



HAL
open science

Etude de la dynamique d'aérosols dans les dispositifs d'inhalation. développement de capteurs et vélocimétrie.

Brenda Hervieu

► To cite this version:

Brenda Hervieu. Etude de la dynamique d'aérosols dans les dispositifs d'inhalation. développement de capteurs et vélocimétrie.. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2023. Français. NNT : 2023NORMC275 . tel-04506902

HAL Id: tel-04506902

<https://theses.hal.science/tel-04506902>

Submitted on 15 Mar 2024

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

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

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité **SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE**

Préparée au sein de l'**Université de Caen Normandie**

**Etude de la dynamique d'aérosols dans les dispositifs
d'inhalation. développement de capteurs et vélocimétrie.**

Présentée et soutenue par

BRENDA HERVIEU

Thèse à caractère confidentiel soutenue le 17/10/2023

devant le jury composé de :

MME EVELYNE GEHIN	Professeur des universités - UNIVERSITE PARIS 12 VAL DE MARNE	Rapporteur du jury
M. DOMINIQUE THOMAS	Professeur des universités - UNIVERSITE DE LORRAINE	Rapporteur du jury
M. ANTHONY BESQ	Maître de conférences - Université de Caen Normandie	Membre du jury Co-encadrant
M. THIERRY POREE	Chef d'entreprise - Laboratoire OptimHal ProtecSom	Membre du jury
MME SANDY VRIGNAUD	Praticien hospitalier - UNIVERSITE ANGERS	Membre du jury
M. FABIEN CANDELIER	Professeur des universités - Aix-Marseille université	Président du jury
M. JEAN REGIS ANGILELLA	Professeur des universités - Université de Caen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par **JEAN REGIS ANGILELLA** (ALIMENTS BIOPROCEDES TOXICOLOGIE ENVIRONNEMENTS)

Table des matières

Remerciements	5
Glossaire	9
Introduction générale	10
1 Contexte, problématique et bibliographie	15
1.1 Le système respiratoire	15
1.1.1 Anatomie	15
1.1.2 Histologie et physiologie	17
1.1.3 Évolution du système respiratoire en fonction de l'âge	18
1.2 Les maladies respiratoires	20
1.2.1 Les maladies chroniques	20
1.2.2 Les infections aiguës	22
1.2.3 Le diagnostic de la sévérité des maladies respiratoires et les volumes pulmonaires	23
1.3 Les traitements médicamenteux	25
1.3.1 Les classes thérapeutiques dans le traitement des maladies respiratoires	25
1.3.2 Les voies d'administration dans le traitement des maladies respiratoires	28
1.4 L'aérosolthérapie	29
1.4.1 Les dispositifs actuels en aérosolthérapie	30
1.4.2 Caractéristiques physiques des aérosols utilisés par voie inhalée	32
1.5 Les aérosols doseurs pressurisés (ADP)	34
1.5.1 Les composants des ADP	34
1.5.2 La formulation des ADP	34
1.5.3 La formation de l'aérosol	36
1.5.4 Caractéristiques des aérosols doseurs étudiés	38
1.6 Les chambres d'inhalation	39
1.6.1 L'intérêt d'utiliser des chambres d'inhalation	40
1.6.2 Critères influençant l'efficacité des chambres d'inhalation	40

1.7	Objectifs du travail de doctorat	41
2	Techniques expérimentales	43
2.1	Description générale du banc expérimental DipMET'Hal	43
2.1.1	Le module SynchroPuff	46
2.1.2	Le module PIVHaler	47
2.1.3	Le corps de la chambre d'inhalation	48
2.1.4	Le module Optiscope	48
2.1.5	Le débitmètre	50
2.1.6	Le générateur d'ions	50
2.1.7	La pompe de soutirage	51
2.2	La vélocimétrie par image de particules	52
2.2.1	Le principe de l'imagerie	52
2.2.2	Les caractéristiques du matériel utilisé	53
2.2.3	Caractéristiques dynamiques des particules médicamenteuses et de l'écoulement	56
2.2.4	Outils pour le post-traitement et l'exploitation des résultats	60
2.3	Les techniques de dépôt et de quantification des aérosols doseurs pressurisés	65
2.3.1	Mode opératoire avec les ADP	65
2.3.2	L'impacteur en cascade	66
2.3.3	La méthode d'extraction	69
2.3.4	La méthode de quantification des principes actifs	69
2.4	Mise au point du protocole expérimental	72
2.4.1	Évolution temporelle des jets produits pour des ADP en début de vie, en période utile ou en fin de vie	72
2.4.2	Étude de l'usure des chambres d'inhalation	78
2.4.3	Condition opératoire du capteur optique	79
3	Applications : Étude expérimentale de la dynamique des aérosols	83
3.1	Le jet libre	84
3.1.1	Évolution temporelle du jet libre durant la période utile	85
3.1.2	Comparaison des jets produits par des ADP en début de vie, en période utile ou en fin de vie	88
3.1.3	Analyse vélocimétrique du jet libre durant la période utile	90
3.1.4	Morphologie du jet libre	95
3.1.5	Autosimilarité du jet libre	97
3.1.6	Discussion - jet libre	100
3.2	Le jet dans la chambre	105
3.2.1	Évolution temporelle du jet dans la chambre : rétention des particules et recirculation.	105
3.2.2	Analyse vélocimétrique du jet dans la chambre : influence de la chambre et du débit de soutirage	109
3.2.3	Morphologie du jet dans la chambre	119

3.2.4	Discussion - chambre d'inhalation	121
3.3	Le jet dans l'embout buccal en sortie de chambre : intensité lumineuse et capteur optique	124
3.3.1	L'intensité lumineuse dans le module PIVHaler	125
3.3.2	L'intensité lumineuse dans le module Optiscope	128
3.3.3	Comparaison des signaux obtenus avec les modules PIVHaler et Optiscope	131
3.3.4	Discussion - PIVHaler et Optiscope	133
	Conclusion générale et perspectives	135
	Bibliographie	150

Remerciements

Je tiens à remercier l'ANRT (association nationale recherche technologie) qui m'a permis de réaliser ce doctorat en partenariat avec l'entreprise OptimHal ProtecSom, l'université de Caen Normandie et le laboratoire UR4651 ABTE (Aliments Bioprocédés Toxicologie Environnements).

Je souhaite également remercier Madame Evelyne GEHIN et Monsieur Dominique THOMAS, pour avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse et d'être membre du jury. Je remercie également Madame Sandy VRIGNAUD et Monsieur Fabien CANDELIER pour leur présence dans ce jury. Je les remercie pour le temps qu'ils ont consacré à la lecture de ce travail.

Ce travail de doctorat n'aurait pas vu le jour sans Monsieur Thierry POREE, directeur scientifique et président de l'entreprise OptimHal ProtecSom, et je le remercie également pour sa confiance durant ces trois années.

J'aimerais remercier mon directeur de thèse Monsieur Jean-Régis ANGILELLA. A la fois pour ses qualités de savoir être telles que sa bienveillance, sa pédagogie et sa patience. Mais aussi pour m'avoir transmis ses connaissances scientifiques qui en sont pour beaucoup dans la réalisation de ce projet. Ce doctorat fut également encadré par Monsieur Anthony BESQ que je tiens également à remercier. Sans son savoir-faire très diversifié et son dynamisme résistant à toutes épreuves ce projet n'aurait pas été le même. Il a également été d'un grand soutien et sur tous les fronts durant ces trois années. Merci.

Mes remerciements vont également à Monsieur Patrick BRAUD, de l'institut Pprime (UPR CNRS 3346), pour son accompagnement, son savoir-faire et son professionnalisme durant la campagne de mesure PIV.

Mes remerciements, vont également aux membres du comité de suivi individuel, Madame Muriel BARDOR, Madame Ophélie CABALLINA, Mme Marine POTTIER et Monsieur Laurent VECCELLIO NONE, pour avoir accepté d'en faire partie et pour leurs conseils, remarques et bienveillances.

Un merci à mes anciennes collègues qui m'ont vu débiter dans ce travail, Alice et Myriam, elles ont su m'apporter leurs conseils et me soutenir dans les moments de doutes, mais également m'accompagner dans le début de cette aventure. Je remercie également toute l'équipe de recherche et développement de l'entreprise pour leurs conseils et leur bonne humeur. Merci également à Quentin et Lina pour leur aide très précieuse lors des manipulations au laboratoire. Durant ces trois ans, j'ai également travaillé avec

les différents services présents au sein de l'entreprise et je tiens à les remercier pour leur bienveillance et leur bonne humeur.

En tant qu'étudiante, j'avais également d'autres collègues que je tiens aussi à remercier pour avoir partagé leur bureau lors de la rédaction. Merci à Yannick, Bertrand, Marion et Raphaël pour leur bonne humeur dans ce deuxième bureau.

De manière plus personnelle, j'aimerais remercier mon professeur de lycée, Yves, sans qui je n'aurais peut-être jamais poursuivi mes études. Merci d'avoir cru en moi et d'avoir été là à chaque évolution professionnelle.

Je ne pourrais terminer cette liste sans remercier, ma mère et ma sœur qui ont toujours cru en moi et qui m'ont soutenue. Merci pour votre patience, votre compréhension et votre soutien.

ADP : Aérosol doseur pressurisé.

BDP : Bécloметасone dipropionate (dispositif d'émission).

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive.

d_{ae} : Diamètre aérodynamique équivalent.

DAMM : Diamètre aérodynamique massique médian.

EBA : Embout buccal de l'aérosol doseur pressurisé.

FP : Fluticasone propionate (dispositif d'émission).

FPD : Dose de fines particules à 5 ou 3 μm .

GI : Générateur d'ions.

GOLD : Global initiative for chronic obstructive lung disease.

GSD : Déviation géométrique standard.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PIV : Vélocimétrie par image de particules.

RP : Retour des particules.

V : Valve inspiratoire.

Introduction générale

Les maladies respiratoires, qu'elles soient chroniques ou aiguës, affectent tous les groupes d'âges de la population. Ces maladies deviennent de plus en plus préoccupantes puisqu'en 2019, environ 455 millions de personnes en sont atteintes, de manière chronique, avec 3,97 millions de décès cette même année. Elles sont traduites, très souvent, par une inflammation du système respiratoire, une production excessive de mucus et une bronchoconstriction conduisant à une insuffisance respiratoire. Les symptômes de ces maladies peuvent être soulagés par l'administration d'anti-inflammatoires et de bronchodilatateurs notamment. Pour qu'un traitement soit le plus efficace possible, il doit pouvoir atteindre sa zone d'action et, dans le cas des maladies respiratoires, il s'agit des voies aériennes. A ce jour, seule l'aérosolthérapie permet aux particules médicamenteuses, sous forme de suspension ou de solution, d'atteindre directement les voies respiratoires et de permettre une action rapide du principe actif.

Les avantages et les inconvénients de l'aérosolthérapie. L'aérosolthérapie présente plusieurs avantages puisqu'elle est non invasive, indolore et limite les effets indésirables. Les dispositifs permettant l'administration d'aérosols médicamenteux dans les voies aériennes sont nombreux sur le marché : nébuliseur, inhalateur à poudre, aérosols doseurs pressurisés. Qu'il s'agisse d'un nuage de particules liquides (nébuliseur), d'une poudre (inhalateurs à poudre sèche), ou d'un spray (aérosols doseurs pressurisés), la réussite du traitement est dépendante de plusieurs facteurs. Les facteurs liés au patient sont : l'éducation thérapeutique, la capacité à utiliser un dispositif en fonction de l'âge ou de la mobilité ainsi que la sévérité des symptômes. Les autres facteurs concernent le médicament et le dispositif d'émission. Le fabricant des inhalateurs à poudre, des aérosols doseurs pressurisés mais aussi des nébuliseurs doit s'assurer de l'émission, par leurs dispositifs, de particules pouvant atteindre les voies respiratoires. En effet, pour qu'une particule atteigne sa cible, sa taille doit être adaptée à son lieu d'action. Par exemple, un bronchodilatateur a pour cible les bronches. Afin d'avoir une action de dilatation dans cette zone, la taille des particules doit être inférieure à $5 \mu m$. Un anti-inflammatoire, quant à lui, doit atteindre les alvéoles pulmonaires et par conséquent pénétrer plus profondément dans l'arbre bronchique. La taille mise en jeu doit donc être inférieure à $3 \mu m$. Cette voie présente donc plusieurs avantages lors d'un traitement local et semble également intéressante lors des traitements systémiques. En effet, le système alvéolaire

comporte entre 200 et 600 millions d'alvéoles ce qui représente une très grande surface d'échange avec le système sanguin, environ 200 m^2 . De plus, cette voie permet de s'affranchir des différentes étapes de métabolisation souvent problématiques lors d'une administration par voie orale. C'est pourquoi, la littérature fait déjà référence à l'utilisation de la voie inhalée pour l'administration d'insuline dans le cas de diabète, ou d'hormones de croissance par exemple. La voie inhalée semble donc destinée à être de plus en plus utilisée et à se diversifier en évoluant d'un traitement local à un traitement systémique pour d'autres maladies que celles touchant les voies respiratoires.

