

Pourquoi et comment mesurer et optimiser le dépôt pulmonaire des traitements inhalés ?

P. Devillier¹, E. Naline¹, J.-C. Dubus²

Résumé

La mesure de la fraction respirable et de la distribution de la taille des particules sur impacteurs à multi-étages permet de répondre à des exigences réglementaires mais pas de prédire le dépôt pulmonaire d'un médicament inhalé, notamment chez des patients souffrant de pathologies obstructives bronchiques. La pharmacocinétique offre des possibilités d'évaluation du dépôt pulmonaire total plus facilement applicable que les techniques de scintigraphie. Lorsque la pharmacodynamie du médicament entraîne des effets facilement mesurables, comme avec les bronchodilatateurs, il est possible d'étudier la relation entre le dépôt pulmonaire et la réponse fonctionnelle en modélisant la relation pharmacocinétique plasmatique – pharmacodynamie (bronchodilatation). La relation dose-effet n'est pas directement proportionnelle à l'amélioration du dépôt pulmonaire. L'amélioration du dépôt pulmonaire conduit le plus souvent à une réduction des doses inhalées pour une même efficacité clinique. L'utilisation d'aérosols de particules de petites tailles, permettant un dépôt sur l'ensemble de l'arbre bronchique, notamment au niveau des petites voies aériennes, n'a pas permis de montrer de bénéfice clinique sur des critères fonctionnels ou cliniques classiques au-delà de la réduction de la dose délivrée. Ces aérosols permettent de réduire l'impaction oropharyngée, la variabilité du dépôt pulmonaire et de la réponse fonctionnelle liées à des variations des débits inspiratoires.

Mots-clés : Impacteur • Aérosols • Taille des particules • Dépôt pulmonaire • Bronchodilatateurs • Corticostéroïdes.

¹ UPRES EA 220, Pôle des maladies respiratoires, Hôpital Foch, Suresnes, France.

² Unité de Médecine Infantile, CHU Timone-Enfants, CNRS URMITE 6236, Marseille, France.

Correspondance : P. Devillier
UPRES EA 220, 11 rue Guillaume Lenoir, 92150 Suresnes.
p.devillier@hopital-foch.org

Réception version princeps à la Revue : 08.07.2009.
Demande de réponse aux auteurs : 17.07.2009.
Acceptation définitive : 23.07.2009.

Article rédigé à la suite d'un workshop soutenu par le Laboratoire Chiesi France.

Rev Mal Respir 2009 ; 26 : 1127-37

Why and how to measure and optimize lung deposition of inhaled drugs?

P. Devillier, E. Naline, J.-C. Dubus

Summary

The *in vitro* assessment of the aerosol fine particle 'respirable' fraction and the aerodynamic particle size distribution on cascade impactors is necessary to meet the demands of regulatory authorities but does not predict lung deposition of an inhaled drug notably in patients with chronic obstructive airway diseases. Total drug delivery to the lung can be assessed using pharmacokinetic methods. Pharmacokinetic studies are easier to conduct in patients with chronic obstructive diseases than imaging studies using two- or three-dimensional scintigraphic methods. For fast acting inhaled drugs, such as bronchodilators, the relationship between lung deposition and clinical efficacy can be established by modeling of the pharmacokinetic – pharmacodynamic (bronchodilation) relationship. Improvement of lung deposition is usually associated with a reduction of the dose required for clinical efficacy but the change in the dose-response relationship is not proportionally related to the increase in lung deposition. Aerosols delivering small particles improve lung deposition, by distributing drug diffusely throughout the lungs, in particular by reaching peripheral airways. These aerosols do not improve clinical efficacy as evaluated on classical spirometric or clinical criteria but often permit a reduction in dosage. Also, they can minimize oropharyngeal deposition, reduce variability in lung deposition and spirometric response related to change in inspiratory flows.

Key-words: Impactor • Aerosols • Particle size • Lung deposition • Bronchodilators • Corticosteroids.

Rev Mal Respir 2009 ; 26 : 1127-37

p.devillier@hopital-foch.org

L'administration par voie inhalée des bronchodilatateurs et des corticoïdes est un élément incontournable de la prise en charge thérapeutique de l'asthme ou de la BPCO. De nombreux facteurs déterminent le dépôt pulmonaire de ces médicaments. Parmi ces facteurs, on peut distinguer les facteurs liés aux propriétés pharmaceutiques, notamment la taille des particules émises par le dispositif d'inhalation (*fig. 1*), les facteurs liés à la technique d'inhalation, notamment le débit inspiratoire et la pause respiratoire en fin d'inspiration, et enfin des facteurs liés aux voies aériennes, notamment la clairance mucociliaire, la taille et la morphologie des voies aériennes qui varient avec l'âge, le sexe, la nature et la sévérité de la maladie obstructive bronchique. La clairance des particules inhalées est rapide au niveau des voies aériennes proximales et peut modifier le temps de rétention pulmonaire des particules en fonction de leur distribution dans l'arbre bronchique. Des différences dans la quantité et la distribution des particules de principes actifs au niveau pulmonaire peuvent avoir des conséquences importantes sur le rapport bénéfice-risque des médicaments inhalés [1, 2].

Méthodologie de l'évaluation du dépôt pulmonaire

Évaluation de la taille des particules et de la fraction respirable *in vitro*

La taille des particules émises par un dispositif d'inhalation est évaluée selon des techniques et des critères de qualité définis par la Pharmacopée Européenne et selon les recommandations de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) [3] ou de la *Food and Drug Administration* [4]. Elle impose des méthodes basées sur le fractionnement et la collecte des particules sur des impacteurs à multi-étages permettant une modélisation approximative de l'arbre bronchique. Le principe de fonctionnement de ces impacteurs est de faire passer un flux d'air véhiculant le nuage de particules émis par le dispositif d'inhalation au travers de tamis superposés (plateaux d'impaction) représentés par des plaques percées d'orifices de diamètres décroissants à chaque étage de l'impacteur. Ces impacteurs permettent un échantillonnage sélectif selon la taille et la densité des particules aérosolisées. Les particules d'inertie élevée, notamment les particules de grosse taille, sont recueillies sur les premiers étages ; les autres resteront en suspension dans le flux d'air et seront dirigées vers les plateaux suivants. L'impacteur d'Andersen qui comporte 6 à 8 étages d'impaction est la version la plus utilisée de ce type de dispositif permettant de mesurer la distribution granulométrique d'un aérosol. Les conditions de réalisation des mesures sur les impacteurs, notamment la détermination du flux d'inhalation au travers du système et la durée du test, doivent respecter le volume d'inspiration recommandé (4 litres) et être effectuées en reproduisant le flux créé par une dépression de 4 kPa. Cette dépres-

sion de 4 kPa peut générer des flux très différents au travers des dispositifs d'inhalation en fonction de leur résistance ; ainsi, pour des inhalateurs de poudre, les flux vont de 35 à 105 l/min [5]. Ces paramètres, fixés par la Pharmacopée Européenne, permettent la comparabilité des résultats entre différents dispositifs d'inhalation. Les débits d'air dans l'impacteur doivent aussi prendre en compte la résistance imposée par le dispositif d'inhalation, notamment pour les inhalateurs de poudres sèches, afin de reproduire les conditions d'usage par les populations de malades concernées, notamment les enfants, en couvrant la gamme des débits possibles lors d'une inspiration [5, 6]. Il est important que soit vérifiée la linéarité de la fraction respirable et de la distribution des particules sur cette gamme de débits, par exemple par des mesures réalisées aux débits médian, minimal (10^e percentile) et maximal (90^e percentile). Ces débits étant constants pendant le test, ils ne reproduisent cependant pas les variations observées lors d'un cycle respiratoire.

