

**ACADEMIE D'ORLEANS – TOURS UNIVERSITE
DE TOURS**

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe – Maupas »

Année 2024-2025

N°102

**THESE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par
SCHAAL Julie

**PRODUCTION DE MEDICAMENTS INHALES : APPROCHE
INTEGRANT LA RHEOLOGIE DES POUDRES**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13 décembre 2024

JURY

Président :

Mme DIMIER POISSON Isabelle (Pharmacien - Professeur à l'Université de Tours)

Membres :

Mme VERGOTE Jackie (Pharmacien - Professeur à l'Université de Tours)

Mme LEDUC BORJALI Dominique (Coordinatrice projet production - CHIESI SAS – La Chaussée Saint Victor)

Mr REYMOND Loïs (Pharmacien - Responsable de production - CHIESI SAS – La Chaussée Saint Victor)

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOULLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : Le 13/12/2024

L'étudiant

SCHAAL Julie

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

A ma présidente de jury, **Madame DIMIER POISSON**

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères pour l'honneur que vous me faites en présidant mon jury de thèse.

A ma directrice de thèse, **Madame Jackie VERGOTE**

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse, d'avoir pris le temps de lire mon travail et d'y apporter vos conseils avisés.

A ma co-directrice de thèse, **Madame Dominique LEDUC-BORJALI**

Merci, Dominique, pour ton encadrement attentif lors de mon stage de fin d'études. Merci pour tes conseils, ta bienveillance et ta disponibilité. Merci d'avoir accepté de m'accompagner sur ce projet marquant la fin de mes études.

A **Monsieur Loïs REYMOND**

Je te remercie pour ton accueil au sein de ton service de production pharmaceutique, pour ton regard critique et pour ta participation à mon jury.

A mes **parents**,

Merci pour votre soutien indéfectible tout au long de mes études. Merci d'être toujours présents. Je ne saurai jamais vous remercier assez.

A mon **frère**, ma **sœur**,

Merci de m'accompagner dans la vie depuis mon premier jour. Merci pour nos souvenirs et à tous ceux qu'ils nous restent à partager.

A toute ma **famille**,

Merci pour vos encouragements, votre patience, votre soutien et vos conseils qui me guident chaque jour.

A **Valentin**,

Merci pour ton soutien dans ce projet et ceux que nous allons encore partager. Merci pour tout le bonheur que tu m'apportes au quotidien.

Aux **amis de la faculté de Tours**,

Merci pour ces années d'étude partagées qui n'auraient pas été les mêmes sans vous. Merci de m'avoir inspirée avec vos succès respectifs.

Aux **amis de l'IMT Mines Albi**,

Merci d'avoir partagé cette deuxième vie étudiante, faite de défis, de moments inoubliables, et de cette grande colocation qu'était Tempo.

Table des matières

Introduction	5
1. La voie pulmonaire	6
1.1. L'appareil respiratoire	6
1.1.1. Anatomie de la voie pulmonaire.....	6
1.1.2. Physiologie de la respiration	9
1.2. Les principales pathologies pulmonaires chroniques	12
1.2.1. Asthme	12
1.2.2. La Bronchopneumopathie chronique obstructive ou BPCO	15
1.3. Les principales classes pharmaceutiques administrées par inhalation	19
1.3.1. Bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques.....	20
1.3.2. Bronchodilatateurs anticholinergiques	21
1.3.3. Corticoïdes	21
1.4. Particules inhalées : mécanismes de dépôt pulmonaire	23
1.4.1. Impaction	24
1.4.2. Sédimentation.....	25
1.4.3. Diffusion	26
1.5. Avantages et inconvénients de la voie d'administration inhalée	27
1.5.1. Avantages.....	28
1.5.2. Inconvénients.....	28
2. Les dispositifs d'inhalation.....	30
2.1. Les différents dispositifs d'inhalation	30
2.1.1. Aérosols doseurs pressurisés = pMDI	30
2.1.2. Inhalateurs de poudres sèches = DPI	41
2.1.3. Nébuliseurs	50
2.1.3.1. Nébuliseurs pneumatiques	50
2.1.3.2. Nébuliseurs ultrasoniques.....	51
2.1.3.3. Nébuliseurs à tamis	53
2.1.3.4. Accessoires	54
2.2. Contexte réglementaire	55
2.2.1. Généralités	55
2.2.2. Directives européennes	57
2.2.3. Ligne directrice 10. des BPF	61
3. Comportements rhéologiques des poudres.....	63
3.1. Principes fondamentaux de la rhéologie des poudres	63
3.1.1. Propriétés fondamentales des poudres.....	64

3.1.1.1. Granulométrie et distribution granulométrique.....	65
3.1.1.2. Densité apparente.....	65
3.1.1.3. Porosité	66
3.1.1.4. Surface spécifique.....	67
3.1.2. Comportements rhéologiques d'une poudre	67
3.1.2.1. Écoulement des poudres.....	68
3.1.2.2. Cohésion des poudres	71
3.1.2.3. Compressibilité des poudres	74
3.2. Impact de la rhéologie des poudres sur le développement des DPI	76
3.2.1. Formulation des poudres pour inhalation	77
3.2.1.1. Importance du choix des excipients.....	77
3.2.1.2. Influence de la rhéologie sur l'homogénéité du mélange	78
3.2.2. Dispersion des poudres dans les DPI	80
3.2.3. Techniques de caractérisation rhéologique spécifiques aux poudres pour inhalation	83
3.2.3.1. Caractérisation de la performance	83
3.2.3.2. Corrélation in Vitro/inVivo	85
Conclusion	87
Bibliographie.....	88

Table des figures

Figure 1 : Voies aériennes supérieures (3).....	7
Figure 2 : Segmentation pulmonaire (4)	8
Figure 3 : Schéma de l'arbre trachéo-bronchique (5).....	9
Figure 4 : Bronches d'un individu en crise d'asthme et d'un individu sain (15)	13
Figure 5 : Illustration de l'emphysème (21)	17
Figure 6 : Dépôt par impaction inertielle à un embranchement bronchique (35)	24
Figure 7 : Dépôt par sédimentation à un embranchement bronchique (35)	25
Figure 8 : Dépôt par diffusion à un embranchement bronchique (35)	26
Figure 9 : Représentation schématique d'un aérosol doseur pressurisé (41).....	31
Figure 10 : Schéma du processus de décharge lors de l'activation d'un pMDI	32
Figure 11 : Cartouche aluminium d'un pMDI (45)	34
Figure 12 : Schéma d'une valve Spray Miser (44)	35
Figure 13 : Décharge de la dose dans la buse de pulvérisation (47)	36
Figure 14 : Différents types d'inhalateurs de poudre sèche à capsule (60–62)	43
Figure 15 : Coupe transversale du Diskus (64).....	45

Figure 16 : Tubrhubaler commercialisé par AstraZeneca (68)	47
Figure 17 : Novolizer commercialisé par Mylan (69)	47
Figure 18 : Easyhaler commercialisé par Menarini (70)	48
Figure 19 : Nébuliseur pneumatique (74)	51
Figure 20 : Nébuliseur ultrasonique (74)	52
Figure 21 : Nébuliseurs à tamis statique et vibrant (75).....	53
Figure 22 : Principe de fonctionnement d'un filtre expiratoire (76)	54
Figure 23 : Organisation du CTD	56
Figure 24 : Angle de repos (88)	69
Figure 25 : Méthodes pour la mesure de l'angle de repos (89).....	70
Figure 26 : Illustration de la force capillaire (91)	73

Table des tableaux

Tableau 1 : Les volumes respiratoires mobilisables	11
Tableau 2 : Stade de sévérité de l'asthme (18).....	15
Tableau 3 : Mesure de la spirométrie conduisant au diagnostic et à l'évaluation de la BPCO	18
Tableau 4 : Echelle de dyspnée modified Medical Research Council (mMRC) (24)	18
Tableau 5 : Principaux bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques par voie inhalée	20
Tableau 6 : Principaux bronchodilatateurs anticholinergiques par voie inhalée	21
Tableau 7 : Principaux corticoïdes utilisés par voie inhalée	22
Tableau 8 : Correspondance diamètre-mécanisme-site de dépôt	27
Tableau 9 : Propriétés physico-chimiques des 2 principaux gaz propulseurs de pMDI (52)	38
Tableau 10 : Études de développement pharmaceutique applicables aux produits inhalés	58
Tableau 11 : Interprétation des résultats d'angle de repos (40)	70
Tableau 12 : Interprétation de l'indice de compressibilité de Carr et d'Hausner (93)	76

Liste des abréviations :

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché
APSD = *Aerodynamic Particle Size Distribution*
BPCO = BronchoPneumopathie Chronique Obstructive
CFC = ChloroFluoroCarbones
CPA = Cellules Présentatrices d'Antigènes
CPT = Capacité Pulmonaire Totale
CTD = *Common Technical Document*
DDU = *Delivered Dose Uniformity*
DEP = Débit Expiratoire de Pointe
DPI = *Dry Powder Inhaler*
EFR = Exploration Fonctionnelle Respiratoire
EMA = Agence Européenne du Médicament
GOLD = *Global Initiative for chronic Lung Disease*
HFA = HydroFluoroAlcanes
HPMC = Hydroxypropylméthylcellulose
LAMA = *Long Acting Muscarinic Antagonists*
mMRC = *Modified Medical Research Council*
pMDI = *Pressurized Metered Dose Inhaler*
SAMA = *Short Acting Muscarinic Antagonists*
SMI = *Soft Mist Inhaler*
VAI = Voies Aériennes Inférieures
VAS = Voies Aériennes Supérieures
VEMS = Volume Expiratoire Maximal par Seconde

Introduction

Les maladies respiratoires chroniques, telles que l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), constituent un enjeu de santé publique mondial nécessitant des traitements efficaces pour améliorer la qualité de vie des patients. L'administration de médicaments par voie inhalée est l'une des stratégies thérapeutiques les plus performantes dans la prise en charge de ces pathologies. Les dispositifs d'inhalation, notamment les inhalateurs de poudre sèche (DPI), offrent des avantages pour cibler les voies respiratoires, mais leur développement est rendu complexe par la nécessité de maîtriser les propriétés rhéologiques des poudres. Cette maîtrise est cruciale pour garantir une dispersion optimale des particules, assurant ainsi une efficacité thérapeutique élevée et une performance reproductible.

L'objectif de cette thèse est, d'une part, de réaliser une synthèse des dispositifs d'inhalation disponibles, en détaillant leur conception, fonctionnement, ainsi que leurs avantages et inconvénients. D'autre part, elle vise à examiner la contribution de la rhéologie des poudres dans le développement des DPI. En effet, une compréhension approfondie des comportements rhéologiques des poudres est un levier essentiel pour optimiser le dépôt pulmonaire des particules, permettant une amélioration continue des traitements.

Cette thèse est structurée en abordant, dans la première partie, la voie pulmonaire, avec une description de l'anatomie et de la physiologie du système respiratoire, des pathologies chroniques principales, des classes de médicaments administrées par inhalation, des mécanismes de dépôt pulmonaire, et des avantages et limites de cette voie d'administration.

La seconde partie présente les dispositifs d'inhalation, notamment les aérosols doseurs, les inhalateurs de poudre sèche, et les nébuliseurs, tout en examinant les cadres réglementaires associés.

Enfin, la troisième partie se consacre aux comportements rhéologiques des poudres et à leur impact dans le développement des DPI, abordant les propriétés des poudres, la formulation pour inhalation, et les techniques de caractérisation rhéologique spécifiques aux poudres destinées à l'inhalation.

Ce travail de thèse explore les éléments essentiels du développement des dispositifs d'inhalation, tout en démontrant l'importance de la rhéologie des poudres pour l'amélioration des traitements inhalés dans les pathologies respiratoires chroniques.

Partie 1 : La voie pulmonaire

1. La voie pulmonaire

L'objectif de cette partie est de poser le contexte de l'utilisation des médicaments inhalés. Les aspects physiologiques et anatomiques de la voie pulmonaire sont abordés. S'ensuit une présentation des principales pathologies respiratoires chroniques, en lien avec les principales classes pharmaceutiques administrées par voie inhalée. Enfin, les mécanismes de dépôt pulmonaire sont explorés avant de conclure sur les avantages et inconvénients de cette voie d'administration.

1.1. L'appareil respiratoire

1.1.1. Anatomie de la voie pulmonaire

L'appareil respiratoire assure le lien direct entre l'intérieur et l'extérieur du corps humain contribuant ainsi aux échanges gazeux avec le sang et garantissant la respiration cellulaire. D'autres fonctions moins essentielles peuvent néanmoins être citées : sécrétion d'hormone, filtration du sang, défense de l'organisme, humidification et thermorégulation du corps.

Avant de décrire les voies aériennes inférieures (VAI) ou profondes, il convient de présenter les voies aériennes supérieures (VAS) qui comprennent des cavités nasales, du pharynx et du larynx illustrés dans la Figure 1.

Le nez remplit plusieurs fonctions ; grâce à sa production de mucus, il filtre, réchauffe et humidifie l'air inspiré permettant ainsi l'entrée d'oxygène dans le corps.

Le pharynx est un conduit reliant les cavités nasales au larynx et permet également la connexion de la cavité buccale à l'œsophage constituant ainsi le carrefour des voies digestives et respiratoires. L'épiglotte, petit clapet marquant la séparation entre le pharynx et le larynx, permet d'éviter les fausses routes. Le nasopharynx, l'oropharynx et le laryngopharynx s'enchaînent ensuite successivement. Le larynx, conduit exclusivement aérien, abrite notamment les plis vocaux, permettant la phonation. Il rejoint la trachée, premier organe des voies aériennes profondes.

La trachée, d'environ 10 cm de long et de 2 cm de diamètre, est constituée d'anneaux cartilagineux en forme de fer à cheval. Le muscle trachéal ferme ces anneaux côté postérieur. Ce conduit est tapissé d'un épithélium capable d'éliminer les poussières grâce à l'action combinée du mucus et des cils vibratiles. Le mucus piège les poussières et les cils permettent l'évacuation de ce mucus vers l'œsophage où il rejoint le système digestif (1,2).

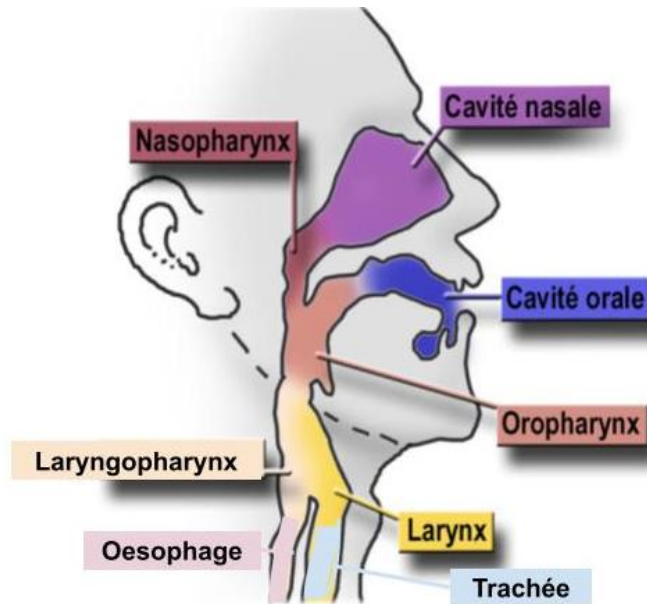


Figure 1 : Voies aériennes supérieures (3)

Les voies aériennes inférieures sont constituées par deux poumons, situés dans la cage thoracique et protégés par les côtes et les muscles intercostaux. Ils reposent sur une structure musculo-tendineuse plane appelée diaphragme, qui sépare le thorax de la cavité abdominale. Les poumons occupent la majeure partie du thorax et sont les organes principaux de l'appareil respiratoire. N'étant pas symétriques, il convient de décrire leur anatomie distinctement. Chaque poumon est divisé en lobes eux-mêmes subdivisés en segments. Le poumon droit est constitué de trois lobes : supérieur, moyen et inférieur, tandis que le poumon gauche n'en compte que deux : supérieur et inférieur. Cette différence s'explique par la présence du cœur dans le thorax, créant une cavité dans le lobe inférieur du poumon gauche, connue sous le nom d'incisure cardiaque. Cette division en lobes et segments pour chaque poumon est illustrée sur la Figure 2.

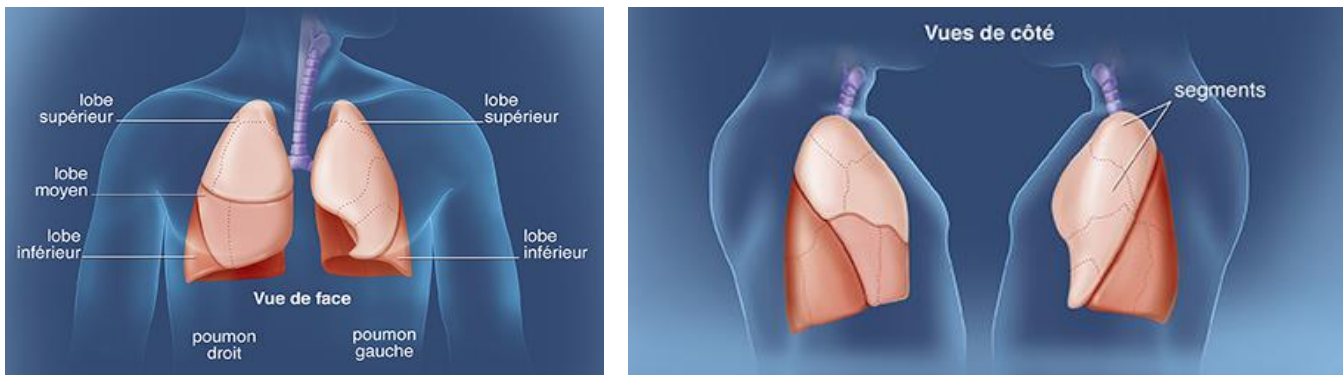


Figure 2 : Segmentation pulmonaire (4)

Chaque poumon est enveloppé par une fine membrane appelée plèvre, qui recouvre également la paroi interne de la cage thoracique. Cette membrane protège les poumons et crée une enveloppe autour d'eux, tout en sécrétant un liquide lubrifiant, facilitant ainsi leurs mouvements à l'intérieur de la cavité thoracique lors de la respiration. La plèvre se compose de deux couches distinctes : la couche interne, appelée plèvre viscérale, qui entoure directement le poumon, et la couche externe, nommée plèvre pariétale, qui tapisse la paroi thoracique. L'espace entre ces deux couches est appelé espace pleural. Le liquide pleural entre ces 2 feuillets permet d'éviter les phénomènes de frictions lors des mouvements de respiration.

Lors de l'inspiration, l'air, chargé en oxygène, pénètre par la bouche et le nez, circule à travers le pharynx, le larynx puis la trachée qui se divise en deux bronches souches (droite et gauche). Ces bronches souches se ramifient dans chacun des poumons en bronches lobaires, en bronches segmentaires puis en bronchioles de diamètre de plus en plus réduit. Il s'agit de la zone de conduction des voies aériennes inférieures. L'arbre bronchique se termine par les alvéoles pulmonaires, petites cavités qui sont le lieu des échanges gazeux entre l'air inspiré et le sang. Il existe plus de 300 millions d'alvéoles avec une structure très poreuse et fortement vascularisée. Il s'agit de la zone respiratoire des voies aériennes inférieures. L'oxygène traverse alors les parois alvéolaires pour passer dans le sang dans ce qu'on appelle la zone alvéolo-capillaire. Le sang distribue ensuite l'oxygène à l'ensemble des cellules du corps humain. En sens inverse, le dioxyde de carbone rejeté par toutes les cellules de l'organisme est transporté par le sang jusqu'aux alvéoles, passe dans les bronches et est évacué par la trachée lors de l'expiration. La Figure 3 présente les différents composants de l'arbre trachéo-bronchique.

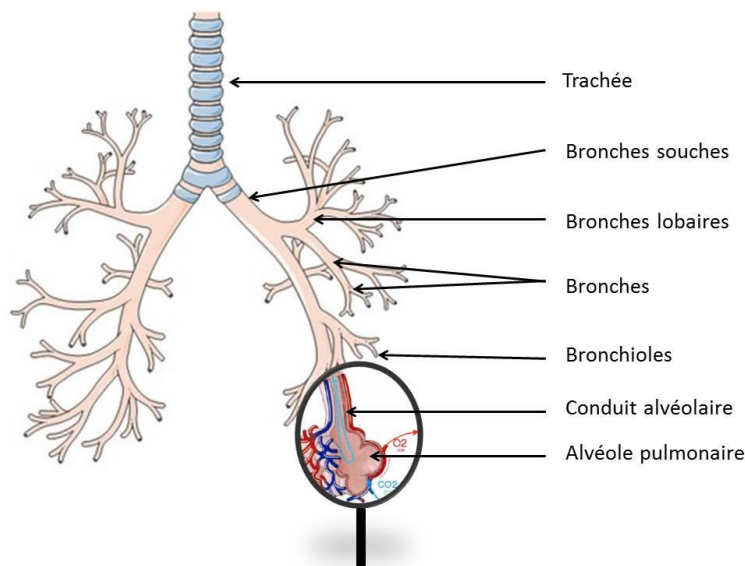


Figure 3 : Schéma de l'arbre trachéo-bronchique (5)

1.1.2. Physiologie de la respiration

La ventilation pulmonaire est un terme large qu'il convient de détailler à la fois, au travers de la mécanique ventilatoire (inspiration et expiration) mais également en incluant la compréhension des volumes et capacités respiratoires.

➤ La mécanique ventilatoire

La respiration est un phénomène périodique qui regroupe les mouvements d'inspiration et d'expiration. Au cours de l'inspiration, un certain volume d'air est inhalé ; l'expiration permet quant à elle le rejet d'un autre volume d'air. Les échanges gazeux ne peuvent avoir lieu qu'en présence d'une différence de pression. En effet, toute variation de volume entraîne une variation de pression selon l'équation [1]. Les flux gazeux se dirigent toujours d'une zone de haute pression vers une zone de basse pression. La loi de Boyle-Mariotte décrit la relation entre la pression et le volume d'un gaz à température constante et dans un espace clos. Selon cette loi, le volume d'un gaz (V) est inversement proportionnel à la pression (P) qu'il subit (6).

$$P \times V = \text{constante} \quad [1]$$

L'inspiration est un phénomène actif au cours duquel le volume de la cage thoracique augmente. Grâce à cette augmentation du volume pulmonaire, la pression dans les poumons (et dans les alvéoles pulmonaires) diminue ; devenant ainsi inférieure à la pression atmosphérique ce qui permet l'entrée de l'air. Cette augmentation du volume pulmonaire est rendue possible par la contraction de différents éléments respiratoires. Le diaphragme joue le rôle principal en s'abaissant vers le bas. En parallèle, la contraction des muscles intercostaux externes permet l'augmentation du diamètre de la cage thoracique par l'élévation des côtes vers l'extérieur et du sternum vers l'avant.

L'expiration est un processus passif dû à l'élasticité naturelle des poumons. Les muscles intercostaux externes se relâchent, le diaphragme remonte et le poumon revient alors à sa position de base. Ce relâchement entraîne une diminution du volume pulmonaire et donc une augmentation de pression. La pression intra-alvéolaire va devenir supérieure à la pression atmosphérique entraînant la sortie de l'air des poumons vers l'extérieur. Il convient de noter que l'expiration forcée est, quant à elle, un processus actif provoqué par la contraction des muscles abdominaux et des muscles intercostaux internes.

➤ **Les volumes respiratoires**

La compréhension et la distinction des différents volumes respiratoires sont essentielles pour identifier les pathologies respiratoires qui seront détaillées dans le paragraphe 1.2. La spirométrie ou exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) est un test diagnostique courant et non invasif permettant de mesurer la respiration et d'évaluer la fonction pulmonaire.

La quantité maximale d'air pouvant être respirée est désignée par le terme de capacité pulmonaire totale (CPT) ; laquelle est divisée en différents volumes. On distingue les volumes mobilisables du volume résiduel.

Les volumes mobilisables ou volumes pulmonaires dynamiques, représentent les volumes d'air déplacés pendant la respiration. Le volume d'air restant dans les poumons et les voies aériennes à la fin d'une expiration forcée constitue le volume résiduel.

Lors d'une respiration normale, un Homme inspire et expire environ 0,5 litre d'air. Cependant, lors d'une inspiration profonde suivie d'une expiration maximale, cette quantité d'air augmente et correspond aux volumes de réserve. Même après une expiration maximale, il reste environ 1 à 1,5 litre d'air dans les poumons (7).

Le Tableau 1 présente les différents volumes respiratoires et leurs valeurs physiologiques associées.

Tableau 1 : Les volumes respiratoires mobilisables

VC	Volume courant	Volume d'air inspiré ou expiré à chaque cycle respiratoire	≈ 500 mL
VRI	Volume de réserve inspiratoire	Volume d'air qui peut être inspiré avec un effort après une expiration courante	2100 < VRI < 3100 mL
VRE	Volume de réserve expiratoire	Volume d'air qui peut être expiré avec un effort après une inspiration forcée	1000 < VRE < 1200 mL
VR	Volume résiduel	Volume d'air restant dans les poumons après une expiration forcée	1000 < VR < 1500 mL
CPT	Capacité pulmonaire totale	Somme de tous les volumes pulmonaires (VRI + VC + VRE + VR)	≈ 5000 mL

En conclusion, l'appareil respiratoire, avec son anatomie complexe, ses mécanismes de ventilation et d'échanges gazeux, est essentiel au bon fonctionnement de l'organisme. La compréhension de la physiologie respiratoire, en particulier des volumes respiratoires et de la mécanique ventilatoire, permet de mieux appréhender le processus vital de la respiration. Cette connaissance approfondie facilite la compréhension des troubles respiratoires, contribue au diagnostic des pathologies pulmonaires et soutient l'élaboration de stratégies de traitement adaptées. Ainsi, l'étude de l'appareil respiratoire revêt une importance cruciale dans la conception, le développement et l'utilisation des médicaments inhalés.