Les aérosols doseurs pressurisés. Les aérosols doseurs pressurisés sont des dispositifs très populaires puisqu'ils sont compacts, peu coûteux et permettent un large choix de traitement. Néanmoins, ces dispositifs ont un certain nombre d'inconvénients. Leur utilisation requiert une bonne coordination "main-poumon" afin de favoriser la prise de traitement tout en limitant le dépôt oropharyngé. En effet, pour que la prise du traitement soit efficace, les fabricants demandent aux patients de prendre une inspiration longue et profonde avec une rétention du souffle avant l'expiration. La compréhension de la technique d'inhalation semble simple pour un adulte. Malheureusement, pour certains profils, cette technique est inadaptée ou difficile. C'est le cas pour un nouveau-né, un enfant, une personne âgée ou tout autre patient ne pouvant effectuer cette prise correctement. De plus, le dépôt du médicament dans la bouche ou la trachée du patient peut provoquer des effets indésirables tels que des mycoses buccales n'incitant pas ce dernier à poursuivre son traitement. Pour ces diverses raisons la quantité de médicament prise par le patient est très souvent aléatoire, ce qui ne favorise pas l'utilisation de ces dispositifs et limite leur développement pour l'utilisation des aérosols dans le traitement systémique.

Les chambres d'inhalation. Afin de pallier aux inconvénients évoqués précédemment et de faciliter la médication, l'utilisation d'une chambre d'inhalation est recommandée lorsque la prise de traitement est réalisée par aérosol doseur pressurisé. Ces chambres d'inhalation permettent de ralentir le flux de particules médicamenteuses et de limiter ainsi l'impaction des particules dans la trachée. Les chambres à retenue valvée font partie de cette catégorie et ont donc les mêmes capacités à ralentir le flux. De plus, la présence de la valve inspiratoire permet de retenir le médicament si le patient expire lors de l'émission de la dose et ainsi de s'affranchir de la nécessité d'avoir une coordination "mains poumons". Il existe une multitude de chambres d'inhalation et il est parfois difficile d'évaluer leur efficacité. Les fabricants des dispositifs médicaux sont soumis à une réglementation lors d'une mise sur le marché¹. Cependant, bien que cette mise sur le marché suive des réglementations et des recommandations, la quantité de médicament réellement prise par le patient reste imprécise. C'est sur cette problématique qu'intervient notre sujet de recherche.

1. En Europe il s'agit du marquage CE (Conformité Européenne) alors qu'aux États-Unis la mise sur le marché est autorisée par la Food Drug Administration (FDA). Il existe également des recommandations pour évaluer l'efficacité des dispositifs de la conception à la vente. Elles sont regroupées par l'United State Pharmacopea (USP) et sont adaptées en fonction des pays. En Europe il s'agit des recommandations de la pharmacopée européenne (Ph.Eur.).

Les objectifs de ce travail de recherche. L'objectif de ce travail est d'étudier le transport des particules médicamenteuses émises par les aérosols doseurs pressurisés, pour différentes conditions expérimentales. Pour ce faire, un banc de mesure a été développé. Il met en jeu plusieurs techniques expérimentales (vélocimétrie par image de particules (PIV), granulométrie des particules, et utilisation d'un capteur optique) et permet d'étudier le flux médicamenteux depuis l'ADP jusqu'à la bouche du patient. Ce banc de mesure nous permettra d'améliorer notre connaissance de la dynamique des particules dans la chambre d'inhalation, afin de mieux comprendre les signaux relevés en sortie de chambre, et de favoriser ainsi la prise de traitement par aérosolthérapie.

Structure du manuscrit. Le chapitre 1 rappelle, grâce à la bibliographie générale, les informations relatives au système respiratoire et à ses maladies, à l'aérosolthérapie et aux aérosols doseurs pressurisés ainsi qu'aux chambres d'inhalation, afin de comprendre tous les enjeux autour de la problématique de recherche. Le chapitre 2 décrit en détail le banc expérimental "DipMET'Hal" développé pour la société OptimHal ProtecSom par le laboratoire ABTE² dans le cadre de ce projet CIFRE. L'objectif de ce chapitre est de présenter les différents modules et leurs différentes utilisations, les aérosols doseurs pressurisés étudiés, la technique de dépôt et de caractérisation (impacteur en cascade) ainsi que la technique de quantification de la dose médicamenteuse par spectrophotométrie UV. Ce chapitre 2 présentera également la vélocimétrie par image de particules et le capteur optique. De plus, les résultats de certaines études nécessaires à la mise en place du banc expérimental seront présentés : l'évolution temporelle des jets produits pour des ADP en début de vie, en période utile ou en fin de vie, l'étude de l'usure des chambres d'inhalation ainsi que l'étude des conditions opératoires du capteur optique. Le chapitre 3 présentera les diverses études que nous avons réalisées avec le banc expérimental DipMET'Hal. Il s'agit dans ce chapitre d'étudier la dynamique des aérosols médicamenteux lorsqu'ils sont émis à l'air libre, dans une chambre d'inhalation et dans son embout buccal. La conclusion ainsi que les perspectives de ce projet de recherche sont présentées à la fin de ce manuscrit.

2. Aliments Bioprocédés Toxicologie Environnement (ABTE UR 4651).

1.1 Le système respiratoire

La respiration, qu'elle soit externe ou cellulaire, aérobie ou anaérobie, est un processus physiologique vital et commun à tous les êtres vivants. Pour les mammifères, dont l'homme, la respiration est réalisée au niveau des alvéoles pulmonaires où sont effectués les échanges gazeux. Ainsi, le dioxygène (O_2) nécessaire aux cellules est apporté lors de la phase inspiratoire et le dioxyde de carbone (CO_2) est éliminé par la phase expiratoire. L'acheminement de l'air jusqu'aux alvéoles pulmonaires est réalisé par le système respiratoire [24, 80, 35]. Ce processus est possible grâce à plusieurs organes ayant tous des fonctions spécifiques autant d'un point de vu anatomique, histologique que physiologique.

1.1.1 Anatomie

Le système respiratoire est composé de plusieurs organes et est généralement divisé en deux parties : la partie supérieure des voies respiratoires (figure 1.1) et la partie inférieure (figure 1.2). Cette structure permet la filtration et le transport de l'air jusqu'aux alvéoles pulmonaires où sont réalisés les échanges gazeux [30].

La partie supérieure. La partie supérieure comprend les fosses nasales et la cavité buccale, permettant l'entrée de l'air extérieur, le pharynx, séparant le système respiratoire du système digestif, et le larynx permettant la phonation. Bien que l'air ait deux entrées dans le système, l'inspiration est préférentiellement réalisée par le nez. En effet, cette entrée permet à la fois de réchauffer, de filtrer et d'humidifier l'air grâce à la présence de cellules à cils vibratiles et de mucus.

La partie inférieure. La partie inférieure du système, localisée dans le thorax, débute après le larynx, par la trachée. Il s'agit d'un conduit cylindrique compris entre 10 et 15 *cm* de long dont une partie

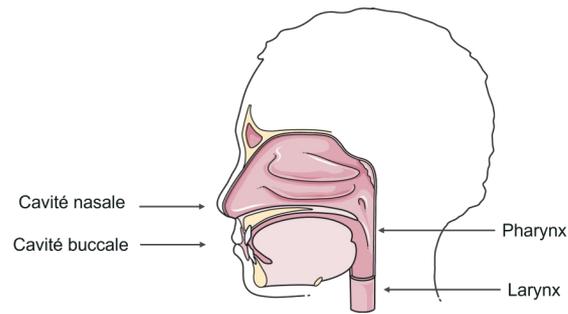


FIGURE 1.1 – Schéma de la partie supérieure des voies respiratoires (figure dessinée à l'aide d'images provenant de Servier Medical Art [73]).

est située en dehors de la cage thoracique et une autre dans la cage thoracique. C'est également la première partie de ce que l'on appelle l'arbre bronchique. Ce conduit est composé de cartilages reliés par des tissus fibreux et musculaires et tapissé d'un épithélium cilié. La trachée se sépare ensuite en deux bronches principales entrant dans les deux poumons distinguables. En effet, le poumon de droite est composé de trois lobes alors que celui de gauche n'en comporte que deux. Cette différence est justifiée par l'emplacement du cœur qui est situé au milieu de la cage thoracique avec une légère orientation vers la gauche. Les ramifications se succèdent et deviennent de plus en plus nombreuses et petites par division dichotomique. En moyenne, les bronches se divisent 17 fois avant d'atteindre les bronchioles. Cette première partie du système inférieur est la zone de la conduction de l'air. La deuxième partie de ce système est la zone de respiration. Dans cette zone, la division des conduits continue jusqu'à la 23^{ème} génération environ. Les bronches se séparent en bronchioles dont les extrémités sont composées de sacs alvéolaires contenant des alvéoles. Les alvéoles permettent les échanges gazeux entre le système respiratoire et le système sanguin. Ces échanges sont réalisés par l'action de diffusion entre les alvéoles et les globules rouges. Au total, cela représente, environ, 300 millions d'alvéoles provenant, d'environ, 30 000 bronchioles terminales [62].

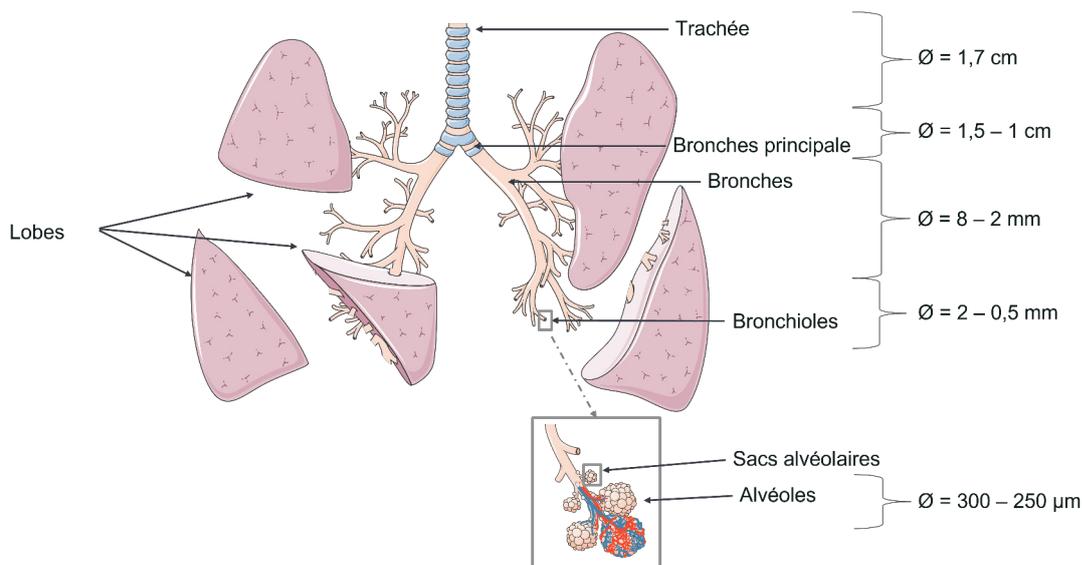


FIGURE 1.2 – Schéma de la partie inférieure des voies respiratoires [80] (figure dessinée à l'aide d'images provenant de Servier Medical Art [73]).

1.1.2 Histologie et physiologie

Les organes du système respiratoire sont nombreux et ont tous une fonction spécifique et nécessaire à la respiration telles que : la conduction de l'air, les mécanismes inspiratoires et expiratoires, la protection des voies respiratoires et les échanges gazeux [41, 62, 46].

La conduction de l'air. Le passage de l'air dans les voies aériennes inférieures est réalisé dans la trachée et les bronches. Ces conduits sont composés de tissu cartilagineux en forme de fer à cheval pour la trachée et en forme de plaque pour les bronches.

La mécanique ventilatoire. Le phénomène d'inspiration et d'expiration (figure 1.3) mobilise la cage thoracique, les muscles intercostaux et le diaphragme et est induit par un changement de pression. En effet, lors d'une inspiration les muscles intercostaux et le diaphragme se contractent afin de permettre à la cage thoracique de se dilater. Le volume du poumon, relié aux mouvements de la cage thoracique et du diaphragme par une fine membrane à deux feuillets appelée la plèvre, augmente. L'augmentation du volume pulmonaire induit une diminution de la pression intra-pulmonaire et permet une circulation d'air vers l'intérieur du poumon. A l'inverse, lors de l'expiration, les muscles se relâchent et la cage thoracique se rétracte. Le volume pulmonaire diminue et la pression intra-pulmonaire augmente permettant ainsi l'expulsion de l'air. Au repos, le débit ventilatoire oscille entre 6 et 8 L/min . Ce débit ventilatoire est composé de 12 à 16 cycles respiratoires (une inspiration et une expiration) par minute avec un volume courant moyen de 0,5 L d'air. Il y a donc environ 10 000 L d'air qui sont véhiculés par le système respiratoire chaque jour dans le cas d'un adulte moyen.

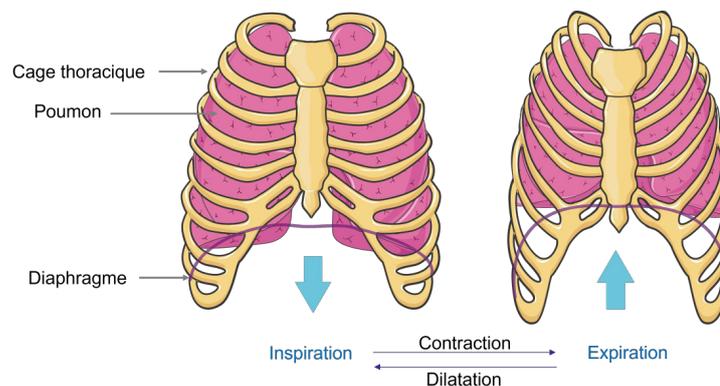


FIGURE 1.3 – Schéma de la mécanique ventilatoire (figure dessinée à l'aide d'images provenant de Servier Medical Art [73]).