Ces techniques d'impaction permettent de mesurer de façon standardisée la dose délivrée, la fraction respirable et le diamètre aérodynamique médian de masse (MMAD). Le MMAD est une valeur médiane qui sépare en deux parts égales la masse des particules déposées dans l'impacteur. L'étendue de la distribution des particules de l'aérosol autour de cette valeur médiane est exprimée par la déviation standard géométrique (GSD). La fraction respirable est la quantité de principe actif qui se dépose sur les étages des impacteurs correspondant à des particules inférieures à 5 µm. Les particules de tailles supérieures se déposent dans l'oropharynx par impaction. Pour les particules de 2 à 5 µm, le dépôt est essentiellement trachéobronchique par gravitation ou sédimentation, influencé par la durée de l'apnée en fin d'inspiration. Les particules de taille inférieure (1 µm et moins) peuvent se déposer dans les espaces pulmonaires distaux par sédimentation, diffusion ou être exhalées [7]. L'attraction électrostatique pour les particules chargées (interception) et le caractère hydrophile des particules, en

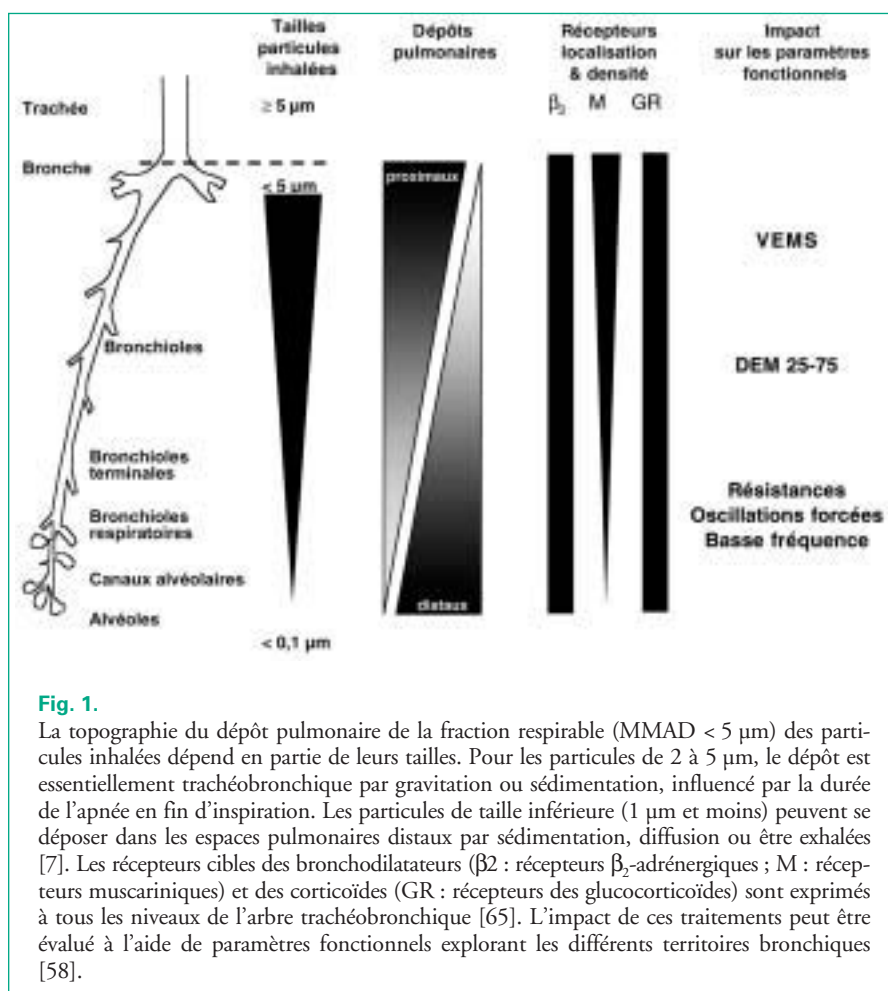


Fig. 1.

La topographie du dépôt pulmonaire de la fraction respirable (MMAD < 5 µm) des particules inhalées dépend en partie de leurs tailles. Pour les particules de 2 à 5 µm, le dépôt est essentiellement trachéobronchique par gravitation ou sédimentation, influencé par la durée de l'apnée en fin d'inspiration. Les particules de taille inférieure (1 µm et moins) peuvent se déposer dans les espaces pulmonaires distaux par sédimentation, diffusion ou être exhalées [7]. Les récepteurs cibles des bronchodilatateurs (β_2 : récepteurs β_2 -adrénergiques ; M : récepteurs muscariniques) et des corticoïdes (GR : récepteurs des glucocorticoïdes) sont exprimés à tous les niveaux de l'arbre trachéobronchique [65]. L'impact de ces traitements peut être évalué à l'aide de paramètres fonctionnels explorant les différents territoires bronchiques [58].

amplifiant l'impaction ou la sédimentation, peuvent également affecter le dépôt pulmonaire.

L'évaluation du dépôt pulmonaire sur ces impacteurs a pour objectif essentiel de répondre aux exigences réglementaires des autorités de santé mais ne représente qu'une estimation, le plus souvent une surestimation, du dépôt pulmonaire chez l'homme, notamment chez des patients obstructifs [1, 8]. Ces techniques ont pour objectif principal de comparer les caractéristiques d'un dispositif d'inhalation par rapport à un dispositif de référence déjà commercialisé. Une autre approche expérimentale consiste à mesurer la taille des particules par diffraction laser. Elle permet de déterminer un VMD (diamètre volumétrique médian) et une fraction respirable mais, comme la mesure se fait sur toutes les gouttelettes du nuage aérosolisé, elle ne permet pas de conclure formellement sur la quantité de principe actif composant précisément le nuage [6]. Plus compliqués et à visée de recherche, les modèles *in vitro* de poumon humain ventilé sont d'utilisation très restreinte [9].

- **Les impacteurs sont des dispositifs permettant une modélisation approximative de l'arbre bronchique et une mesure de la distribution granulométrique d'un aérosol.**
- **Les mesures par impacteurs, doivent respecter le volume d'inspiration recommandé (4 litres) et être effectuées en reproduisant le flux créé par une dépression de 4 kPa. Il faut également tenir compte de la résistance imposée par le dispositif d'inhalation afin de reproduire la gamme des débits possibles dans la population des malades concernés.**
- **Les mesures par impaction permettent de déterminer la dose délivrée, la fraction respirable et le diamètre aérodynamique médian de masse (MMAD). Ce dernier est une valeur médiane qui sépare en deux parts égales la masse des particules déposées dans l'impacteur.**
- **La déviation standard géométrique (GSD) définit l'étendue de la distribution des particules de l'aérosol autour de cette valeur médiane.**

Évaluation du dépôt pulmonaire chez l'homme, par scintigraphie ou par analyse pharmacocinétique

La scintigraphie pulmonaire et les pharmacocinétiques plasmatique ou urinaire permettent d'évaluer le dépôt pulmonaire des médicaments inhalés chez l'homme.

L'évaluation du dépôt pulmonaire par scintigraphie impose le marquage radioactif du principe actif qui peut induire des modifications des propriétés physicochimiques des particules et ainsi modifier le dépôt pulmonaire ; de surcroît, cette technique expose les volontaires à une irradiation souvent peu éthique, en particulier chez l'enfant. Les techniques d'imagerie en trois dimensions permettent une évaluation optimale de la topographie du dépôt du médicament dans les voies aériennes ce que n'autorisent que très imparfaitement les techniques en deux dimensions [10, 11].