1.2. Les principales pathologies pulmonaires chroniques

Il existe de nombreuses maladies pulmonaires dont le traitement implique l'administration de médicaments par voie inhalée. Les affections respiratoires peuvent toucher les voies aériennes, les voies nasales, les bronches et les poumons. Elles se manifestent sous diverses formes, allant des infections aiguës telles que la pneumonie et la bronchite aux maladies chroniques comme l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Cette thèse porte exclusivement sur ces deux dernières pathologies.

1.2.1. Asthme

Selon l'Assurance Maladie, l'asthme touche 4 millions d'individus en France et 900 personnes en décèdent chaque année ; ce qui en fait un problème de santé publique majeur (8,9).

➤ Physiopathologie

L'asthme est une inflammation chronique des voies respiratoires caractérisée par une bronchoconstriction, une hyperréactivité bronchique et une hypersécrétion de mucus. A long terme, cette pathologie entraîne une diminution des capacités respiratoires, avec un impact significatif sur la qualité de vie.

Cette inflammation chronique des bronches est déclenchée par des stimuli susceptibles de provoquer une crise d'asthme. Pendant une crise, la paroi bronchique se contracte (bronchoconstriction) et une inflammation bronchique se produit limitant le passage de l'air vers les poumons. Chez la moitié des personnes atteintes, ce bronchospasme se résorbe spontanément en 1 à 2 heures. En dehors des crises, les bronches restent inflammées et hypersensibles ; ainsi, l'asthme est défini comme une pathologie chronique (10,11).

La bronchoconstriction résulte d'un phénomène de régulations nerveuses. Les terminaisons nerveuses situées sous la paroi interne des bronches sont stimulées par des agents allergisants. Cela déclenche des impulsions qui se dirigent vers le centre nerveux du tronc cérébral, puis reviennent aux voies respiratoires via la voie efférente vagale. Le médiateur chimique acétylcholine est ensuite libéré par les terminaisons nerveuses efférentes et en activant ses récepteurs muscariniques sur les muscles lisses bronchiques, il provoque la bronchoconstriction (12).

L'inflammation bronchique est due à l'activité anormale de certaines cellules immunitaires dans le tissu bronchique. Chez les individus asthmatiques comme chez ceux sans asthme, les allergènes inhalés sont capturés par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Ces cellules exposent ensuite des fragments de l'allergène aux lymphocytes T Helper (LTh) du système immunitaire, qui, dans la plupart des cas, les reconnaissent sans provoquer de réaction. Cependant, chez les patients asthmatiques, les lymphocytes LTh produisent massivement des cytokines Th2 pro-inflammatoires, activant le système immunitaire humoral et induisant la production d'anticorps spécifiques contre l'allergène inhalé. Lorsqu'un patient asthmatique inhale à nouveau cet allergène, ces anticorps le reconnaissent, déclenchant une réponse humorale à l'origine de l'inflammation bronchique (13,14).

En résumé, la Figure 4 illustre la comparaison entre les bronches d'un individu sain et celles d'un patient asthmatique lors d'une crise. On observe un rétrécissement du calibre bronchique causé par une contraction excessive du muscle lisse et un épaississement de la paroi bronchique, caractéristiques de l'inflammation.



Figure 4 : Bronches d'un individu en crise d'asthme et d'un individu sain (15)

➤ Diagnostic

Le diagnostic de l'asthme repose principalement sur l'examen clinique et sur la description des symptômes par le patient. Afin de confirmer le diagnostic et évaluer la sévérité de la maladie, divers tests respiratoires sont réalisés.

Les symptômes caractéristiques incluent une toux persistante, une respiration sifflante pendant l'expiration, une dyspnée, une sensation d'oppression thoracique et des râles sibilants. Cependant, ces symptômes ne sont pas spécifiques, ce qui peut rendre le diagnostic difficile (16).

Par conséquent, il est souvent nécessaire d'approfondir le diagnostic avec une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) afin de mesurer la capacité respiratoire à l'aide de différents tests. L'interprétation des résultats repose sur une comparaison des valeurs obtenues avec celles attendues pour une personne en bonne santé ayant un profil similaire.

La spirométrie constitue l'examen de base effectué avec un spiromètre. Cet appareil fournit des courbes volume-temps et débit-volume, qui, interprétées au regard du sexe, de l'âge et de la taille, permettent de déterminer les volumes respiratoires décrits dans le paragraphe 1.1.2. Ce test permet aussi de calculer le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) qui représente le volume d'air maximal expiré au cours de la première seconde d'une expiration forcée après une inspiration maximale. Cette valeur reste constante chez un individu sain mais varie au cours du temps chez un patient asthmatique, permettant ainsi d'évaluer le niveau d'obstruction bronchique (17,18).

D'autres examens complémentaires moins courants, non détaillés dans cette thèse, peuvent également être réalisés :

- Mesure du débit expiratoire de pointe (DEP)
- Test de provocation bronchique
- Mesure des gaz du sang

Ces examens contribuent à la classification de l'asthme en 4 stades (Tableau 2), selon la fréquence des symptômes et les valeurs des mesures respiratoires.

Tableau 2 : Stade de sévérité de l'asthme (18)

Stades	Classification
1 : asthme intermittent	< 1 crise/semaine DEP normale en dehors des crises
2 : asthme persistant léger	Plusieurs crises/semaine Perturbation activité physique et sommeil DEP > 80% valeur idéale
3 : asthme persistant modéré	1 symptôme/jour Réveil fréquent 60% < DEP < 80%
4 : asthme persistant sévère	Symptômes permanents Activité physique limité + réveil nocturne habituel Variation importante DEP et EFR anormales

1.2.2. La Bronchopneumopathie chronique obstructive ou BPCO

Selon l'Assurance Maladie, en 2024, environ 3 millions de personnes sont atteintes de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France, avec 17 000 décès imputables à cette maladie en 2017 (19,20).

➤ Physiopathologie

La BPCO est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une diminution irréversible des débits aériens, associée à divers degrés d'inflammation pulmonaire et à la présence non systématique d'un emphysème. La chronicité de la pathologie entraîne un remodelage bronchique irréversible.

Les mécanismes physiopathologiques de la BPCO sont complexes et multifactoriels. Cette pathologie respiratoire évolutive est généralement causée par une exposition prolongée à des irritants respiratoires, principalement le tabagisme, mais également la pollution atmosphérique et l'exposition professionnelle à des particules toxiques.

L'inhalation de ces agents nocifs provoque une inflammation chronique des voies respiratoires, caractérisée par une réponse immunitaire inadaptée. Les cellules épithéliales des voies respiratoires sont endommagées, entraînant la libération de molécules inflammatoires et la perturbation de l'homéostasie pulmonaire. Ce processus inflammatoire entraîne un recrutement et une activation des cellules immunitaires, tels que les macrophages, les lymphocytes T et les neutrophiles, contribuant ainsi à une inflammation persistante.

Par ailleurs, le stress oxydatif, causé par l'accumulation de radicaux libres dans les voies respiratoires, joue un rôle central dans la physiopathologie de la BPCO. Les antioxydants endogènes sont souvent insuffisants pour neutraliser ces radicaux libres, entraînant des dommages oxydatifs aux cellules pulmonaires et favorisant ainsi le développement de l'emphysème. Ce terme décrit une destruction irréversible des petites voies aériennes et des alvéoles pulmonaires : les cloisons alvéolaires étant détruites, cela entraîne une réduction de la surface d'échanges gazeux dans les poumons. La Figure 5 illustre ce phénomène. En conséquence, le patient éprouve un essoufflement appelé dyspnée.

Le remodelage des voies aériennes est une autre caractéristique de la BPCO. Les lésions répétées des voies respiratoires conduisent à des changements structurels permanents, tels que l'épaississement de la paroi bronchique, la destruction des tissus pulmonaires et la perte de l'élasticité des poumons. Ces altérations entraînent une obstruction chronique des voies respiratoires, entraînant une limitation du flux d'air lors de l'expiration (20,21).

Tous ces processus interagissent de manière complexe produisant les symptômes caractéristiques de la maladie, tels que l'essoufflement et la toux chronique, et contribuent à la progression de la maladie.

La BPCO se manifeste également par des phases d'exacerbations, définies consensuellement par une aggravation notable de l'état du patient par rapport à sa condition stable et au-delà des variations quotidiennes normales, d'apparition aiguë et nécessitant une modification de la médication ou une hospitalisation. Cette notion d'exacerbation n'a pas lieu d'être davantage détaillée mais il est important d'en tenir compte pour comprendre les traitements (22).

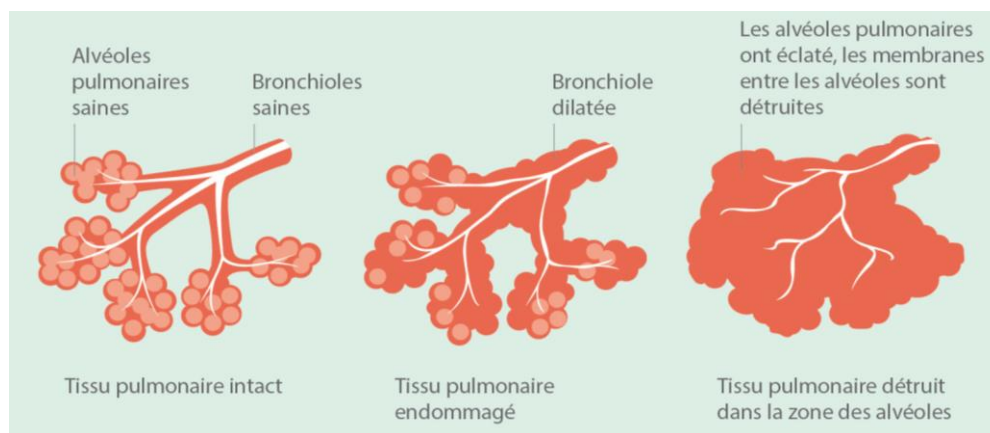


Figure 5 : Illustration de l'emphysème (21)

➤ **Diagnostic et classification**

Sur le plan clinique la BPCO se manifeste par des symptômes tels que la toux et la dyspnée à l'effort. Ces signes étant communs à d'autres pathologies, comme l'asthme, la tuberculose ou les cancers des voies respiratoires, le diagnostic repose sur une série d'examens permettant de classifier la maladie en fonction de plusieurs critères.

Tout comme l'asthme, une exploration de la fonction respiratoire est indiquée pour diagnostiquer la BPCO notamment chez les patients de plus de 40 ans qui présentent une toux chronique, des expectorations et/ou une dyspnée. Un scanner thoracique est également recommandé pour détecter la présence d'un emphysème ou d'éventuelles lésions (23).

La caractérisation de la BPCO repose sur différents critères, comme l'obstruction bronchique, la présence éventuelle d'emphysèmes et le remodelage des voies aériennes. Cette pathologie comportant des phases d'exacerbations, la classification de la maladie peut s'avérer complexe et requiert une évaluation multifactorielle. Il existe deux classifications complémentaires ; l'une basée sur la sévérité fonctionnelle respiratoire et l'autre sur la sévérité clinique. Cette première classification repose sur un examen spirométrique permettant de mesurer les volumes pulmonaires et les débits bronchiques du patient. Il s'agit de la classification GOLD (Global Initiative for chronic Lung Disease) (Tableau 3). Plus l'obstruction bronchique est sévère, plus le volume d'air expiré diminue, faisant de la mesure du VEMS un indicateur clé de la sévérité de l'obstruction. La classification de la maladie est établie selon le degré de réduction du VEMS après administration d'un bronchodilatateur (20).

Tableau 3 : Mesure de la spirométrie conduisant au diagnostic et à l'évaluation de la BPCO

Stades	Classification
1 : BPCO légère	VEMS supérieur ou égale à 80%
2 : BPCO modérée	VEMS comprise entre 50 et 80%
3 : BPCO sévère	VEMS comprise entre 30 et 50%
4 : BPCO très sévère	VEMS inférieur à 30%

Une seconde classification permet d'évaluer l'impact de la dyspnée dans la vie quotidienne d'un patient, il s'agit de l'échelle mMRC (modified Medical Research Council) (Tableau 4). Cette classification est plus subjective à la fois au niveau du médecin et du patient mais permet de prendre en compte l'impact de la pathologie sur la qualité de vie du patient (9).

Tableau 4 : Echelle de dyspnée modified Medical Research Council (mMRC) (24)

Grade	Symptômes	Description de symptômes
0	Rares	Absence de gêne liée au souffle, sauf pour des exercices physiques intenses.
1	Légers	Gêné par l'essoufflement à la marche rapide ou en gravissant une légère colline.
2	Modérés	Sur terrain plat, marche plus lentement que les personnes du même âge en raison de l'essoufflement, ou doit s'arrêter pour respirer en marchant à son propre rythme.
3	Sévères	Arrêt pour respirer après 100 mètres ou quelques minutes de marche sur terrain plat.
4	Très sévères	Trop essoufflé pour quitter la maison, ou essoufflement en s'habillant ou se déshabillant.

Ces classifications appréciant la sévérité de la BPCO sont actuellement la base du choix des traitements administrés aux patients.

Il est maintenant pertinent d'examiner les traitements de ces pathologies en passant en revue les différentes classes de médicaments prescrites. Les catégories de médicaments administrées par inhalation seront les seules à être examinées car elles constituent le sujet principal de cette thèse.

1.3. Les principales classes pharmaceutiques administrées par inhalation

Avant toute chose, il convient de rappeler la définition d'un médicament selon le Code de la Santé Publique. Un médicament est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques » (25).

Les médicaments inhalés désignent les substances administrées directement par inhalation dans les voies respiratoires. Ils se présentent sous forme d'aérosol correspondant à une dispersion de gouttelettes ou de particules solides dans un gaz ; l'air inhalé lors de l'inspiration est généralement suffisant pour entraîner la substance médicamenteuse mais il est possible d'avoir recours à du gaz médical. L'usage de médicaments inhalés est désormais largement recommandée dans la prise en charge thérapeutique internationale de l'asthme et de la BPCO.

Les médicaments approuvés pour une administration par inhalation comprennent des bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques à action brève ou prolongée, des bronchodilatateurs anticholinergiques, des corticoïdes inhalés, des antibiotiques, des mucolytiques, des vasodilatateurs et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (26). Seules les principales classes pharmaceutiques utilisées dans le traitement de l'asthme et de la BPCO seront abordés ici. Les tableaux 5, 6 et 7 présentent les principales molécules ainsi que leurs délais et durée d'action.

1.3.1. Bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques

Le mécanisme d'action des bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques ou stimulants repose sur leur activité agoniste spécifique des récepteurs bêta-2 adrénergiques du muscle lisse bronchique. Un agoniste est une molécule qui se lie à un récepteur membranaire et l'active imitant généralement le messager endogène qui s'y lie habituellement.

La formation du complexe agoniste-récepteur déclenche une cascade d'activation de protéines cytoplasmiques aboutissant à une relaxation très rapide du muscle lisse bronchique, en quelques minutes, favorisant ainsi l'ouverture des bronches. L'activation des récepteurs bêta-2 adrénergiques persiste pendant 4 à 6 heures pour les molécules de courte durée d'action (utilisées en cas de crises) et entre 12 et 24 heures pour celles de longue durée d'action (utilisée en traitement de fond) (Tableau 5).

Le rapport bénéfice-risque des bronchodilatateurs bêta-2 agonistes administrés par inhalation est favorable, car cette méthode permet d'atteindre des concentrations efficaces directement au niveau des bronches tout en minimisant le passage dans la circulation systémique. Il n'y a pas de contre-indication absolue à l'utilisation de ces médicaments par inhalation, hormis dans certains cas très rares d'allergie à l'un des composants.

En pratique, les effets indésirables les plus fréquents sont généralement peu marqués et transitoires. Il s'agit de tremblements des extrémités, parfois associés à des crampes et une tachycardie sinusale, éventuellement avec des palpitations (27).

Tableau 5 : Principaux bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques par voie inhalée

Molécules	Délais d'action	Durée d'action
Salbutamol	3 min	4-6h
Terbutaline	3 min	4-6h
Formotérol	3 min	12h
Salmétérol	10-15 min	12h
Indacatérol	3-5 min	24h
Olodatérol	3-5 min	24h
Vilanterol	10-15 min	24h

1.3.2. Bronchodilatateurs anticholinergiques

Les anticholinergiques sont la seconde catégorie des bronchodilatateurs. Par définition, ils bloquent l'action de l'acétylcholine par un mécanisme compétitif et préférentiel au niveau des récepteurs cholinergiques muscariniques M3 situés sur les muscles lisses bronchiques. En se fixant sur ces récepteurs, les anticholinergiques empêchent la cascade de signalisation provoquant la bronchoconstriction. Ce phénomène conduit alors à une bronchorelaxation.

Il existe des anticholinergiques à longue durée d'action (long-acting muscarinic antagonists = LAMA) et des anticholinergiques à courte durée d'action (short-acting muscarinic antagonists = SAMA) (Tableau 6). Ces médicaments présentent l'avantage d'être peu ou pas absorbés au niveau bronchique, ce qui leur permet d'agir principalement de façon locale, avec un effet systémique limité.

Il est important de noter que l'inhalation de bronchodilatateurs anticholinergiques peut entraîner des effets secondaires, tels que la sécheresse buccale, des troubles visuels, une dilatation des pupilles, ainsi que des difficultés de miction (28,29).

Tableau 6 : Principaux bronchodilatateurs anticholinergiques par voie inhalée

Molécules	Délais d'action	Durée d'action
Ipratropium	3 min	4-6h
Tiotropium	3 min	24h

1.3.3. Corticoïdes

Les glucocorticoïdes plus communément appelés corticoïdes, appartiennent à la classe des anti-inflammatoires stéroïdiens. Administrés par inhalation, ils agissent directement au niveau de la muqueuse bronchique et contribuent à l'ouverture des bronches. Il s'agit d'un traitement de fond qui permet de réduire l'hyperréactivité bronchique et de diminuer la sensibilité des bronches ce qui permet de réduire la fréquence des crises d'asthme.

Au niveau bronchique, les glucocorticoïdes agissent sur divers types cellulaires impliqués dans l'inflammation des voies respiratoires : lymphocytes, mastocytes, cellules musculaires lisses bronchiques, polynucléaires éosinophiles. Ils inhibent la production de la quasi-totalité des médiateurs de l'inflammation. La fraction de médicament déposée dans les bronches, responsable des effets

bénéfiques en clinique, représente généralement entre 10 et 40% de la dose inhalée. La partie du médicament qui est déglutie (60 à 90%) est absorbée par le système digestif. Cependant, ces molécules subissent toutes un effet de premier passage hépatique important avec transformation en métabolites de très faible activité glucocorticoïde. Cela assure une très faible biodisponibilité orale et peu ou pas d'effet corticoïde systémique de la fraction déglutie absorbée dans le système gastro-intestinal. Cependant, même avec cette précaution, une faible quantité de médicament peut atteindre la circulation systémique, ce qui peut entraîner des effets indésirables généraux, surtout avec des doses élevées.

Il existe un contraste entre les effets indésirables locaux des corticoïdes inhalés, généralement fréquents et bénins, et les effets systémiques, dont la prévalence n'est pas clairement établie mais dont le potentiel de gravité est important.

Les effets indésirables locaux les plus fréquents sont les suivants : candidose oropharyngée, gêne pharyngée, raucité voix, dysphonie. En pratique, les effets indésirables généraux des corticostéroïdes inhalés ne sont rencontrés que très exceptionnellement et toujours pour des posologies importantes sur un traitement de plusieurs années (30).

Tableau 7 : Principaux corticoïdes utilisés par voie inhalée

Molécules	Délais d'action
Béclométasone	6 min
Budésonide	10 à 30 min
Fluticasone	15 min
Mometasone	35 h
Ciclesonide	5 h

De nombreux médicaments associent un bronchodilatateur bêta-2 mimétique avec un corticoïde, permettant une double action : le bronchodilatateur agit sur les muscles lisses bronchiques, tandis que le corticoïde cible la muqueuse bronchique. Parmi ces combinaisons, on trouve le Turbuhaler, qui associe le budésonide au formotérol, le Diskus, combinant la fluticasone et le salmétérol, ainsi que l'Innovair, qui associe la béclométasone au formotérol (31).

Ainsi, en confrontant la physiopathologie de l'asthme et de la BPCO aux mécanismes d'action des médicaments mentionnés, il est facile de comprendre pourquoi ces classes thérapeutiques sont préconisées pour atténuer les symptômes de ces maaldies.

1.4. Particules inhalées : mécanismes de dépôt pulmonaire

Dans cette section, le terme "particule" doit être interprété comme englobant toute particule élémentaire solide ou liquide dispersée dans l'air.

L'étude des particules inhalées s'impose, car qu'elles soient nocives ou thérapeutiques, elles suivent les mêmes processus de dépôt dans les poumons. Le terme "particules toxiques" englobe principalement les particules nocives d'origine industrielle comme les polluants, ou d'origine naturelles, telles que les allergènes. En revanche, le terme "thérapeutique" fait référence aux médicaments inhalés mentionnés précédemment. Comprendre comment ces médicaments atteignent leur site d'action est crucial pour appréhender l'utilisation et le fonctionnement des dispositifs d'inhalation, abordés dans le chapitre suivant.

Les particules inhalées traversent, la bouche et/ou le nez, les voies aériennes supérieures (VAS) et les voies aériennes inférieures (VAI) pour d'atteindre la zone alvéolaire du poumon. La voie pulmonaire est complexe et comprend de nombreux virages, ramifications et variations de sections influençant le dépôt de particules dans la région trachéo-bronchique. Il existe différents mécanismes de dépôts de particules dans les poumons dont les principaux sont l'impaction, la sédimentation et la diffusion. Ces mécanismes sont intrinsèquement liés à la taille des particules mais également, la longueur, le diamètre et l'orientation des voies aériennes.

1.4.1. Impaction

L'impaction dépend de la taille des particules mais également de leur masse et de la vitesse du fluide. En effet, suivant un phénomène inertiel, les particules en suspension dans l'air ont tendance à dévier de la trajectoire du flux d'air. Lorsqu'elles rencontrent une courbure ou bien un obstacle dans les voies respiratoires, les particules continuent en ligne droite sous l'effet de leur vitesse d'inhalation ; elles impactent alors la surface parfois en y adhérant (Figure 6). Ce phénomène concerne principalement les particules de plus de 5µm de diamètre qui se déposent alors dans la zone oropharyngée et n'atteignent pas les alvéoles pulmonaires. Ce mécanisme est nettement favorisé par une inspiration rapide par la bouche et/ou le nez.

La probabilité d'impaction dépend principalement de la vitesse du fluide et de la masse de la particule. Le nombre de Stokes (équation [2]) est un paramètre adimensionnel qui est utilisé pour prédire le comportement d'une particule dans un fluide lorsqu'elle rencontre un obstacle. Il exprime le rapport entre l'énergie cinétique de la particule et l'énergie dissipée par friction avec le fluide. Cela permet de déterminer si la particule va suivre le mouvement du fluide en contournant l'obstacle ou si elle va entrer en collision avec celui-ci (32–34).

$$\text{Nombre de Stokes} = \frac{\rho_g d_p^2 v}{18 \mu_g L} \quad [2]$$

ρ_g : masse volumique du fluide

d_p : taille de la particule

v : vitesse du fluide

μ_g : viscosité dynamique du fluide

L : longueur caractéristique

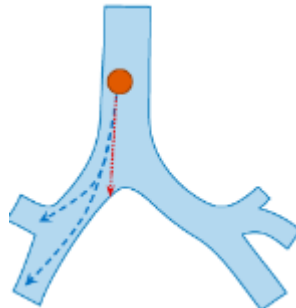


Figure 6 : Dépôt par impaction inertielle à un embranchement bronchique (35)

1.4.2. Sédimentation

La sédimentation est intimement liée au phénomène d'accélération gravitationnelle. En effet, pendant leur déplacement dans l'air, les particules subissent simultanément l'attraction gravitationnelle et la résistance de l'air, ce qui réduit leur flottabilité, c'est-à-dire leur tendance à rester en suspension dans l'air. Par conséquent, ces particules finissent par se déposer en surface (Figure 7), phénomène fréquent au niveau des bronches et des bronchioles. Bien que le débit du fluide reste constant, la réduction de la vitesse des particules est causée par l'augmentation de la section transversale totale à mesure qu'elles progressent dans l'arbre bronchique. Ainsi, l'attraction gravitationnelle et la résistance de l'air finissent par neutraliser la flottabilité des particules, les amenant à se déposer. Ce processus est principalement observé pour les particules dont le diamètre est compris entre 2 et 5 μm .

Il convient de noter que lorsque le nombre de Stokes (défini dans l'équation [2]) augmente, les particules se déplacent plus rapidement et la probabilité qu'elles se déposent par sédimentation approche zéro (32–34).

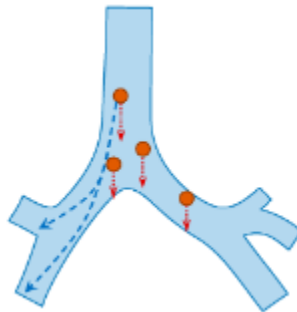


Figure 7 : Dépôt par sédimentation à un embranchement bronchique (35)

1.4.3. Diffusion

La diffusion liée aux mouvements browniens correspond aux déplacements aléatoires des particules immergées dans un fluide et qui ne sont soumises à aucune autre interaction que des chocs avec les molécules du fluide environnant (Figure 8). En général, ce phénomène est considéré comme le moins important des trois car il ne concerne que les petites particules de diamètre inférieur à $0,5\mu\text{m}$. Cependant, pour cette taille de particules, le dépôt par diffusion est significatif et est prédominant dans les bronches très profondes et les alvéoles.