La bronchomotricité. Les plaques cartilagineuses présentes de la trachée jusqu'aux bronches sont reliées par des muscles lisses. Ces muscles sont la cause des phénomènes de bronchoconstriction (contraction du tissu) et de bronchodilatation (relâchement du tissu). Les cellules musculaires lisses sont également retrouvées dans les bronchioles. La bronchomotricité est une contraction spontanée régulée par le système nerveux.

Les échanges gazeux. Les échanges gazeux sont réalisés au niveau des alvéoles pulmonaires par diffusion. Les alvéoles pulmonaires sont recouvertes de capillaires sanguins et sont séparées par une fine membrane appelée « barrière alvéolo-capillaire ». Les échanges gazeux permettent au dioxygène (O_2), présent dans les alvéoles, de passer dans le système sanguin et au dioxyde de carbone (CO_2), présent dans le sang, d'être évacué par le système respiratoire lors de la phase expiratoire. Ces échanges permettent donc l'apport et l'élimination de ces composés dans le sang par la circulation pulmonaire. Le système circulatoire sanguin, en collaboration avec le cœur (circulation générale), est en charge de faire circuler l'oxygène dans chaque partie du corps humain et d'en débarrasser le dioxyde de carbone.

La protection des voies respiratoires. Les poussières et les micro-organismes présents dans l'air inspiré sont néfastes pour l'organisme. Il est donc essentiel qu'ils soient filtrés et évacués. Ces fonctions sont réalisées à différents niveaux du système respiratoire. La première filtration a lieu dès l'entrée de l'air par le nez. Les poils présents dans cette zone permettent de filtrer les plus grosses particules ($> 10 \mu m$). De manière générale, les particules ayant une taille supérieure à $5 \mu m$ sont considérées comme fraction non respirable. En effet, dans le cas où elles ne seraient pas retenues au niveau du nez elles sont, par effet de sédimentation ou par impaction, retenues, du fait de leur masse et de leur inertie, dans l'arbre trachéo-bronchique. La rétention des particules est réalisée par un revêtement protecteur, la muqueuse, présent dès la partie supérieure du système respiratoire jusqu'aux bronchioles. Ce revêtement joue un rôle antibactérien et humidifiant et permet l'excrétion de la muqueuse. La couche superficielle de cette muqueuse est formée d'un épithélium cilié lui-même recouvert de mucus. Cette sécrétion permet de capter les particules qui sont ensuite transportées, par les cellules ciliées, vers le pharynx. Le mucus est ainsi dirigé vers les voies digestives par le phénomène de déglutition. Ce mécanisme est appelé l'escalator muco-ciliaire (figure 1.4).

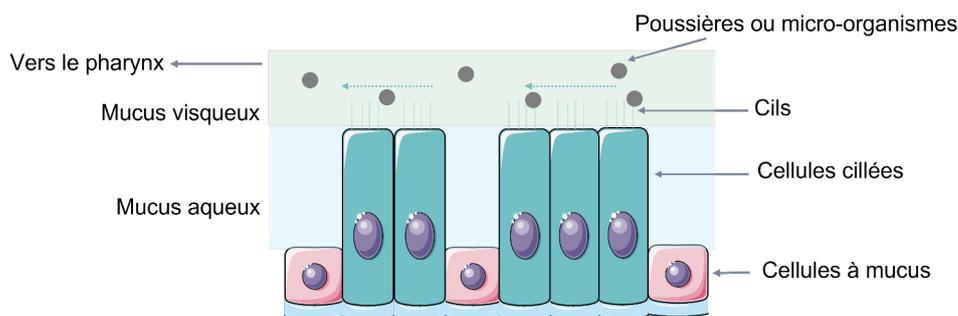


FIGURE 1.4 – Schéma de l'escalator muco-ciliaire (figure dessinée à l'aide d'images provenant de Servier Medical Art [73]).

Tous ces organes ainsi que les différentes fonctions qui leurs sont attribuées et notamment les capacités pulmonaires, évoluent tout au long de la vie de l'individu.

1.1.3 Évolution du système respiratoire en fonction de l'âge

Les différents organes du corps humain se développent avant la naissance, c'est également le cas du système respiratoire. En effet, au stade embryonnaire le poumon se forme dès la 3^{ème} semaine de

gestation jusqu'au terme. Bien que ces organes évoluent tous au long de la grossesse, ils ne sont pas pour autant achevés à la naissance [46]. Le système respiratoire change tout au long de la vie : développement alvéolaire, développement du filtre nasal, modification des volumes respiratoires (table 1.2 et table 1.1) et évolution de la plasticité du système [80].

De 0 à 28 jours le patient est, généralement, considéré comme un nouveau-né. De 29 jours à 24 mois, c'est un nourrisson, et il est ensuite appelé un enfant. Il est intéressant de noter que, jusqu'à l'âge de deux ans, le filtre présent dans la fosse nasale n'est pas fonctionnel et la respiration est naturellement réalisée par le nez. Le développement des alvéoles se prolonge jusqu'à l'âge de 8 ans. De même, la structure de la zone ORL (Oto-Rhino-Laryngée) n'est pas totalement terminée et est plus étroite chez les enfants que chez les adultes. Le volume respiratoire ainsi que la fréquence respiratoire dépendent également des âges, et varient suivant les références. Par exemple, si l'on suit les recommandations de l'USP (chapitre <1602>) pour la simulation des profils respiratoires, les paramètres à considérer sont présentés en tableau 1.1. Plusieurs différences sont observées. En effet, la fréquence des cycles respiratoires, l'amplitude ainsi que le ratio de l'inspiration sur l'expiration ne sont pas les mêmes pour ces quatre profils. L'amplitude des cycles diminue en même temps que l'âge du patient, un adulte aura donc une amplitude respiratoire plus élevée qu'un nourrisson. Lorsque l'on considère la fréquence, c'est l'effet inverse qui se produit. La fréquence respiratoire augmente lorsque l'âge diminue, un nouveau-né respirera donc plus qu'un adulte sur une même durée. Le ratio est également différent. Pour les profils nouveau-né et nourrisson, le temps d'une inspiration équivaut à trois temps d'expiration, alors que pour les enfants et les adultes, une inspiration équivaut à deux temps d'expiration.

Paramètres	Nouveau-né	Nourrisson	Enfant	Adulte 1	Adulte 2
Volume respiratoire (mL)	25	50	155	770	500
Fréquence respiratoire (min^{-1})	40	30	25	12	13
Ratio (inspiration/expiration)	1 :3	1 :3	1 :2	1 :2	1 :2

TABLE 1.1 – Extrait des paramètres respiratoires pour différents profils de patients sains selon les recommandations de l'USP <1602>. Nouveau-né, nourrisson, enfant, adulte 1 (adulte au repos de forte corpulence) et adulte 2 (adulte actif de corpulence normale).

On retrouve également ce type de données, publiées dans l'ouvrage de référence *Drug Delivery To The Lung* [80], dont un extrait est présenté en table 1.2 : des différences notables avec le tableau 1.1 apparaissent clairement.

Cependant, toutes ces données font référence à des paramètres respiratoires moyens, pour des patients en bonne santé et tous sexes confondus. En effet, bien que le système respiratoire soit pourvu d'un mécanisme de défense, certaines particules ayant une action néfaste arrivent à passer cette barrière protectrice et pénètrent dans le poumon. La pénétration de ces particules, en général de taille inférieure à $5 \mu m$, peut provoquer des maladies respiratoires chroniques ou des infections, et ce, à tout âge. Ces maladies influencent et affectent les capacités respiratoires des personnes qui en sont atteintes. Dans la littérature, quelques publications proposent des profils plus réalistes en fonction du sexe et des pathologies. Une

Paramètres	Prématuré	Nouveau-né	1 an	7 ans	Adulte
Masse (kg)	1	3	10	25	70
Volume respiratoire (mL)	7	21	70	180	500
Fréquence respiratoire (min^{-1})	60	45	30	20	15

TABLE 1.2 – Extrait des paramètres respiratoires pour différents profils de patients (prématuré, nouveau-né, de 1 an, de 7 ans et d’un adulte) sains extrait de [80].

publication de Tobin *et al.* [83] compare des profils respiratoires de patients adultes en bonne santé avec ceux de personnes atteintes de problème respiratoires. Il s’agit, dans cette étude, de personnes fumeuses, atteintes d’asthme ou de Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) par exemple. Un extrait des profils de cette étude est présenté en table 1.3.

Paramètres	Standard	Fumeur	Asthmatique	BPCO
Volume respiratoire (mL)	383	484	679	476
Fréquence respiratoire (min^{-1})	16,6	18,3	16,0	23,3
Ratio (inspiration/expiration)	0,421	0,397	0,371	0,356

TABLE 1.3 – Extrait des paramètres respiratoires pour différents patients (profil standard, fumeur asthmatique avec symptômes et atteint de BPCO) [83].

Ainsi, les maladies des voies respiratoires sont nombreuses et peuvent être aiguës ou chroniques. Elles influencent les capacités pulmonaires des personnes qui en sont atteintes provoquant un inconfort ou une gêne respiratoire pouvant amener à la détresse respiratoire et, dans les cas les plus graves et si cela n’est pas correctement pris en charge, au décès.

1.2 Les maladies respiratoires

Selon l’organisation mondiale de la santé (OMS) [58], les maladies des voies respiratoires concernent toutes les parties de ce système (nez, bronches, poumons). Ces maladies peuvent être chroniques telles que l’asthme, la BPCO ainsi que le cancer du poumon ou être aiguës comme la bronchiolite du nourrisson ainsi que la pneumopathie. Elles sont souvent déclenchées par une exposition à des particules irritantes comme des allergènes ou des particules présentes dans les fumées, la pollution atmosphérique (intérieure et extérieure), les poussières ou les produits chimiques. Les virus, les bactéries et les champignons peuvent également provoquer ces infections. De plus, certaines de ces maladies ont également une provenance génétique ou immunitaire pour certains patients [62].

1.2.1 Les maladies chroniques

Le Haut Conseil de la santé publique définit une maladie chronique comme une pathologie qui dure dans le temps, ayant été avérée depuis au moins trois mois et entraînant des conséquences dans la vie

quotidienne du patient [2]. Les maladies chroniques sont parfois incurables, ainsi la bonne prise en charge permet à la fois de maîtriser la maladie mais également d’optimiser la qualité de vie du patient. La charge de morbidité mondiale recensée par The Lancet [90] indique qu’environ 455 millions de personnes sont atteintes de maladies respiratoires chroniques entraînant environ 3,97 millions de morts en 2019. La BPCO représente environ 212 millions de cas pour environ 3,28 millions de morts. L’asthme, quant à elle, représente environ 262 millions de cas pour environ 0,46 millions de décès.

L’asthme. Provoquant l’obstruction et l’inflammation des bronches, l’asthme est une maladie favorisée par des facteurs environnementaux (allergènes, pollution, ect.) et génétiques. Elle débute généralement dès l’enfance, mais peut également survenir plus tardivement à la suite d’expositions à des substances nocives. Cette maladie évolue sous forme de crises pouvant être provoquées par des virus, la pollution atmosphérique, les sulfites et les efforts physiques notamment. Cela se traduit par une hyperactivité des bronches spontanée ou provoquée, induisant à la fois la contraction de la couche musculaire lisse (bronchospasme) et l’épaississement de la muqueuse par sécrétions produites par une réaction à une inflammation ou par des lésions de l’épithélium présent dans les bronches [8]. L’accumulation de ces deux phénomènes provoque une obstruction des bronches et restreint la zone de circulation de l’air, appelée la lumière (figure 1.5). L’asthme peut prendre différentes formes [29] :

- La crise qui représente un bronchospasme aigu et nécessite la prise de bronchodilatateur (β_2) mimétique. Dans ce cas là, le bronchospasme est réversible ;
- L’attaque d’asthme qui fait suite à l’inefficacité du traitement lors de la crise. Elle se traduit par une répétition de crises plusieurs fois par jour durant plusieurs jours ;
- L’état de mal, représenté par la détresse respiratoire nécessitant une hospitalisation d’urgence ;
- L’asthme à dyspnée continue qui est une évolution et une complication de l’asthme lorsque ce dernier n’est pas correctement pris en charge. De manière très souvent irréversible, arrivé à ce stade, les paramètres ventilatoires sont perturbés.

L’obstruction bronchique provoque des essoufflements et un inconfort respiratoire (dyspnée), des sifflements lors de l’expiration et de la toux, et est variable et réversible dans le cas de l’asthme. Bien que cette maladie soit chronique, la prise de certains médicaments en fonction de la sévérité de l’asthme [31] (tableau 1.4), une éducation thérapeutique ainsi que le contrôle de l’environnement, sont des facteurs importants au maintien d’une bonne qualité de vie.

La Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive. Provoquant une obstruction permanente et progressive des bronches, la BPCO serait, selon l’OMS, la troisième cause de décès dans le monde [58]. Cette maladie respiratoire est causée par l’exposition à la pollution de l’air intérieur, l’exposition aux produits chimiques et aux poussières et surtout par le tabagisme (actif ou passif). L’initiative mondiale pour la BPCO (GOLD) est un organisme en collaboration avec des acteurs du monde entier dans le secteur de la santé qui œuvre pour sensibiliser, prévenir et traiter les symptômes de cette maladie. Selon le rapport de GOLD en 2022, il s’agit d’une maladie provoquant une restriction du débit d’air et des symptômes respiratoires persistants. Il indique également qu’il s’agit d’une maladie qui est traitable, courante et

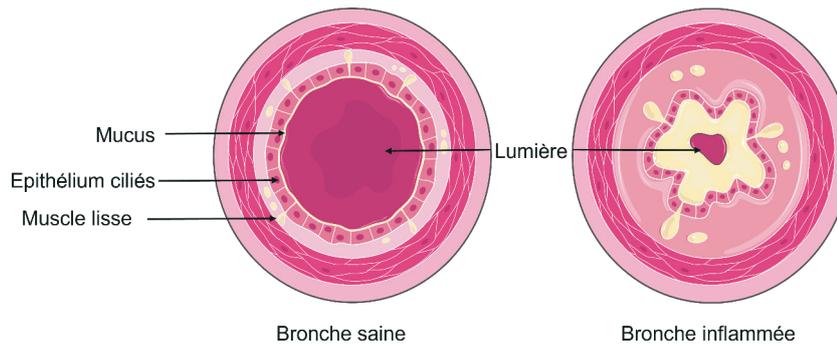


FIGURE 1.5 – Comparaison d’une bronche saine (gauche) avec une bronche sujette à une inflammation (droite) (figure dessinée à l’aide d’images provenant de Servier Medical Art [73]).

évitable [27]. C’est une inflammation chronique de l’arbre trachéobronchique. Contrairement à la réversibilité de la restriction bronchique possible dans le cas de l’asthme, lors d’une BPCO la réversibilité n’est pas totale. Les symptômes de la BPCO, contrairement à l’asthme, sont lents et progressifs accompagnés de toux, d’expectorations et d’inconforts respiratoires à l’effort. Le traitement en cas de BPCO est avant tout l’arrêt du tabac s’il est présent. Ensuite, tout comme l’asthme, l’utilisation de bronchodilatateurs et d’anti-inflammatoires sont prescrits selon la sévérité des symptômes (tableau 1.5).

L’asthme et la BPCO sont les maladies respiratoires chroniques les plus courantes. Néanmoins, d’autres maladies, tout autant préoccupantes, viennent s’ajouter à cette liste : la bronchite chronique, l’emphysème, le cancer pulmonaire, l’apnée du sommeil, la tuberculose, la mucoviscidose (Fibrose Kystique) pour les maladies chroniques. La complication liée à la bronchite chronique (hypersécrétion des bronches) et à l’emphysème (modification de la taille des voies aériennes, accompagnée d’une destruction de la paroi alvéolaire) est l’apparition d’une BPCO [62]. En addition aux maladies chroniques, le système respiratoire est également vulnérable aux virus, bactéries et champignons provoquant des infections respiratoires aiguës.

1.2.2 Les infections aiguës

Tuant environ 4 millions de personnes dans le monde, les infections aiguës du système respiratoire seraient les principales causes de mortalité et de morbidité. Une majorité des décès (98 %) serait dues aux infections des voies inférieures du système respiratoire et toucherait, dans certains pays, principalement les nourrissons, les enfants et les personnes âgées [51]. Ces infections sont très souvent causées par des bactéries comme *Streptococcus pneumoniae* par exemple pour la pneumonie, mais également par des virus comme pour la bronchite aiguë (*rhinovirus*, *adénovirus*, ect.).

La grippe fait également partie de cette liste et peut être causée par plus de 200 virus différents, elle est également la cause d’épidémies saisonnières. Les épidémies concernant les infections des voies respiratoires ne sont pas rares. En effet, les virus de la famille des *coronaviridae* ont créé plusieurs épidémies comme en 2002 avec le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV), en 2012 avec le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et depuis peu en 2019 avec SRAS-CoV 2 (COVID 19) qui, quant à lui, a provoqué une pandémie.

Les infections des voies basses du système respiratoire. Ces infections, sont très souvent, la bronchite aiguë, la pneumonie aiguë, l'exacerbation de maladies chroniques comme la BPCO et la bronchiolite aiguë, spécifique aux enfants. La bronchite aiguë, représente environ 10 millions de cas par an, et est le plus souvent due à un virus saisonnier induisant une inflammation des bronches. Les pneumonies, d'origine bactérienne, peuvent être divisées en deux groupes : communautaire (provenance d'un milieu rural ou citadin) et nosocomiale (provenance du milieu hospitalier). La pneumonie nosocomiale semble être plus fréquente que la pneumonie communautaire avec environ 6 cas pour 1 000 hospitalisations contre 1 à 3 cas pour 1 000 patients atteints d'infections respiratoires par an respectivement. L'exacerbation de la BPCO, représentée par l'aggravation des symptômes, peut parfois être d'origine infectieuse par un virus ou une bactérie. La bronchiolite aiguë est une infection des voies respiratoires, d'origine virale touchant uniquement les enfants. Avec la bronchite elles représentent 90 % des infections respiratoires des voies basses chez les enfants [62, 19].

Les infections des voies hautes du système respiratoire. Ces infections sont dues à des virus et parfois à des bactéries et touchent la sphère ORL, c'est-à-dire les zones des oreilles, du nez et de la gorge. Dans cette catégorie, les maladies sont des rhinopharyngites, des otites, des sinusites et des angines. La rhinopharyngite est une inflammation des fosses nasales et du pharynx très fréquente chez les enfants. L'otite touche l'oreille et est traduite par un épanchement dans cette zone et la sinusite concerne la muqueuse des sinus. Les angines portent atteintes aux amygdales et au pharynx [19]. Les maladies des voies respiratoires sont très nombreuses, certaines sont obstructives comme l'asthme et la BPCO alors que d'autres sont restrictives comme la fibrose pulmonaire et les maladies pleurales par exemple. Afin de les distinguer et de faciliter leurs diagnostic, plusieurs techniques sont utilisées.

1.2.3 Le diagnostic de la sévérité des maladies respiratoires et les volumes pulmonaires

Dans le but de faciliter le diagnostic et d'évaluer la sévérité des maladies respiratoires il est nécessaire de réaliser différents tests. Dans un premier temps, il est important d'avoir une approche clinique. Cette première approche consiste à identifier les symptômes comme la toux, les sifflements, et la dyspnée et de mettre en avant leurs possibles associations. Dans un second temps, le recours à de la radiographie et à des outils d'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) sont utilisés [67, 22, 18]. L'exploration regroupe plusieurs techniques permettant de mesurer les gaz dans le sang, la perméabilité des voies et les débits et volumes des cycles respiratoires. Ces tests permettent de mettre en avant l'état de fonctionnement du système respiratoire en évaluant les capacités de la mécanique ventilatoire, la surface d'échange ainsi que l'écoulement de l'air dans les différents conduits [1]. Ils sont également utiles pour différencier une restriction, d'une distension ou d'une obstruction et évaluer la réversibilité de cette dernière ou l'hyperréactivité bronchique lors de l'utilisation d'un bronchodilatateur [18].

Les gaz dans le sang. Le principal objectif du système respiratoire est d'effectuer les échanges gazeux permettant d'apporter le dioxygène (O_2) nécessaire aux cellules et d'éliminer le dioxyde de carbone (CO_2). Les atteintes de ce système peuvent, donc, influencer ces échanges qui sont évalués par l'étude

de la capacité de diffusion libre de monoxyde de carbone (CO) (DL_{CO}), également appelée, le facteur de transfert libre du CO (TL_{CO}). En effet, il y a un lien entre la surface, l'épaisseur et la perméabilité d'une membrane avec la vitesse de transfert d'un gaz au travers de cette même membrane. Ce test est réalisé avec un mélange de gaz contenant du CO et de l'hélium (He) et permet d'obtenir un coefficient de transfert : K_{CO} . Ce coefficient est le rapport de transfert (TL_{CO}) sur le volume alvéolaire (V_a). D'autres facteurs peuvent également être étudiés. Par exemple, l'étude d'un prélèvement de sang au niveau des artères, permet d'apprécier les échanges gazeux en étudiant la pression artérielle en O_2 et CO_2 ainsi que l'équilibre acido-basique par la mesure du pH [18].

Les tests de réversibilité. Ce test permet de mettre en avant la réversibilité de l'obstruction lors de la prise d'un bronchodilatateur. Il s'agit, dans ce test, de réaliser deux spirométries, une avant la prise d'un bronchodilatateur et la suivante à la suite de cette prise [1]. Ce test permet d'orienter le diagnostic. En effet, la BPCO présente une obstruction qui n'est pas réversible contrairement à l'asthme [67, 22, 18].

Les capacités et volumes respiratoires. Les capacités ventilatoires du patient sont évaluées par la spirométrie, la plethysmographie ou par pneumotachographie par exemple. Ces études permettent d'obtenir plusieurs informations présentées en figure 1.6. Le volume courant (VC) est déterminé à la suite de plusieurs cycles respiratoire lors d'une respiration naturelle au repos. La phase montante de ce cycle représente l'inspiration (flèche jaune), la phase descendante représente l'expiration (flèche orange). Lors des tests par spirométrie il est demandé, au patient, de réaliser une respiration forcée soit une inhalation et une expiration maximale (zone bleue). Ce type de respiration permet d'identifier la capacité vitale (CV) du patient. Lors de cette respiration est également déduit le volume de réserve inspiratoire (VRI) et expiratoire (VRE) ainsi que le volume résiduel (VR). Les volumes de réserves représentent les volumes non utilisés lors de la respiration naturelle. Le volume résiduel est le volume encore présent dans les poumons et cela même après une expiration forcée. La capacité totale est obtenue en ajoutant à la CV ce VR. Une autre information, utilisée pour le diagnostic des maladies obstructives et restrictives, est le volume expiré maximal en une seconde (VEMS). Le rapport entre la VEMS et la CV s'appelle le rapport de Tiffeneau. C'est un indice permettant d'apprécier l'obstruction bronchique. La VEMS est variable en fonction de l'âge. En effet, le système respiratoire étant en constante évolution tout au long de la vie, les volumes en sont, donc, également modifiés. La VEMS perd environ 20 mL/an pour une personne saine alors qu'un fumeur a une diminution de 60 mL/an et un ex fumeur de 30 mL/an . Le VEMS est étudié dans le cas de maladies obstructive et sa valeur indique la sévérité d'une BPCO allant de plus de 80 % pour une atteinte de stade 1 à une VEMS inférieur à 50 % pour une atteinte de stade 4. Pour une maladie restrictive il s'agit de la CV et du VEMS qui sont diminués bien que le rapport de Tiffeneau soit normal ($>75 \%$) [1, 18].

Qu'il s'agisse d'une maladie chronique ou d'une infection aiguë, il existe néanmoins des traitements permettant la maîtrise de la maladie et le confort du patient dans le cas d'une maladie chronique et des traitements de la maladie dans le cas des infections aiguës.

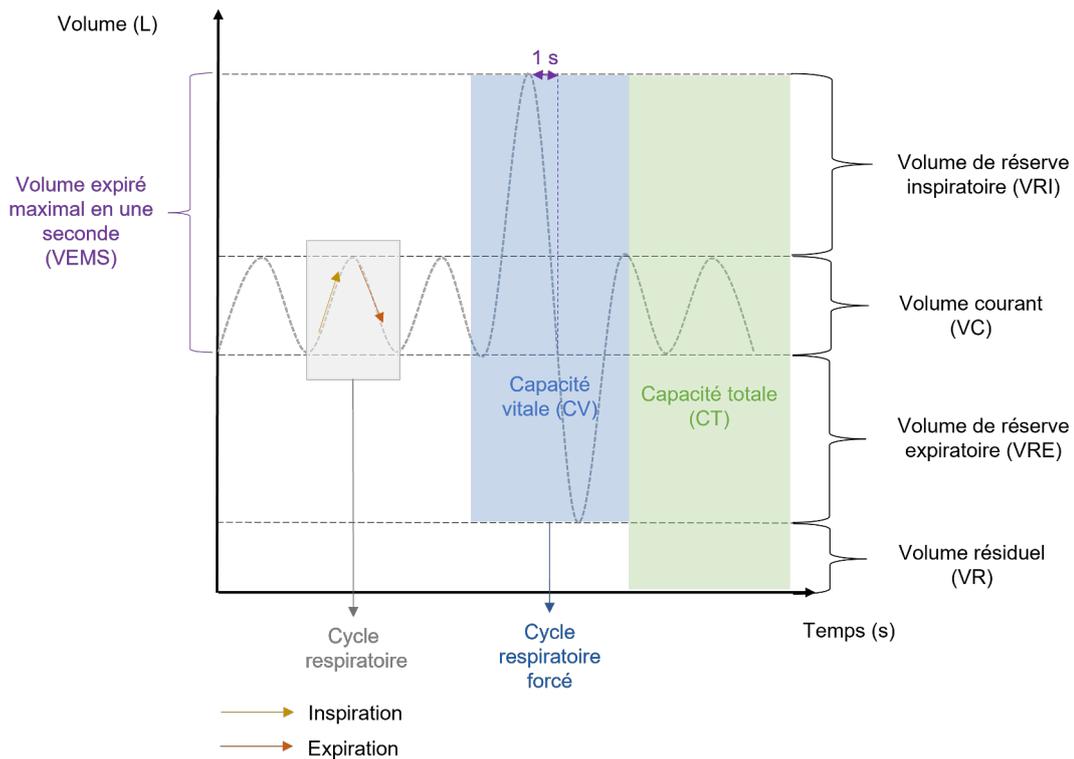


FIGURE 1.6 – Présentation des différents volumes pulmonaires et capacités respiratoires pouvant être obtenus suite au tracé spirométrique.