L'évaluation du dépôt pulmonaire par analyse de la pharmacocinétique plasmatique, voire urinaire, a bénéficié du développement de méthodes analytiques très sensibles et spécifiques, notamment la spectrométrie de masse, indispensables aux dosages des faibles concentrations circulantes des médicaments inhalés aux posologies usuelles. Cependant, il est parfois nécessaire d'administrer des doses supérieures aux doses recommandées pour avoir un profil pharmacocinétique de qualité. Les techniques de détection par spectrométrie de masse après séparation par chromatographie liquide ou gazeuse requièrent un équipement coûteux et une mise au point souvent complexe qui en limitent l'usage aux études dédiées à la constitution du dossier d'autorisation de mise sur le marché ou à des études cliniques réalisées par des équipes de recherche fortement dotées en moyens analytiques. L'élément clé du raisonnement pharmacocinétique appliqué à l'estimation du dépôt pulmonaire est la dose résorbée qui

correspond à la fraction du médicament atteignant la circulation systémique [12, 13]. Un médicament inhalé est résorbé par le tractus respiratoire mais peut l'être aussi par le tractus digestif après déglutition de la fraction du médicament déposé au niveau du carrefour oropharyngé ou drainé à ce niveau par la clairance mucociliaire bronchique ; cette résorption est efficace et rapide pour les médicaments déposés au niveau proximal, ou encore par jetage postérieur à partir des fosses nasales (dans le cas d'une nébulisation avec masque bucconasal). En effet, les études portant sur des particules marquées par des isotopes radioactifs montrent que si la demi-vie de passage de l'oropharynx vers le tube digestif est de 10 minutes, elle est de l'ordre de 100 minutes pour le transfert des bronches à l'oropharynx, mais atteint 8 heures des bronchioles aux bronches [14]. L'importance de la clairance mucociliaire dans l'évaluation du dépôt pulmonaire d'un médicament inhalé est illustrée par les différences observées entre les résultats des études par scintigraphie pulmonaire et par analyse pharmacocinétique. En effet, le dépôt pulmonaire évalué par scintigraphie peut être supérieur (environ 20 % mais parfois beaucoup plus) à celui évalué par analyse pharmacocinétique car cette dernière ne prend en compte que la fraction résorbée du médicament alors que la scintigraphie évalue la fraction déposée après inhalation, que celle-ci soit secondairement résorbée ou subisse en partie une élimination par clairance mucociliaire [15].

Pour les médicaments qui ne sont pas absorbés par voie digestive ou qui subissent un effet de premier passage hépatique complet (par exemple, le monopropionate de fluticasone, le furoate de mométasone, le cromoglycate sodique ou les aminoglycosides), les concentrations sanguines, voire urinaires (en cas d'élimination essentiellement rénale sous forme inchangée), sont le reflet de la dose déposée au niveau des voies aériennes. Pour les médicaments inhalés qui sont absorbés par voie digestive (par exemple, le salbutamol ou le dipropionate de béclométhasone), les concentrations sanguines seront le reflet des processus d'absorption au niveau du tractus respiratoire et du tractus digestif. L'absorption intestinale du médicament peut être bloquée par une administration orale préalable de charbon activé. Dans ce cas, les concentrations plasmatiques seront directement proportionnelles à l'absorption au niveau des voies aériennes [16]. Pour certains médicaments (exemples : salbutamol, terbutaline), le passage systémique est beaucoup plus rapide par voie pulmonaire que par voie digestive. Ainsi, la mesure des concentrations plasmatiques pendant les 20 à 30 minutes qui suivent le début de l'inhalation ou celle des concentrations urinaires pendant la première demi-heure (moins reproductible mais non invasive) est directement proportionnelle au dépôt pulmonaire puisque l'absorption par voie intestinale peut être considérée comme négligeable pendant cet espace-temps [17-20].

Le passage sanguin des molécules déposées au niveau de l'espace alvéolaire dépend essentiellement de la taille des

molécules et s'opère beaucoup plus facilement qu'au niveau bronchique. Il existe, au moins chez le rat, une relation inverse entre la masse des molécules et l'absorption au niveau alvéolaire [14]. La vitesse de passage de la lumière des voies aériennes à l'espace vasculaire est conditionnée par d'autres propriétés physicochimiques. Ainsi, les médicaments lipophiles traversent facilement l'épithélium par diffusion passive alors que les molécules hydrophiles franchissent l'épithélium par transport cellulaire actif (endocytose-exocytose) ou par d'autres processus au niveau des jonctions serrées [14].

Dans tous les cas, les concentrations sanguines ou urinaires du médicament inhalé ne peuvent être le reflet de son dépôt pulmonaire que s'il ne subit pas de métabolisme pulmonaire. Le poumon est le siège d'une importante activité métabolique dont le rôle sur l'inactivation des médicaments de synthèse administrés par voie inhalée reste mineur [14]. En revanche, cette activité métabolique peut permettre l'activation de molécules d'intérêt thérapeutique, comme le dipropionate de bécloéthasone ou le ciclesonide, rapidement transformées par des estérases pulmonaires en métabolites 25 à 100 fois plus actifs (17-monopropionate de bécloéthasone (17-BMP), désisobutyryl-ciclesonide) sur lesquels repose l'activité pharmacologique du médicament inhalé. Pour ces raisons, ces médicaments sont considérés comme des prodrogues [21, 22]. Il est essentiel de connaître l'existence de tels métabolites et d'en mesurer les concentrations circulantes pour évaluer le dépôt pulmonaire du médicament dans sa forme active [23].

En conclusion, l'analyse pharmacocinétique est de réalisation moins complexe et donne une évaluation plus exacte du dépôt pulmonaire que la scintigraphie tant chez le volontaire sain que le patient obstructif mais ne permet pas d'étudier la topographie du dépôt du médicament dans les voies aériennes n'étant que le reflet de la dose totale déposée et résorbée.

- **Le dépôt pulmonaire peut être évalué chez l'homme par scintigraphie et par analyse pharmacocinétique.**
- **La scintigraphie a deux principaux inconvénients : d'une part le marquage radioactif du principe actif peut modifier les propriétés physicochimiques des particules et donc le dépôt pulmonaire, d'autre part les volontaires sont exposés à une irradiation.**
- **Les études pharmacocinétiques restent du domaine de la recherche clinique car elles nécessitent des techniques analytiques sophistiquées. Elles présentent l'avantage d'être plus facilement utilisables chez des patients obstructifs.**

Évaluation des concentrations pulmonaires des médicaments inhalés chez l'homme

Deux paramètres pharmacologiques régissent l'activité du médicament : sa concentration initiale au site d'activité et son évolution au cours du temps entre deux administrations. Pour un médicament inhalé, plusieurs approches méthodologiques sont possibles pour évaluer ces deux paramètres. La première consiste à mesurer les concentrations pulmonaires sur des déchets opératoires de lobectomie ou pneumonectomie chez des patients ayant reçu une administration du médicament par voie inhalée avant l'intervention chirurgicale. Les concentrations tissulaires, mesurées séparément sur les bronches proximales et distales, permettent logiquement d'estimer l'activité pharmacologique des médicaments dans différentes zones pulmonaires en fonction des données d'affinité pour leurs cibles (récepteur, enzyme...) ou d'activité dans des modèles cellulaires ou tissulaires. Des études de ce type ont été conduites avec des corticoïdes (dipropionate de bécloéthasone, monopropionate de fluticasone, budésonide) administrés par aérosol-doseur mais pas par nébulisation [24-26]. Les concentrations pulmonaires, toujours supérieures dans les bronches proximales que dans les territoires distaux, diminuaient progressivement après l'intervention, plus rapidement pour le 17-BMP que pour la fluticasone ou le budésonide, mais restaient le plus souvent compatibles avec une activité anti-inflammatoire locale [24-26]. D'autres approches de ces paramètres ont été effectuées par la mesure des concentrations de médicaments nébulisés dans le liquide de lavage, les cellules du lavage alvéolaire, les aspirations bronchiques, l'expectoration induite ou même sur les biopsies bronchiques. Ces dosages ont surtout été effectués pour des anti-infectieux. Néanmoins, les concentrations mesurées dans l'expectoration induite et les aspirations bronchiques ne sont le reflet que des concentrations dans les voies aériennes proximales et pourraient avoir une valeur prédictive limitée de l'efficacité clinique [27].