De la même manière que les vitesses d'écoulement faibles sont liées à une augmentation de la probabilité de sédimentation gravitationnelle, elles sont également associées à une augmentation de la probabilité de dépôt induit par la diffusion. Cependant, contrairement à la sédimentation, la diffusion est le résultat d'un mouvement aléatoire et n'est donc pas affectée par l'orientation du tube dans le champ gravitationnel (32–34).

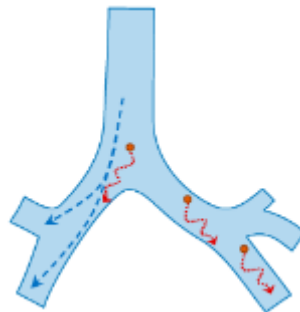


Figure 8 : Dépôt par diffusion à un embranchement bronchique (35)

Le tableau 8 résume selon la taille des particules, le mécanisme de dépôt prédominant et le site de dépôt associé.

Tableau 8 : Correspondance diamètre-mécanisme-site de dépôt

Diamètre des particules	Mécanisme prédominant	Site de dépôt
> 5µm	Impaction	Oropharynx
Entre 2 et 5 µm	Sédimentation	Bronches
< 0,5 µm	Diffusion	Alvéoles pulmonaires

1.5. Avantages et inconvénients de la voie d'administration inhalée

Pour conclure ce premier chapitre consacré à voie d'administration pulmonaire, il convient d'examiner les avantages et les inconvénients de cette voie afin de saisir l'importance croissante du développement et de la production de médicaments inhalés. Cette approche est désormais largement utilisée dans divers domaines thérapeutiques, pour une action à la fois locale et systémique.

De manière générale, les voies d'administration sont classées en deux catégories principales : celles où le médicament atteint la circulation systémique soit directement, soit par diffusion à travers la paroi capillaire, et celles où les médicaments passent d'abord par la barrière digestive avant de rejoindre la circulation systémique, souvent via le système porte et donc en subissant un premier passage métabolique par le foie.

Le choix de la voie d'administration repose sur plusieurs facteurs, notamment l'objectif thérapeutique visé (comme la rapidité d'action et la minimisation des effets secondaires systémiques), les contraintes spécifiques du patient en termes de voies d'administration possibles, les caractéristiques physico-chimiques et la taille des molécules (leur résistance à l'acidité gastrique et aux enzymes digestives, ainsi que leur capacité à franchir les barrières capillaires ou digestives), et les processus d'élimination des médicaments (notamment la biotransformation intestinale et hépatique).

1.5.1. Avantages

La voie inhalée est la voie d'entrée logique pour l'administration de traitements à visée pulmonaire afin de cibler une action locale du médicament. Inhalé, le médicament est directement déposé sur la région à traiter ce qui permet une action quasi immédiate. Cette approche réduit ainsi les potentiels effets secondaires indésirables systémiques. La physiopathologie des maladies respiratoires précédemment évoquée met en évidence que les symptômes sont étroitement liés à des anomalies au niveau des bronches et de l'ensemble de l'arbre pulmonaire. Il devient donc évident que si le médicament est déposé directement à l'endroit où il doit agir, son efficacité sera considérablement améliorée.

De plus, l'arbre pulmonaire, qui a une surface d'environ 100m² chez l'homme adulte et une vascularisation importante, permet une absorption rapide des médicaments.

En outre, en contournant le passage par le foie et donc en évitant le métabolisme du médicament par les enzymes hépatiques, la quantité de médicament requise pour produire un effet thérapeutique est considérablement réduite par rapport à celle nécessaire pour obtenir le même effet par voie orale

Enfin, dans le cadre du traitement d'une pathologie chronique potentiellement multifactorielle, il peut être intéressant d'utiliser la voie pulmonaire comme une voie alternative pour éviter les interactions médicamenteuses lorsque deux médicaments ou plus sont utilisés simultanément (36).

1.5.2. Inconvénients

Les médicaments inhalés sont moins invasifs et douloureux que les injectables et agissent plus rapidement que les médicaments oraux. Cependant, tous les médicaments inhalés ne pourront pas avoir un passage systémique. En effet, pour obtenir une réponse systémique, il faut que la molécule puisse atteindre les alvéoles pulmonaires afin de passer dans la circulation sanguine. La formulation des médicaments inhalés est particulièrement sensible car son lieu de dépôt est étroitement lié au diamètre des particules (voir paragraphe 1.4.). Un mauvais lieu de dépôt du principe actif peut être à l'origine d'effets secondaires non souhaités comme la toux ou la sécheresse buccale mais surtout rendre le médicament inactif s'il n'atteint pas son lieu d'action.

De plus, un autre inconvénient lié à cette méthode d'administration réside dans la difficulté à être reproductible sur les doses administrées. L'utilisation de médicaments inhalés nécessite en effet l'emploi de dispositifs spécifiques tels que des inhalateurs ou des nébuliseurs, qui transforment le médicament initialement conditionné sous forme de solution, de suspension ou de poudre sèche en une forme aérosol inhalable. Ainsi, pour que le traitement soit efficace, l'utilisation correcte du dispositif par le patient est essentielle, nécessitant une formation adéquate conformément aux recommandations du fabricant. Une mauvaise utilisation de ces dispositifs peut entraîner une variation significative dans la quantité de médicament administrée, avec une partie de la dose déposée dans des zones non ciblées des voies respiratoires. La littérature souligne également une mauvaise observance de ces traitements inhalés, attribuable à un faible débit inspiratoire et la difficulté de la synchronisation main-bouche (37). En effet, certains dispositifs d'inhalation exigent une inspiration forcée pour déclencher la libération de la dose. De plus, pour certains dispositifs, le déclenchement manuel de la libération de la dose doit être synchronisé avec le début de l'inspiration, sous peine de perdre une part significative de la dose (38,39). Ces aspects seront approfondis dans le chapitre suivant.

En résumé, la voie d'administration inhalée offre de nombreux avantages en termes d'efficacité et de rapidité d'action, mais elle présente également des défis liés à la technique d'utilisation ainsi que des risques d'effets indésirables.

2. Les dispositifs d'inhalation

Le chapitre précédent a permis d'explorer le contexte d'utilisation des médicaments inhalés. Il convient maintenant de se pencher sur les dispositifs d'inhalation qui permettent l'administration de ces médicaments dans les poumons.

Comme mentionné précédemment, l'administration pulmonaire requiert l'utilisation de dispositifs d'inhalation, souvent pré-conditionnés avec les médicaments correspondants. Par conséquent, ce chapitre débute par une présentation des différents types de dispositifs d'inhalation existants, incluant une discussion sur les techniques, les limitations et les enjeux associés à leur utilisation. Cette partie se termine en mentionnant les aspects réglementaires qui encadrent la production des médicaments inhalés.

2.1. Les différents dispositifs d'inhalation

La monographie de la 11^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne fournit une description des dispositifs autorisés pour l'administration de préparations inhalées sous forme d'aérosols. Trois principaux systèmes d'inhalation sont disponibles : les aérosols doseurs pressurisés (pMDI ou *Pressurized metered dose inhaler*), les inhalateurs de poudre sèche (DPI ou *Dry Powder Inhaler*) et les nébuliseurs (*SMI ou Soft Mist Inhaler*) (40).

Ces différents dispositifs sont détaillés à travers la description des sous-éléments et de leur fonctionnement technique.

2.1.1. Aérosols doseurs pressurisés = pMDI

Les aérosols doseurs pressurisés, également appelés *Pressurized Metered Dose Inhalers* (pMDI), sont des dispositifs d'inhalation portables qui délivrent une dose précise de principe actif à chaque inhalation. Ils représentent la technologie la plus ancienne parmi les dispositifs d'inhalation disponibles et se distinguent des autres dispositifs par leur caractère pressurisé.

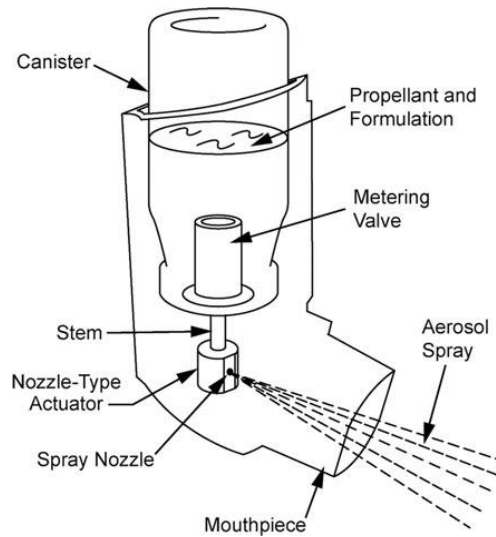


Figure 9 : Représentation schématique d'un aérosol doseur pressurisé (41)

Le système des aérosols doseurs pressurisés se compose d'une cartouche métallique pressurisée (*canister*), contenant le médicament sous forme liquide (*formulation*), mélangé avec un gaz propulseur (*propellant*). Une valve est sertie hermétiquement sur la cartouche pour assurer l'étanchéité. Cette valve comporte une chambre de dosage (*metering valve*) et une tige (*stem*). L'ensemble est ensuite placé à l'envers dans un boîtier en plastique (*device*) contenant un actionneur (*nozzle-type actuator*) qui entre en contact avec la tige pour libérer le médicament lors de l'activation. Cet actionneur inclut une chambre d'expansion (visible sur la figure 10) dirigeant le contenu à travers une buse (*nozzle spray*) pour former un spray, diffusé par l'embout buccal (*mouthpiece*). (Figure 9)

Avant d'explorer en détail chaque composant, il est essentiel de saisir le fonctionnement technique de ce dispositif afin de comprendre pleinement l'importance de la conception de chacun de ces éléments. La figure 10 présente un schéma du processus de décharge lors de l'activation d'un pMDI. La cartouche métallique, insérée à l'envers dans le dispositif en plastique, permet à la chambre de dosage de se remplir par gravité d'un volume précis de formulation lorsque le pMDI est au repos. Le canal reliant la chambre de dosage à la tige de pulvérisation est alors fermé. Lors de l'activation, la pression exercée sur la cartouche entraîne la fermeture de la chambre de dosage et l'ouverture du canal vers la tige de pulvérisation, permettant à la solution de circuler vers la chambre d'expansion de l'actionneur. C'est dans cette chambre d'expansion que les variations de pression provoquent des changements physiques

transformant le liquide en fines gouttelettes. Ces gouttelettes de solution sont ensuite expulsées via la buse sous forme de spray. Une fois la décharge terminée, le canal se referme, tandis que la chambre de dosage se ré-ouvre pour se remplir à nouveau de solution en vue d'une prochaine activation (42).

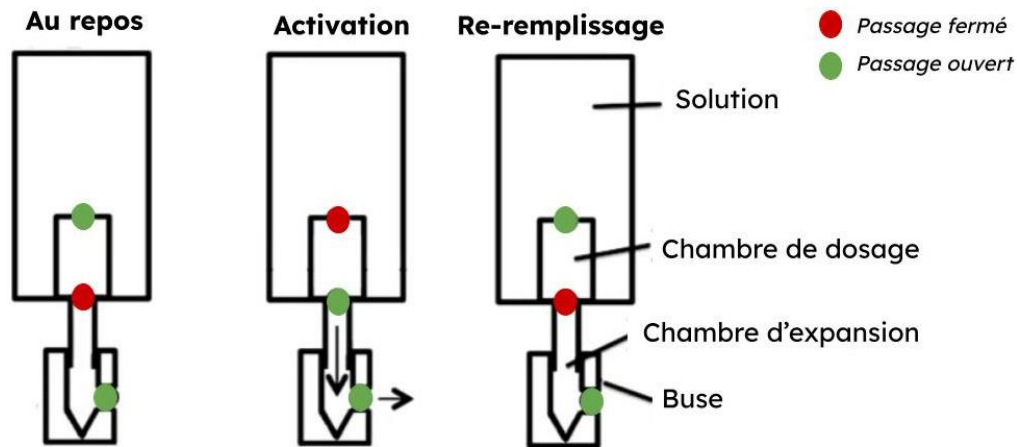


Figure 10 : Schéma du processus de décharge lors de l'activation d'un pMDI

➤ Contenant

1. Cartouche

La cartouche d'un pMDI doit satisfaire plusieurs caractéristiques essentielles pour assurer l'efficacité et la sécurité du dispositif. Elle doit pouvoir résister à la haute pression générée par le gaz propulseur et être fabriquée à partir de matériaux inertes, pour éviter toute interaction indésirable avec le médicament. À l'origine, les pMDI utilisaient des petites bouteilles en verre de 10 mL. Bien que l'acier inoxydable ait également été expérimenté, l'aluminium est désormais privilégié (Figure 11) en raison de sa légèreté, de son caractère compact, de sa moindre fragilité et de sa résistance à la lumière par rapport au verre. La taille de la cartouche dépend généralement de la valve utilisée et du nombre total de doses à administrer, avec un volume typique oscillant entre 10 et 20 mL.

L'application de revêtements sur les surfaces internes de la cartouche des pMDI s'avère avantageuse pour prévenir l'adhésion des particules de médicament et la dégradation chimique de celui-ci. En effet, le dépôt de médicament sur les surfaces internes de la valve de dosage et de la cartouche entraîne souvent une diminution de la quantité de médicament en suspension, compromettant ainsi l'uniformité du contenu de la dose et la constance de la dose tout au long de la durée de vie du dispositif. De plus, certaines formulations sont susceptibles de subir une dégradation en raison des interactions avec les oxydes naturels et les résidus organiques présents sur la surface interne de la cartouche en aluminium. L'application d'un revêtement hydrophobe, comme l'éthylène propylène fluoré (FEP) ou le perfluoroalkane, sur la surface interne de la cartouche peut réduire la perte de médicament par adsorption, garantissant une meilleure stabilité de la dose ; certains modèles de ce type sont déjà commercialisés par certaines sociétés. Ces revêtements sont généralement appliqués par pulvérisation, mais d'autres techniques sont explorées pour optimiser l'épaisseur du revêtement et en réduire le coût. Parmi ces innovations, la société Presspart a breveté une technologie utilisant le plasma. Il s'agit d'un procédé différent des revêtements traditionnels car le plasma ne constitue pas une substance appliquée directement sur la paroi interne, mais plutôt une modification de la structure moléculaire de l'aluminium. Le plasma présente l'avantage de pouvoir former une nanocouche à l'intérieur de la cartouche sans nécessiter de chauffage, ce qui permet d'utiliser une cartouche standard à parois minces et donc de réduire de 30% l'utilisation d'aluminium par rapport aux méthodes de revêtement traditionnelles qui nécessitent l'utilisation de modèles à parois épaisses et donc entraînent des coûts plus importants. De plus, le processus de traitement au plasma consomme peu d'énergie ; environ 50% moins que le processus de pulvérisation, ce qui contribue également à réduire les coûts (43).

La valorisation de l'aluminium des cartouches de pMDI s'inscrit dans les efforts croissants pour limiter l'empreinte écologique des dispositifs médicaux. L'aluminium, en raison de sa robustesse et de sa légèreté, reste un matériau de choix pour les pMDI, et son recyclage offre des avantages écologiques et économiques significatifs. Après la collecte des cartouches usagées par les fabricants, cet aluminium peut être traité et réintroduit dans la chaîne de production, réduisant ainsi les besoins en matières premières vierges et minimisant les déchets industriels.

Cette approche répond aux préoccupations de durabilité, tout en permettant aux entreprises de contribuer aux initiatives de recyclage et de réutilisation des matériaux, en phase avec les engagements actuels pour une économie circulaire dans l'industrie pharmaceutique (44).



Figure 11 : Cartouche aluminium d'un pMDI (45)

2. Valve de dosage

La valve d'un pMDI constitue le cœur du système et l'élément le plus complexe. Sa fonction de base est de garantir qu'une quantité constante de médicament est libérée à chaque actionnement du système par le patient. Pour ce faire, la valve doit satisfaire deux critères essentiels afin de répondre aux exigences réglementaires en matière d'uniformité du dosage. Premièrement, la valve doit libérer une masse totale constante de produit vrac à chaque actionnement, indépendamment de la fréquence d'utilisation ou du stockage préalable du dispositif. Deuxièmement, la valve doit prélever uniformément ce produit vrac afin que la concentration en principe actif dans le volume prélevé soit homogène et représentatif de la formulation de base du produit vrac.

Une valve fonctionne comme deux valves distinctes situées à chaque extrémité de la chambre de dosage. La valve extérieure, isolant le système du monde extérieur, est maintenue fermée par un ressort interne. La valve intérieure est ouverte afin que le produit remplisse la chambre de dosage. Une fois le volume correctement échantillonné dans la chambre, la valve intérieure se ferme pour isoler cette dose unique. La valve extérieure peut alors s'ouvrir libérant la dose sous pression du gaz propulseur. En plus de ces aspects techniques, la valve doit répondre à d'autres critères importants, tels qu'une faible fuite pendant le stockage et une faible adsorption et dégradation du médicament.

Le modèle de valve Spray Miser™, présenté en figure 12, illustre un cas concret de valve. Le joint de la bague est responsable de l'étanchéité entre la valve et la cartouche lorsqu'elle est sertie. De cette manière, le taux de fuite du produit à l'extérieur de la cartouche est influencé non seulement par les performances du joint de la bague, mais également par celles du diaphragme. En outre, les caractéristiques du joint ont un impact essentiel sur la capacité de pénétration de l'humidité dans la formulation.

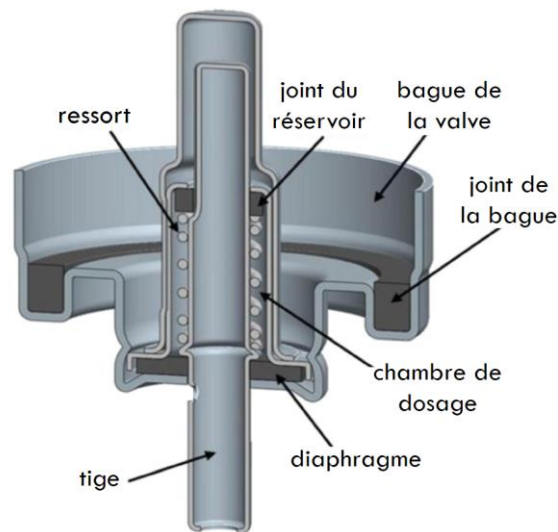


Figure 12 : Schéma d'une valve Spray Miser (44)

Une valve typique de pMDI est constituée de composants élastomères, d'un ressort métallique, d'une bague métallique et d'autres composants qui peuvent être soit métalliques, soit en plastique moulé. Les composants en plastique moulé offrent une flexibilité de conception qui permet de personnaliser plus facilement la forme et les dimensions des pièces pour répondre aux besoins fonctionnels de la valve. Les pièces métalliques présentent plusieurs atouts, dont un coût de fabrication relativement bas et une meilleure protection contre l'humidité, ce qui limite les risques de dégradation de la formulation au fil du temps. Les exigences réglementaires accrues ont entraîné des changements dans les matériaux utilisés dans les composants des valves. Des élastomères plus propres notamment les élastomères thermoplastiques propres (TEP) continuent d'être développés bien que leur utilisation comme joints de bague soit encore impossible en raison des propriétés de fluage de ces matériaux ; c'est à dire la capacité à se déformer lentement et progressivement sous une charge constante ou sous influence de la température. Ce fluage compromet leur fiabilité dans des applications nécessitant une étanchéité parfaite, comme les joints de bague dans les valves de pMDI (44).

Tout comme pour les cartouches, il est intéressant de s'intéresser aux revêtements internes de la valve. Cependant, l'enduction des surfaces des composants de la valve est bien plus difficile que l'enduction des cartouches en raison des géométries plus complexes. L'utilisation d'un processus de pulvérisation n'est alors pas adaptée sur les composants en plastique moulé en raison des températures élevées nécessaires à la réalisation du processus. C'est pourquoi les revêtements plasma, appliqués à basse température, sont mieux adaptés pour ces pièces. Ils réduisent efficacement les dépôts et le frottement dans les valves en métal et en plastique, améliorant la constance de dose et la durabilité des pMDI (46).

3. Dispositif plastique

La cartouche sur laquelle la valve a été sertie est montée dans un dispositif en plastique appelé actionneur. Ce sous-ensemble est habituellement moulé dans des plastiques tels que le propylène ou le polyéthylène haute densité. La conception de cet actionneur est importante notamment car la taille des particules d'aérosol est déterminée en partie par le diamètre de la buse de pulvérisation et que cette taille de particule influence le dépôt pulmonaire (voir paragraphe 1.4.). L'actionneur possède un bloc dans lequel la tige de la valve s'insère parfaitement. Il est essentiel que ce bloc soit bien ajusté autour de la tige afin d'éviter toute fuite au cours de l'atomisation mais pas trop serré pour permettre à la tige de s'insérer dans le bloc sans libérer une dose. Lors de l'actionnement du dispositif, le produit atomisé passe successivement par la chambre de dosage de la valve, la tige de la valve puis par le bloc de la buse avant d'être libéré au patient par l'orifice de la buse de l'actionneur. La figure 13 illustre ce phénomène.

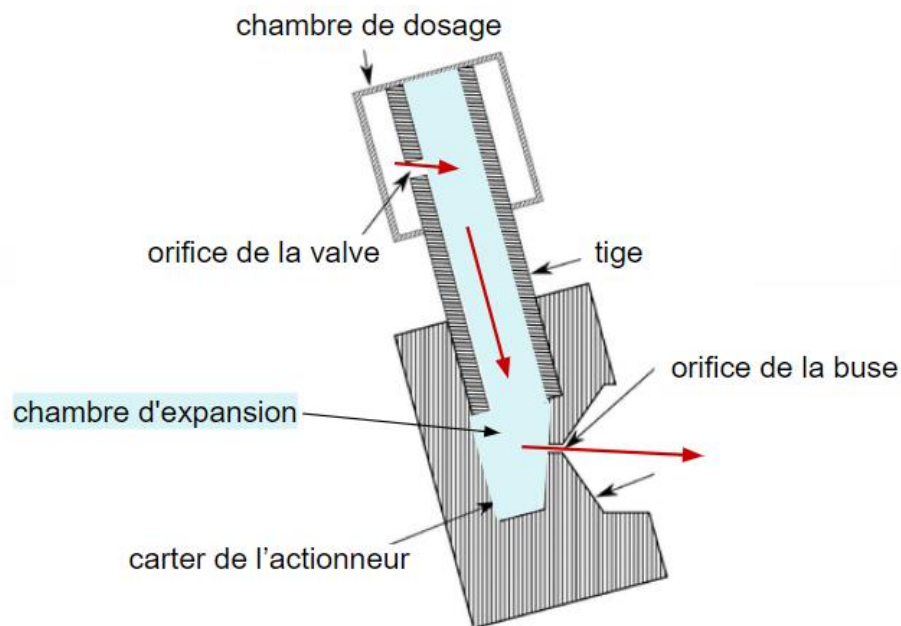


Figure 13 : Décharge de la dose dans la buse de pulvérisation (47)

La formation d'aérosol est un processus dynamique et complexe qui se produit lorsque le patient active le dispositif. Le diamètre de l'orifice de la buse de pulvérisation influence considérablement la dynamique de la pulvérisation. De nombreuses études ont montré qu'il est souhaitable d'avoir un orifice de buse de petit diamètre afin de faciliter l'administration (48,49). Cependant avec un diamètre trop faible, le blocage de la buse devient problématique c'est pourquoi, actuellement, les produits pMDI commercialisés ont tous un orifice de diamètre d'environ 0.3 mm ou plus.

Le volume de la chambre d'expansion comprend à la fois le carter de l'actionneur et le système interne de la tige de la valve. Durant le processus d'atomisation, ce volume peut influencer le rapport entre le gaz propulseur en phase liquide et en phase gazeuse et donc influencer l'administration du médicament. En pratique, le carter de l'actionneur ne représentant qu'une part minime du volume global de la chambre d'expansion, ce dernier ne semble pas influencer de manière significative la qualité de l'administration du médicament.

Enfin, la configuration et le design de l'embout buccal font toujours l'objet de nombreuses études. En effet, la forme, la longueur ou encore l'angle de cet embout peuvent avoir un impact sur les profils de dépôt des gouttelettes dans les voies aériennes. En manipulant le flux d'air dans l'embout, l'objectif est de diminuer le dépôt oropharyngé en réduisant la vitesse des gouttelettes. Le risque réside toutefois dans le fait que ces méthodes, visant à ralentir le flux du spray entraînent une turbulence importante dans l'embout buccal, ce qui accroît les dépôts dans ce même embout.

➤ Contenu

4. Gaz propulseur

Les gaz propulseurs des pMDI sont des gaz comprimés liquéfiés : ils sont en phase gazeuse à pression atmosphérique mais se transforment en liquide lorsqu'ils sont comprimés. Ils doivent remplir plusieurs critères notamment être non toxiques, ininflammables, compatibles avec les médicaments formulés et posséder des points d'ébullition et une densité appropriés. Afin de garantir un dosage constant, la pression de vapeur doit rester stable pendant toute la durée de vie du produit ce qui exclut l'utilisation de gaz comprimés tels que le dioxyde de carbone, dont la pression diminuerait avec chaque dose émise.