1.3 Les traitements médicamenteux

Utilisés depuis longtemps, les médicaments provenaient initialement du milieu naturel et pouvaient être sous forme animale, végétale ou minérale [60]. Avec les progrès et le développement de l'industrie pharmaceutique, les médicaments tout comme les personnes qui en étaient les prescripteurs (guérisseurs ou sorciers), ont incontestablement changé. Les médicaments sont maintenant produits par les industries. Cependant, leurs objectifs restent les mêmes, il s'agit de prévenir la maladie, de soulager les symptômes qui y sont liés et de guérir les personnes qui en sont atteintes lorsque cela est possible. Les médicaments sont, depuis l'industrialisation, des produits pharmaceutiques de composition multiple : le principe actif et les excipients. Le principe actif représente la molécule permettant le traitement, l'excipient (adjuvant) est le/les composé(s) permettant de fabriquer, de délivrer et de conserver le médicament [7].

Dans le traitement des maladies respiratoires, plusieurs classes thérapeutiques sont retrouvées sous différentes formes selon les voies d'administrations envisagées : intraveineuse, sous cutanée, orale ou inhalée.

1.3.1 Les classes thérapeutiques dans le traitement des maladies respiratoires

Comme évoqué dans la partie présentant les maladies respiratoires, plusieurs symptômes peuvent en être la conséquence. Plusieurs classes thérapeutiques sont donc retrouvées dans le traitement de ces maladies. Il s'agit des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires, des antibiotiques (dans le cas d'une infection bactérienne) mais aussi des vaccins comme moyen de prévention.

Les bronchodilatateurs. Cette classe thérapeutique permet la dilatation des bronches par le relâchement du muscle bronchique permettant le passage de l'air. Ils sont donc prescrits dans le cas d'une bronchoconstriction. Ce sont des β -stimulants (parfois appelés mimétiques ou adrénergiques) agissant sur les récepteurs bronchiques (β_2) et cardiaques (β_1) [62] ou des anticholinergiques permettant d'inhiber les neurotransmetteurs (l'acétylcholine et le métacholine)[29]. Les anticholinergiques (ipratropium, tiotropium, glycopyrronium) sont des antagonistes des récepteurs muscariniques (M3) présents dans les muscles lisses et sont généralement prescrits comme bronchodilatateur dans la BPCO [43]. Il existe trois grands type de bronchodilatateurs selon leur durée d'action [42] :

- Les (β_2) mimétiques à courte durée d'action (4 à 6h) sont : le salbutamol, la terbutaline et le fénotérol et l'ipratropium ;
- Les (β_2) mimétiques à longue durée d'action (12h) sont : le formotérol et le salmétérol, le tiotropium (> 24h) et le glycopyrronium (> 24h) ;
- Le (β_2) mimétiques à ultra-longue durée d'action est : l'indacatérol.

Les anti-inflammatoires. Cette classe thérapeutique permet la régulation de l'inflammation en diminuant les œdèmes et hypersécrétions [29]. Bien qu'ils n'aient pas le même mécanisme dans l'asthme que dans la BPCO, les glucocorticoïdes (corticostéroïdes) sont tout de même prescrits dans les deux cas. En effet, l'inflammation lors d'une BPCO concerne une accumulation des lymphocytes T CD8+ [82] alors que dans l'asthme il s'agit des lymphocytes T CD4+ [44, 69]. Bien que ces anti-inflammatoires soient prescrits dans les deux pathologies, leurs efficacités sont prédominantes dans le traitement de l'asthme. Ils sont, également, retrouvés dans le traitement de la BPCO pour les formes sévères à très sévères. Les anti-inflammatoires disponibles sous forme inhalée pour le traitement de ces maladies sont : la béclométhasone, le budésonide, le ciclesonide, la fluticasone, la mométasone et pour la forme orale : la bétaméthasone et la prednisone par exemple [44].

L'asthme et la BPCO sont souvent catégorisés en fonction de leurs sévérité en quatre niveaux allant du stade 1 au stade 4. Le traitement de fond requiert donc d'être adapté en fonction de ce dernier 1.4 1.5. Il existe également d'autres principes actifs ayant des effets doubles comme la théophylline qui est à la fois un bronchodilatateur et un anti-inflammatoire. Le montélukast est un anti-inflammatoire et un antiallergique et pour finir l'omalizumab est un antiallergique [45].

Les antibiotiques et la vaccination. Dans les cas des infections aiguës du système respiratoire, il est courant de rencontrer des antibiotiques dans le traitement thérapeutique. En effet, lorsqu'une infection est causée par une bactérie, les bronchodilatateurs ainsi que les anti-inflammatoires ne sont présents que pour soulager les symptômes et traiter l'inflammation. Lors d'une infection par un virus, les antibiotiques sont inefficaces. En revanche, les bronchodilatateurs et les anti inflammatoires peuvent être utilisés pour le traitement symptomatique. Certains anti-virus peuvent également être utilisés. Pour certaines maladies, selon leurs gravités, comme la grippe, la vaccination annuelle est possible afin de prévenir leurs apparition chez certains patients (personnes à haut risque, femmes enceintes etc.).

Plusieurs classes thérapeutiques existent dans la prise en charge des maladies respiratoires. Les voies d'administrations sont également multiples et sont choisies en fonction de plusieurs critères.

Stade	Symptômes	Traitements
1 Asthme intermittent	<1 crise/semaine <2 épisodes nocturnes/mois	Pas de bronchodilatateur en traitement de fond
2 Asthme léger	>1 crise/semaine, <1 crise/jour >2 épisodes nocturnes/mois Activité physique et sommeil éventuellement perturbés	Pas de bronchodilatateur en traitement de fond Glucocorticoïdes de faible dose
3 Asthme modéré	>1 crise/jour >1 épisodes nocturnes/semaine Activité physique et sommeil fréquemment perturbés	(β_2)mimétiques à longue durée d'action Glucocorticoïdes de faible/moyenne dose
4 Asthme sévère	Symptômes permanent ou fréquents Activité physique fortement limitée	(β_2)mimétiques à longue durée d'action Glucocorticoïdes de forte dose

TABLE 1.4 – Extrait du tableau du traitement de fond de l'asthme de [42, 43, 44], présentation du stade en fonction des symptômes et le traitement de fond associé.

Stade	Symptômes	Traitement
0 Bronchite chronique simple	Toux Expectorations inconstante	Pas de bronchodilatateur en traitement de fond
1 BPCO légère	Toux Expectorations 3 mois/an durant 2 ans de suite	(β_2)mimétiques à courte ou longue durée d'action Anticholinergique courte ou longue durée d'action
2 BPCO modérée	Toux Expectorations fréquentes Dyspnée d'effort inconstante	(β_2)mimétiques à courte ou longue durée d'action Anticholinergique courte ou longue durée d'action
3 BPCO sévère	Toux Expectorations quasi constante Dyspnée d'effort	(β_2)mimétiques à longue durée d'action Glucocorticoïdes Anticholinergique courte ou longue durée d'action (+oxygénothérapie)
4 BPCO très sévère	Dyspnée au moindre effort ou au repos	(β_2)mimétiques à longue durée d'action Glucocorticoïdes Anticholinergique courte ou longue durée d'action (+oxygénothérapie)

TABLE 1.5 – Extrait du tableau du traitement de fond de la BPCO de [42, 43, 44] présentation du stade en fonction des symptômes et le traitement de fond associé.

1.3.2 Les voies d'administration dans le traitement des maladies respiratoires

Les diverses formes galéniques (composition pharmaceutique) permettent d'avoir différentes voies d'administration des médicaments. Ces différentes voies ont pour objectif de transporter le principe actif jusqu'à l'organe cible directement (voie locale) ou par l'intermédiaire d'autres organes (voie systémique). La voie est choisie en fonction de plusieurs critères : rapidité d'action, facilité de la prise et coût notamment.

La voie orale. La voie orale, également connue sous le terme entérale ou *per os*, correspond à une prise de traitement par la voie buccale. Très utilisée, elle permet l'absorption du médicament par le système digestif qui est ensuite conduit vers l'organe cible par le système sanguin. Les formes galéniques pour cette voie sont les comprimés, les gélules, les capsules, les poudres et granulés ainsi que les liquides comme les sirops ou les solutions buvables. Les avantages de cette voie sont nombreux. En effet, il est possible d'avoir une durée de libération du principe actif variable, une zone de libération maîtrisée, comme pour les composés gastrorésistants qui permettent de libérer le principe actif dans l'intestin plutôt que dans l'estomac, une facilité d'utilisation et un coût de production faible. Néanmoins, ce type de voie présente quelques inconvénients et notamment un délai d'action pouvant être considéré comme long soit entre 30 et 60 minutes, une influence du bol alimentaire (passage par l'estomac et l'intestin) ainsi qu'une prise impossible pour un patient dans le coma ou sujet à des vomissements par exemple.

Dans les traitements envisagés dans le cas de maladies respiratoires, cette voie permet l'administration des antibiotiques, de quelques anti-inflammatoires (bétamétasone et la prednisone) et certains anti-asthmatiques comme le Montélukast et l'Omalizumab [33, 45, 7, 44].

La voie injectable. Les voies injectables, également appelées parentérales, sont nombreuses. Il s'agit des administrations intraveineuses (dans la veine), intramusculaires (dans le muscle), hypodermiques (sous l'hypoderme), intradermiques (dans le derme) et intra-articulaires (infiltration à action locale) par exemple. Les formes galéniques pour ces voies sont des préparations liquides (solutions, émulsions, suspensions) administrées par injection, perfusion ou par implant. Ces voies permettent une action plus ou moins rapide du traitement (préférable en cas d'urgence) ainsi qu'une possibilité d'administrer des traitements en cas de coma ou de vomissements. Contrairement à la voie orale, le passage dans le sang est direct, ce qui limite la dégradation du principe actif par les sucs gastriques et évite les effets indésirables digestifs. Néanmoins, elles nécessitent le passage d'une aiguille dans la peau pouvant provoquer des douleurs et des risques d'infections. L'effraction cutanée nécessite également d'avoir un produit/dispositif d'administration stérile ce qui augmente le coût de fabrication. En addition, il est nécessaire d'avoir un personnel formé à ces protocoles.

Ces voies sont utilisées, dans le cas du traitement des maladies respiratoires, pour la vaccination et certains bronchodilatateurs, anti inflammatoires et antiallergiques (Aminophylline, Omalizumab) par exemple [45, 33, 7].

La voie cutanée et transcutanée. Utilisée dans le traitement local, la voie cutanée et transcutanée permet une administration du principe actif sur la peau. Elle nécessite une vigilance au risque d'allergie

notamment et ne peut être utilisée uniquement sur une peau n'ayant pas subi d'agressions (irritation, coupure, ect.). La voie transcutanée, à la différence de la voie cutanée, permet au principe actif d'atteindre le derme. Les formes galéniques, pour la voie cutanée, sont les pommades, les crèmes, les gels, les lotions, les cataplasmes et les patches par exemple [33].

La voie transmucosale. C'est une voie de passage par la muqueuse. Plusieurs formes sont retrouvées : les formes rectales (suppositoires, solutions ou suspensions et pommades), les formes linguales (ampoules sprays, homéopathies), les formes oculaires (gouttes ophtalmiques) pour n'en citer que quelques unes. Une autre forme, très souvent utilisée dans le traitement des maladies respiratoires entre dans cette catégorie. Il s'agit de la forme pulmonaire, qui permet une administration locale du principe actif. C'est ce que l'on appelle l'aérosolthérapie, au cœur des travaux présentés dans cette étude. Elle peut être réalisée sous forme de fumigation, de préparation liquide pour la nébulisation, d'inhalateurs à poudre sèche et d'inhalateurs pressurisés et est très utilisée pour l'administration des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires et des anticholinergiques [33].

Dans le cas du traitement des maladies touchant le système respiratoire une voie d'administration locale est donc possible. Cela permet d'avoir un contact direct avec l'organe cible, ici le poumon, induisant ainsi une rapidité d'action.

1.4 L'aérosolthérapie

Le terme aérosolthérapie, est composé des mots aérosol et thérapie. Aérosol provient de « aer » qui signifie air et « sol » qui désigne une solution et qui, selon Aiache [3], date de 1932 et fut inventé par Gray, Patterson et Whytlaw. Un aérosol est, en chimie, une suspension dans un gaz, de particules très fines solides ou liquides. La thérapie, en médecine, est une façon de traiter une maladie par procédé physique ou médicamenteux par exemple. L'aérosolthérapie est donc une manière de traiter les maladies (des voies respiratoires) par une suspension de particules médicamenteuses très fines sous forme solide ou liquide. La thérapie par la voie inhalée présente l'avantage d'augmenter l'efficacité et la rapidité d'action des médicaments tout en limitant ses effets secondaires. L'efficacité du traitement dépend de plusieurs facteurs et notamment du principe actif et de sa zone de dépôt.