- **Les concentrations pulmonaires sont toujours supérieures dans les bronches proximales que dans les territoires distaux mais sont le plus souvent compatibles avec une activité thérapeutique.**

Taille des particules, dépôt pulmonaire et réponse clinique

Retentissement de l'obstruction bronchique sur le dépôt pulmonaire des médicaments inhalés

Les pathologies pulmonaires obstructives peuvent altérer la quantité et la topographie du dépôt pulmonaire des médicaments inhalés.

De nombreuses études, notamment scintigraphiques, ont montré clairement une diminution du dépôt pulmonaire dans les pathologies obstructives bronchiques et dans la mucoviscidose, avec une localisation d'autant plus limitée aux bronches proximales que l'obstruction était sévère [14, 27-33]. L'administration d'un bronchodilatateur améliore le dépôt pulmonaire dans ces situations cliniques [14, 27, 30]. De plus, ces pathologies sont associées à une augmentation de la variabilité interindividuelle du dépôt pulmonaire appréciée par des techniques pharmacocinétiques ou scintigraphiques [20, 32]. La localisation proximale du dépôt pulmonaire dans les pathologies obstructives explique, au moins en partie, que la fraction éliminée du poumon par clairance mucociliaire soit plus importante, puisqu'inversement corrélée au VEMS [31], et que la fraction résorbée puisse diminuer en proportion, notamment pour les molécules lipophiles dont la dissolution est lente dans le mucus bronchique. Le tabagisme augmente la vitesse et la fraction du médicament absorbé au niveau pulmonaire, au moins pour l'insuline et la terbutaline [34, 35]. Enfin, le dépôt pulmonaire des médicaments nébulisés chez les patients ventilés notamment les enfants est particulièrement faible [36].

Dépôt pulmonaire et réponse clinique aux bronchodilatateurs inhalés

Après inhalation de particules de technétium 99 sous forme de trois nébulisats de MMAD de 1,8 μm (80 % de particules inférieures à 5 μm), de 4,6 μm (50 % de particules supérieures à 5 μm) ou de 10,3 μm (80 % de particules inférieures à 5 μm), les dépôts pulmonaires évalués par scintigraphie sont respectivement de 79 %, 59 % et 44 % chez des asthmatiques peu obstructifs [37]. Une étude clinique réalisée par la même équipe chez des asthmatiques avec le même niveau d'obstruction, montre que la réponse à des aérosols de 2,5 mg de terbutaline de granulométrie similaire n'est meilleure avec l'aérosol de MMAD 1,8 μm que sur les valeurs des débits expiratoires maximaux à 50 % et 25 % de la CVF [38].

La nébulisation de deux aérosols de salbutamol très différents par leur MMAD (1,4 et 5,5 μm) et leur distribution granulométrique (GSD 1,4 et 2,3), conduisant à des fractions respirables elles-mêmes très différentes (94 et 54 %), induit une bronchodilatation similaire pour des doses de 25 μg à 250 μg administrées de façon cumulative chez des patients asthmatiques ayant des niveaux d'obstruction bronchique très différents (VEMS de 23 à 83 %) [39]. Dans une étude plus récente, la préparation de trois poudres de salbutamol différentes par le degré de micronisation et administrées par le même dispositif d'inhalation, a permis d'obtenir des fractions respirables et des distributions granulométriques différentes vérifiées sur quatre types d'impacteurs. Entre les trois préparations de salbutamol, le facteur de variation de la fraction respirable était de 2,5 mais la bronchodilatation

mesurée chez des asthmatiques peu obstructifs (VEMS : 89 \pm 12 %) était identique pour des doses administrées de 50 μg à 400 μg de chacune des trois préparations. Ainsi, des différences importantes de fraction respirable de salbutamol peuvent ne pas avoir de traduction fonctionnelle chez des asthmatiques légers à sévères pour des fractions respirables supérieures à la dose de 10 μg [39, 40]. La même équipe a étudié les effets indésirables (augmentation de la fréquence cardiaque, baisse de la kaliémie) associés à l'administration des trois préparations précédentes de salbutamol chez des volontaires sains [41]. Les trois préparations ont induit une baisse de la kaliémie en fonction de la dose administrée qui était plus importante avec la préparation ayant le plus petit MMAD (1,7 μm) et la plus grande fraction respirable, montrant qu'une augmentation de la fraction respirable se traduit par une augmentation du risque d'effet indésirable sans amélioration de l'efficacité clinique ; résultat logiquement attendu lorsque les doses testées sont au plateau d'efficacité maximale bronchodilatatrice [40, 41]. Le coefficient de corrélation entre fraction respirable et baisse de la kaliémie était de 0,78 [41].

Dans toutes ces études, la dispersion des particules est un élément essentiel au raisonnement bien au-delà de la seule valeur du MMAD. En effet, il est difficile de savoir si le dépôt pulmonaire et la réponse bronchodilatatrice sont la traduction des différences de MMAD et/ou de fraction respirable. Ces résultats soulignent l'intérêt de disposer d'aérosols monodispersés (GSD < 1,2) permettant d'évaluer plus précisément l'impact sur la réponse fonctionnelle des variations du MMAD en utilisant des doses administrées de principe actif suboptimales.

L'administration d'aérosols monodispersés de salbutamol avec des MMAD de 1,5 μm , 3 μm et 6 μm dans des conditions d'inhalation parfaitement contrôlées (volume inhalé : 1 litre, débit inspiratoire entre 30 et 60 l/min, pause respiratoire de 10 secondes) montre que la bronchodilatation, mesurée pour des doses délivrées comprises entre 10 μg et 60 μg chez des asthmatiques modérément obstructifs (VEMS : 74 \pm 14 %), augmente en fonction du MMAD avec une plus grande efficacité des aérosols de MMAD 3 et 6 μm [42]. Ce résultat peut sembler surprenant compte tenu du plus grand dépôt pulmonaire mesuré avec l'aérosol de MMAD 1,5 μm mais ce dépôt concerne à la fois les voies aériennes proximales et distales alors que le dépôt pulmonaire des aérosols de MMAD 3 μm et 6 μm concerne préférentiellement les voies aériennes proximales qui sont principalement impliquées dans l'amélioration du VEMS et du DEM_{25-75} [43]. Ainsi, en l'absence de paramètre explorant les petites voies aériennes, seul le dépôt proximal intervient dans l'évaluation de la réponse fonctionnelle et on ne peut établir de relation entre fraction respirable, dépôt pulmonaire total et efficacité bronchodilatatrice. Cependant, il est important de noter qu'une administration de ces aérosols avec un débit inspiratoire de 67 \pm 16 l/min au lieu de 31

± 5 l/min induit une nette diminution du dépôt pulmonaire, associée à une augmentation de l'impaction oropharyngée des aérosols de MMAD 3 μm et 6 μm , qui se traduit par une réduction de la réponse bronchodilatatrice alors que ces deux paramètres ne sont pas altérés avec l'aérosol de MMAD 1,5 μm [43]. Ce dernier point illustre l'intérêt d'un aérosol de petites particules en termes de reproductibilité du dépôt pulmonaire, notamment proximal, en fonction des débits inspiratoires.

