalée.....nouveaux
générateurs.....nouveaux
médicaments....nouvelles
indications.....