Les dates clés de l'aérosolthérapie. Bien que le terme aérosolthérapie date de 1932, sa pratique quant à elle est observée depuis longtemps à différents endroits du monde. Une revue de 2022 [68], recense les différentes plantes, utilisées en aérosolthérapie, associées aux différentes régions. La première référence de ce document est trouvée dans la médecine ayurvédique, environ 2 000 ans avant J.C., en Inde. On trouve ensuite des écrits de l'Égypte ancienne (1 554 av. J.C.) faisant référence à cette pratique et notamment le papyrus Ebers [72]. Évoquée également en Amérique centrale, en Chine et en Grèce, l'aérosolthérapie par les plantes est très utilisée. Cette technique s'étend ensuite dans l'empire Romain, en Arabie, en Angleterre et en Europe au 20^{ème} siècle.

Pour ces époques, l'aérosolthérapie était en général administrée sous forme de fumigations. Ces fumigations consistaient à jeter des plantes sur des briques chaudes ou un feu. Les émanations étaient inhalées

directement ou par l'intermédiaire de pipes à tabac. Bien plus tard, en 1654, le physicien Christopher Bennet dessine le premier inhalateur [72]. En 1767, c'est un physicien anglais, Philip Stern, qui, à son tour, propose un inhalateur. Autour de 1778, le physicien astronome Mudge employa pour la première fois le terme inhalateur et le commercialisa pendant 160 ans [72]. En 1844, les premières cigarettes médicinales, sont présentées dans l'Officine [65]. Il s'agit des cigarettes de Boudin (arsenic), Trousseau et de Raspail (camphre). Elles font ensuite, selon les compositions, leurs apparitions dans le traitement de l'asthme. Ce n'est qu'en 1992 que les cigarettes médicinales et les poudres pour fumigations sont retirées de la vente pour cause d'une utilisation abusive puisqu'elles contenaient des composés aux propriétés hallucinogènes [65].

Peu de temps après l'invention des cigarettes médicinales, le premier pulvérisateur portable fit son apparition en 1858, conçu par un physicien français, Jean Sales-Girons. Alfred Newton, en 1864, développa le premier inhalateur à poudre. Bien que ces dispositifs ne soient plus fabriqués, il semblerait que l'inhalateur de Nelson apparut en 1865 soit encore disponible à ce jour [71].

1.4.1 Les dispositifs actuels en aérosolthérapie

Les dispositifs les plus utilisés, actuellement, sont classés en trois catégories : les nébuliseurs, les inhalateurs à poudre et les aérosols doseurs pressurisés.

Les nébuliseurs. Les nébuliseurs permettent l'atomisation d'une solution médicamenteuse par une source d'énergie. La source d'énergie peut être sous trois formes : pneumatique, ultrasonique ou à tamis vibrant. Elle permet la transformation de la solution médicamenteuse retenue dans la cuve du nébuliseur en aérosols. L'inhalation peut se faire au travers d'un masque (incluant le nez et la bouche du patient), par un embout buccal (prise de traitement par la bouche) ou par un embout nasal (prise de traitement par le nez). Pour les patients en réanimation il est possible de raccorder le système de nébulisation à la canule de trachéotomie. Le choix de la voie d'entrée dépend du patient et de la pathologie [16, 15].

Les inhalateurs à poudre sèche (DPI). Les inhalateurs à poudre permettent, par action mécanique, de libérer des particules sous forme de poudre. La poudre peut être contenue dans des capsules dont la libération est induite par le flux inspiratoire du patient. Dans ce type de système, le débit inspiratoire du patient a une importance cruciale puisqu'il permet, en complément de la libération de la dose, d'avoir une influence sur la dispersion et la désagrégation des particules [85].

Les aérosols doseurs pressurisés (ADP). Les aérosols doseurs pressurisés permettent l'émission des particules médicamenteuses contenues dans un flacon pressurisé (que nous appellerons "réservoir" dans ce manuscrit). Le réservoir contient les particules médicamenteuses dispersées sous forme liquide ou solide dans un gaz propulseur. Ces dispositifs sont présentés plus en détail dans la section 1.5.

Les avantages et inconvénients des différents dispositifs. Les trois grandes catégories de dispositifs permettant l'aérosolthérapie ont chacune leurs avantages et leurs inconvénients. Une comparaison, non exhaustive de ces attributs est présentée dans le tableau 1.6. Le choix du dispositif est donc dépendant de plusieurs facteurs et notamment l'âge du patient et le traitement dont il a besoin. Par exemple,

si le traitement nécessite la prise d'anti-infectieux, celui-ci ne pourra être réalisé que par la nébulisation. De plus, un enfant ne pourra pas utiliser un DPI ou un ADP et sera donc traité par cette même catégorie de dispositif. Cependant, l'utilisation des ADP peut être adaptée au enfant par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation. Les chambres d'inhalation sont des dispositifs permettant de s'affranchir de la nécessité de la coordination main-poumons. Cette coordination fait référence à la bonne utilisation du dispositif en réalisant une profonde expiration avant la prise, puis au moment du déclenchement de l'aérosol, effectuer une lente inspiration par la bouche [85]. Les chambres d'inhalation sont présentées plus en détail dans la section 1.6.

Dispositifs	Avantages	Inconvénients
Commun aux nébuliseurs	Disponibilité d'anti-infectieux et mucolytiques Ne nécessite pas de coordination main-poumons Adapté aux faibles débits inspiratoires	Préparation de la solution à nébuliser Encombrant Durée du traitement (entre 5 et 20 minutes [85]) Nettoyage du matériel Perte médicamenteuse Besoin d'une source d'alimentation (air ou électrique)
Inhalateur à poudre	Ne contient pas de gaz propulseur Prêt à l'emploi Portatif (petit) Facile d'entretien Contrôle de prise de dose visuel Dose fixe Ne nécessite pas de coordination main-poumons	Activation de la dose par l'inhalation du patient (non adapté aux enfants de moins de 4 ans) Non adapté à tout type de médicament Sensible à l'humidité Taille des particules variables
Aérosol doseur pressurisés	Prêt à l'emploi Portatif (petit) Facile d'utilisation Plusieurs doses	Nécessite une coordination main-poumons Fort dépôt oropharyngé Non utilisable pour les jeunes patients Besoin d'effectuer une agitation avant utilisation Tous les médicaments ne sont pas disponibles

TABLE 1.6 – Avantages et inconvénients associés aux différents dispositifs de nébulisation [16, 15, 68], des inhalateurs à poudre et des aérosols doseurs pressurisés [63].

1.4.2 Caractéristiques physiques des aérosols utilisés par voie inhalée

Le principal objectif des dispositifs en aérosolthérapie est de délivrer des particules de taille suffisamment petite pouvant atteindre le système respiratoire aux endroits souhaités. En effet, un bronchodilatateur n'a pas le même site d'action qu'un anti-inflammatoire. Le premier a pour vocation de dilater les muscles lisses des bronches, il doit donc se déposer dans cette zone pour agir sur les récepteurs bronchiques (β_2). Le second doit pouvoir atteindre les voies basses du système respiratoire afin d'agir au niveau des alvéoles [93].

En plus de la bonne utilisation des dispositifs par le patient, aux profils respiratoires et à la morphologie des voies aériennes, les caractéristiques physiques des aérosols émis influencent la zone de dépôt pulmonaire. Les particules médicamenteuses, lorsqu'elles ne sont pas déposées dans les bronches ou le poumon profond, ne sont pas disponibles pour le traitement et peuvent, selon les médicaments, être à l'origine d'effets indésirables [93].

Le dépôt des aérosols dans les voies respiratoires est induit selon trois mécanismes. Les particules dites ultra fines, de diamètre inférieur à 0,1 μm , sont soumises au transport dit diffusif et se déposent dans les petites voies aériennes et dans la périphérie du poumon. Ces zones sont également la cible des dépôts par sédimentation. La sédimentation concerne les particules ayant une taille supérieure à 0,1 μm . Ces deux mécanismes dépendent du temps et de la taille des particules. Le troisième mécanisme, l'impaction, est lié au transport inertiel et dépend de la vitesse et de la taille des particules. Les zones de dépôt par impactions se situent dans les voies aériennes supérieures et concernent les particules de taille supérieure à 2 μm si l'on considère une particule sphérique de masse volumique de 1 g/cm^3 [81].

La taille des particules et le diamètre aérodynamique équivalent. Afin d'estimer la zone de dépôt des particules médicamenteuses, il est courant d'évaluer le diamètre aérodynamique équivalent des particules émises (d_{ae}) [13] obtenu par l'équation :

$$d_{ae} = d_p \sqrt{\frac{\rho_p}{\rho_{eau}}} \quad (1.1)$$

Avec :

- d_p : le diamètre de la particule,
- ρ_p : la masse volumique de la particule,
- ρ_{eau} : la masse volumique de l'eau.

Le d_{ae} est le diamètre d'une sphère ayant une masse volumique de 1 g/cm^3 et dont la vitesse de chute est similaire à celle de la particule étudiée [81, 85]. La mise en relation de la zone de dépôt médicamenteuse dans le système respiratoire en fonction de d_{ae} est présentée en figure 1.7. La taille des particules émises par les dispositifs d'inhalation est donc un élément important dans l'efficacité du traitement.

La dispersité des aérosols et le diamètre aérodynamique médian en masse. La dispersité de l'aérosol émis est également un paramètre essentiel. Les aérosols, utilisés pour le traitement des maladies respiratoires, sont souvent polydispersés. Cela signifie que le nuage d'aérosol est constitué de particules de tailles différentes. La dispersion de la taille des particules est évaluée par l'écart-type géométrique ou Geometric Standard Deviation (GSD). En effet, en aérosolthérapie la distribution de la taille des

particules suit, généralement, une distribution log-normale [25]. Par définition, le logarithme népérien du GSD est l'écart type du logarithme des d_{ae} . A partir de l'expression de la loi log-normale, on montre que le GSD s'exprime de la façon suivante :

$$GSD = \sqrt{\frac{d_{84}}{d_{16}}}. \quad (1.2)$$

Avec :

- d_{84} : le diamètre correspondant à 84 % de la masse totale,
- d_{16} : le diamètre correspondant à 16 % de la masse totale.

Le diamètre aérodynamique médian (DAMM) est le diamètre qui divise la masse de l'aérosol en deux parts égales. Par exemple si un aérosol présente un DAMM de 3 μm , cela signifie qu'il y a 50 % de la masse de l'aérosol qui a un d_{ae} supérieur à cette valeur et les 50 % de la masse restante sont d'un d_{ae} inférieur à 3 μm [85, 93].

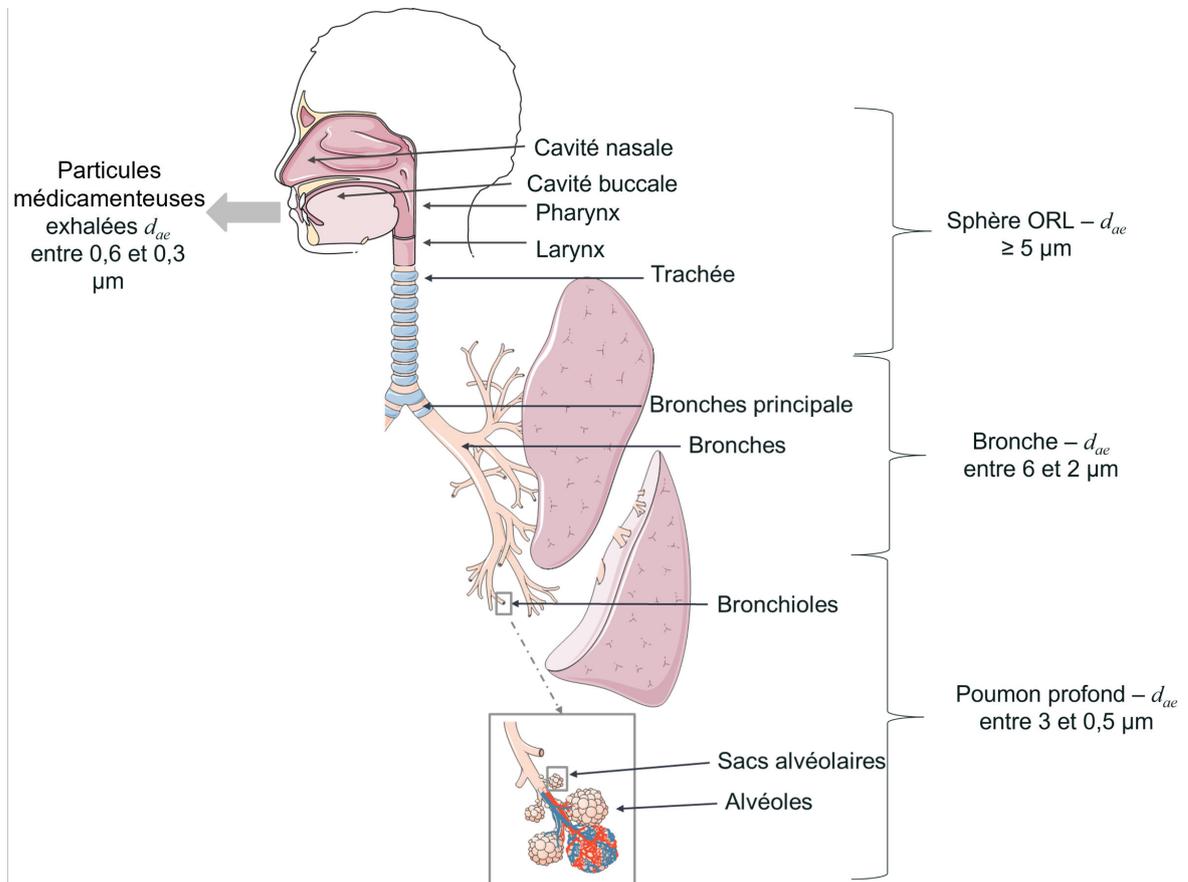


FIGURE 1.7 – Mise en relation de la zone de dépôt des particules médicamenteuses dans le système respiratoire selon leur diamètre aérodynamique (d_{ae}) [20, 85] (figure dessinée à l'aide d'images provenant de Servier Medical Art [73]).