L'autre élément à prendre en compte est la sévérité de l'obstruction bronchique dans l'évaluation de la réponse clinique à des aérosols de MMAD différents. Cependant, chez des asthmatiques légers à sévères, la meilleure bronchodilatation, en réponse à des doses de 20 μg de salbutamol ou de 8 μg d'ipratropium, est observée avec un aérosol monodispersé de MMAD 2,8 μm comparativement à des aérosols monodispersés de MMAD 1,5 μm et 6 μm , inhalés à des débits inspiratoires entre 40 et 60 l/min avec une pause respiratoire de 10 secondes [43-46]. La bronchodilatation en réponse à ces faibles doses de salbutamol ou d'ipratropium était du même ordre que celle mesurée en réponse à une inhalation de 200 μg de salbutamol avec un aérosol-doseur pressurisé du commerce. Ainsi, les aérosols monodispersés de particules de petites tailles n'induisent pas forcément la meilleure bronchodilatation chez les patients les plus obstructifs.

Dépôt pulmonaire et réponse clinique aux corticoïdes inhalés

Pour ce qui concerne les corticoïdes inhalés, l'analyse de la pharmacocinétique plasmatique du 17-BMP après absorption de charbon activé et inhalation d'aérosols monodispersés de 100 μg de dipropionate de béclométazone (BDP) chez dix patients asthmatiques peu obstructifs (VEMS : 83 ± 16 %) montre que le dépôt pulmonaire avec un aérosol de MMAD 1,5 μm est deux à trois fois inférieur à celui estimé après inhalation d'aérosols de MMAD 2,5 μm ou de 4,5 μm [47]. Ce résultat obtenu avec des aérosols monodispersés semble contredire les évaluations comparatives des dépôts pulmonaires effectuées par scintigraphie ou pharmacocinétique, avec des aérosols « extrafins » de BDP (Qvar[®], MMAD env. 1 μm , GSD env. 1,8). À la différence des aérosols utilisés dans l'étude précédente [43], le Qvar[®] ne génère pas un aérosol monodispersé de BDP puisque le GSD est supérieur à 1,2. Les études scintigraphiques chez des volontaires sains montrent une augmentation du dépôt pulmonaire (53 %) par rapport aux dépôts pulmonaires mesurés après inhalation de BDP (4 %) ou de fluticasone (13 %) avec des aérosol-doseurs de MMAD 2,0 μm et 3,5 μm , respectivement [48]. De plus, la topographie du dépôt pulmonaire est différente avec un dépôt à la fois proximal et périphérique pour le Qvar[®] et un dépôt essentiellement proximal avec les aérosols de BDP et de fluticasone de MMAD plus élevés [48]. Cette

différence de topographie du dépôt pulmonaire a été confirmée sur des pièces de résection pulmonaire ; en effet, les concentrations pulmonaires périphériques de 17-BMP étaient supérieures après inhalation de BDP sous forme de Qvar[®] par rapport à une inhalation avec un aérosol-doseur classique alors que les concentrations tissulaires bronchiques proximales étaient du même ordre avec les deux types d'aérosols [24]. L'analyse des données de pharmacocinétique plasmatique du 17-BMP suggère que le dépôt pulmonaire total du BDP est deux à trois fois supérieur avec le Qvar[®] versus un aérosol-doseur classique (gaz propulseur chlorofluorocarboné) aussi bien chez des adultes que chez des enfants asthmatiques [49, 50]. L'augmentation du dépôt pulmonaire de BDP avec le Qvar[®] se traduit cliniquement par une amélioration équivalente du VEMS et du DEMM₂₅₋₇₅ pour une dose, respectivement 2,6 fois et 3,2 fois, inférieure à la dose de BDP délivrée avec l'aérosol-doseur classique (gaz propulseur chlorofluorocarboné) [51].

Une association fixe de BDP et de formotérol (Innovair[®]) sous forme d'un aérosol-doseur pressurisé délivre un aérosol de particules dont le MMAD est plus élevé (env. 1,5 μm) et la dispersion plus large (GSD env. 2,0) que les particules de BDP générées par le Qvar[®]. Cependant, les caractéristiques granulométriques de l'Innovair[®] le situent dans le groupe des aérosols de particules ultrafines. La fraction respirable est d'environ 50 % pour les deux principes actifs. L'équivalence posologique pour ce qui concerne le BDP est de 100 μg dans la préparation Innovair[®] versus 250 μg de BDP sous forme d'aérosol-doseur classique, donc un ratio similaire à celui du Qvar[®].

Il est intéressant de noter que le passage systémique, donc le dépôt pulmonaire, du propionate de fluticasone est diminué chez les patients souffrant d'asthme ou de BPCO alors que cette diminution n'est pas ou moins observée avec le budésonide [52-56]. Ce résultat souligne les limites de l'extrapolation du volontaire sain au patient obstructif des données pharmacocinétiques d'évaluation du dépôt pulmonaire. Une étude récente montre ainsi que chez 20 asthmatiques sans obstruction bronchique (VEMS moyen à 91 %), une bronchoconstriction induite par la métacholine (diminution du VEMS de 25 à 47 %) est associée à une réduction du dépôt pulmonaire, évalué sur la pharmacocinétique plasmatique, de 60 % pour la fluticasone administrée avec l'inhalateur de poudre Diskus[®] et de 29 % pour le budésonide administré avec le Turbuhaler[®] [55]. Cependant, la fraction respirable délivrée par le système Turbuhaler[®] *in vitro* est plus tributaire des débits inspiratoires que le système Diskus[®] [6, 57] alors qu'à l'inverse, le dépôt pulmonaire semble moins altéré par la sévérité de l'obstruction bronchique avec le Turbuhaler[®] [56]. Comme pour les bronchodilatateurs (chapitre précédent), une altération du dépôt pulmonaire n'aura de traduction clinique que si la quantité de produit déposée devient inférieure à la concentration nécessaire pour une efficacité optimale en regard des paramètres

cliniques d'évaluation. Même si l'inflammation concerne l'ensemble des voies aériennes dans l'asthme, une diminution du dépôt pulmonaire périphérique d'un corticoïde inhalé qui conduirait à des concentrations locales inférieures aux concentrations nécessaires à une activité anti-inflammatoire optimale n'aura cependant aucune traduction clinique sur le VEMS, ce paramètre fonctionnel n'explorant pas les petites voies aériennes. Dans une étude très récente, la mesure des résistances bronchiques distales par oscillations forcées [58] montre, après 12 semaines de traitement, une amélioration significative des résistances périphériques avec un aérosol « extrafin » de BDP par rapport aux résultats obtenus après administration d'un aérosol classique de BDP [59]. Les critères cliniques permettant d'évaluer l'efficacité anti-inflammatoire sur les petites voies aériennes restent à déterminer [60] mais pourraient comporter la gêne à l'effort, voire la fréquence des exacerbations d'asthme, ou globalement le niveau de contrôle de l'asthme [61].