Les chlorofluorocarbones (CFC) sont historiquement utilisés car ils répondent aux critères requis. Les pMDI sont traditionnellement formulés avec le CFC-12 (dichlorofluorométhane), un gaz très volatil, comme principal composant. Le CFC-11 (trichlorofluorométhane) ou le CFC-114 (dichlorotétrafluoroéthane), qui ont des points d'ébullition plus élevés, peuvent également être utilisés pour ajuster la pression de vapeur et faciliter la préparation de la formulation. La particularité des CFC réside dans leur capacité à former un système à deux phases (liquide et vapeur saturée) à l'intérieur d'un récipient fermé. Cela génère un équilibre dynamique entre les phases liquide et vapeur, maintenant ainsi une pression de vapeur constante, que le récipient soit plein ou presque vide. Aujourd'hui, la majorité des pMDI utilisent des gaz hydrofluoroalcane (HFA). L'utilisation de ces gaz fait suite au protocole de Montréal (50) et aux accords de Kyoto (51). En 1987, le protocole de Montréal avait exigé la suppression des CFC, à l'exception des usages médicaux vitaux, d'ici 2000. Ensuite, en 1997, les accords de Kyoto ont été signés pour réduire de 5% les émissions de gaz à effet de serre par rapport aux émissions de 1990. Cette décision a conduit à l'émergence de nouveaux gaz propulseurs HFA et à l'arrêt de la production d'aérosols contenant des CFC. En effet, contrairement aux CFC, ces nouveaux gaz ne contiennent pas d'atome de chlore et ne présentent pas de potentiel de destruction de la couche d'ozone ; leur impact sur l'effet de serre est nettement plus faible par rapport à celui des CFC. C'est pourquoi, aujourd'hui, les pMDI sont formulés avec HFA-134a (tétrafluoroéthane) ou HFA-227 (heptafluoropropane). Ces HFA présentent des propriétés thermodynamiques très similaires au CFC-12 mais ne sont pas totalement équivalents de sorte que des excipients moins volatils peuvent être nécessaires pour ajuster la pression de vapeur. Le tableau 9 présente certaines des propriétés physico-chimiques les plus importantes des deux principaux gaz propulseurs pMDI, le CFC-12 et le HFA-134a.

Tableau 9 : Propriétés physico-chimiques des 2 principaux gaz propulseurs de pMDI (52)

	CFC-12	HFA-134a
point d'ébullition (°C)	-30	-26
Pression de vapeur (kPa)	566	572
Densité (g/cm ³)	1.33	1.23
Viscosité (mPa.s)	0.20	0.21

On constate que les gaz HFA nécessitent une pression de vapeur plus élevée pour atteindre l'état liquide par rapport aux gaz CFC, ce qui se traduit par une vitesse de pulvérisation plus élevée. Le passage des CFC aux HFA a engendré de nombreux défis : certains composants ont dû être réévalués, la composition qualitative et quantitative des formulations a été révisée, et de nouveaux procédés de fabrication industrielle ont été développés (53–55).

5. Formulation

Les médicaments contenus dans les pMDI se présentent sous la forme de suspension ou de solution. Les formulations par suspension sont historiquement très répandues car les CFC sont des liquides non polaires dans lesquels de nombreux médicaments ont une faible solubilité. Des surfactants tels que de l'acide oléique, de la lécithine de soja ou du trioléate de sorbitane sont utilisés pour réduire l'agrégation des particules et lubrifier le mécanisme de la valve de dosage. Avec le changement de gaz propulseur, des modifications se sont imposées afin de solubiliser ces surfactants dans les gaz HFA. Effectivement ces surfactants sont solubles dans les CFC mais se sont révélés insolubles dans les HFA. C'est pourquoi l'utilisation d'éthanol comme co-solvant dans les formulations HFA s'est généralisée. Suite à l'interdiction des CFC, certaines entreprises ont fait le choix de développer de nouveaux produits HFA avec des formulations en solution, qui ont un meilleur rendement pulmonaire. En effet, l'inconvénient d'une suspension face à une solution est la différence de densité entre les particules du médicament et le gaz propulseur, ce qui fait que les particules se dirigent soit à la surface du liquide soit vers le fond sous l'effet de la gravité. C'est pourquoi il est recommandé aux patients d'agiter les pMDI contenant une suspension avant utilisation afin d'assurer une dispersion homogène des particules dans le gaz et de garantir un dosage reproductible.

➤ Utilisation et enjeu

La prise de médicament inhalé est un processus qui requiert une compréhension et une exécution d'actions complexes. Les systèmes pMDI nécessitent une coordination "main-poumon", correspondant à la pression manuelle exercée sur la cartouche du dispositif et à l'inspiration concomitante. Voici les étapes recommandées lors de l'utilisation d'un aérosol doseur pressurisé (56) :

1. Retirer le capuchon de l'aérosol doseur.
2. Secouer l'aérosol doseur.
3. Tenir l'aérosol verticalement, embout buccal en bas.
4. Expirer doucement sans forcer par la bouche afin de vider l'air des poumons.
5. Placer l'embout buccal dans la bouche et maintenir les lèvres fermées
6. Inspirer lentement et profondément par la bouche en appuyant une fois sur la cartouche au cours de la première seconde de l'inspiration.
7. Retenir la respiration pendant 5 à 10 secondes.
8. Retirer l'embout de la bouche et expirer lentement.
9. Attendre 30 à 60 secondes avant la bouffée suivante.

Il est possible de s'affranchir de cette coordination « main-poumon » avec un aérosol doseur pressurisé délivrant automatiquement le médicament à l'inspiration ; on parle alors de *breath-actuated pMDI* ou BA-pMDI. L'utilisation de chambres d'inhalation peut également faciliter l'utilisation de ces dispositifs. Il en existe avec embout buccal ou masque facial. Ces dispositifs sont particulièrement utilisés par les enfants afin de permettre une administration correcte du médicament avec un dépôt bronchique privilégié face au dépôt oropharyngé indésirable. L'inconvénient réside dans l'encombrement de ce dispositif et de sa nécessité à être lavé régulièrement et soigneusement.

Si les pMDI restent le type d'inhalateur le plus couramment prescrit, même après le passage des gaz CFC aux HFA, ils présentent toujours un risque pour l'environnement. Dans ce contexte et pour trouver une alternative à cette coordination « main-poumons », les inhalateurs de poudre sèche ont commencé à émerger.

2.1.2. Inhalateurs de poudres sèches = DPI

Les inhalateurs de poudres sèches, également appelés *Dry Powder Inhaler* (DPI), sont des dispositifs d'inhalation qui délivrent des médicaments aux poumons sous formes de poudres sèches. Ce type d'inhalateur a été introduit pour la première fois en 1970 ; les premiers modèles étaient des dispositifs à dose unique contenant la poudre dans une capsule de gélatine que le patient insérait dans le dispositif avant utilisation. Depuis la fin des années 1980, des DPI multidoses sont disponibles, offrant le même degré de commodité qu'un pMDI.

Le médicament est sous forme de poudre broyée afin d'obtenir des particules micronisées de taille appropriée pour l'inhalation. Le dispositif d'administration permet aux particules de se désagglomérer grâce à l'énergie générée par le flux inspiratoire du patient. Le principe actif peut être pur ou bien mélangé à des excipients servant de poudre de support. La plupart des DPI sont actionnés par la respiration, éliminant ainsi la nécessité de synchroniser l'actionnement du dispositif avec l'inspiration. On parle alors de dispositifs passifs.

La plupart des DPI contiennent trois parties fonctionnelles : la formulation, le système de stockage et le mécanisme de dispersion du médicament. Chaque DPI est également équipé d'un couvercle qui protège l'embout buccal de la poussière et de l'humidité. Cet embout, fixé à la base du dispositif, facilite la prise du médicament par le patient (57,58).

➤ Sous ensemble fonctionnel

1. Formulation du médicament

La formulation d'un DPI est généralement un mélange de poudre sèche qui peut être composé d'un ou plusieurs principes actifs responsables des propriétés curatives ou préventives du médicament et d'excipients inactifs. L'utilisation d'excipient dans le développement de la formulation peut non seulement améliorer la stabilité chimique et physique du principe actif, mais également influencer les performances du produit. Par exemple, un excipient peut modifier la dissolution du principe actif, la taille des particules, le dépôt dans les poumons et donc l'efficacité thérapeutique. Comparé à d'autres voies d'administration, par exemple orale ou topique, le nombre d'excipient actuellement utilisé ou approuvé dans les produits inhalés est relativement limité. La difficulté repose sur le fait que la quantité de principe actif contenu dans une dose unique est souvent très faible (quelques microgrammes), ce qui rend difficile la distribution d'une quantité reproductible à chaque actionnement. Par conséquent,

dans la plupart des formulations de poudre sèche, les excipients sont utilisés comme particules porteuses pour donner du volume à la formulation pour améliorer son dosage.

Les formulations traditionnelles de DPI consistent en un mélange de particules de principe actif avec du lactose ; il s'agit d'un excipient peu coûteux dont la stabilité et le profil de sécurité sont bien établis.

Lors du choix de l'excipient à inclure, il est essentiel de comprendre comment les propriétés de celui-ci influencent la formulation ou affectent sa biocompatibilité avec le site d'action dans les poumons. En effet, certains polymères tels que la méthylcellulose, habituellement utilisés dans les formulations orales, ne peuvent pas être utilisés dans les formulations de DPI car ils ne sont pas dégradables et donc ne devraient donc pas être administrés dans les poumons. De même, l'acide oléique cité précédemment dans les formulations pMDI, ne peuvent pas être utilisés dans les formulations DPI en raison de son état semi-solides ou liquide et de son point de fusion bas, qui ne convient pas aux formulations en poudre sèche (59).

L'aspect physique du mécanisme d'agglomération des poudres et leur comportement rhéologique est détaillé dans la troisième partie de cette thèse.

2. Système de stockage et mécanisme de dispersion du médicament

Il existe de nombreux critères permettant de définir les fonctions importantes d'un inhalateur de poudre sèche afin de protéger la formulation des facteurs environnementaux (humidité, lumière et poussière), de minimiser le dépôt résiduel de médicament après l'actionnement du dispositif et de délivrer de façon constante une dose mesurée.

En fonction de la fréquence de dosage et du principe actif, les dispositifs peuvent être conçus comme un système unidose, multidose ou à réservoir. On distingue ainsi trois types de systèmes de stockage : les capsules, les blisters et les réservoirs.

Les DPI à capsule :

Les DPI à capsule sont les premiers inhalateurs de poudre sèche apparus, développés pour surmonter les limites des pMDI mentionnées ci-dessus. La société britannique Fisons a été la première à commercialiser le dispositif Spinhaler, utilisant deux aiguilles pour percer des trous opposés dans le corps de la capsule chargée d'une dose de poudre. Les DPI développés par la suite, comme le HandiHaler de Boehringer Ingelheim et le Breezhaler de Novartis, utilisent également des paires d'aiguilles, tandis que l'Aerolizer de Novartis emploie deux ensembles de quatre aiguilles pour percer plusieurs trous dans la capsule. Dans chacun de ces cas, la perforation de la capsule par l'aiguille est un processus mécanique manuel contrôlé par le patient. La figure 14 illustre des DPI dotés de différents mécanismes de perforation de la gélule.

La capsule est insérée dans le dispositif et percée en longueur via un système de perçage ; lors de l'inspiration, la capsule remonte dans la chambre de rotation ; la force centrifuge pousse la poudre vers les extrémités de la gélule afin de libérer le médicament et de le délivrer au patient en passant à travers une grille filtrante.



Figure 14 : Différents types d'inhalateurs de poudre sèche à capsule (de gauche à droite : HandiHaler, Breezhaler, Aerolizer) (60–62)

Il existe également des inhalateurs de poudre sèche où la libération du médicament s'effectue par coupure de la capsule en deux ou en détachant son capuchon du corps. Ces dispositifs, étant nettement moins courants, ne sont pas détaillés dans cette thèse.

Deux types de polymères peuvent être utilisés pour les capsules : la gélatine et l'HPMC (hydroxypropylméthylcellulose). Ces matériaux diffèrent par leurs attributs chimiques et physiques. Le choix entre eux dépend des interactions entre la formulation et l'enveloppe de la capsule. Les capsules en gélatine restent le choix standard étant donné son utilisation avec succès ces 30 dernières années. Il s'agit d'un matériau robuste qui présente cependant l'inconvénient de devenir cassant en cas de perte d'humidité : phénomène pouvant se produire dans la réalité si les capsules sont mal stockées. Dans ce cas, lors de la perforation, les trous percés sont grands et irréguliers et des petits morceaux et l'enveloppe peuvent se détacher et être inhalés par le patient. Pour pallier ces inconvénients, des capsules en HPMC ont été développées. Ces nouvelles capsules conservent leurs propriétés sur une plus grande plage d'humidité ; l'HPMC est plus résistant à la déformation et ne devient pas cassant. De plus, l'HPMC est d'origine végétale, ce qui le rend compatible avec les régimes végétariens et les considérations éthiques des patients (63).

Bien qu'un grand nombre de DPI utilisent des gélules pour administrer les doses, les sociétés pharmaceutiques développent également d'autres options de dosage, notamment les blisters.

Les DPI à blisters :

Pour pallier aux problèmes liés à l'utilisation des capsules, notamment le besoin de charger une dose à chaque utilisation et les conditions de stockage spécifiques des gélules, des systèmes multidoses ont été développés vers les années 1990. Les premiers à avoir été lancés sur le marché sont les inhalateurs multidoses sous blister qui se distinguent des inhalateurs multidoses à réservoir. Le principal avantage de ces dispositifs repose dans le fait qu'ils contiennent des doses pré dosées dans des blisters, ce qui rend la précision du dosage indépendante de la manipulation de l'inhalateur par le patient. De plus, ce système garantit une meilleure étanchéité de la poudre, puisque chaque dose n'est ouverte qu'au moment de son administration.

Un emballage blister standard est composé d'un matériau de base, avec une ou plusieurs alvéoles pour contenir le médicament, scellés par un film d'operculage. Il est important de s'assurer que le matériau du blister utilisé protège le médicament des éléments extérieurs tels que l'humidité, l'oxygène et les rayons UV. De plus, le blister doit posséder une rigidité et des propriétés mécaniques appropriées pour permettre une perforation facile ou un décollage aisé afin de permettre la libération de la dose. Les blisters composés de polypropylène, de chlorure de polyvinyle, de polystyrène et d'aluminium sont couramment utilisés dans les DPI. Deux principaux mécanismes sont utilisés pour libérer la dose : les blisters peuvent être percés à l'aide d'aiguilles suffisamment grosses pour permettre un débit suffisamment élevé pour vider les blisters lors de l'inspiration du patient, ou le film d'operculage peut être décollé à l'ouverture de l'embout buccal. Le dispositif Diskus de GlaxoSmithKline, illustré en figure 15, utilise une bande de 60 blisters. Les bandes blisters vidées et le film d'operculage sont enroulés séparément.

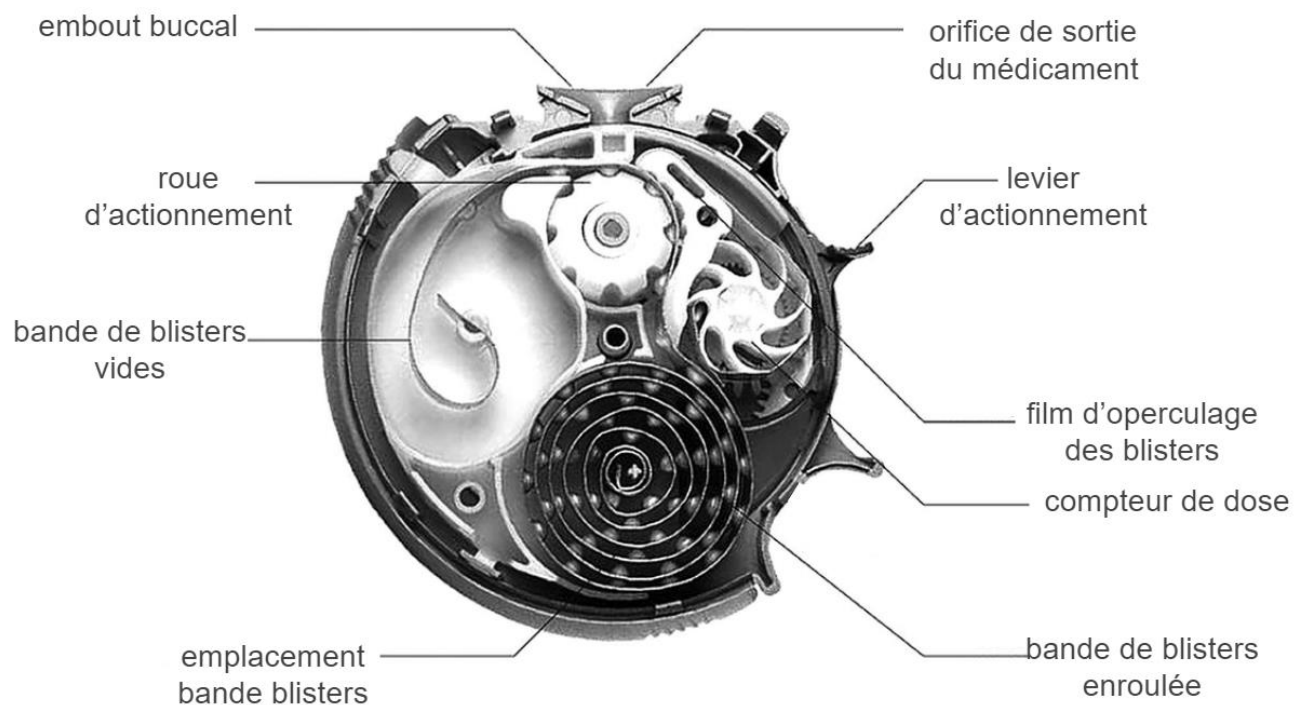


Figure 15 : Coupe transversale du Diskus (64)

Contrairement aux capsules, qui nécessitent une recharge pour chaque utilisation, le conditionnement en blister permet de charger plusieurs doses à la fois. Le fonctionnement du dispositif reste identique : l'actionnement de l'inhalateur provoque la perforation de l'alvéole ou l'ouverture du film d'opercule et le flux d'air généré par l'inhalation entraîne la libération de la poudre hors du blister, à travers le dispositif et dans les voies respiratoires du patient. Lorsque le patient est prêt pour une autre dose, un mécanisme fait sortir le blister vide et met le nouveau blister en place. Ces dispositifs sont équipés d'un compteur de dose intégré (59,65,66).

Plus récemment, GlaxoSmithKline (GSK) a mis au point un dispositif avec plusieurs bandes de blisters enroulées, spécialement conçu pour des thérapies combinées à dose fixe.

Les DPI à réservoirs :

A la fin du XX^{ème} siècle, les premiers inhalateurs à réservoir multidoses ont également été lancés. Ce sont des dispositifs multidoses qui stockent la formulation en vrac et qui disposent d'un mécanisme intégré pour doser les doses individuellement à partir du vrac lors de l'actionnement. Ils disposent d'un réservoir pour la formulation sous forme de poudre, contenant jusqu'à 200 doses et d'un mécanisme de dosage.

Contrairement à la plupart des inhalateurs à capsule et à blister, les DPI à réservoir sont généralement plus efficaces en matière de dispersion du médicament, ce qui permet d'obtenir une proportion plus élevée de particules fines inhalables, même à des débits d'inspiration plus faibles. Pour garantir une mesure précise de la dose, la poudre, placée dans une cavité de dosage, doit s'écouler de manière fluide par gravité dans la cavité. Cela nécessite une formulation de poudre avec de bonnes propriétés d'écoulement et un positionnement adéquat de l'inhalateur pendant l'utilisation.

Les cavités de dosage, essentielles pour une administration contrôlée, peuvent être intégrées sous différentes formes dans ces dispositifs : elles sont situées dans des disques rotatifs (comme le Turbuhaler, illustré en Figure 16), dans des glissières mobiles (comme le Novolizer, en Figure 17), ou dans des cylindres rotatifs (comme l'Easyhaler, en Figure 18) (67).

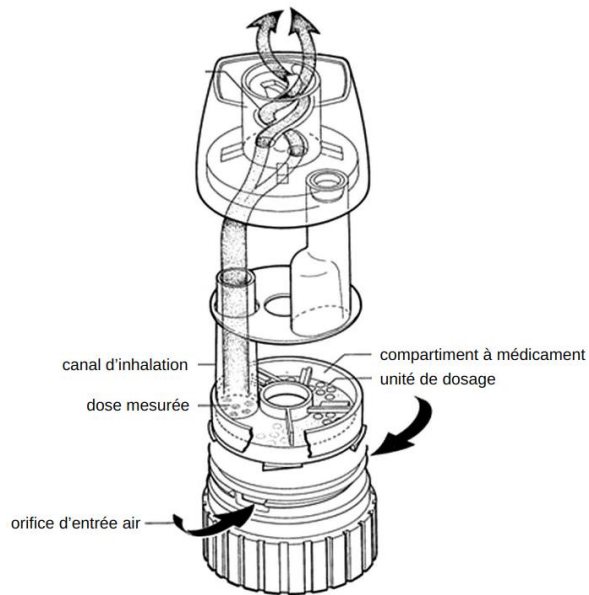


Figure 16 : Turbuhaler commercialisé par AstraZeneca (68)

Le Turbuhaler est un inhalateur à réservoir multidoses qui permet de délivrer jusqu'à 200 doses. Le médicament est stocké dans un réservoir central et est distribué vers un disque rotatif situé dans l'unité de dosage.

Lors de l'utilisation, l'utilisateur tourne une poignée de va-et-vient, ce qui fait pivoter le disque rotatif. Ce mouvement permet de délivrer une dose mesurée, qui est ensuite dirigée vers le canal d'inhalation. Un **clic** distinct est entendu lorsque le disque se déplace dans une direction, indiquant que la dose est prête à être inhalée. Ce système est conçu pour assurer un dosage précis et reproductible, tout en facilitant la gestion du médicament pour le patient (68).

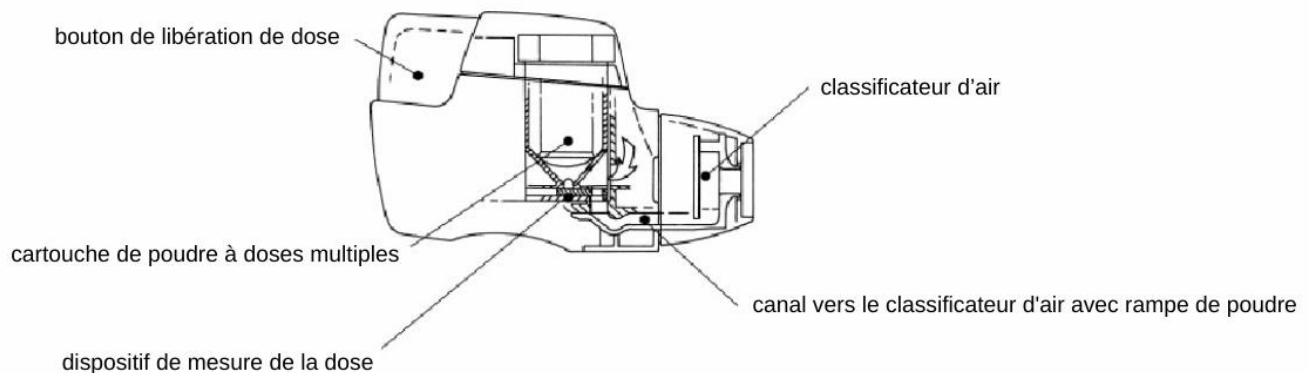


Figure 17 : Novolizer commercialisé par Mylan (69)

Le Novolizer est un inhalateur à réservoir multidoses qui fonctionne avec des cartouches pré-remplies de poudre. Avant la première utilisation, il est nécessaire de charger la cartouche dans le dispositif. Chaque cartouche permet de délivrer environ 100 doses, et le dispositif peut être rechargé plusieurs fois avec de nouvelles cartouches une fois que la précédente est vide.

Le principe de fonctionnement du Novolizer repose sur un mécanisme de glissière mobile pour distribuer la poudre. Lorsqu'une dose est prête, elle est libérée vers le canal d'inhalation, et le patient peut l'inhaler. Ce système permet une administration facile, avec un compteur de doses intégré pour aider les utilisateurs à suivre leur traitement (69).

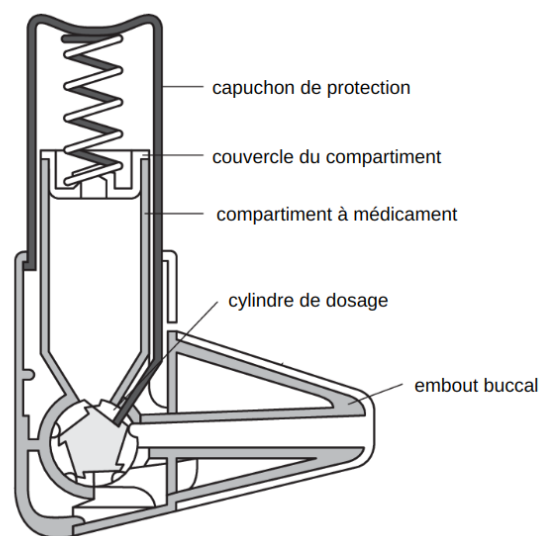


Figure 18 : Easyhaler commercialisé par Menarini (70)

L'Easyhaler est un inhalateur à réservoir multidoses, conçu pour être prêt à l'emploi dès la première utilisation. La dose est délivrée en appuyant une fois sur le capuchon de protection de l'inhalateur. Le cylindre de dosage dépose la poudre dans le canal d'inhalation où un flux d'air turbulent, généré par l'inhalation du patient, fragmente le produit inhalé en particules respirables, qui sont ensuite déposées dans les poumons (70).