1.5 Les aérosols doseurs pressurisés (ADP)

Dispositifs très populaires, les ADP sont utilisés dans le traitement de l'asthme et des maladies chroniques obstructives. Ils présentent un large choix de médicaments comme des bronchodilatateurs tels que du salbutamol, du formotérol et du salmétérol et des anti-inflammatoires tels que de la fluticasone, de la béclométhasone et de la budésonide. Ils permettent également des associations médicamenteuses sous formes de bi ou trithérapie [89]. Comme indiqué dans le tableau 1.6, ils ont pour avantages d'être prêts à l'emploi, faciles d'utilisation et permettent la délivrance de plusieurs doses (de 100 à 400 doses) [63]. De plus, les ADP sont compacts (environ 7 cm de hauteur et 2,5 cm de largeur) et portatifs puisqu'ils ne sont constitués que de deux pièces distinctes présentées et détaillées dans la partie suivante.

1.5.1 Les composants des ADP

Les ADP (figure 1.8) sont composés de deux parties : le réservoir et l'actuateur. Ces deux parties sont elles-mêmes constituées de plusieurs éléments permettant l'émission des particules médicamenteuses sous forme d'aérosol.

Le réservoir et la valve doseuse. Le réservoir (point (1) de la figure 1.8) contient les particules médicamenteuses en suspension ou dissoutes dans un gaz propulseur liquéfié (point (3) de la figure 1.8). De par la présence de ce gaz le réservoir doit être assez robuste afin de résister à de fortes pressions. Il doit également être constitué d'un matériau inerte, souvent de l'aluminium, ainsi que d'un revêtement afin de ne pas interagir avec la formulation et d'éviter la corrosion [76, 54, 57]. L'extrémité du réservoir est pourvue d'un système de valve doseuse (point (4) de la figure 1.8), allant généralement de 20 à 100 μL , permettant la répétabilité de la dose médicamenteuse émise [76, 57].

L'actuateur, la chambre d'expansion et la buse d'émission. L'actuateur (point (5) de la figure 1.8) permet d'accueillir le réservoir et son système de valve afin de réaliser, par action mécanique, la délivrance de la dose. Ce support plastique est composé d'une chambre d'expansion et d'une buse (points (6) et (7) de la figure 1.8). Le prolongement de l'actuateur, permettant la prise médicamenteuse, est appelé embout buccal [66, 54]. La chambre d'expansion, formée lorsque la tige de la valve doseuse entre dans le berceau de l'actuateur, est le lieu où le gaz propulseur se dilate pour débiter le processus d'atomisation de la formulation [79]. A la sortie de la chambre expansion se trouve la buse d'émission dont le diamètre varie entre 0,14 mm et 0,60 mm [54] (point (7) de la figure 1.8) et a une influence sur la taille des particules émises [75].

1.5.2 La formulation des ADP

La formulation contenue dans le réservoir des ADP est composée essentiellement d'un gaz propulseur liquéfié, d'un/des principe(s) actif(s) et parfois d'excipient(s).

Le gaz propulseur. Le gaz propulseur a la particularité d'être à l'état liquide lorsqu'il est comprimé et à l'état gazeux lorsqu'il est sous pression atmosphérique [54]. Initialement, le gaz propulseur contenu dans

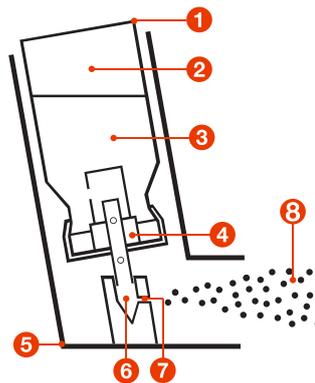


FIGURE 1.8 – Schéma d'un aérosol doseur pressurisé adapté de [54]. La première partie est constituée du réservoir (1) contenant la phase gazeuse (2), la phase liquide (3) et la valve doseuse (4). La deuxième partie est constituée de l'actuateur (5) pourvu d'une chambre d'expansion (6) où se produit l'atomisation et d'une buse d'émission (7) avec en sortie le nuage de particules émis où se produira la maturation de l'aérosol (8).

ces dispositifs faisait partie des Chlorofluorocarbones (CFC). Ces composés sont constitués d'atomes de carbone, de chlore et de fluor et ont été utilisés, pendant plus de cinquante ans, comme gaz propulseur ou comme fluide frigorigène par exemple [61]. Afin de limiter les effets des CFC sur la couche d'ozone [50], ces gaz propulseurs ont été remplacés dès 1987, suite au protocole de Montréal. Le gaz propulseur retenu pour le remplacement des CFC a été l'hydrofluoroalcane et notamment le HFA 134a. Ce gaz propulseur a été choisi en fonction de plusieurs critères. D'un point de vue environnemental il doit admettre un faible impact sur la couche d'ozone ainsi qu'un faible potentiel de réchauffement planétaire. D'un point de vue thérapeutique il doit être : non inflammable, non toxique, liquéfiable, chimiquement stable, permettre la mise en solution du principe actif/excipient et être accepté par le patient [61].

Le HFA 134a reste néanmoins une alternative discutée puisqu'il est considéré comme un gaz à effet de serre. Une étude de 2021 [23] propose des alternatives dont l'objectif est de réduire l'influence négative de l'aérosolthérapie sur l'environnement. Parmi ces alternatives, un nouveau changement de gaz propulseur serait envisageable, l'utilisation du HFA 152a.

Le principe actif. Le principe actif est la molécule ayant une action de médication. Elle peut être sous forme dissoute dans les solutions pour inhalation, ou sous forme solide dans les suspensions pour inhalation. Les ADP permettent des thérapies avec un seul principe actif ou en combinaison de deux ou trois principes actifs [63].

Les excipients. Les excipients sont des substances ajoutées à la formulation dans le but d'améliorer le goût (acide citrique) ou la solubilité du principe actif dans le gaz propulseur (éthanol) par exemple [54].

1.5.3 La formation de l'aérosol

Le processus d'émission de la formulation sous forme d'aérosol est complexe. De même, il est difficile d'obtenir des particules petites et suffisamment lentes, pour pouvoir atteindre les alvéoles pulmonaires avec une vitesse de sortie modérée afin d'éviter une forte impaction oropharyngée. Le bon fonctionnement de ces dispositifs dépend à la fois de la composition de la formulation et de la taille de la buse d'émission. En outre, d'autres facteurs comme les charges électrostatiques induites par la formation de l'aérosol, influencent le dépôt pulmonaire.

L'aérosolisation. L'aérosolisation de la formulation contenue dans la valve doseuse débute suite à l'action mécanique appliquée sur le réservoir (point 1 de la figure 1.8). Lorsque le réservoir est enfoncé dans l'actuateur, la valve doseuse rentre en contact avec la chambre d'expansion (point 6). Cette action permet à la valve doseuse de s'ouvrir et de laisser ainsi la formulation sortir dans cette chambre. La formulation, initialement sous pression dans le réservoir, est ainsi soumise à la pression atmosphérique. La chute de pression provoque l'atomisation de la formulation et l'évaporation du gaz propulseur, induisant ainsi un refroidissement de l'aérosol souvent ressenti par le patient [54, 36]. Les processus d'atomisation des particules médicamenteuses ont fait l'objet de multiples études recensées dans plusieurs revues [36, 95] et articles [74, 78, 54, 88] ou chapitre de livre [26].

Pour simplifier ce phénomène, Stein *et al.* ont proposés en 2006 de considérer la génération de l'aérosol en deux phases : la formation des gouttelettes et la maturation de l'aérosol [78]. La première phase concerne la mise en gouttelettes de la solution émise c'est-à-dire l'atomisation de la formulation. Durant cette phase, la taille aérodynamique des gouttelettes serait influencée par la formulation, la taille de la valve doseuse et le diamètre de la buse d'émission. Cette phase est très rapide et durerait entre 50 et 500 *ms* [28]. La seconde phase concerne l'évaporation des composés volatiles et est appelée phase de maturation de l'aérosol. Le premier composé à s'évaporer est le gaz propulseur puisqu'il a une volatilité plus élevée que les co-solvants volatiles ou semi-volatiles. La figure 1.9, extraite de la publication de Sheth *et al.* publiée en 2013 [75], décrit ces deux phases pour les formulations en suspension et en solution. Une fois la dose émise et l'action mécanique relâchée entre le réservoir et l'actuateur, la valve doseuse (point 4 de la figure 1.8) revient à sa position initiale et est à nouveau remplie par la formulation afin de permettre la délivrance d'une nouvelle dose [54, 36].

Les vitesses d'émissions. La vitesse des particules émises a fait l'objet de plusieurs études [86, 17, 53] et simulations numériques recensées dans une revue de la littérature en 2013 [70]. En 2009, Crosland *et al.* [17] étudient la vitesse des particules émises par un ADP contenant du salbutamol et du HFA134a comme gaz propulseur. Ils ont retrouvé des vitesses d'environ 58 *m/s* à la sortie de l'embout buccal soit à environ 5 cm de la buse d'émission. La vitesse d'émission des particules médicamenteuses dépend nécessairement de la pression de la formulation, de la tension superficielle et de la viscosité du fluide. La pression du mélange liquéfié dans le réservoir est influencée par la composition de la formulation. Ainsi, une formulation contenant uniquement du HFA134a, dont la pression de vapeur est d'environ 572 *kPa* [76], émettra un aérosol de plus grandes vitesses qu'un mélange HFA134a/éthanol dont la pression de vapeur de ce co-solvant est inférieure à celle du HFA134a pur [54]. Néanmoins, toutes les études ne sont

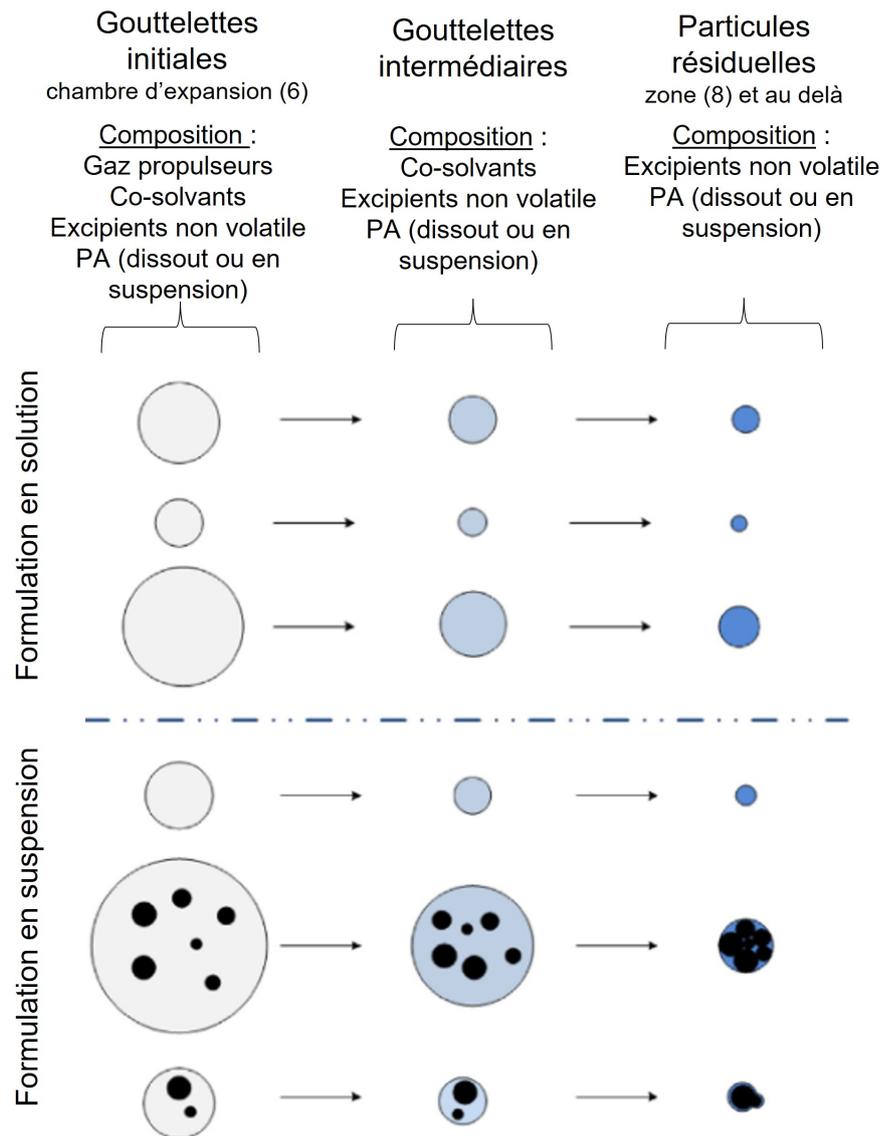


FIGURE 1.9 – Représentation de l’atomisation des formulations contenues dans les ADP, extraite et adaptée de la publication de Sheth *et al.* [75]. Les gouttelettes initiales représentent la formulation atomisée. Ces gouttelettes sont ensuite soumises à l’évaporation du gaz propulseur (gouttelettes intermédiaires) et par la suite à l’évaporation des co-solvants volatiles jusqu’à l’obtention des particules résiduelles.

pas en accord avec cette information. Une étude de 2005 compare les vitesses d’émission des ADP du HFA134a seul ou avec différentes proportions d’éthanol sans principe actif [53]. D’après ces auteurs, la vitesse d’émission pourrait être plus attribuable à la tension de surface et à la viscosité de la formulation [53]. Cependant, l’ajout d’éthanol dans les formulations semble influencer la durée d’émission [78, 53, 28] avec des valeurs retrouvées autour de 282,3 ms pour le Qvarspray (solution de BDP) et d’environ 191,6 ms pour la Flixotide (suspension de FP).