- **Le dépôt pulmonaire diminue dans les pathologies obstructives bronchiques et dans la mucoviscidose.**
- **Pour certains médicaments, le tabagisme augmente la vitesse et la fraction du médicament absorbé au niveau pulmonaire.**
- **Le dépôt pulmonaire est très faible chez le patient ventilé. Le dépôt pulmonaire varie avec l'inhalateur utilisé et selon les débits inspiratoires.**
- **Les variations de débits inspiratoires ont peu d'impact sur le dépôt pulmonaire, notamment proximal, d'un aérosol de petites particules.**
- **Le Qvar ou l'Innovair, deux aérosols de particules ultrafines, permettent d'améliorer le dépôt pulmonaire et de diminuer les doses administrées par rapport à un aérosol-doseur classique, pour une efficacité équivalente.**
- **Pour les bronchodilatateurs comme pour les corticoïdes inhalés, une altération du dépôt pulmonaire n'aura de traduction clinique que si la quantité de produit déposée devient inférieure à la concentration nécessaire pour une efficacité optimale en regard des paramètres cliniques d'évaluation.**

Bon usage des dispositifs d'inhalation

Le bon usage des dispositifs d'inhalation est un élément essentiel pour assurer le meilleur dépôt pulmonaire et donc une efficacité thérapeutique optimale. L'absence d'information autre que celle fournie par la notice d'utilisation est associée à une utilisation incorrecte des dispositifs d'inhalation chez plus de la moitié des patients [62]. Pour les aérosol-doseurs, la principale difficulté d'utilisation reste la coordina-

tion main-poumon. L'adjonction d'une chambre d'inhalation à un aérosol-doseur pressurisé permet de pallier cette difficulté de coordination et permet dans certains cas d'améliorer le dépôt pulmonaire comparativement à l'aérosol-doseur utilisé seul dans des conditions techniques optimales aussi bien chez les sujets sains que les patients obstructifs [1, 28]. C'est le dispositif de choix chez le jeune enfant. Pour les inhalateurs de poudre, les erreurs dans la technique d'inhalation sont moins fréquentes qu'avec les aérosol-doseurs [63], mais la résistance à l'inspiration peut conduire à des débits inspiratoires inférieurs à ceux nécessaires à un dépôt pulmonaire optimal notamment chez les enfants et les patients âgés de plus de soixante ans [63]. Enfin, quel que soit le dispositif d'inhalation, les variations inter- et intra-individuelles de dépôt pulmonaire sont très importantes car très dépendantes de la nature même de l'inhalation [7] ; un patient qui a réussi à acquérir une bonne technique d'inhalation peut ne pas conserver ce niveau de technicité à la consultation suivante, soulignant l'importance de vérifier lors de chaque consultation le bon usage du ou des dispositifs d'inhalation [9, 62, 63].

Évolution de la nébulisation

Les objectifs actuels sont d'améliorer l'observance en réduisant le temps de nébulisation, le bruit et l'encombrement des appareils et d'optimiser le traitement en contrôlant le lieu de dépôt du médicament et la dose délivrée. La prescription d'une association « compresseur – nébuliseur – médicament » est pour cela fondamentale. Les appareils ultrasoniques ne sont quasiment plus utilisés car ils ne permettent pas la nébulisation de produits en suspension, de médicaments visqueux ou huileux et de médicaments instables. Les appareils pneumatiques, beaucoup plus utilisés, ont pour principe de fonctionnement de générer un flux d'air à grande vitesse qui entraîne un effet Venturi et une « atomisation » de la solution à nébuliser. Des améliorations récentes ont permis de réduire les principaux inconvénients de ces appareils en diminuant le volume résiduel de médicament en fin de nébulisation et la perte de médicament à l'expiration. L'apparition de nébuliseurs qui délivrent l'aérosol uniquement pendant la moitié de la phase inspiratoire a permis de pallier ce dernier inconvénient. Une nouvelle génération d'appareils est représentée par les nébuliseurs à tamis, statique ou vibrant. Dans ce dernier cas, la solution passe à travers un tamis animé de mouvements vibratoires. La taille des particules émises dépend de la taille des trous du tamis, de la fréquence des vibrations et des propriétés physicochimiques du médicament. Ces appareils assurent non seulement une nébulisation rapide tout en étant peu encombrants (ils tiennent dans la main), silencieux et sans aucun volume résiduel. Leurs principaux inconvénients sont liés aux contraintes de réalisation de la nébulisation qui nécessite une participation

active du patient (respiration lente, régulière et profonde) et aux procédés de désinfection de la membrane qui ne peuvent se faire à froid [64]. D'autre part, les paramètres respiratoires du patient peuvent limiter le dépôt bronchique des particules inhalées, par exemple lorsque le patient ventile à fréquence respiratoire élevée et à faible volume courant.

- **Les nébuliseurs ultrasoniques sont pratiquement abandonnés, remplacés par des nébuliseurs pneumatiques.**
- **Les nébuliseurs pneumatiques qui ne délivrent l'aérosol que pendant la moitié de la phase inspiratoire minimisent la perte de médicament à l'expiration.**
- **Les nébuliseurs à tamis assurent une nébulisation rapide et sont peu encombrants, silencieux et sans aucun volume résiduel. Leurs principaux inconvénients sont le besoin d'une participation active du patient (respiration lente, régulière et profonde), les difficultés de désinfection de la membrane et une baisse du dépôt bronchique au cours de certains modes ventilatoires, comme une ventilation à fréquence rapide et à faible volume courant.**

Conclusion

L'ensemble des voies aériennes est impliqué dans la physiopathologie des maladies obstructives bronchiques, suggérant l'intérêt d'un dépôt des principes actifs bronchodilatateurs et anti-inflammatoires sur l'ensemble de l'arbre bronchique. Les récepteurs impliqués dans les effets bronchodilatateurs des agonistes β_2 -adrénergiques et des anticholinergiques et dans les effets anti-inflammatoires des corticoïdes sont exprimés sur l'ensemble des voies aériennes [65]. Un système d'inhalation de manipulation aisée générant un aérosol dont la distribution de la taille des particules permettrait un dépôt des principes actifs réparti sur l'ensemble des voies aériennes, quels que soient le débit inspiratoire et le niveau de l'obstruction bronchique, serait théoriquement idéal pour optimiser le traitement de l'asthme et de la BPCO. Cependant, l'activation des récepteurs ciblés par ces principes actifs aérosolisés peut ne pas avoir le même impact sur la bronchoconstriction et l'inflammation aux différents étages de l'arbre bronchique. Cette notion est essentielle pour préciser l'intérêt de rechercher un dépôt étendu à l'ensemble des voies aériennes. Enfin, la traduction clinique d'une optimisation du dépôt pulmonaire ne pourra être appréciée que si les paramètres fonctionnels et les critères d'efficacité permettent de refléter l'impact des médicaments sur l'ensemble des voies aériennes et traduisent un réel bénéfice pour les patients.