➤ **Utilisation et enjeux**

Afin de faire fonctionner un DPI, il est nécessaire de disposer d'une capacité inspiratoire suffisante afin de déclencher le dispositif. Les paragraphes précédents présentent le fonctionnement technique des différents types de DPI avec leur subtilités respectives. Il existe tout de même un consensus sur les recommandations d'utilisation des inhalateurs de poudres sèches. Voici les étapes recommandées lors de l'utilisation d'un inhalateur de poudre sèche (71) :

1. Ouvrir le couvercle de l'inhalateur et tenir l'inhalateur comme indiqué dans la notice
2. Charger une dose de médicament (via l'introduction d'une unidose ou l'actionnement multidose)
3. Tenir l'inhalateur éloigné de la bouche et vider les poumons de son air
4. Placer l'embout buccal dans la bouche en maintenant les lèvres fermées
5. Inspirer rapidement, profondément et avec force par la bouche
6. Retenir son souffle pendant 10 secondes
7. Retirer l'inhalateur et expirer lentement
8. Attendre 1 minute avant de prendre une seconde dose si nécessaire.

Cependant, l'administration de la dose ne dépend pas seulement de la conception optimale des dispositifs de DPI, mais aussi du flux inspiratoire généré par le patient. C'est d'ailleurs ce point qui représente le plus grand enjeu quant à l'utilisation des DPI. En effet, les maladies évoquées en première partie (asthme et BPCO) se caractérisent par une limitation du flux inspiratoire ; ce même flux nécessaire à l'activation des DPI. Ce type de dispositif peut ainsi être non utilisable selon la gravité de la maladie et son incidence sur le débit inspiratoire.

Bien que chaque conception de DPI présente des avantages distincts, il est crucial de reconnaître également leurs limites.

Les DPI à capsule, qui nécessitent des doses uniques, présentent certains défis pratiques pour les patients. Le chargement de la capsule dans l'inhalateur immédiatement avant l'utilisation peut être une manœuvre gênante, car il ne permet pas de compter directement les doses restantes. De plus, le chargement correct des DPI à base de gélules implique une séquence d'étapes complexe, difficile à réaliser pour les patients ayant une dextérité réduite.

Les DPI sous blister présentent également des difficultés. Les patients peuvent rencontrer des problèmes lors du chargement et du nettoyage de ces dispositifs. Si les blisters ne sont pas complètement percés, l'administration du médicament peut être incomplète.

Les DPI à réservoir ont leur propre inconvénient : dans le cas où le patient ne tient pas le dispositif correctement, cela empêche le réservoir de se vider complètement, compromettant ainsi l'administration de la dose totale.

2.1.3. Nébuliseurs

Les nébuliseurs représentent le dernier type de dispositif d'inhalation. Il est conçu pour produire un brouillard d'aérosol à partir d'une solution ou d'une suspension médicamenteuse. Typiquement, il comporte une chambre de nébulisation pour contenir le médicament à administrer, suivie d'une tubulure et d'une interface patient pour l'administration du médicament. Cette interface peut prendre la forme d'un masque, d'un embout buccal, d'un raccord trachéal ou même d'un embout nasal. Enfin, un générateur est nécessaire pour transformer le médicament contenu dans la chambre de nébulisation en aérosol. Il en existe trois types : pneumatiques, ultrasoniques et à tamis. Leur caractéristiques, communes et particulières, sont présentées dans les paragraphes suivants (72).

2.1.3.1. Nébuliseurs pneumatiques

Le nébuliseur pneumatique (figure 19) est le premier système apparu sur le marché, c'est également le plus utilisé de nos jours.

La technologie pneumatique est basée sur un flux de gaz comprimé, tel que l'air ou l'oxygène. Ce gaz peut provenir d'un compresseur d'air, d'une bouteille ou d'une installation murale dans un hôpital. Le gaz comprimé est acheminé en direction du nébuliseur via une fine tubulure et un gicleur, ce qui crée une dépression à l'orifice du nébuliseur. Cette dépression aspire une fine couche de solution présente dans le réservoir ; un phénomène connu sous le nom d'effet Venturi. L'aspiration se fait via le gicleur à liquide. Le liquide est alors expulsé à grande vitesse sous forme de gouttelettes de tailles variées : il s'agit de la génération primaire (ou atomisation). Ces gouttelettes entrent en collision avec une surface solide appelée déflecteur, les plus grosses gouttelettes s'impactent sur les parois du nébuliseur (ce qui concerne plus de 99 % des particules) et sont recyclées en liquide médicamenteux. Les particules les plus fines sortent du nébuliseur en suivant le courant d'air créé par la source de gaz, ce qui crée l'aérosol (72,73).

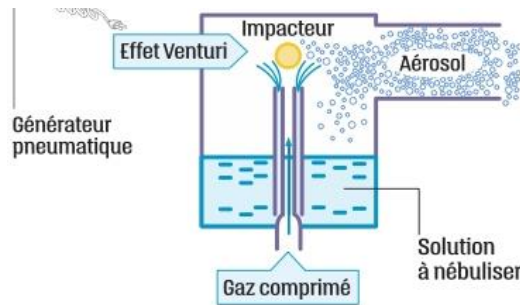


Figure 19 : Nébuliseur pneumatique (74)

La quantité de médicament inhalée est inférieure à celle versée dans le réservoir du nébuliseur. Cela s'explique par deux facteurs. Premièrement, une partie des particules se dépose sur le déflecteur et les parois du nébuliseur, formant ce qu'on appelle le volume résiduel. Deuxièmement, une portion de l'aérosol est générée pendant l'expiration du patient et se dissipe dans l'air ambiant. Il est donc nécessaire de mesurer l'aérosol produit à la sortie du nébuliseur pour déterminer la quantité de médicament effectivement délivrée par rapport à celle initialement versée dans le réservoir.

Les appareils pneumatiques ont l'inconvénient d'être bruyants. Ils sont vendus en kit comprenant le nébuliseur, un masque ou un embout buccal, et un tuyau pour le relier à la source d'air. En ville, cette source d'air est un compresseur assez volumineux. À l'hôpital, il s'agit généralement d'une prise murale. L'air peut être utilisé en toutes circonstances, tandis que l'oxygène, considéré comme un médicament, doit être prescrit par un médecin.

2.1.3.2. Nébuliseurs ultrasoniques

Pour ce type de nébuliseurs, la source d'énergie est un générateur d'ultrasons. Les ultrasons sont transmis à un cristal piézoélectrique, tel que le quartz, qui vibre à la même fréquence. Cette vibration, lorsqu'elle est transmise au liquide médicamenteux, provoque l'éclatement de la surface du liquide en fines particules, formant ainsi l'aérosol. Ce phénomène est appelé cavitation.

Dans certains nébuliseurs, la coupelle de liquide est directement en contact avec le quartz. Dans d'autres, de l'eau est placée entre les deux pour transmettre les vibrations du quartz au liquide médicamenteux. Ce processus conduit à un temps de nébulisation plus court, mais les gouttelettes produites sont généralement de taille supérieure à celles des nébuliseurs pneumatiques.

Les particules produites sont stockées dans la chambre de nébulisation. Selon les appareils, l'aérosol est acheminé vers le patient de deux manières différentes : certains appareils possèdent un système de ventilation (air pulsé) qui permet une délivrance continue de l'aérosol, tandis que d'autres sont équipés de valves qui permettent la délivrance de l'aérosol uniquement pendant la phase inspiratoire du patient.

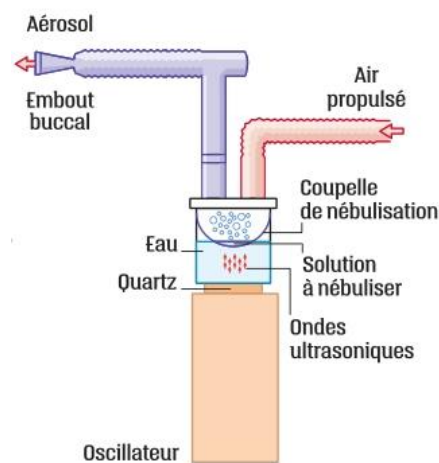


Figure 20 : Nébuliseur ultrasonique (74)

Ce type de nébuliseur a l'avantage d'être silencieux, contrairement aux nébuliseurs pneumatiques. Cependant, il ne convient pas pour les liquides visqueux ou huileux et les suspensions.

Les appareils de première génération, où le cristal est en contact direct avec la coupelle de liquide médicamenteux, présentent deux inconvénients majeurs : la vibration du cristal peut provoquer une augmentation de la température du liquide, ce qui rend ces nébuliseurs inadaptés aux substances thermolabiles. De plus, leur conception rend l'entretien (nettoyage et désinfection) difficile.

Les nébuliseurs de deuxième génération (figure 20), qui intègrent une interface d'eau entre le cristal et la coupelle, ne présentent pas ces inconvénients. Ces appareils sont adaptés pour la nébulisation de médicaments thermolabiles. De plus, ils peuvent être utilisés pour plusieurs patients, car la coupelle et le circuit de délivrance sont destinés à un usage unique par patient.

2.1.3.3. Nébuliseurs à tamis

Les nébuliseurs à tamis sont les derniers arrivés sur le marché. Ils sont équipés de membranes perforées avec des milliers d'orifices microscopiques dont la taille détermine à la fois le débit du médicament et la taille des gouttelettes produites. En effet, le liquide médicamenteux passe à travers la membrane, qui transforme le liquide en gouttelettes d'aérosol, de taille équivalente à celle des orifices.

Il convient de distinguer 2 types de nébuliseurs à tamis (figure 21) : ceux à tamis vibrants de ceux à tamis statiques.

Dans les nébuliseurs à tamis statique, la solution médicamenteuse est poussée à travers une membrane horizontale qui est mise en vibration grâce à un cristal de quartz piézo-électrique. Le liquide est propulsé à travers la membrane afin de former des gouttelettes ainsi qui sont ensuite inhalées par le patient. D'autre part, la technologie à tamis vibrants repose sur une membrane horizontale ou verticale entourée d'un cristal piézo-électrique qui la met en vibration. Le liquide médicamenteux en contact direct avec la membrane est alors propulsé au travers de celle-ci pour former l'aérosol.

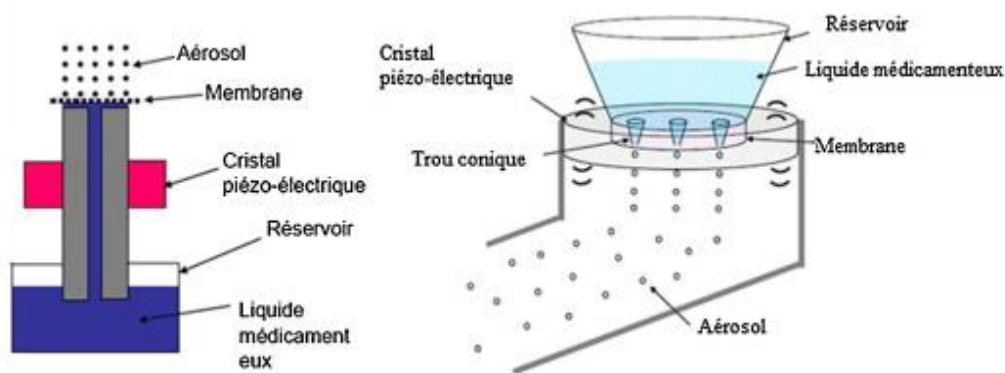


Figure 21 : Nébuliseurs à tamis statique (G) et vibrant (D) (75)

Les nébuliseurs à membrane présentent l'avantage d'être silencieux, peu encombrants et, selon les modèles, de disposer d'un faible volume résiduel. Cependant, leur principal inconvénient réside dans la difficulté à désinfecter le matériel, ce qui les rend inadaptés à une utilisation en collectivité. De plus, ces appareils sont très coûteux et ne sont pas entièrement pris en charge par l'assurance maladie.

2.1.3.4. Accessoires

Les paragraphes précédents mentionnent l'utilisation d'une interface avec le patient : buccale, nasale ou faciale.

L'embout nasal est habituellement utilisé avec un nébuliseur pneumatique à fonction manosonique pour permettre le dépôt de l'aérosol au niveau ORL mais il est plutôt contraignant à l'emploi.

Le masque facial est plutôt destiné aux patients non coopératifs, tels que les enfants, les patients en fin de vie et ceux en cas de crise d'asthme sévère.

C'est l'embout buccal qui est à privilégier au maximum. En effet, une inspiration par le nez entraîne une impaction de l'aérosol dans les fosses nasales et donc une perte importante de médicament en comparaison avec une inspiration par la bouche.

Il convient de noter que dans le cas de nébulisation d'un médicament potentiellement toxique pour l'entourage, un filtre doit obligatoirement être ajouté à l'interface patient-nébuliseur. Il s'agit d'un circuit double : le patient expire dans le circuit expiratoire du nébuliseur, et l'aérosol qu'il exhale est capturé dans le filtre (figure 22) (73).

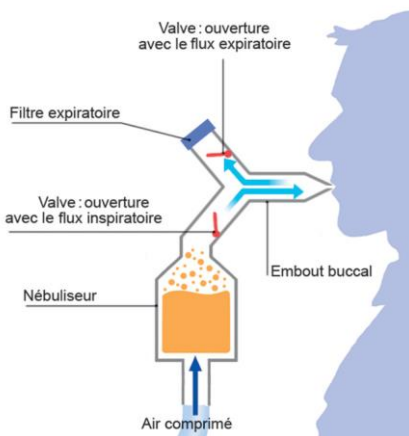


Figure 22 : Principe de fonctionnement d'un filtre expiratoire (76)

Pour les enfants, l'usage de chambres d'inhalation est très courant : ce sont des dispositifs médicaux qui permettent d'administrer un aérosol à un enfant trop petit pour effectuer les gestes nécessaires à l'usage des traitements inhalés. Les bébés et les jeunes enfants ne sont pas capables de coordonner leur inspiration avec la libération de la dose et de retenir leur respiration, c'est pourquoi on fixe l'aérosol doseur d'un côté de la chambre, une pression sur l'aérosol libère le médicament dans la chambre d'inhalation où il est progressivement inspiré par l'enfant

Pour les patients trachéotomie, il existe également des masques pour trachéotomie.

Ces accessoires facilitant l'administration des médicaments inhalés sont des dispositifs médicaux autonomes, car ils peuvent être commercialisés sans le médicament associé. En revanche, les dispositifs d'inhalation mentionnés plus haut sont indissociables de la formulation, une seule autorisation de mise sur le marché (AMM) englobe à la fois le dispositif d'inhalation et le médicament.

2.2. Contexte réglementaire

2.2.1. Généralités

Après avoir décrit les différents dispositifs d'inhalation, en détaillant leurs fonctionnements et leurs composants, il est désormais pertinent de présenter le cadre réglementaire qui encadre la fabrication des médicaments inhalés. Avant cela, il est important de fournir une vue d'ensemble de la réglementation des médicaments en général.

Afin de pouvoir commercialiser un médicament, il faut déposer un dossier réglementaire aux autorités de santé qui délivrent une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Ce dossier doit être rédigé selon le format Common Technical Document (CTD) qui a pour intérêt d'être commun à la plupart des autorités de santé dans le monde.

Le format CTD est obligatoire en Europe et au Japon depuis 2003, et fortement recommandé aux Etats-Unis. Ainsi, le dossier d'AMM est organisé en 5 modules représenté sous la forme d'un triangle CTD (figure 23).

Le module 1 est hors CTD. Il s'agit de la partie administrative propre à chaque pays, qui contient notamment la notice patient, l'étiquetage et la maquette des articles de conditionnement.

Le module 2 constitue la synthèse des modules suivants.

Le module 3 contient les informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques sur les principes actifs et le produit fini à savoir : le développement, la fabrication, la caractérisation, le contrôle, le conditionnement et la stabilité.

Le module 4 concerne les essais non cliniques in vitro et sur l'animal alors que le module 5 s'intéresse aux essais cliniques.

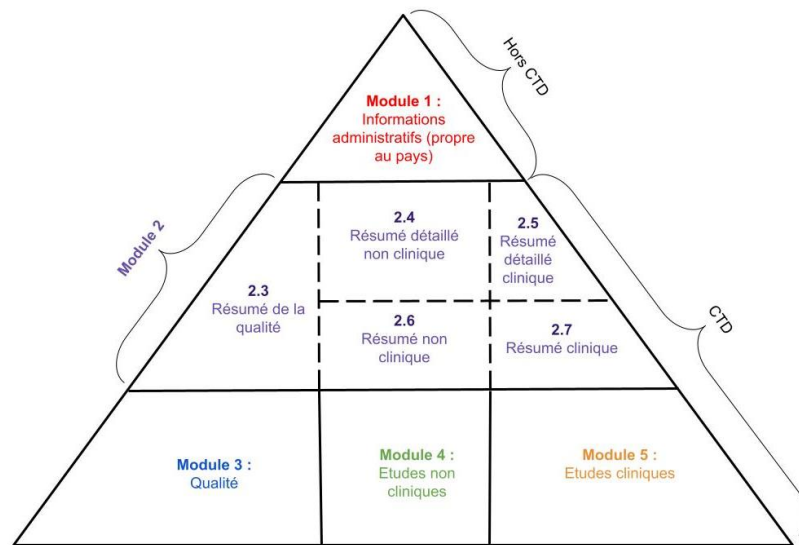


Figure 23 : Organisation du dossier réglementaire incluant le CTD

Différentes procédures existent afin d'obtenir une AMM. Il existe quatre procédures d'enregistrement des médicaments dans l'Union Européenne : la procédure nationale, la procédure de reconnaissance mutuelle, la procédure centralisée et la procédure décentralisée.

La procédure nationale permet d'obtenir une AMM valable dans un seul État membre.

La procédure de reconnaissance mutuelle permet d'obtenir des AMM identiques dans plusieurs États membres, à partir d'une première AMM obtenue dans un État membre (qui devient alors l'État membre de référence = EMR).

La procédure centralisée permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les États membres de l'Union Européenne. Elle est obligatoire pour les médicaments biotechnologiques et optionnelle pour les médicaments innovants.

La procédure décentralisée permet d'autoriser un nouveau médicament dans plusieurs États membres simultanément, sans AMM préexistante en Europe. Un des États membres est choisi par le demandeur pour agir en tant qu'État membre de référence (EMR). (77)

Après avoir exposé le cadre réglementaire général pour la production de médicaments, y compris les différents types de demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et le format du dossier de demande selon le modèle CTD, il est pertinent de se concentrer sur les exigences spécifiques aux médicaments inhalés. Ces produits nécessitent une attention particulière en raison de leur mode d'administration unique et des défis techniques associés. C'est pourquoi des directives européennes spécifiques ont été élaborées pour encadrer le développement de ces médicaments, en précisant les attentes en matière de qualité pharmaceutique et de documentation clinique, afin de garantir leur sécurité et leur efficacité.

2.2.2. Directives européennes

Pour inclure les données requises dans la demande d'AMM, il est crucial de définir les études à entreprendre sur le médicament en développement. Des directives ou lignes directrices (guidelines en anglais), fournissent les attentes des autorités réglementaires dans ce domaine.

En Europe, il existe deux directives spécifiques aux médicaments inhalés :

- Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal product (78).
- Guideline on the Requirements for clinical documentation for orally inhaled products including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (79).

Elles ont toutes les deux été rédigées par le comité des produits médicaux à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du Médicament (EMA) qui est l'équivalent de la commission d'autorisation de mise sur le marché de l'ANSM en France mais à l'échelle européenne.

La première directive comprend deux parties principales : l'une sur les exigences de développement pharmaceutique du produit et l'autre sur les spécifications du produit. La deuxième directive se concentre davantage sur les exigences de documentation clinique à fournir lors du développement d'une nouvelle molécule. Elle inclut aussi les exigences cliniques nécessaires pour démontrer l'équivalence thérapeutique entre deux produits inhalés.

Ces textes décrivent les différentes informations attendues qui permettent de caractériser le produit fini à inhaler. Le tableau 10 présente les études de développement pharmaceutique applicables aux produits administrés par inhalation (80).

Tableau 10 : Études de développement pharmaceutique applicables aux produits inhalés

Etude de développement pharmaceutique	Inhalateur doseur pressurisé	Inhalateur de poudre sèche	Nébuliseur
(a) Caractérisation physique	oui	oui	oui
(b) Justification de remplissage minimal	oui	oui	oui
(c) Composés extractibles	oui	non	oui
(d) Uniformité de la dose administré et masse de particules fines pendant la durée de vie du contenant	oui	oui	non
(e) Distribution de la taille des particules/gouttelettes	oui	oui	non
(f) Dépôt sur le dispositif d'actionnement/embout buccal	oui	oui	non
(g) Vitesse de libération du médicament et quantité totale de médicament administrée	non	non	oui
(h) Impératifs d'agitation	oui	non	oui
(i) Impératifs d'amorçage et réamorçage	oui	non	non
(j) Impératifs de nettoyage	oui	oui	non
(k) Efficacité à basse température	oui	non	non
(l) Efficacité après un cycle thermique	oui	non	non
(m) Effet de l'humidité ambiante	oui	oui	non
(n) Robustesse	oui	oui	non
(o) Développement de l'appareil	oui	oui	oui
(p) Efficacité de l'agent de conservation	non	non	oui

- (a) Les caractéristiques physiques comme la solubilité, la taille, la forme, la densité, la rugosité, la charge et la cristallinité de la substance médicamenteuse et/ou des excipients peuvent affecter l'homogénéité et la reproductibilité du produit fini. Les études de développement doivent inclure la caractérisation physique de ces substances pour évaluer leur impact sur la fonctionnalité du produit.
- (b) Cette étude doit démontrer que le remplissage minimal du contenant assure le nombre d'actionnements indiqué sur l'étiquette, en respectant les spécifications de dose et de masse des particules fines.
- (c) Il s'agit de déterminer le profil des composés extractibles des composants du dispositifs qui entrent en contact avec la formulation.
- (d) Cette étude vise à démontrer l'uniformité de la dose délivrée de la première à la dernière dose indiquée sur l'étiquette, ainsi que l'uniformité de la fraction de particules fines. De plus, l'uniformité de la dose délivrée et de la fraction de particules fines entre la dernière dose théorique et la dernière dose réelle de l'aérosol doit également être évaluée.
- (e) Il faut fournir les données sur la répartition de la taille des particules.
- (f) Il est nécessaire de déterminer la quantité de médicament qui se dépose sur le dispositif d'actionnement ou l'embout buccal et si applicable, de démontrer qu'elle correspond aux facteurs de correction utilisés pour les allégations sur l'étiquette concernant la quantité de médicament délivrée en sortie de valve ou mécanisme de libération.
- (g) Des méthodes validées tel qu'un simulateur de souffle permettent de fournir des résultats relatifs à la vitesse de libération du médicament et à la quantité totale de médicament administrée. Le but est de pouvoir évaluer le profil intégral de libération du produit.
- (h) Pour les produits qui nécessitent d'être agités avant utilisation, il est nécessaire de réaliser une étude pour vérifier que les instructions d'agitation données aux consommateurs sont suffisantes. Il y a un risque qu'une agitation excessive produise de la mousse et qu'une agitation insuffisante modifie l'uniformité de la dose.

- (i) Une étude est nécessaire pour déterminer le nombre de fois que l'appareil doit être activé avant sa première utilisation, afin de s'assurer que les doses administrées sont conformes aux spécifications du médicament. Il est également nécessaire de déterminer combien de temps le produit peut rester inutilisé après l'amorçage initial avant qu'un réamorçage ne soit nécessaire. Cette étude doit également déterminer le nombre d'activations nécessaires pour réamorcer le produit.
- (j) Il s'agit d'évaluer l'uniformité de la dose délivrée et la fraction de particules fines avant et après le nettoyage de l'applicateur selon une méthodologie définie (notamment le mode et la fréquence).
- (k) Il est nécessaire de mener une étude pour évaluer l'impact du stockage du produit à basse température sur son efficacité. Les contenants doivent être placés dans différentes positions pendant au moins trois heures à une température inférieure à 0°C, puis testés immédiatement.
- (l) De même, la performance après un cycle de température doit être évaluée. Après avoir été stockés à différentes températures pendant des périodes déterminées, les contenants seront testés pour vérifier leur apparence, la perte de masse, l'uniformité de la dose délivrée et la fraction de particules fines.
- (m) L'effet de l'humidité ambiante sur l'efficacité du produit doit être étudié. Pour les produits à doses utilisant des gélules, une attention particulière doit être accordée à la fragilité des gélules sous diverses conditions d'humidité.
- (n) Il est important d'évaluer l'efficacité du produit dans des conditions imitant son utilisation par les patients, y compris l'activation du dispositif, la simulation de transport et les chutes, ainsi que la robustesse du mécanisme de verrouillage.
- (o) Il est nécessaire de documenter le développement de l'appareil, en expliquant tout changement de conception (comme les matériaux des composants) ou de processus de fabrication et leur impact potentiel sur l'efficacité du produit. Si des prototypes ont été utilisés lors des études cliniques, il faut démontrer leur correspondance avec le produit final prévu pour la commercialisation.
- (p) Pour les produits contenant un agent de conservation, il faut réaliser une étude pour démontrer l'efficacité de l'agent de conservation.

En résumé, ces directives européennes offrent une structure précise pour l'élaboration des médicaments inhalés, en précisant les études requises afin d'assurer la qualité pharmaceutique et la sécurité clinique des produits. Elles orientent les fabricants sur les tests à réaliser afin d'évaluer différents aspects du médicament, allant de la caractérisation physique des ingrédients à l'efficacité du produit sous différentes conditions. Ces exigences visent à assurer que les médicaments inhalés répondent aux normes de sécurité et d'efficacité attendues pour une mise sur le marché, tout en prenant en compte les spécificités de cette forme d'administration.

2.2.3. Ligne directrice 10. des BPF

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont des directives essentielles dans l'industrie pharmaceutique, visant à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Elles encadrent rigoureusement l'ensemble des processus de production pour s'assurer que chaque produit final répond aux normes établies.

En France, la fabrication des médicaments inhalés pressurisés, notamment ceux équipés de valves doseuses, est soumise à des exigences spécifiques. Celles-ci sont décrites dans la ligne directrice 10 des Bonnes Pratiques de Fabrication, intitulée "Fabrication de préparations pressurisées en aérosol à inhaler présentées en récipients munis d'une valve doseuse". Cette directive met l'accent sur les procédures et les contrôles rigoureux à suivre lors de la production de ces dispositifs, afin de garantir que chaque dose administrée soit précise et conforme aux standards de qualité requis (81).