À RETENIR

- La taille des particules émises par le dispositif d'inhalation, le débit inspiratoire et la pause respiratoire en fin d'inspiration, ainsi que la clairance mucociliaire, la taille et la morphologie des voies aériennes interviennent sur le dépôt pulmonaire des médicaments.
- Les particules de plus de 5 μm se déposent dans l'oropharynx par impaction, celles de 2 à 5 μm , essentiellement dans la trachée et les bronches par gravitation ou sédimentation, et celles de taille inférieure (1 μm et moins) dans les espaces pulmonaires distaux par sédimentation, diffusion (elles peuvent aussi être exhalées).
- La fraction respirable est la quantité de principe actif qui se dépose sur les étages des impacteurs correspondant à des particules inférieures à 5 μm .
- Les médicaments non absorbés par voie digestive ou qui subissent un effet de premier passage, ont des concentrations sanguines qui reflètent la dose déposée dans les voies aériennes.
- Pour les médicaments inhalés absorbés par voie digestive, les concentrations sanguines reflètent les processus d'absorption respiratoire et digestive. L'absorption digestive peut être bloquée par l'administration préalable de charbon activé.
- Pour certains médicaments, le passage systémique est plus rapide par voie pulmonaire que par voie digestive, et la mesure des concentrations plasmatiques pendant les 20 à 30 minutes ou celle des concentrations urinaires pendant la première demi-heure est directement proportionnelle au dépôt pulmonaire.
- Le passage sanguin des molécules déposées dans l'espace alvéolaire est beaucoup plus efficace qu'au niveau bronchique, et dépend essentiellement de la taille des molécules.

Références

- 1 Newman SP : Can lung deposition data act as a surrogate for the clinical response to inhaled asthma drugs ? *Br J Clin Pharmacol* 2000 ; 49 : 529-37.
- 2 Weda M, Zanen P, de Boer AH, Barends DM, Frijlink HW : The therapeutic index of locally acting drugs as a function of their fine particle mass and particle size distribution – a literature review. *Curr Drug Deliv* 2008 ; 5 : 142-7.
- 3 Guidance for industry – Nasal Spray and inhalation solution, suspension and spray drug products – chemistry, manufacturing, and controls

- documentation. CDER, US department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2002.
- 4 Guidelines 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. CPMP/EWP/4151/00. October 2007.
 - 5 De boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P, Frijlink HW : Characterization of inhalation aerosols: a critical evaluation of cascade impactor analysis and laser diffraction technique. *Int J Pharmaceutics* 2002 ; 49 : 219-31.
 - 6 Bisgaard H, Klug B, Sumbly BS, Burnell PKP : Fine particles mass from the Diskus inhaler and Turbuhaler inhaler in children with asthma. *Eur Resp J* 1998 ; 11 : 1111-5.
 - 7 Heyder J : Deposition of inhaled particles in the human respiratory tract and consequences for regional targeting in respiratory drug delivery. *Proc Am Thorac Soc* 2004 ; 1 : 315-20.
 - 8 Borgström I : In vitro, ex vivo, in vivo veritas. *Allergy* 1999 ; 54 : 88-92
 - 9 Thompson PJ : Drug delivery to the small airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : S199-S202.
 - 10 Eberl S, Chan HK, Daviskas E : SPECT imaging for radioaerosol deposition and clearance studies. *J Aerosol Med* 2006 ; 19 : 8-20.
 - 11 Newman SP, Pitcairn GR, Hirst PH, Rankin L : Radionuclide imaging technologies and their use in evaluating asthma drug deposition in the lungs. *Adv Drug Deliv Rev* 2003 ; 55 : 851-7.
 - 12 Devillier P : Pharmacocinétique des médicaments nébulisés. In : Dautzenberg B., Diot P. *L'Aérosolthérapie par nébulisation*. Editions Margaux Orange, Paris. 2006 ; 4 : 33-42.
 - 13 Girodet PO, Molimard M : Pharmacological approach to evaluate aerosol pulmonary deposition. *J Aerosol Med* 2005 ; 18 : 183-92.
 - 14 Labiris NR, Dolovich MB : Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2003 ; 56 : 588-99.
 - 15 Borgström L, Newman S, Weisz A, Moren F : Pulmonary deposition of inhaled terbutaline : comparison of scanning gamma camera and urinary excretion methods. *J Pharm Sci* 1992 ; 81 : 753-5.
 - 16 Srichana T, Suedee R, Muantpanarai D, Tanmanee N : The study of in vitro-in vivo correlation : pharmacokinetics and pharmacodynamics of albuterol dry powder inhalers. *J Pharm Sci* 2005 ; 94 : 220-30.
 - 17 Hindle M, Chrystyn H : Determination of the relative bioavailability of salbutamol to the lung following inhalation. *Br J Clin Pharmacol* 1992 ; 34 : 311-5.
 - 18 Silkstone VL, Corlett SA, Chrystyn H : Relative bioavailability of salbutamol to the lung when administration is prolonged. *Br J Clin Pharmacol* 2000 ; 50 : 281-4.
 - 19 Silkstone VL, Corlett SA, Chrystyn H : Determination of the relative bioavailability of salbutamol to the lungs and systemic circulation following nebulization. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ; 54 : 115-9.
 - 20 Lipworth BJ, Clark BJ : Effects of airway calibre on lung delivery of nebulised salbutamol. *Thorax* 1997 ; 52 : 1036-9.
 - 21 Foe K, Brown KF, Seale JP : Comparative kinetics of metabolism of beclometasone propionate esters in human lung homogenates and plasma. *J Pharm Sci* 2000 ; 89 : 1143-50.
 - 22 Stoeck M, Riedel R, Hochhaus G, Häfner D, Masso JM, Schmidt B, Hatzelmann A, Marx D, Bundschuh DS : In vitro and in vivo anti-inflammatory activity of the new glucocorticoid, ciclesonide. *J Pharmacol Exp Ther* 2004 ; 309 : 249-58.
 - 23 Poli G, Acerbi D : Comparison of the bioavailability and systemic effects of beclometasone dipropionate suspension for nebulization and beclometasone dipropionate via a metered-dose inhaler after single-dose administration in healthy male volunteers. *Resp Med* 2003 ; 97 : S5-9 (Suppl B).
 - 24 Holz O, Zühlke I, Einhaus M, Welker L, Kannies F, Branscheid D, Nakashima M, Harrison LI, Jörres RA, Richter K, Magnussen H : Direct measurement of BDP and 17-BMP in bronchial and peripheral lung tissue after inhalation of HFA- vs CFC-driven aerosols. *Pulm Pharmacol Ther* 2004 ; 17 : 233-8.
 - 25 Esmailpour N, Hogger P, Rabe KF, Heitmann U, Nakashima M, Rohdewald P : Distribution of inhaled fluticasone propionate between human lung tissue and serum in vivo. *Eur Resp J* 1997 ; 10 : 1496-9.
 - 26 Van den Bosch JMM, Westermann CJJ, Aumann J, Edsbäcker S, Tönnesson M, Selroos O : Relationship between lung tissue and blood plasma concentrations of inhaled budesonide. *Biopharm Drug Dispos* 1993 ; 14 : 455-9.
 - 27 Touw DJ, Brimicombe RW, Hodson ME, Heijerman HG, Bakker W : Inhalation of antibiotics in cystic fibrosis. *Eur Resp J* 1995 ; 8 : 1594-1604.
 - 28 Melchor R, Biddiscombe MF, Mak VHF, Short MD, Spiro SG : Lung deposition patterns of directly labelled salbutamol in normal subjects and in patients with reversible airflow obstruction. *Thorax* 1993 ; 48 : 506-11.
 - 29 Mortimer KJ, Tattersfield AE, Tang Y, Wu K, Lewis S, Hochhaus G, Harrison TW : Plasma concentrations of fluticasone propionate and budesonide following inhalation: effect of induced bronchoconstriction. *Br J Clin Pharmacol* 2007 ; 64 : 439-44.
 - 30 Dolovich M : Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway calibre on aerosolised drug delivery to the lung. *Respir Care* 2000 ; 45 : 597-608.
 - 31 Laube BL, Swift DL, Wagner HN, Norman PS, Adams GK : The effect of bronchial obstruction on central airway deposition of a saline aerosol in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1986 ; 133 : 740-3.
 - 32 Dequin PF, Faurisson F, Lemarié E, Delatour F, Marchand S, Valat C, Boissinet E, de Gialluly C, Diot P : Urinary excretion reflects lung deposition of aminoglycoside aerosols in cystic fibrosis. *Eur Resp J* 2001 ; 18 : 316-22.
 - 33 Yanai M, Hatazawa J, Ojima F, Sasaki H, Itoh M, Ido T : Deposition and clearance of inhaled 18FDG powder in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J* 1998 ; 11 : 1342-8.
 - 34 Himmelmann A, Jendle J, Mellén A, Petersen AH, Dahl UL, Wollmer P : The impact of smoking on inhaled insulin. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 677-82.
 - 35 Schmekel B, Borgstrom L, Wollmer P : Difference in pulmonary absorption of inhaled terbutaline in healthy smokers and non smokers. *Thorax* 1991 ; 46 : 225-8.
 - 36 Fink JB : Aerosol delivery to ventilated infant and pediatric patients. *Respir Care* 2004 ; 49 : 653-65.
 - 37 Clay MM, Clarke SW : Effect of nebulised aerosol size on lung deposition in patients with mild asthma. *Thorax* 1987 ; 42 : 190-4.
 - 38 Clay MM, Pavia D, Clarke SW : Effect of aerosol particle size on bronchodilatation with nebulised terbutaline in asthmatic subjects. *Thorax* 1986 ; 41 : 364-8.
 - 39 Mitchell DM, Solomon MA, Tolfree SEJ, Short M, Spiro SG : Effect of particle size of bronchodilator aerosols on lung distribution and pulmonary function in patients with chronic asthma. *Thorax* 1987 ; 42 : 457-61.
 - 40 Weda M, Zanen P, de Boer AH, Gjaltema D, Ajaoud A, Barends DM, Frijlink HW : Equivalence testing of salbutamol dry powder inhalers: in vitro impaction results versus in vivo efficacy. *Int J Pharm* 2002 ; 249, 247-55.
 - 41 Weda M, Zanen P, de Boer AH, Barends DM, Frijlink HW : An investigation into the predictive value of cascade impactor results for side effects of inhaled salbutamol. *Int J Pharmaceutics* 2004 ; 287 : 79-87.