Cette ligne directrice décrit premièrement les deux méthodes principales de fabrication et de remplissage qui sont utilisées. Le système à deux étapes, ou remplissage sous pression, implique la suspension du principe actif dans un propulseur à point d'ébullition élevé. La dose est ensuite introduite dans le récipient, la valve est sertie, et un propulseur à point d'ébullition plus faible est injecté. La suspension est maintenue à basse température pour réduire l'évaporation. Le système à une étape, ou remplissage à froid, consiste à suspendre le principe actif dans un mélange de propulseurs maintenu sous haute pression et/ou à basse température, puis à introduire directement cette suspension dans le récipient en une seule opération.

Elle précise également que la fabrication et le remplissage doivent être effectués en système fermé autant que possible. Lorsque les produits ou accessoires sont exposés à l'air, la zone doit être alimentée en air filtré, répondant au minimum aux exigences de la classe d'air D dont l'accès doit se faire via un sas.

Différentes précautions vis-à-vis de la production et du contrôle de la qualité sont précisées.

Les valves doseuses étant des composants complexes, un échantillonnage et des essais rigoureux sont nécessaires. L'audit du système d'assurance qualité chez le fabricant de valves est crucial. De plus, tous les fluides doivent être filtrés pour éliminer les particules supérieures à 0,2 µm, idéalement juste avant le remplissage. Les récipients et valves doivent être nettoyés selon un protocole validé pour éviter toute contamination. Après nettoyage, les valves doivent être stockées dans des récipients propres et fermés, et manipulées avec précaution pour éviter toute contamination ultérieure.

Des mesures doivent être prises pour garantir l'homogénéité des suspensions au point de remplissage. Dans le cas du remplissage en deux étapes, les poids des deux remplissages (formulation médicamenteuse et gaz propulseur) doivent être corrects pour obtenir la composition désirée, souvent vérifiés par un contrôle systématique du poids.

Enfin, après le remplissage, des contrôles doivent être effectués pour garantir l'absence de fuite, en évitant le développement de contamination microbienne ou la formation d'humidité résiduelle.

Ainsi, la ligne directrice 10 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en France définit un cadre rigoureux pour la production de médicaments inhalés pressurisés, notamment ceux équipés de valves doseuses. Elle décrit les méthodes de fabrication et de remplissage, souligne l'importance d'un environnement de production contrôlé, et précise les mesures nécessaires pour garantir la qualité et l'uniformité des produits.

En conclusion, le cadre réglementaire et les directives spécifiques aux médicaments inhalés établissent des normes strictes pour garantir leur qualité, sécurité et efficacité. Le format CTD, les procédures d'AMM, et les Bonnes Pratiques de Fabrication encadrent rigoureusement le développement, la production, et la mise sur le marché de ces produits, en prenant en compte les particularités techniques et les exigences de chaque étape. Cette documentation réglementaire assure que les médicaments inhalés répondent aux standards élevés nécessaires pour protéger la santé des patients. En effet, en comparaison avec la production de comprimés par exemple, la production des médicaments inhalés est plus stricte en raison des spécificités liées à la voie d'administration respiratoire. Les médicaments inhalés nécessitent des dispositifs pour administrer la dose ce qui implique de vérifier la performance de chaque dispositif via des essais de performances.

3. Comportements rhéologiques des poudres

Cette partie se focalise sur les dispositifs d'inhalation de type DPI, où la formulation médicamenteuse est sous forme de poudre. L'étude rhéologique des poudres est essentielle dans le développement des inhalateurs de poudre sèche. En effet, la performance du dispositif est influencée par les propriétés d'écoulement et de cohésion des poudres, ce qui a un impact direct sur la dose administrée et l'efficacité thérapeutique. Une bonne compréhension de la rhéologie permet de concevoir des formulations optimisées qui garantissent une distribution homogène du principe actif et une inhalation facile pour le patient. Dans un premier temps, les principes fondamentaux de la rhéologie des poudres sont présentés pour expliquer leur influence directe sur le comportement des poudres. Ensuite, l'attention est portée sur l'impact de ce comportement lors du développement des DPI.

3.1. Principes fondamentaux de la rhéologie des poudres

La rhéologie des poudres est l'étude des propriétés d'écoulement et de déformation des poudres, qui sont des assemblages de particules solides. Les poudres présentent un grand enjeu industriel car 80% des médicaments vendus en pharmacie sont des formes solides utilisées en comprimés, gélules ou suspensions. Le principal défi réside dans l'incapacité à décrire les propriétés et comportements des poudres à l'aide de lois scientifiques, contrairement aux liquides, gaz et solides, dont les caractéristiques sont bien établies. Alors que des calculs précis peuvent être effectués pour ces derniers en utilisant des constantes physiques, les poudres ne bénéficient pas d'une telle prédictibilité et sont étudiées principalement par des approches empiriques. Par exemple, le lactose, utilisé comme excipient dans les formulations pharmaceutiques, peut se présenter sous différentes formes : poudre fine, granulés ou particules micronisées. Bien que sa composition chimique reste identique, la taille des particules influence fortement son comportement, affectant la fluidité, la compressibilité et la libération du principe actif. En raison de leur hétérogénéité et de leur désordre structural, chaque poudre possède des propriétés uniques, sans lien établi entre les micro-propriétés des particules et le comportement global du mélange. Ce sont les effets collectifs de la structure formée par l'ensemble des particules qui déterminent le comportement des poudres.

L'importance de ces propriétés est particulièrement marquée dans la conception et l'efficacité des médicaments inhalés, comme ceux administrés via des inhalateurs de poudre sèche (DPI). Dans ce contexte, les propriétés d'écoulement et de friction des poudres influencent directement la performance du dispositif et, par conséquent, la délivrance du médicament aux poumons. Les poudres utilisées dans les DPI doivent posséder un écoulement optimal pour garantir une dose précise et reproductible à chaque inhalation. Une poudre trop cohésive pourrait entraîner des problèmes d'écoulement, comme la formation d'amas ou l'obstruction du dispositif, compromettant ainsi la libération du principe actif.

La taille des particules et leur distribution jouent également un rôle déterminant. Des particules trop fines pourraient entraîner une mauvaise fluidité, tandis que des particules trop grossières pourraient sédimenter ou être mal dispersées, affectant ainsi l'efficacité du médicament. De plus, la rhéologie influence la manière dont les particules se détachent les unes des autres lors de l'inhalation, ce qui est crucial pour qu'une fraction respirable adéquate atteigne les voies aériennes respiratoires profondes. Enfin, la rhéologie des poudres est essentielle lors du processus de fabrication, car elle affecte les étapes de mélange, de remplissage, et de conditionnement, garantissant ainsi la stabilité et la qualité du produit final. Une maîtrise de la rhéologie permet donc de formuler des poudres inhalables optimales, maximisant l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les pertes et les variabilités d'administration (82).

Les paragraphes suivants abordent certains aspects spécifiques liés aux propriétés des poudres, particulièrement pertinents pour la formulation des médicaments inhalés.

3.1.1. Propriétés fondamentales des poudres

Les propriétés fondamentales des poudres influencent directement leur comportement rhéologique. Elles doivent être parfaitement caractérisées et contrôlées lors du développement des médicaments inhalés.

3.1.1.1. Granulométrie et distribution granulométrique

La taille des particules est un facteur clé qui influence directement les propriétés et le comportement des poudres. En effet, le poids des particules ainsi que toutes les forces interparticulaires dépendent largement de leur taille.

Pour une poudre composée de particules parfaitement sphériques et de même taille, la taille des particules est simplement définie par leur diamètre. En pratique, les particules solides sont rarement sphériques et la définition de la taille se complexifie à mesure que la forme s'éloigne de la sphère. Ainsi, pour faciliter l'expression de la taille, le diamètre équivalent est souvent utilisé pour caractériser la taille d'une particule ; il correspond au diamètre d'une sphère de même volume. Différentes techniques de mesure telle que la granulométrie laser (utilisant la diffraction de la lumière) permettent de mesurer ce diamètre équivalent.

De plus, une poudre est souvent composée d'une population de particules de taille variable. Afin de représenter la fraction en volume ou en nombre de particules appartenant à diverses classes de tailles, la distribution granulométrique est utilisée. Les méthodes d'analyse granulométrique sont nombreuses c'est pourquoi une précaution particulière doit être prise lors de l'interprétation des résultats de distribution granulométrique car ces différentes méthodes mesurent différentes grandeurs physiques. Par exemple, les particules fines sont plus visibles sur la distribution granulométrique en nombre, tandis que les plus grosses apparaissent plus facilement sur la distribution granulométrique en volume.

La taille influençant directement le niveau de dépôt pulmonaire, elle devient véritablement un facteur de premier ordre dans l'étude de son comportement rhéologique afin de développer des médicaments inhalés (83,84).

3.1.1.2. Densité apparente

La densité apparente, également appelée masse volumique apparente, est définie comme la masse de la poudre par unité de volume comprenant également les espaces vides entre les particules solides. Si la poudre est légère et aérée, elle prendra beaucoup de place pour un poids relativement faible, ce qui signifie qu'elle a une faible densité apparente. En revanche, si la poudre est lourde et bien compacte, elle occupera moins de place pour un même poids, indiquant une densité apparente plus élevée. Cette densité influence directement la capacité de remplissage des dispositifs DPI. Si la densité apparente est élevée, on peut conditionner plus de poudre dans un espace réduit, ce qui est souvent souhaitable pour économiser de la place et des matériaux d'emballage (85).

Dans la pratique, cette densité apparente dépend du degré de tassement de la poudre permettant d'obtenir différentes valeurs telles que la densité aérée $\rho_{aérée}$, ou densité tassée $\rho_{tassée}$. Cette densité tassée reflète la compressibilité de la poudre et est liée à la cohésion des particules.

3.1.1.3. Porosité

La porosité ε d'une poudre décrit le volume des espaces vides V_{vide} présents entre les particules par rapport au volume total $V_{total} = V_{vide} + V_{solide}$; elle représente donc la fraction du volume total d'un échantillon de poudre occupé par du vide ou des espaces interparticulaires. Elle est exprimée en pourcentage ou sous forme de fraction (équation [3]) et joue un rôle important dans la capacité d'une poudre à se compacter sous pression. Un échantillon de poudre avec une porosité élevée a un grand volume de vide, ce qui permet aux particules de se réarranger et de se tasser plus facilement sous l'effet d'une force externe. Cela est particulièrement important lors du remplissage des capsules pour les dispositifs d'inhalation de poudres sèches (DPI), où une bonne compaction assure un dosage précis et reproductible. La porosité affecte également l'écoulement des poudres. Si cette dernière est trop peu poreuse avec des particules bien tassées, l'écoulement sera plus restreint en raison de l'augmentation des forces de friction entre les particules. A l'inverse, une porosité élevée facilite l'écoulement car il y a moins de contact et donc une réduction des forces interparticulaires (83).

$$\varepsilon = \frac{V_{vide}}{V_{vide} + V_{solide}} \quad [3]$$

3.1.1.4. Surface spécifique

La surface spécifique est définie comme la surface totale des particules par unité de volume ou de masse. Elle est donc directement influencée par la taille, la forme et la texture de surface des particules. Les particules solides sont rarement lisses. Elles ont des pores et des aspérités à la surface qui se traduisent par une surface spécifique élevée augmentant les possibilités d'interactions entre particules. Ces interactions influencent directement la rhéologie des poudres, en particulier leur tendance à s'écouler ou à se regrouper. Dans le contexte des DPI, une surface spécifique élevée peut améliorer l'homogénéité du mélange et l'uniformité du dosage, mais peut aussi entraîner des défis en termes de fluidité et de dispersion. La surface spécifique affecte également la réactivité des particules. Une poudre avec une surface spécifique élevée aura plus de sites actifs disponibles pour des réactions chimiques ou pour interagir avec d'autres particules ou composés. Cela peut être bénéfique pour l'absorption rapide des médicaments dans les voies respiratoires, mais peut aussi entraîner des réactions indésirables ou une dégradation prématurée du principe actif si la poudre n'est pas correctement stabilisée (83).

3.1.2. Comportements rhéologiques d'une poudre

Les caractéristiques décrites précédemment influencent directement le comportement des poudres, notamment à travers trois phénomènes principaux intimement liés : l'écoulement, la cohésion, et la compressibilité. L'écoulement se réfère à la capacité des particules à se déplacer les unes par rapport aux autres sous l'influence de forces notamment la gravité. La cohésion concerne les forces qui maintiennent les particules ensemble, et elle est étroitement liée à l'écoulement. La compressibilité quant à elle, permet de prédire la manière dont une poudre réagit sous l'effet de forces.

3.1.2.1. Écoulement des poudres

L'écoulement des poudres est influencé par plusieurs facteurs, et une bonne compréhension de ceux-ci est essentielle pour optimiser la performance des formulations pour inhalation.

➤ **Facteurs influençant l'écoulement**

- La taille des particules est un paramètre majeur contrôlant l'aptitude à l'écoulement des poudres. En effet, pour une poudre de composition chimique identique, une diminution de la taille des particules s'accompagne d'une augmentation de la cohésion liée aux forces interparticulaires (voir §3.1.2.2) ; les petites particules ont donc généralement une moins bonne capacité à s'écouler. Ce phénomène est facilement illustrable via l'écoulement facilité du sucre cristal par rapport à celui du sucre glace, pourtant de même composition chimique.
- La morphologie des particules est un autre paramètre important. Un meilleur écoulement est attendu pour des particules sphériques que pour des particules irrégulières. Si la taille des particules est le principal facteur affectant l'écoulement des poudres, la forme des particules intervient à un second niveau en particulier lorsque deux poudres de même taille présentent des particules de formes différentes.
- L'aptitude à l'écoulement d'une poudre est également influencée par la distribution granulométrique des particules, en particulier par la proportion de particules fines. Une forte présence de particules fines peut nuire à l'écoulement, car celles-ci ont tendance à s'adsorber à la surface des particules plus grosses, augmentant ainsi la rugosité de la surface. Cela génère des forces de friction supplémentaires, rendant l'écoulement plus difficile. De plus, une quantité importante de fines augmente généralement la cohésion de la poudre, ce qui altère ses propriétés d'écoulement. Cependant, dans certains cas, les fines peuvent améliorer l'écoulement, notamment si la surface des grosses particules est rugueuse. Dans ce scénario, les fines comblent les irrégularités de la surface, réduisant les forces de friction et facilitant ainsi l'écoulement global de la poudre (86).

- Les particules ne sont généralement pas totalement sèches et contiennent de l'eau notamment à leur surface, ce qui influence la coulabilité. La teneur en eau d'une poudre mais également l'humidité environnementale peut avoir des effets différents. En faible quantité, cette eau pourrait avoir un effet lubrifiant qui se traduit par une diminution des forces électrostatiques entre les particules mais aussi une diminution des frictions rendant l'écoulement plus facile. En forte quantité, cette eau diminue les distances interparticulaires via les forces capillaires et la création de ponts liquides, c'est à dire création d'une fine couche de liquide qui forme une connexion entre deux particules de poudre, rendant la poudre plus cohésive et son écoulement plus difficile (87).

➤ Mesure de l'écoulement

Afin de quantifier et d'évaluer l'écoulement des poudres, plusieurs méthodes sont utilisées apportant des informations spécifiques et permettant de déterminer l'aptitude à l'écoulement d'une poudre.

L'angle de repos (ou angle de talus) est l'une des méthodes les plus simples et les plus couramment utilisées pour évaluer la coulabilité d'une poudre. Lorsque l'on forme un tas de poudre, celui-ci prend la forme d'un cône dont l'angle à la base ne peut excéder une certaine valeur. En effet, le tas de poudre peut prendre une inclinaison mais limitée, cet angle maximal θ est appelé angle de repos (Figure 24). Pour cet angle, les forces tendant à faire glisser la particule le long de la surface du cône et les forces qui tendent à la retenir se compensent. Ainsi, l'angle de repos est le reflet des frictions interparticulaires existantes au sein d'un tas de poudre (87).

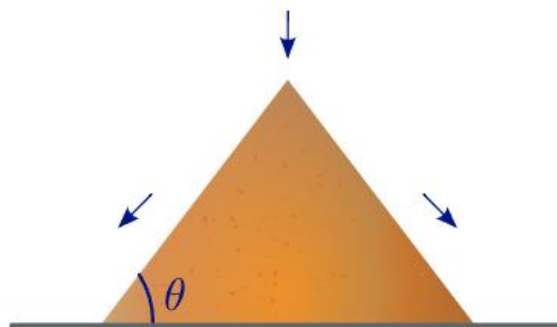


Figure 24 : Angle de repos (88)

Il existe de nombreuses méthodes pour déterminer cet angle de repos dont la mesure obtenue est dépendante de la méthode utilisée. En effet, l'angle de repos dépend de la vitesse d'écoulement de la poudre sur la surface, de la hauteur d'écoulement, de la masse de l'échantillon et de l'humidité de l'air environnant. La figure 25 présente les méthodes les plus utilisées pour la détermination de l'angle de repos :

- Méthode par versement (Figure 25. I)
- Méthode par glissement (Figure 25. II)
- Méthode par cylindre tournant (Figure 25. III)
- Méthode par entonnoir interne (Figure 25. IV)

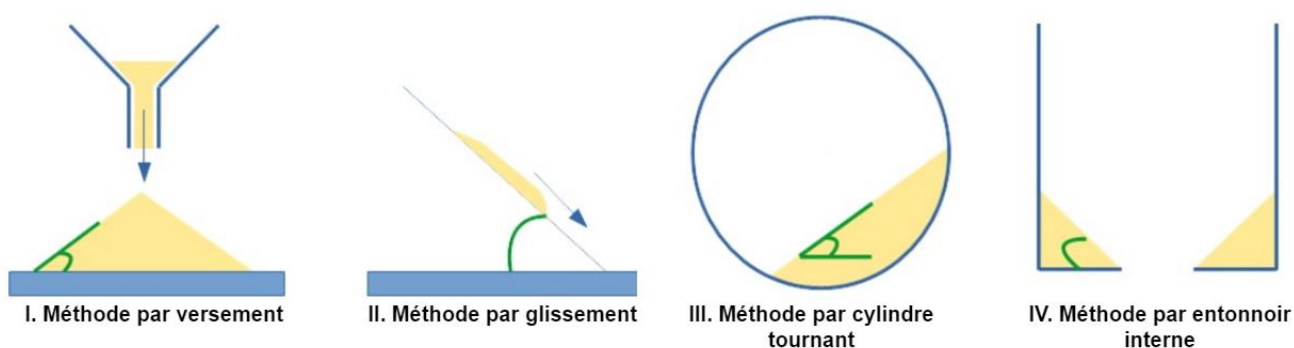


Figure 25 : Méthodes pour la mesure de l'angle de repos (89)

Pour interpréter les mesures d'angles de repos, la Pharmacopée Européenne fournit une table associant un angle de repos mesuré à une aptitude à l'écoulement (Tableau 11).

Tableau 11 : Interprétation des résultats d'angle de repos (40)

Aptitude à l'écoulement	Angle de repos (degrés)
Excellente	25-30
Bonne	31-35
Assez bonne	36-40
Passable	41-45
Médiocre	46-55
Très médiocre	56-65
Extrêmement médiocre	> 66

Ainsi, dans le contexte des inhalateurs de poudres sèches (DPI), un bon écoulement des poudres est essentiel pour garantir une libération précise et reproductible du médicament. Un écoulement trop faible peut entraîner des problèmes tels que le colmatage du dispositif et une mauvaise distribution des particules dans les poumons. Pour optimiser l'écoulement, il est crucial de bien comprendre et de contrôler les facteurs mentionnés ci-dessus, afin de concevoir des formulations qui non seulement s'écoulent bien, mais qui sont aussi capables de se disperser efficacement lors de l'inhalation.

3.1.2.2. Cohésion des poudres

Les forces de cohésion jouent un rôle très important dans le comportement des poudres en influençant notamment leur écoulement et donc leur capacité à former un aérosol respirable. Le comportement cohésif d'une poudre est expliqué par l'existence d'interactions interparticulaires qui déterminent comment les poudres se comportent non seulement dans des conditions statiques mais aussi lorsqu'elles sont soumises à des forces extérieures, comme lors de leur administration par inhalation. Trois forces interparticulaires se distinguent : forces de Van der Waals, forces capillaires et forces électrostatiques.

Les **forces de Van Der Waals** correspondent à une interaction intermoléculaire d'origine électrique de faible intensité omniprésentes et jouant un rôle crucial dans la cohésion des particules de poudre. Bien que faibles individuellement, les forces de Van der Waals peuvent devenir dominantes dans les systèmes poudres en raison de leur grande surface de contact entre particules. Pour comprendre l'origine électrique de ces forces, il faut prendre en considération les charges positives (protons) et négatives (électrons) d'un atome qui s'équilibrent globalement. Cependant, les électrons ne gravitent pas toujours de manière symétrique autour du noyau. Ce déséquilibre crée un moment dipolaire qui change constamment. Lorsqu'un atome A perturbe le champ d'un atome voisin B, il induit un dipôle temporaire en B. Ce dipôle, à son tour, influence le champ de l'atome A, créant également un dipôle temporaire en A. Ces interactions entre dipôles instantanés sont à l'origine des forces de London, un type de force de van der Waals, présentes dans les molécules non polaires. Il convient de noter que des composantes supplémentaires sont à ajouter dans le cas d'interactions entre deux molécules polaires (forces de Keesom) ou entre une molécule polaire et un dipôle induit (force de Debye). Lorsque les forces de Van der Waals sont importantes, elles peuvent entraîner une agglomération des particules,

rendant la poudre très cohésive ce qui est indésirable dans le cadre de poudre destinée à l'inhalation. En effet, les particules agglomérées ne peuvent pas se séparer suffisamment pour obtenir la taille nécessaire afin d'atteindre les alvéoles pulmonaires. Afin de minimiser la cohésion des poudres, des méthodes sont employées, comme l'ajustement de la granulométrie et l'ajout de revêtements. Ce revêtement crée une barrière qui empêche les particules de s'agglomérer trop fortement entre elles. Dans les formulations de poudres pour DPI, des revêtements de type agents de glissement (comme la silice) peuvent être appliqués sur les particules de médicament pour diminuer leur tendance à s'attacher entre elles (90).

Les **forces capillaires** ont un impact sur la cohésion, particulièrement dans les environnements humides. En effet, ces forces se manifestent lorsque de petites quantités de liquide sont présentes dans le système poudre. L'humidité présente à la surface des particules forme des films liquides qui, lorsque les particules sont suffisamment proches, s'étendent entre deux particules créant des ponts capillaires (Figure 26). Cette connexion physique agit comme un adhésif, renforçant la liaison entre les particules. Plus la quantité de liquide est importante, plus ces forces capillaires sont importantes. Cependant lorsqu'il y a trop de liquide, les particules s'agglutinent de manière excessive transformant la poudre en une masse pâteuse. Dans le contexte des dispositifs d'inhalation, les forces capillaires posent des défis spécifiques notamment sur la conservation et la performance des dispositifs. Malgré une formulation stable, une humidité relative élevée dans l'environnement de stockage peut conduire à la formation de ponts capillaires et par conséquent à une diminution de la fluidité de la poudre et donc affecter la performance du médicament. Afin de minimiser l'impact négatif des forces capillaires sur les poudres à inhaler, les environnements de production et de stockage des DPI sont strictement contrôlés pour minimiser l'humidité. Une fois le produit conditionné dans le dispositif d'inhalation, l'utilisation de dessiccant ou d'absorbeur d'humidité est largement utilisée afin d'absorber tout excès d'humidité à l'intérieur de l'emballage. Il est également possible d'appliquer des revêtements hydrophobes sur les particules afin de prévenir la formation de ponts capillaires (90).

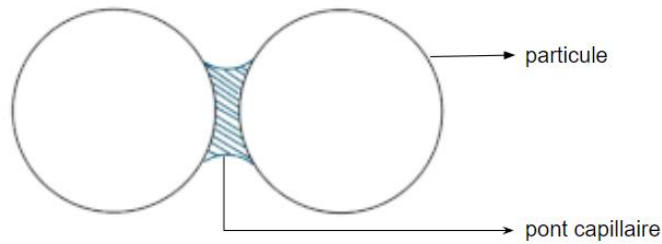


Figure 26 : Illustration de la force capillaire (91)

Les **forces électrostatiques** se développent lorsque des charges électriques statiques s'accumulent à la surface des particules. C'est le frottement ou le contact entre les particules ou avec une surface ou matériaux qui provoque ce phénomène de triboélectricité. Le préfixe "tribo" fait référence au frottement d'où le terme "triboélectricité" pour l'électricité produite par le frottement. Il survient lorsqu'une particule de poudre entre en contact avec une autre ou avec la surface d'un équipement, il y a alors un transfert de charges électriques d'une surface à l'autre créant un déséquilibre de charge entre les particules, certaines devenant chargées positivement et d'autres négativement. Ces charges statiques provoquent alors des forces d'attraction entre les particules de charges opposées ou des forces de répulsion entre les particules de même charge. Ces forces électrostatiques ont donc un impact direct sur l'adhésion ou la dispersion des poudres notamment dans les systèmes d'inhalation. En effet, l'un des principaux défis posés par les forces électrostatiques est l'adhésion des particules aux parois internes du dispositif. Lorsque les particules sont chargées électrostatiquement, elles collent aux parois ce qui empêche la libération efficace du médicament. Afin d'atténuer ces effets indésirables, l'ajout d'agents antistatiques aux formulations permet de neutraliser les charges électrostatiques. De plus, les matériaux utilisés pour la fabrication des dispositifs d'inhalation sont choisis afin de minimiser la génération de charges électrostatiques par exemple des matériaux conducteurs ou avec un revêtement antistatique (90).

Les forces de Van der Waals, capillaires et électrostatiques sont des déterminants majeurs du comportement rhéologique des poudres, influençant de manière significative leur écoulement et leur cohésion. Les forces de Van der Waals, bien que faibles, jouent un rôle crucial dans la cohésion des particules fines, tandis que les forces capillaires, en présence d'humidité, renforcent cette cohésion en formant des ponts liquides qui limitent la fluidité des poudres. Les forces électrostatiques, quant à elles, introduisent des effets complexes, pouvant soit favoriser l'agglomération des particules par attraction, soit améliorer leur dispersion par répulsion. Ainsi, chaque type de force interparticulaire est pris en compte dans la conception et la production des DPI pour optimiser l'aérosolisation et assurer que la poudre atteigne les poumons du patient avec l'efficacité souhaitée.

3.1.2.3. Compressibilité des poudres

La compressibilité et la déformabilité des poudres sont des propriétés fondamentales qui influencent leur comportement lors du conditionnement, du stockage, et de l'administration via des dispositifs d'inhalation de poudres sèches (DPI). Ces propriétés déterminent comment les poudres réagissent aux forces appliquées.

Lorsqu'une poudre est soumise à une force externe, elle subit une série de transformations physiques qui modifient sa densité, sa structure interne et les interactions particulières.

Le compactage est le premier effet observable lorsque les poudres sont soumises à une pression externe. Sous l'effet de cette pression, les particules se rapprochent les unes des autres réduisant l'espace interparticulaire et augmentant alors la densité apparente de la poudre. Cela signifie que pour un volume donné, il y a plus de matière compacte, ce qui peut affecter la manière dont la poudre s'écoule. Le compactage est souvent nécessaire afin de procéder à la mise en forme des poudres avant l'étape de compression pour la fabrication de comprimés. Cependant, dans le cas des poudres pour inhalation, le compactage peut affecter la manière dont le médicament est libéré. En effet, une poudre trop compactée peut ne pas se décomposer correctement dans le flux d'air d'un DPI, ce qui pourrait limiter la quantité de médicament délivrée aux poumons.

Par ailleurs, les particules ne se contentent pas de se rapprocher, elles se réorganisent également en réponse à la contrainte. Ainsi, les particules peuvent former des microstructures qui peuvent piéger l'air ou des espaces vides résiduels affectant la compressibilité et la stabilité de la poudre (92,93).

Afin de caractériser cette compressibilité, il existe des tests de compression et de consolidation qui permettent de comprendre et de quantifier le rapprochement et le réarrangement des particules au sein d'une poudre.

Les tests de compression mesurent la relation entre la force appliquée à une poudre et sa densité finale atteinte après compression. A travers l'obtention d'une courbe de compactage, ils permettent d'analyser la capacité d'une poudre à se compacter sous une force donnée. Une poudre très compressible se densifie rapidement sous une faible pression. À l'inverse, une poudre peu compressible nécessitera une pression plus élevée pour atteindre une densité équivalente. Cela influence directement les propriétés de libération de la poudre dans un dispositif d'inhalation.

En complément, les tests de consolidation permettent de comprendre la manière dont une poudre se comporte après avoir été soumise à une contrainte. Ils évaluent la tendance des particules à rester agglomérées ou à se séparer une fois la pression relâchée. Par exemple, si la poudre reste trop consolidée après compression, elle peut devenir difficile à manipuler et à conditionner, particulièrement dans les capsules ou blisters des DPI, ce qui nuit à la précision de la dose délivrée.

Enfin, il est possible d'appréhender le type d'arrangement des particules les unes par rapport aux autres via la mesure de la compressibilité. Cette dernière est mesurée à partir de la perte de volume apparent d'une masse de poudre placée dans une éprouvette soumise à une série de chocs ou vibrations. Deux indices permettent d'évaluer cette propriété (93,94).

L'indice de Carr noté IC s'exprime à l'aide de l'équation [4] :

$$IC = \frac{\rho_{tassée} - \rho_{aérée}}{\rho_{tassée}} \times 100 \quad [4]$$

où $\rho_{tassée}$ et $\rho_{aérée}$ sont respectivement les masses volumiques tassée et aérée de la poudre (kg/m^3).

L'indice d'Hausner noté HR s'exprime à l'aide de l'équation [5] :

$$HR = \frac{\rho_{tassée}}{\rho_{aérée}} \quad [5]$$

Ces indices permettent de classer les poudres en différentes catégories exprimées dans le tableau 12.

Tableau 12 : Interprétation de l'indice de compressibilité de Carr et d'Hausner (93)

Indice de Carr (IC) %	Indice d'Hausner (HR)	Coulabilité
5 à 10	1.00 - 1.11	Excellent écoulement libre
10 à 15	1.12 - 1.18	Bon écoulement libre
15 à 25	1.19 - 1.34	Passable
25 à 30	1.35 - 1.45	Mauvais écoulement / cohésif
30 à 40	1.46 - 1.59	Très mauvais écoulement / très cohésif
> 40	> 1.60	Presque pas d'écoulement libre

Il convient de noter que ces mesures sont approximatives et donnent seulement des tendances quant à l'écoulement de la poudre.

3.2. Impact de la rhéologie des poudres sur le développement des DPI

Le développement d'un inhalateur de poudre sèche repose principalement sur la formulation de la poudre médicamenteuse. L'objectif principal est d'avoir une poudre de taille adéquate pour pénétrer dans l'arbre bronchique et atteindre la cible thérapeutique.

La première partie de cette thèse mentionne que la taille d'une particule doit être inférieure à 5 μm pour atteindre au minimum les bronches pulmonaires. Le problème majeur d'une poudre aussi fine est sa cohésion liée aux forces inter-particulaires importantes. Une poudre compacte présente des difficultés pour être remise en suspension. Pour pallier ce problème, un excipient est ajouté à la formulation, jouant le rôle de transporteur.

Le paragraphe suivant évoque l'impact de la rhéologie des poudres sur le développement des systèmes de poudres pour inhalation (DPI). Tout d'abord, la formulation des poudres est abordée, en se concentrant sur le choix des excipients, ainsi que sur l'influence de la rhéologie sur l'homogénéité du mélange. Ensuite, la dispersion des poudres dans les DPI est étudiée, avec une exploration de la relation entre la rhéologie et la libération des particules actives, ainsi que de son impact sur l'efficacité du dépôt pulmonaire. Enfin, les techniques de caractérisation rhéologique spécifiques aux poudres pour inhalation sont présentées, incluant des tests de cisaillement, de déformation et des méthodes de caractérisation de la dispersibilité.

3.2.1. Formulation des poudres pour inhalation

Il est crucial de comprendre que les tailles des particules inférieures à 5 µm (taille requise pour atteindre les alvéoles pulmonaires) sont difficilement aérolisables par inhalation du fait des différentes interactions interparticulaires qui les rendent très cohésives. Ainsi plusieurs stratégies de formulations sont envisagées afin d'aéroliser la poudre et de répondre au besoin. Il est possible de fixer ces fines particules de principe actif sur des plus grosses particules afin de diminuer les forces interparticulaires et faciliter la remise en suspension. C'est ici qu'intervient le rôle de l'excipient. La formulation permet alors de former des complexes principe actif - excipient facilitant la mise en suspension du principe actif. Cependant, même si l'ajout d'un excipient permet effectivement de s'affranchir du problème de mise en suspension, il est également nécessaire de pouvoir détacher le principe actif de l'excipient afin d'atteindre les alvéoles pulmonaires.

3.2.1.1. Importance du choix des excipients

Dans une formulation de médicament, les excipients sont généralement utilisés pour améliorer la stabilité physique ou chimique du principe actif et des propriétés mécaniques et/ou pharmaceutiques de la poudre. Ce sont des ingrédients inactifs intentionnellement ajoutés à la formulation mais qui ne sont pas destinés à exercer des effets thérapeutiques. Les excipients peuvent représenter plus de 99% du poids d'un produit, leur sélection est donc un facteur déterminant pour la performance globale des inhalateurs de poudre sèche. Malgré un choix limité d'excipients approuvés pour l'administration de médicament par voie respiratoire, ils doivent être sélectionnés avec soin car leurs propriétés physico-chimiques notamment leur taille et morphologie influence la performance de la formulation. De nombreux composés pourraient améliorer l'administration des médicaments mais ils ont également le potentiel de nuire aux poumons. En effet, des polymères comme la méthylcellulose ou le crospovidone sont couramment utilisés dans les formulations orales mais ne peuvent pas être administrés aux poumons en raison de leur non dégradabilité ou de leur nature irritante. Ainsi le choix d'excipients potentiels est limité aux composés biocompatibles ou endogènes aux poumons, capables d'être facilement métabolisés ou éliminés. Les particules se déposant dans les voies respiratoires seront éliminées par le mécanisme de clairance mucociliaire dans les 24-48h.

Actuellement, le lactose est l'excipient le plus couramment utilisé dans les inhalateurs de poudre sèche commercialisés. Il présente un profil de sécurité et de stabilité bien établi et est produit selon des procédés strictement contrôlés pour assurer sa pureté et ses propriétés physiques. De plus, il est facilement disponible en différentes qualités et peu coûteux. Étant donné que les particules de lactose dans les formulations DPI sont généralement plus grandes que la plage respirable, la majeure partie du lactose se dépose dans la bouche et la gorge, où il est hydrolysé par des enzymes d'origine bactérienne présentes dans la salive ou avalé pour être ensuite métabolisé par des enzymes intestinales. Les fines particules de lactose atteignant les poumons sont rapidement absorbées et métabolisées par l'épithélium intestinal et sont principalement excrétées dans l'urine. La quasi-totalité des produits DPI actuellement sur le marché utilisent le lactose comme matériau porteur. Les fabricants utilisent différentes formes physiques de lactose pour l'inhalation, telles que la β -lactose monohydraté ou la α -lactose anhydre, obtenues par diverses techniques comme le broyage ou le séchage par pulvérisation, avec une large gamme de distributions de taille de particules.

D'autres sucres ont également été testés comme porteur potentiel dans les inhalateurs de poudre sèche, tels que le mannitol, le glucose monohydraté, la maltose...Cependant, un problème majeur avec ces sucres est leur sensibilité à l'humidité. En effet, plusieurs études ont suggéré que des forces capillaires de surface jouent un rôle dominant dans l'adhésion entre le médicament et le porteur, ce qui peut considérablement réduire les propriétés de désagrégation et de dispersion d'une formulation sèche (95,96).

3.2.1.2. Influence de la rhéologie sur l'homogénéité du mélange

Le choix des excipients est primordial lors des étapes de formulation afin d'obtenir une poudre parfaitement homogène. En effet, l'homogénéité d'un mélange de poudre dans les DPI est cruciale pour assurer une dose précise et reproductible de médicament lors de l'inhalation. Le mélange est une étape essentielle et fréquente dans la fabrication des formes pharmaceutiques. Son objectif est d'obtenir un produit homogène à partir de plusieurs composants, dont un principe actif, tout en assurant la faisabilité de la production à l'échelle industrielle. L'homogénéité obtenue doit être préservée tout au long des différentes étapes de manipulation physique ; c'est pourquoi la connaissance des propriétés rhéologiques joue un rôle déterminant dans la performance de l'inhalateur et du dépôt des particules dans les poumons.

Hersey explore la théorie du mélange dans la fabrication des poudres pour inhalation, en insistant sur l'importance des interactions entre les fines particules de principe actif et les grandes particules d'excipient (97). Il décrit alors deux types de mélanges : le mélange ordonné, où les fines particules adhèrent aux particules plus grandes pour former des unités structurées, et le mélange randomisé, où les particules sont réparties de façon aléatoire. Le mélange ordonné est préféré pour obtenir une meilleure homogénéité et éviter la ségrégation particulaire. Actuellement, les termes « mélange interactif » et « mélange non-interactif » sont utilisés pour désigner ces concepts (97).

Dans la réalité, aucun mélange n'est totalement ordonné ou randomisé. Le phénomène de mélange est influencé par la diversité de taille des particules, ainsi que leurs propriétés adhésives et cohésives. Le concept de « mélange total » propose qu'il existe un équilibre entre les mélanges interactifs et non-interactifs à un moment donné, en fonction des interactions entre les différentes particules.

Plusieurs facteurs influencent la qualité de l'adhésion dans un mélange interactif, notamment la morphologie des grandes particules (présence de cavités), les forces électrostatiques générées par le frottement pendant le mélange, l'ajout d'un agent ternaire qui modifie la surface des particules, et l'humidité relative qui joue sur les forces d'attraction capillaire entre les particules.

En ce qui concerne les mécanismes de mélange, trois mécanismes de mélange sont généralement identifiés. Le mélange par diffusion repose sur le déplacement aléatoire individuel des particules, provoqué par des collisions, ce qui entraîne leur redistribution dans le mélange. Le mélange par convection où un ensemble de particules est mis en mouvement dans le mélangeur, souvent sous l'effet d'une force externe comme une pale d'agitation. Enfin, le mélange par cisaillement qui permet à des couches de particules de glisser les unes sur les autres sous l'effet d'une action mécanique, créant des plans de cisaillement à l'intérieur de la masse de poudre. Ce mouvement relatif des couches offre un brassage d'efficacité modérée, inférieur à celui des deux mécanismes précédents.

Ces trois mécanismes peuvent agir simultanément pendant un processus de mélange. Toutefois, il est possible de déterminer lequel prédomine en fonction de l'action mécanique appliquée, du type de mélangeur utilisé et des propriétés des particules en mouvement (98).

La qualité du mélange est finalement évaluée par échantillonnage, une étape cruciale pour garantir l'homogénéité en principe actif. L'échantillonnage doit idéalement être effectué sur une poudre en mouvement, bien que cela soit difficile en pratique. Les méthodes modernes d'échantillonnage utilisent des techniques avancées comme la spectroscopie proche infrarouge pour un contrôle en temps réel de l'homogénéité (84).

3.2.2. Dispersion des poudres dans les DPI

Même si l'ajout d'un excipient permet de s'affranchir du problème de mise en suspension, il est également nécessaire de pouvoir détacher le principe actif de l'excipient afin d'atteindre les alvéoles pulmonaires. Il convient alors de s'intéresser au rôle du dispositif pharmaceutique dans la dispersion des poudres. Il est important de comprendre que le design de chaque DPI est unique et est souvent protégé par un brevet. En conséquence, le mécanisme de désagglomération entre chaque type peut changer considérablement. Le paragraphe 2.1.2 décrit les éléments et le fonctionnement des différents types de DPI. Pour cette partie, différents éléments structurels communs aux différents types seront décrits en expliquant leur rôle dans la désagglomération de la formulation.

Les différents éléments structurels sont :

- **Chambre d'inhalation** : lieu où se trouve la formulation ; cette chambre communique avec un orifice qui permet à l'air de rentrer lors de l'inspiration
- **Grille de dispersion** : grille traversée par la formulation lors de l'inspiration en sortant de la chambre d'inhalation
- **Embout buccal** : embouchure où le patient positionne sa bouche pour l'inhalation

Au sein du dispositif d'inhalation, la vitesse de désagglomération est influencée par différents paramètres. Premièrement, via le mode de fonctionnement et le type de DPI, ensuite via le débit d'air relié à l'énergie et enfin via les caractéristiques micro-structurelles (forces de cohésion, taille des particules...).

La performance du dispositif dépend de son design, de la formulation et de la force d'inspiration du patient. L'influence du design et de la formulation étant décrits précédemment dans cette thèse, nous comprendrons en quoi l'inspiration du patient influence le débit d'air et donc la vitesse de désagglomération de la poudre.

➤ Chambre d'inhalation

La chambre d'inhalation joue un rôle crucial dans la dispersion des poudres pour inhalation. Lorsqu'un patient inspire à travers le dispositif, une dépression se crée, permettant à l'air extérieur de pénétrer dans la chambre via des orifices d'entrée. Des études ont montré que la taille de ces orifices influence l'efficacité de dispersion des formulations : plus les orifices sont petits, plus le patient doit inspirer fortement, ce qui augmente la résistance à l'inhalation. Cette résistance accrue génère un flux d'air plus important, augmentant ainsi la turbulence dans la chambre d'inhalation et améliorant la désagglomération des particules. Cependant, cette configuration peut être limitée par la capacité d'inspiration du patient, car une résistance trop élevée peut rendre l'inhalation difficile pour certains, surtout dans un contexte de débit inspiratoire réduit liés aux pathologies traitées. Ainsi le dispositif d'inhalation de poudre sèche idéal permet une désagglomération optimale avec un faible débit inspiratoire garantissant ainsi une dose efficace et reproductible. Les particules fines auraient alors un diamètre adapté à la cible thérapeutique. Actuellement, les inhalateurs offrant une désagglomération efficace présentent souvent une haute résistance. La chambre d'inhalation elle-même joue un rôle déterminant. L'air entrant génère une turbulence qui met en suspension la poudre, favorisant les collisions entre les particules dans l'espace restreint de la chambre, augmentant ainsi les chances de désagglomération. De plus, les particules peuvent également entrer en contact avec les parois de la chambre, ce qui contribue à leur dispersion (84)).

Dans certains types d'inhalateurs à poudre sèche, la formulation médicamenteuse est généralement conditionnée soit dans des capsules, soit dans des blisters. Lorsque le patient déclenche l'inhalation, la capsule ou le blister est perforé, permettant à la poudre de se libérer dans la chambre d'inhalation. Bien que la présence de la capsule ou du blister dans la chambre d'inhalation réduise globalement la turbulence, une désagglomération efficace est tout de même observée. Cela s'explique par le fait que la formulation est contrainte de passer à travers les perforations, empêchant ainsi la formation de gros agglomérats. Le passage des agglomérats à travers ces ouvertures induit une force de frottement, favorisant la désagglomération des particules. De plus, dans le cas des capsules, leur mouvement aléatoire à l'intérieur de la chambre d'inhalation peut contribuer à l'impact des agglomérats, accentuant ainsi le processus de désagglomération.

➤ **Grille de dispersion**

Une grille sépare généralement la chambre d'inhalation de l'embout buccal et joue un rôle clé dans le processus de désagglomération. Lorsque la poudre sort de la chambre d'inhalation, elle s'impacte sur cette grille, ce qui aide à briser les agglomérats et à disperser les particules fines. En plus de favoriser la désagglomération, la grille contribue à rediriger le flux d'air de manière plus ou moins rectiligne, limitant ainsi les dépôts oropharyngés, c'est-à-dire les pertes de particules dans la bouche et la gorge. Des études numériques ont cherché à optimiser la structure de cette grille en modifiant la taille des trous. Les résultats ont montré qu'une réduction de la taille des espacements, et donc un nombre plus important de trous, entraîne une rétention des particules. Cela s'explique par le changement dans la dynamique du flux d'air, qui devient moins linéaire et tend à provoquer davantage de collisions des particules avec les parois de l'embout buccal. Cependant, cette augmentation de rétention reste faible. En comparaison, une simulation où la grille était totalement absente (représentée par une seule grande ouverture) a montré une réduction de la quantité de particules fines, ce qui souligne l'importance de la grille dans le processus de désagglomération. Il s'agit alors de trouver le juste compromis sur la taille et le nombre de trous dans la grille (99).

➤ **Embout buccal**

L'embout buccal de l'inhalateur, situé juste après la grille, est l'endroit où le patient place sa bouche pour inhaler la dose de médicament. Bien que la géométrie de cette embouchure semble avoir un impact minimal sur la désagglomération de la formulation, plusieurs études ont tenté de comprendre son influence potentielle. La longueur de l'embouchure n'a pas d'effet significatif sur la désagglomération des particules, mais elle contribue à réduire les impacts dans la zone oropharyngée, limitant les pertes de médicament dans cette région. En revanche, une embouchure plus courte tend à diminuer la rétention des particules, augmentant ainsi la quantité de particules fines disponibles pour atteindre les voies respiratoires profondes. La recherche d'un compromis entre une longueur suffisante pour réduire les impacts oropharyngés et une taille permettant de maximiser la libération des particules fines est nécessaire. Malgré cela, l'influence de l'embouchure sur la désagglomération des particules demeure faible comparée à d'autres éléments de l'inhalateur, comme la chambre d'inhalation ou la grille. L'embouchure semble donc avoir un rôle secondaire, davantage axé sur l'amélioration du confort et de l'efficacité de la délivrance du médicament que sur la désagglomération elle-même (99,100).

3.2.3. Techniques de caractérisation rhéologique spécifiques aux poudres pour inhalation

Après avoir exploré l'importance de la dispersion des poudres dans les dispositifs d'inhalation de poudre sèche (DPI) et le rôle déterminant du design du dispositif sur la performance, il est essentiel de se pencher sur les méthodes de test permettant d'évaluer ces performances et comment ces tests peuvent être liés à la pertinence clinique. La performance de ces produits dépend de la distribution de la taille des particules aérodynamiques (APSD = Aerodynamic Particle Size Distribution) et de l'uniformité de la dose délivrée (DDU = Delivered Dose Uniformity). Ces paramètres sont essentiels pour garantir que le principe actif atteint les poumons en quantité suffisante et avec la taille adéquate pour un dépôt optimal et une efficacité thérapeutique (101).

3.2.3.1. Caractérisation de la performance

➤ Taille aérodynamique des particules

La distribution de la taille des particules aérodynamiques (APSD = Aerodynamic Particle Size Distribution) est une propriété essentielle pour évaluer la performance des produits inhalés. La proportion de particules dans la plage de taille souhaitée détermine la dose administrée, et donc l'efficacité et la sécurité du traitement. Il est admis que les grosses particules ($>5\ \mu\text{m}$) se déposent par impaction dans l'oropharynx. Les particules plus petites ($2\text{--}5\ \mu\text{m}$) se déposent dans les bronchioles par sédimentation gravitationnelle, tandis que les particules les plus petites ($<2\ \mu\text{m}$) se déposent par diffusion dans les bronchioles terminales et la région alvéolaire (voir §1.4). En déterminant l'APSD, on peut estimer la déposition des particules dans les poumons. Cependant, il est important de noter que cela n'indique pas directement la déposition pulmonaire, car les méthodologies utilisées pour mesurer l'APSD emploient un débit uniforme plutôt que des profils de débit variables tels que ceux observés in vivo.

L'APSD est mesurée en échantillonnant l'aérosol généré par le produit à l'aide d'un impacteur en cascade calibré. Leur principe de fonctionnement repose sur la séparation des particules en fonction de leur taille, en utilisant une série de plaques ou d'étages disposés en cascade. Chaque étage de l'impacteur correspond à une plage spécifique de tailles de particules, permettant de capturer des particules de diamètres aérodynamiques décroissants à chaque niveau. Lorsqu'un échantillon de poudre est aérosolisé à travers l'impacteur, les particules libérées sont soumises à des changements de direction du flux, où l'inertie des petites particules les maintient dans le flux lors des changements de direction, tandis que les particules plus grosses se déposent sur la surface. À mesure que le flux d'air progresse à travers les étages successifs, seules les particules plus petites parviennent à traverser et se déposent sur les plaques suivantes.

Cette méthode permet une séparation granulométrique très précise des particules en fonction de leur diamètre aérodynamique. Les impacteurs sont particulièrement adaptés aux DPI, car ils permettent de mesurer la fraction respirable des particules, c'est-à-dire celles dont la taille est inférieure à 5µm, capables de pénétrer profondément dans les poumons et d'atteindre les alvéoles où le médicament peut exercer son action thérapeutique. En plus de déterminer la fraction respirable, les résultats fournissent des informations sur la proportion de particules susceptibles de rester dans les voies respiratoires supérieures ou d'être exhalées.

Parmi les instruments de référence, on trouve le Next Generation Impactor (NGI) et l'impacteur Andersen. Ces deux dispositifs sont largement utilisés pour caractériser la performance des DPI (101).

➤ **Uniformité de la dose délivrée (DDU)**

L'Uniformité de la Dose Délivrée (DDU) fait référence à la constance avec laquelle une dose de médicament est libérée à chaque utilisation de l'inhalateur, ce qui est essentiel pour garantir que le patient reçoit la même quantité de principe actif à chaque inhalation. Si la dose varie de manière significative entre les inhalations, l'efficacité thérapeutique peut être compromise et cela pourrait entraîner des sous-dosages ou des surdosages, influençant ainsi les résultats cliniques.

Pour évaluer la DDU, une méthode spécifique est utilisée afin de minimiser les erreurs analytiques qui pourraient résulter de la division de la dose en fractions récupérées, comme c'est le cas pour les tests avec les impacteurs en cascade. Dans le cas de la DDU, l'échantillonnage de l'aérosol libéré par le produit est effectué dans un tube en Téflon équipé d'un filtre sous vide. Ce système permet de mesurer la quantité exacte de médicament libérée ainsi que celle qui reste dans le dispositif ou dans le système de dosage (par exemple, dans une capsule ou un blister). Le test de DDU détermine ainsi la proportion de la dose nominale qui quitte l'embout buccal de l'inhalateur, appelée dose délivrée ou dose émise. Cela permet de s'assurer que chaque utilisation de l'inhalateur délivre une quantité cohérente de médicament.

3.2.3.2. Corrélation in Vitro/inVivo

La prédiction du dépôt pulmonaire in vivo à partir de données in vitro est un objectif crucial en pharmacie. La bioéquivalence, qui vise à prouver une performance équivalente (ni supérieure ni inférieure), est complexe à évaluer pour les formes posologiques par aérosol en raison de leur nature spécifique. Contrairement aux formulations orales, où l'analyse repose sur la concentration dans le sang, les formulations inhalées ciblent les poumons, et l'absorption systémique n'est généralement pas souhaitée. La concentration du médicament dans le condensat d'air expiré est une métrique proposée pour évaluer la bioéquivalence des médicaments inhalés. Cependant, il n'existe pas encore de réglementations claires pour comparer les thérapies inhalées en termes de bioéquivalence, rendant les comparaisons basées sur des données d'impacteurs en cascade particulièrement intéressantes.