- 42 Usmani OS, Biddiscombe MF, Nightingale JA, Underwood SR, Barnes PJ : Effects of bronchodilator particle size in asthmatic patients using monodisperse aerosols. *J Appl Physiol* 2003 ; 95 : 2106-12.
- 43 Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ : Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of β_2 -agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 : 1497-504.
- 44 Zanen P, Go LT, Lammers JW : Optimal particle size for beta 2 agonist and anticholinergic aerosols in patients with severe airflow obstruction. *Thorax* 1996 ; 51 : 977-80.
- 45 Zanen P, Go LT, Lammers JW : Optimal particle size for β -adrenergic aerosols in mild asthmatics. *Int J Pharm* 1994 ; 107 : 211-7.
- 46 Zanen P, Go LT, Lammers JW : Optimal particle size for beta parasympatholytic aerosols in mild asthmatics. *Int J Pharm* 1995 ; 114 : 111-5.
- 47 Esposito-Festen JE, Zanen P, Tiddens HA, Lammers JW : Pharmacokinetics of inhaled monodisperse beclomethasone as a function of particle size. *Br J Clin Pharmacol* 2007 ; 64 : 328-34.
- 48 Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ : Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone. A cross-over study in healthy volunteers. *Chest* 2002 ; 122 : 510-6.
- 49 Harrison LI, Soria I, Cline AC, Ekholm BP : Pharmacokinetic differences between chlorofluorocarbon and chlorofluorocarbon-free metered dose inhalers of beclomethasone dipropionate in adult asthmatics. *J Pharm Pharmacol* 1999 ; 51 : 1235-40.
- 50 Agertoft L, Laulund LW, Harrison LI, Pedersen S : Influence of particle size on lung deposition and pharmacokinetics of beclomethasone dipropionate in children. *Pediatr Pulmonol* 2003 ; 35 : 192-9.
- 51 Burgt JAV, Busse WW, Martin RJ, Szeffler SJ, Donnell DD : Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol) in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 106 : 1209-26.
- 52 Brutsche MH, Brutsche IC, Munavvar M, Langley SJ, Masterson CM, Daley-Yates PT, Brown R, Custovic A, Woodcock A : Comparison of pharmacokinetics and systemic effect of inhaled fluticasone propionate in patients with asthma and healthy volunteers: a randomized crossover study. *Lancet* 2000 ; 356 : 556-61.
- 53 Harrison TW, Tattersfield AE : Plasma concentrations of fluticasone propionate and budesonide following inhalation from dry powder inhalers by healthy and asthmatic subjects. *Thorax* 2003 ; 58 : 258-60.
- 54 Singh S, Whale C, Houghton N, Daley-Yates P, Kirby SM, Woodcock AA : Pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Clin Pharmacol* 2003 ; 55 : 375-81.
- 55 Mortimer KJ, Harrison TW, Tang Y, Wu K, Lewis S, Sahasranaman S, Hochhaus G, Tattersfield AE : Plasma concentrations of inhaled corticosteroids in relation to airflow obstruction in asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2006 ; 62 : 412-9.
- 56 Mortimer KJ, Tattersfield AE, Tang Y, Wu K, Lewis S, Sahasranaman S, Hochhaus G, Harrison TW : Plasma concentrations of fluticasone propionate and budesonide following inhalation: effect of induced bronchoconstriction. *Br J Clin Pharmacol* 2007 ; 64 : 439-44.
- 57 Chrystyn H : The Diskus: a review of its position among dry powder inhaler devices. *Int J Clin Pract* 2007 ; 61 : 1022-36.
- 58 Garcia G, Perez T, Mahut B : Lung function testing and assessment of distal airways in asthma. *Rev Mal Respir* 2009 ; 26 : 395-406.
- 59 Yamaguchi M, Niimi A, Ueda T, Takemura M, Matsuoka H, Jinai M, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Ito I, Matsumoto H, Hirai T, Chin K, Mishima M : Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry. *Pulm Pharmacol Ther* 2009 ; 22 : 326-32.
- 60 Boulet LP : Comparative improvement of asthma symptoms and expiratory flows after corticosteroid treatment: a method to assess the effect of corticosteroids on large vs. small airways? *Resp Med* 2006 ; 100 : 496-502.
- 61 Molimard M, Martinat Y, Rogeaux Y, Moyses D, Pello JY, Giraud V : Improvement of asthma control with beclomethasone extrafine aerosol compared to fluticasone and budesonide. *Respir Med* 2005 ; 99 : 770-8.
- 62 Virchow JC, Crompton GK, Dal Negro R, Pedersen S, Magnan A, Seidenberg J, Barnes PJ : Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Resp Med* 2008 ; 102 : 10-9.
- 63 Molimard M, Raheison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N : Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3 811 patients in primary care. *J Aerosol Med* 2003 ; 16 : 249-54.
- 64 Juchet A, Dubus JC, Dutau G : La nébulisation en pratique chez l'enfant. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007 ; 47 : 504-7.
- 65 Barnes PJ : Distribution of receptor targets in the lung. *Proc Am Thorac Soc* 2004 ; 1 : 345-51.