Les méthodes d'analyse in vitro ont évolué pour passer de standards de qualité en termes de précision et de reproductibilité à des méthodes plus physiologiquement pertinentes. Ces méthodes visent maintenant à fournir des données prédictives sur le dépôt pulmonaire et la distribution des médicaments. Les normes actuelles ne corréleront pas toujours bien avec les résultats pharmacocinétiques et l'efficacité in vivo. Des améliorations dans ces méthodes pourraient permettre de réduire les études in vivo à une première étape de test, voire d'éliminer cette exigence pour l'approbation réglementaire à l'avenir.

L'objectif de la corrélation In Vitro/In Vivo est de développer un modèle capable de prédire les résultats in vivo, comme le dépôt pulmonaire et le ratio de dépôt périphérique/central(*), à partir de données obtenues en laboratoire. Pour les inhalateurs de poudre sèche, les mesures pertinentes de l'APSD (distribution granulométrique aérodynamique) et du DDU (uniformité de dose délivrée) sont cruciales pour estimer comment le médicament se comportera dans les voies respiratoires lorsqu'il est inhalé. Les études in vivo ont montré que les ratios de dépôt périphérique/central(*) peuvent varier entre les individus en bonne santé et ceux souffrant de maladies respiratoires telles que l'asthme ou la BPCO. Les patients malades ont tendance à avoir une distribution du médicament légèrement différente. Ces différences peuvent également résulter de la variabilité intersubjective dans les dimensions des voies respiratoires. Pour améliorer la précision des modèles, il est essentiel d'incorporer des paramètres supplémentaires dans les analyses d'impacteurs en cascade, tels que des modèles physiologiques de la gorge et des profils de flux inspiratoire représentatifs de différentes conditions de santé. Cette approche permettrait de mieux prédire les résultats in vivo et d'améliorer la corrélation entre les données de laboratoire et les performances cliniques des médicaments inhalés (100).

(*)Ce ratio compare la quantité de médicament qui se dépose dans les parties périphériques des poumons (bronchioles et alvéoles) par rapport à celle qui se dépose dans les parties centrales (oropharynx et bronches).

Conclusion

Les dispositifs d'inhalation occupent une place essentielle dans le traitement des maladies respiratoires chroniques offrant une administration ciblée et rapide des médicaments directement aux poumons. Qu'il s'agisse des aérosols doseurs pressurisés (pMDI), des inhalateurs de poudre sèche (DPI), ou des nébuliseurs, chacun de ces dispositifs présente des avantages spécifiques adaptés aux besoins cliniques variés des patients. Les pMDI permettent une délivrance rapide et homogène de médicaments liquides, tandis que les nébuliseurs offrent une option pour les patients ayant des difficultés respiratoires ou de coordination. En parallèle, les DPI, grâce à leur portabilité et leur facilité d'utilisation, sont particulièrement adaptés aux traitements quotidiens et aux contextes ambulatoires.

En réalisant un état des lieux des dispositifs d'inhalation actuels et en explorant les défis spécifiques liés à la rhéologie des poudres, cette thèse a souligné l'importance de développer des méthodes de caractérisation avancées et d'optimiser les formulations pour répondre aux exigences des traitements modernes. La caractérisation approfondie des propriétés des poudres, notamment leur cohésion, leur écoulement et leur compressibilité, est indispensable pour garantir une administration régulière et efficace du médicament. L'optimisation des formulations permet non seulement d'améliorer le dépôt pulmonaire, mais aussi d'adapter les dispositifs aux variations individuelles des patients, contribuant ainsi à une thérapie plus personnalisée et efficace dans la prise en charge des pathologies respiratoires chroniques.

Les perspectives de recherche dans ce domaine se concentrent notamment sur le développement de modèles prédictifs in vitro/in vivo avancés, capables de simuler avec précision le comportement des poudres dans les voies respiratoires humaines. De tels modèles pourraient permettre une évaluation plus fine de la relation entre les caractéristiques rhéologiques d'une poudre et son efficacité in vivo, facilitant ainsi le processus de développement des DPI. Par ailleurs, l'évolution des techniques de caractérisation et l'intégration de nouvelles approches de formulation pourraient permettre d'adapter les traitements aux particularités individuelles, en tenant compte des variations physiopathologiques entre les patients.

Bibliographie

1. Benlahouès D. Anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire. Aide-Soignante. 1 avr 2013;27(146):10-2.
2. Nassra D. Anatomie de l'appareil respiratoire. Cours magistral. Monastir. 2021
3. Parties Des Voies Respiratoires Oropharyngées [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: <https://europeanwriterstour.com/images-2023/parties-des-voies-respiratoires-oropharyng%C3%A9es>
4. Les poumons - Cancer du poumon [Internet]. [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-poumons>
5. image-arbre-bronchique-et-loupe1.jpg (960×720) [Internet]. [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.egmos.org/blog/wp-content/uploads/2015/01/image-arbre-bronchique-et-loupe1.jpg>
6. La loi de Boyle | Parlons sciences [Internet]. [cité 11 avr 2024]. Disponible sur: <https://parlonssciences.ca/ressources-pedagogiques/documents-dinformation/la-loi-de-boyle>
7. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Les volumes respiratoires [Internet]. [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain3_3.html
8. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases [Internet]. [cité 8 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/global-surveillance-prevention-and-control-of-chronic-respiratory-diseases>
9. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. Eur Respir J. mars 2017;49(3):1700214.
10. Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) [Internet]. [cité 7 mars 2024]. Tout savoir sur l'asthme. Disponible sur: <https://www.frm.org/fr/maladies/recherches-autres-maladies/asthme/focus-asthme>
11. Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. Nat Rev Immunol. mars 2008;8(3):218-30.
12. Maddox L, Schwartz DA. The pathophysiology of asthma. Annu Rev Med. 2002;53:477-98.
13. Inserm [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Asthme · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/asthme/>
14. Meulemans H. Le traitement de l'asthme et les nouvelles approches thérapeutiques de prise en charge. Thèse de doctorat au Mans. 2021
15. Questions-réponses [Internet]. Asthmezero. [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: <https://asthmezero.fr/questions-reponses/>
16. Plantier. Diagnostic et prise en charge de l'asthme. Cours magistral. 2024
17. Les examens de l'asthme - L'asthmatèque [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: <https://asthmateque.fr/les-examens-de-lasthme/>
18. VIDAL [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Le diagnostic et le suivi de l'asthme. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme/diagnostic.html>
19. Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prise-charge-situation-type-soin/prise-en-charge-selon-la-pathologie/bpco-indicateurs-parcours-soins-patient>

20. Inserm [Internet]. [cité 7 mars 2024]. Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpco/>
21. BPCO | Ligue pulmonaire suisse [Internet]. [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.liguepulmonaire.ch/maladies-et-therapies/bpco>
22. Pavord ID, Jones PW, Burgel PR, Rabe KF. Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 19 févr 2016;11(Spec Iss):21-30.
23. Şerifoğlu İ, Ulubay G. The methods other than spirometry in the early diagnosis of COPD. *Tuberk Ve Toraks*. mars 2019;67(1):63-70.
24. Annexes-4.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.urpsml-hdf.fr/wp-content/uploads/2021/12/Annexes-4.pdf>
25. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689866/2007-02-22
26. TraductionISAM-ERS2011_1_1.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: https://splf.fr/wp-content/uploads/2014/06/TraductionISAM-ERS2011_1_1.pdf
27. Béta-2-stimulants à courte et longue durée d'action [Internet]. [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-2-stimulants-a-courte-et-longue-duree-d-action>
28. VIDAL [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Les médicaments de la BPCO. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/bpco/traitements.html>
29. *Antiasthmatiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiasthmatiques-les-points-essentiels>
30. Corticoïdes : Corticoïdes inhalés [Internet]. [cité 7 mars 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/42>
31. fiche_bum_bpco_210408.pdf [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/fiche_bum_bpco_210408.pdf
32. Lieutier-Colas F. [Deposition of particles in the respiratory tract]. *Allerg Immunol (Leipz)*. févr 2001;33(2):59-63.
33. Dhanani J, Fraser J, Chan HK, Rello J, Cohen J, Roberts J. Fundamentals of aerosol therapy in critical care. *Crit Care*. 7 oct 2016;20.
34. Sonnenberg AH, Herrmann J, Grinstaff MW, Suki B. A Markov chain model of particle deposition in the lung. *Sci Rep*. 11 août 2020;10(1):13573.
35. Qiu Y, Lam JKW, Leung SWS, Liang W. Delivery of RNAi Therapeutics to the Airways—From Bench to Bedside. *Molecules*. sept 2016;21(9):1249.
36. Yadav et Lohani - 2013 - Dry Powder Inhalers A Review.pdf [Internet]. [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/32859195/6._Yadav___Lohani___IGJPS___2013_Revised-libre.pdf?1390916149=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3D6_Yadav_and_Lohani_IGJPS_2013_Revised.pdf&Expires=1713526904&Signature=cBHi~BzOqJpCQYx8FXkXvj1cM2-HPkp25o5ksZ1rNMX5R9oT9y4C-59rylAoC7ua6zRrDcl51hiFeVyzcgk3S-zGyZqSrVnpR54AQ80IRNIAn2hQEu1f1-GHHUo4hR7szmne6a3C3aVg4qrH9XMSrMoUw-WckqmvG4wX9LrowvJHp0OEj7sTSFpElaqylDI613vQIFJ9En38IPI80C-5qDOCMKKVqZ8Qv53WwB3BHxmikNJ8EwXT8GH-

1Dru93EsIXp~7dpyr50al81~9gHG6ius9sJzej3GpuXGE~kdEi3gJN2SLxUTdvscjthKTKZxzzD7yUT5HMTzxzeFeO10bg__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA

37. Megas F, Benmedjahed K, Lefrançois G, Mueser M, Dusser D. Enquête « Compli'Asthme » : observance thérapeutique et bonne utilisation des médicaments inhalés dans l'asthme perçues par les médecins praticiens. *Rev Pneumol Clin*. 1 juin 2004;60(3):158-65.
38. Jébrak G, Houdouin V, Terrioux P, Lambert N, Maitre B, Ruppert AM. Observance thérapeutique dans l'asthme : variation selon les classes d'âge. Comment l'améliorer ? Apport des nouvelles technologies. *Rev Mal Respir*. 1 mai 2022;39(5):442-54.
39. OMEDIT_PULMONAIRE.pdf [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2021/02/OMEDIT_PULMONAIRE.pdf
40. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé [Internet]. [cité 22 avr 2024]. 11e Édition de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé - EDQM. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>
41. ResearchGate [Internet]. [cité 24 avr 2024]. FIG. 1. A pressurized medical metered dose inhaler (pMDI). The device... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/A-pressurized-medical-metered-dose-inhaler-pMDI-The-device-comprised-of-the-canister_fig1_265947820
42. Zhu B, Traini D, Young P. Aerosol particle generation from solution-based pressurized metered dose inhalers: A technical overview of parameters that influence respiratory deposition. *Pharm Dev Technol*. 22 sept 2014;20:1-14.
43. HT-Presspart-Plasma-Technology--The-Future-of-Respiratory-Devices.pdf [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://presspart.com/wp-content/uploads/2023/01/HT-Presspart-Plasma-Technology-%E2%80%93The-Future-of-Respiratory-Devices.pdf>
44. Stein SW, Sheth P, Hodson PD, Myrdal PB. Advances in Metered Dose Inhaler Technology: Hardware Development. *AAPS PharmSciTech*. 20 déc 2013;15(2):326-38.
45. PressTeck - Canisters for metered-dose inhalers (MDI) → PRESSTECK · EN [Internet]. [cité 15 mai 2024]. Disponible sur: <https://pressteckspa.com/en/mdi-canisters>
46. Vervaet C, Byron PR. Drug-surfactant-propellant interactions in HFA-formulations. *Int J Pharm*. 10 sept 1999;186(1):13-30.
47. ResearchGate [Internet]. [cité 22 mai 2024]. Schematic of pMDI metering chamber, valve stem and atomising nozzle... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-of-pMDI-metering-chamber-valve-stem-and-atomising-nozzle-cross-section_fig1_312517671
48. Design Optimization of a Novel pMDI Actuator for Systemic Drug Delivery | Request PDF [Internet]. [cité 22 mai 2024]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/5690134_Design_Optimization_of_a_Novel_pMDI_Actuator_for_Systemic_Drug_Delivery
49. Stein SW, Myrdal PB. The Relative Influence of Atomization and Evaporation on Metered Dose Inhaler Drug Delivery Efficiency. *Aerosol Sci Technol*. juin 2006;40(5):335-47.
50. volume-1522-i-26369-english.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2024]. Disponible sur: <https://treaties.un.org/doc/publication/unts/volume%201522/volume-1522-i-26369-english.pdf>
51. kpfrench.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2024]. Disponible sur: <https://unfccc.int/resource/docs/convkp/kpfrench.pdf>

52. F. R, Teixeira S, C. J, F. L, Antunes H. pMDI Sprays: Theory, Experiment and Numerical Simulation. In: Liu C, éditeur. Advances in Modeling of Fluid Dynamics [Internet]. InTech; 2012 [cité 24 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/advances-in-modeling-of-fluid-dynamics/pmdi-sprays-theory-experiment-and-numerical-simulation>
53. Masson E. EM-Consulte. [cité 23 mai 2024]. Modifications des gaz propulseurs dans les aérosols-doseurs pressurisés. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/143160/modifications-des-gaz-propulseurs-dans-les-aerosol>
54. Newman SP. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir Care*. sept 2005;50(9):1177-90.
55. Acun C. Développement pharmaceutique d'un aérosol pressurisé. Thèse de doctorat à Poitiers. 2013
56. chambre_inhaler.pdf [Internet]. [cité 24 mai 2024]. Disponible sur: https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utlismedic/chambre_inhaler.pdf
57. Levy ML, Carroll W, Izquierdo Alonso JL, Keller C, Lavorini F, Lehtimäki L. Understanding Dry Powder Inhalers: Key Technical and Patient Preference Attributes. *Adv Ther*. 2019;36(10):2547-57.
58. Lavorini F. The Challenge of Delivering Therapeutic Aerosols to Asthma Patients. *ISRN Allergy*. 5 août 2013;2013:102418.
59. Mohan AR, Wang Q, Dhapare S, Bielski E, Kaviratna A, Han L, et al. Advancements in the Design and Development of Dry Powder Inhalers and Potential Implications for Generic Development. *Pharmaceutics*. 17 nov 2022;14(11):2495.
60. Enerzair Breezhaler 114 / 46 / 136 inhalation powder capsules with device (Sandoz Ltd) 30 capsule 3 x 10 capsules - RightBreathe [Internet]. [cité 5 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.rightbreathe.com/medicines/enerzair-breezhaler-114micrograms-dose-46micrograms-dose-136micrograms-dose-inhalation-powder-capsules-with-device-novartis-pharmaceuticals-uk-ltd-30-capsule-3-x-10-capsules/?s=>
61. Fairview Physician Associates Network [Internet]. [cité 5 juin 2024]. Spiriva® Handihaler®. Disponible sur: <https://www.fpanetwork.org/device/spiriva-handihaler/>
62. Aerolizer | NI Formulary [Internet]. [cité 5 juin 2024]. Disponible sur: <https://niformulary.hscni.net/patient-area/asthma-copd/am-i-using-my-inhaler-correctly/aerolizer/>
63. Buttini F, Quarta E, Allegrini C, Lavorini F. Understanding the Importance of Capsules in Dry Powder Inhalers. *Pharmaceutics*. 16 nov 2021;13(11):1936.
64. ResearchGate [Internet]. [cité 3 juin 2024]. Fig. 2. Diskus. Courtesy GlaxoSmithKline. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Diskus-Courtesy-GlaxoSmithKline_fig2_257838713
65. Emerging Trends in Blister-based Dry Powder Inhalers – Pharma Trends [Internet]. 2021 [cité 3 juin 2024]. Disponible sur: <https://pharma-trends.com/2021/01/14/emerging-trends-in-blister-based-dry-powder-inhalers/>
66. Aubrey C. Choosing between capsules and blisters. Publication scientifique. Vancouver. 2011
67. De Boer AH, Hagedoorn P, Grasmeijer F. Dry powder inhalation, part 2: the present and future. *Expert Opin Drug Deliv*. 2 sept 2022;19(9):1045-59.
68. Basheti I, Bosnic-Anticevich S, Armour C, Reddel H. Checklists for Powder Inhaler Technique: A Review and Recommendations. *Respir Care*. 15 oct 2013;59:1140-54.
69. de Boer A, Gjaltema D, Hagedoorn P, Frijlink H. Comparative in vitro performance evaluation of the Novopulmon 200 Novolizer and Budesonid-ratiopharm Jethaler: two novel budesonide dry powder inhalers. *Pharm*. 1 oct 2004;59:692-9.

70. Lavorini F. Easyhaler®: an overview of an inhaler device for day-to-day use in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs Context*. 5 juin 2019;8:1-8.
71. National Heart, Lung and Blood Institute. How to Use a Dry Powder Inhaler. NIH publication. Octobre 2021
72. 1861F.pdf [Internet]. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: <https://dune.univ-angers.fr/fichiers/20070087/2014PPHA1861/fichier/1861F.pdf>
73. Dautzenberg B, Becquemin MH, Chaumuzeau JP, Diot P. Bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation. *Rev Mal Respir*. juin 2007;24(6):751-7.
74. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 7 mars 2024]. Aérosolthérapie par nébulisation - Le Moniteur des Pharmacies n° 3208 du 20/01/2018 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3208/aerosoltherapie-par-nebulisation.html>
75. Sapet A, Oudyi M, Dubus JC. Traitements inhalés en pédiatrie. *Rev Pneumol Clin*. 1 août 2013;69(4):198-206.
76. Coste G. Les techniques d'aérosolthérapie par nébulisation. *Actual Pharm*. 1 févr 2019;58(583):49-53.
77. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2024 [cité 24 juill 2024]. Procédures d'autorisation de mise sur le marché. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/proc%C3%A9dures-d%E2%80%99autorisation-de-mise-sur-le-march%C3%A9>
78. guideline-pharmaceutical-quality-inhalation-and-nasal-products_en.pdf [Internet]. [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-quality-inhalation-and-nasal-products_en.pdf
79. Administration (TGA) TG. International scientific guideline: Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) | Therapeutic Goods Administration (TGA) [Internet]. Therapeutic Goods Administration (TGA); 2022 [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.tga.gov.au/resources/resource/international-scientific-guidelines/international-scientific-guideline-guideline-requirements-clinical-documentation-orally-inhaled-products-oip>
80. Canada S. Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Qualité des produits pharmaceutiques administrés par inhalation et par voie nasale [Internet]. 2003 [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/qualite-entites-chimique/ligne-directrice-intention-industrie-qualite-produits-pharmaceutiques-administres-inhalation-voie-nasale.html>
81. 20240613-guide-bpf-2024-2.pdf [Internet]. [cité 30 juill 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/06/13/20240613-guide-bpf-2024-2.pdf>
82. Introduction [Sciences et Technologies des Poudres] [Internet]. [cité 3 sept 2024]. Disponible sur: https://nte.mines-albi.fr/STP/fr/co/C3_1.html
83. Giraud M. Analyse du comportement rhéologique des poudres à partir des propriétés des grains, application à l'étude d'un procédé de broyage/mélange pour la préparation du combustible nucléaire MOX. Thèse de doctorat à Albi. 2020
84. Lê van NP. Influence des propriétés physicochimiques du principe actif et du transporteur sur la performance aérodynamique des mélanges de poudre pour inhalation [Internet] [phdthesis]. Université du Droit et de la Santé - Lille II; 2011 [cité 3 sept 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00647318>

85. Thomas M, de Terris T, Drawin S. Impact des caractéristiques des poudres sur les propriétés des matériaux métalliques élaborés par fabrication additive. *Trait Matér.* 2017;447:22-31.
86. iaa_-_2017_-_aptitude_a_lecoulement_de_poudres_alimentaires_compressed.pdf [Internet]. [cité 3 sept 2024]. Disponible sur: https://libio.univ-lorraine.fr/sites/libio.univ-lorraine.fr/files/users/images/actu/IAA/iaa_-_2017_-_aptitude_a_lecoulement_de_poudres_alimentaires_compressed.pdf
87. Tea J. Evaluation de la coulabilité des poudres – comparaison de méthodes de mesure. Thèse de doctorat à Nancy. 2015
88. Observation : angle de talus [Sciences et Technologies des Poudres] [Internet]. [cité 3 sept 2024]. Disponible sur: https://nte.mines-albi.fr/STP/fr/co/uc_ObservationAngleTalus.html
89. Angle de repos / angle de talus des poudres : introduction (definition, formule, calcul, table, mesure, application) [Internet]. [cité 3 sept 2024]. Disponible sur: https://powderprocess.net/FR/Angle_De_Repos.html
90. Alvo S. Étude, modélisation et mesure des forces d'adhésion à l'échelle microscopique. Thèse de doctorat à Paris (Sorbonne Université). 2012
91. Adhésion capillaire. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 7 sept 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Adh%C3%A9sion_capillaire&oldid=144258152
92. Jacquelin M. Etude de la mise en suspension de particules par chute de poudre. Thèse de doctorat à Paris (Université Paris-Est Créteil Val-de-Marne). 2007
93. Adamiec et al. - 2005 - Étude expérimentale de la compacité de mélanges te.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2024]. Disponible sur: https://www.ifsttar.fr/collections/BLPCpdfs/blpc_254_75-84.pdf
94. Indice de Carr / Indice de Hausner : Formula, Definition, Calculation [Internet]. [cité 8 sept 2024]. Disponible sur: https://powderprocess.net/FR/Indice_De_Carr_Hausner.html
95. Edge S, Mueller S, Price R, Shur J. Factors affecting defining the quality and functionality of excipients used in the manufacture of dry powder inhaler products. *Drug Dev Ind Pharm.* sept 2008;34(9):966-73.
96. Pilcer G, Amighi K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *Int J Pharm.* 15 juin 2010;392(1-2):1-19.
97. Hersey JA. Ordered mixing: A new concept in powder mixing practice. *Powder Technol.* 1 janv 1975;11(1):41-4.
98. Bourgeois TL. Développement et qualification du nouveau mélangeur à spirale Cellier. Thèse de doctorat à Grenoble. 1990
99. de Boer AH, Chan HK, Price R. A critical view on lactose-based drug formulation and device studies for dry powder inhalation: which are relevant and what interactions to expect? *Adv Drug Deliv Rev.* 15 mars 2012;64(3):257-74.
100. Wong W, Fletcher DF, Traini D, Chan HK, Young PM. The use of computational approaches in inhaler development. *Adv Drug Deliv Rev.* 30 mars 2012;64(4):312-22.
101. Performance Testing for Dry Powder Inhaler Products: Towards Clinical Relevance [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur: https://www.jstage.jst.go.jp/article/kona/40/0/40_2023013/_article

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) **SCHAAL Julie**

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21601650

N° Thèse : 102

Nom et Prénom : SCHAAL Julie

Sujet : Production de médicaments inhalés : approche intégrant la rhéologie des poudres.

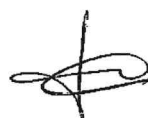
Tours, le : 13/12/2024

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Nom(s) et signature(s)

LEOUC BORJAI Dominique

Jackie VERGOTE



Vu et Transmis :

Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques



Pr Denys BRAND

SCHAAL Julie

N°102

TITRE DE LA THESE**Production de médicaments inhalés : approche intégrant la rhéologie des poudres**RESUME DE LA THESE

Ce travail explore les dispositifs d'inhalation utilisés dans le traitement des maladies respiratoires chroniques, avec un intérêt particulier pour les inhalateurs de poudre sèche. La recherche s'ouvre par une analyse approfondie de la voie pulmonaire, englobant l'anatomie et la physiologie des voies respiratoires, ainsi que les mécanismes permettant le dépôt optimal des particules inhalées. Cette première partie vise à comprendre comment ces caractéristiques physiologiques influencent la distribution et l'efficacité des traitements administrés par voie pulmonaire, soulignant notamment le rôle critique de la taille et de la dynamique des particules pour atteindre les zones ciblées.

La thèse se poursuit par une présentation des dispositifs d'inhalation actuels, tels que les aérosols doseurs pressurisés, les inhalateurs de poudre sèche et les nébuliseurs, en détaillant leur fonctionnement, leurs avantages et leurs limites. Cette analyse comprend également une revue du cadre réglementaire pour la production et le contrôle de qualité des dispositifs, essentiel pour garantir leur sécurité et leur efficacité.

Enfin, l'étude met en lumière l'importance cruciale de la rhéologie des poudres dans le développement des inhalateurs de poudre sèche. La maîtrise des propriétés rhéologiques des poudres est essentielle pour assurer une bonne dispersion et un dépôt pulmonaire efficace, contribuant ainsi à optimiser l'efficacité thérapeutique.

Ce travail vise donc à enrichir la compréhension dans les traitements inhalés, en tenant compte des besoins spécifiques des patients, des contraintes de production et des exigences liées au comportement spécifique des poudres.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY :

Dispositifs d'inhalation, poudre, rhéologie, pulmonaire, particules, dispersion.

JURY

PRESIDENT : Mme DIMIER POISSON Isabelle (Pharmacien - Professeur à l'université de Tours)

MEMBRES : Mme VERGOTE Jackie (Pharmacien - Professeur à l'Université de Tours)

Mme LEDUC BORJALI Dominique (Coordinatrice projet production - CHIESI SAS – La Chaussée Saint Victor)

Mr REYMOND Loïs (Pharmacien - Responsable de production - CHIESI SAS – La Chaussée Saint Victor)

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 13 décembre 2024 à la Faculté de Pharmacie (Tours)