Les charges électrostatiques. Le flux de particules est influencé par les charges électriques produites lors du processus de génération de l’aérosol. Deux revues de la littérature, une en 2007 [49] et une en 2009 [38], présentent les différentes études de l’influence des charges électrostatiques sur la dose émise,

lors de l'utilisation des ADP seuls ou avec l'ajout d'une chambre d'inhalation.

Les charges électrostatiques semblent acquises durant le processus d'atomisation, par le contact avec les surfaces de l'actuateur, mais aussi durant les différentes phases de l'aérosol (solide, liquide et vapeur). Les charges produites sont donc à la fois influencées par les caractéristiques physiques et chimiques des dispositifs comme : le matériau de fabrication de l'actuateur et de la valve doseuse ainsi que sa forme et de la formulation contenue dans le réservoir [38]. Plusieurs phénomènes permettent la génération de ces charges. Le premier, qui semble prédominant en aérosolthérapie, est l'électrification statique. L'électrification statique est couramment appelée triboélectrification. Elle se produit lors du transfert de charges induit lorsqu'une particule d'aérosol s'approche, sans contact, d'une paroi ou d'une autre particule. Le transfert de charges est également possible par friction lors du frottement de deux surfaces en contact [39]. Les aérosols peuvent également acquérir des charges par diffusion d'ions présents dans l'air [49].

Lors du processus d'atomisation, l'électrification a lieu au moment où le liquide se transforme en gouttelettes, ainsi la séparation des particules de liquide favorise le transfert de charge par triboélectrification. La surface d'échange est ensuite modifiée lors de l'évaporation du gaz propulseur puis des co-solvants lorsqu'ils sont présents et volatils [49]. En plus du processus d'atomisation, le matériau de fabrication de la valve doseuse ainsi que la formulation et la taille des particules émises influencent la distribution des charges électrostatiques de l'aérosol. La Flixotide (FP dans cette étude) présente une charge bipolaire neutre, la valve de ce dispositif est en plastique. Le Qvarspray (BDP dans cette étude) a, quant à lui, une valve doseuse en métal et présente des charges unipolaire positive. La fréquence d'actionnement de l'aérosol doseur pressurisé semble également influencer la charge pour le Qvar. Lorsque les doses sont délivrées avec un temps d'attente d'au moins une heure entre chaque dose, la charge est unipolaire positive. En revanche, lorsque les doses sont délivrées plus rapidement (30 secondes d'écart) le spray d'aérosol semble très peu chargé. Cela peut être du, selon les auteurs, à la formulation et au principe actif. Ce phénomène n'a pas été observé chez Flixotide [39].

1.5.4 Caractéristiques des aérosols doseurs étudiés

Dans cette étude deux formulations ont été étudiées : une solution de beclométasone dipropionate et une suspension de fluticasone propionate. Les différentes caractéristiques pour les deux formulations sont retrouvées dans le tableau 1.7. Ces données sont accompagnées d'un schéma des caractéristiques géométriques d'un aérosol doseur pressurisé présenté en figure 1.10. Les caractéristiques géométriques approximatives des deux dispositifs étudiés ont été obtenues par l'analyse d'image (logiciel ImageJ) obtenues avec un microscope numérique USB (Dinolite, grossissement maximum de 200). Les valeurs obtenues sont présentées et comparées à certaines valeurs retrouvées dans la littérature dans le tableau 1.8.

Caractéristiques	FP	BDP
Formulation	Suspension	Solution
Principe actif	Fluticasone Propionate	Béclométasone Dipropionate
Excipient	NA	Éthanol
Gaz propulseur	HFA 134a	HFA 134a
T d'émission ($^{\circ}C$) [54]	-17	+4
Force d'impact maximum (mN) [54]	117	34
Durée de l'émission (ms) [28]	191	282

TABLE 1.7 – Caractéristiques des aérosols doseurs étudiés contenant pour le premier de la Fluticasone Propionate (FP) et pour le second de la Béclométasone Dipropionate (BDP). La température d'émission a été mesurée dans une étude à quelques centimètres de la buse d'émission [54].

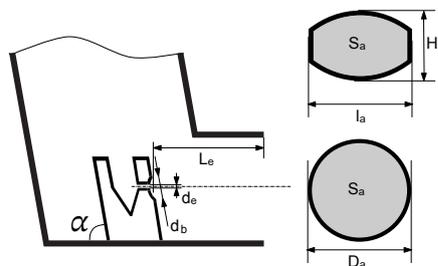


FIGURE 1.10 – Schéma des caractéristiques géométriques d'un aérosol doseur pressurisé dont les valeurs pour les deux dispositifs étudiés sont présentées en tableau 1.8. α : l'angle entre l'actuateur et le support de la chambre d'expansion contenant la buse d'émission, Le : la longueur équivalente entre la buse d'émission et la sortie de l'embout buccal, de : le diamètre d'émission de la buse, db : le diamètre du bol de la buse, Sa : la surface de l'embout buccal, Ha et la : respectivement la hauteur et la longueur de l'embout buccal pour le FP et Da : le diamètre de l'embout buccal pour BDP.

Dispositifs	α ($^{\circ}$)	Le (mm)	de (mm)	de [6] (mm)	db (mm)	la (mm)	Da (mm)	Ha (mm)	Sa (mm^2)
BDP	90	30,6	0,30	0,25	3,38	NA	21,62	NA	367
FP	82	20,3	0,48	0,5	3,46	20	NA	15	253

TABLE 1.8 – Caractéristiques géométriques des aérosols doseurs pressurisés étudiés. Les différentes abréviations sont présentées sur la figure 1.10.

1.6 Les chambres d'inhalation

Les ADP sont des dispositifs très utilisés de par leurs divers avantages mais aussi car certains de leurs inconvénients peuvent être supprimés par l'utilisation d'une chambre d'inhalation. Initialement développées sous forme d'espaceur les chambres d'inhalation ont rapidement évolué en chambre plus

complexe avec une retenue valvée. Leur évolution ainsi que la présentation des étapes importantes dans leur développement ont fait l'objet de multiples publications recensées dans une revue de la littérature en 2014 [56].

1.6.1 L'intérêt d'utiliser des chambres d'inhalation

Les chambres d'inhalation ont pour objectif commun celui de ralentir le flux de particules et de limiter l'impaction oropharyngée. En effet, l'émission des aérosols est souvent liée à de fortes vitesses qui vont induire, si l'aérosol n'a pas le temps de décélérer, à un dépôt par impaction dans la bouche et la trachée.

Les chambres à retenue valvée (CRV) sont également prescrites pour faciliter la prise du traitement. En effet, il est nécessaire, pour le patient, d'être en capacité d'effectuer une longue respiration durant l'émission de l'aérosol avec une rétention du souffle de quelques secondes, afin que les particules médicamenteuses aient le temps de se déposer dans les voies respiratoires. C'est ce qui est appelé couramment, la coordination main-poumons [85]. Cette coordination est difficile ou impossible lorsqu'il s'agit d'un nouveau-né, d'un nourrisson, d'un enfant et de personnes âgées mais également pour tout adulte ne pouvant réaliser cette coordination correctement. Les chambres permettent aussi l'ajout d'un masque dont le but est de faciliter la prise du traitement pour les personnes n'arrivant pas à utiliser un embout buccal ou, pour les plus jeunes, d'isoler le nez pour favoriser une inhalation buccale. Les dispositifs à retenue valvée, ont donc une action de rétention des particules dans la chambre. Elles sont composées de différents compartiments présentés en figure 1.11. Le connecteur arrière (point 7 de la figure 1.11) permet l'insertion et le maintien de l'ADP (points 1 et 8). La chambre, souvent fabriquée en plastique, permet de contenir les particules médicamenteuses grâce à la valve inspiratoire présente à son extrémité juste avant l'embout buccal (points 6 et 5 de la figure 1.11). Cette valve inspiratoire s'ouvre lors de l'inspiration du patient, laissant passer ainsi les particules médicamenteuses. Lors de la phase expiratoire cette valve se ferme évitant ainsi aux particules médicamenteuses contenues dans la chambre d'être perturbées par ce flux. L'air expiré est évacué par la valve expiratoire de la chambre (point 3 de la figure 1.11). L'embout buccal, permet au patient la prise de traitement mais également l'ajout d'un masque pour certains patients (point 4 de la figure 1.11).

1.6.2 Critères influençant l'efficacité des chambres d'inhalation

Une revue de 2007 [49] recense les causes pouvant affecter l'efficacité du traitement. Parmi ces critères sont retrouvés notamment, la dimension des chambres d'inhalation et leurs charges électrostatiques induites par leurs matériaux de fabrication.

Les dimensions. Les dimensions des chambres d'inhalation ont fait l'objet de multiples études depuis leurs apparitions. Des études *in vitro* de 1978 [52] puis *in vivo* en 1981 [55] ont montré l'intérêt d'utiliser des espaceurs de forme conique puisqu'elle permettait au flux d'aérosol d'être collecté tout en laissant la possibilité au gaz propulseur de s'évaporer. Ces études mettent également en évidence la réduction du dépôt oropharyngé et l'augmentation du dépôt dans les bronches pour cette forme. Néanmoins, la chambre testée par Morén en 1978 présente un large volume avec une longueur de 250 mm et une largeur maximale de 130 mm [52] ne permettant pas à ce dispositif d'être facilement transportable [56]. Cet

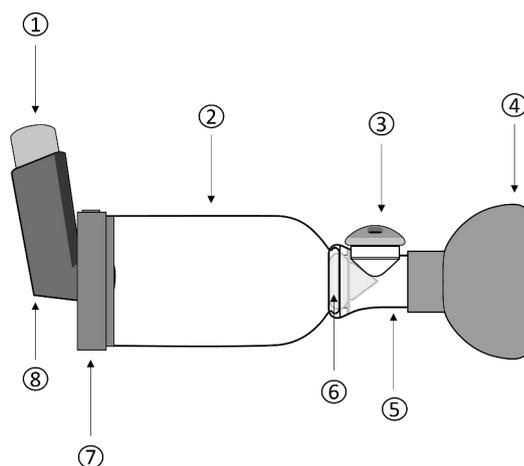


FIGURE 1.11 – Schéma d'une chambre d'inhalation à retenue valvée avec un ADP (1 et 8) et un masque (4). La chambre d'inhalation est constituée d'une corps de chambre (2), d'une valve expiratoire (3), d'un embout buccal (5), d'une valve inspiratoire (6) et d'un connecteur (7).

aspect a ensuite été largement étudié par plusieurs auteurs [56, 49] indiquant qu'une chambre d'inhalation à retenue valvée de 750 ml semble aussi efficace qu'une chambre de 150 à 200 ml.

La matière. Les chambres d'inhalation sont conçues dans une matière légère et solide, afin de conserver le côté portatif du dispositif et biocompatible afin de limiter les substances pouvant être néfaste pour le patient. Trois différentes matières sont retrouvées actuellement sur le marché : l'aluminium, le verre et la plus utilisée, le plastique. Les matières plastiques ont pour inconvénient de générer des charges électrostatiques influençant la dose retenue dans ces dispositifs et par conséquent la quantité de particules médicamenteuses pouvant être utile au patient [56, 49].

1.7 Objectifs du travail de doctorat

Comme indiqué dans l'introduction, l'objectif de ce travail de doctorat est d'étudier expérimentalement la dynamique d'aérosols médicamenteux émis dans une chambre d'inhalation. La dynamique précise des particules dans ces dispositifs est en effet très mal connue.

La société OptimHal développe et conçoit des dispositifs médicaux dédiés à l'aérosolthérapie à destination des humains et des animaux. Pour les humains deux gammes sont commercialisées : la gamme ambulatoire (traitement à domicile) et la gamme hospitalière. Ces gammes sont utilisées pour les patients de tout âge, du nouveau-né à la personne âgée. La gamme ambulatoire utilise l'ADP dans sa totalité (actuateur et réservoir) alors que la gamme hospitalière contient sa propre buse d'émission et n'utilise donc que le réservoir de l'ADP. Comme indiqué précédemment dans ce chapitre, le remplacement prochain du HFA134a par du HFA152a va conduire la société à examiner l'effet de ce changement sur l'efficacité de ces dispositifs.

Dans ce contexte, la société souhaite donc acquérir des outils expérimentaux et méthodologiques pour caractériser la dynamique d'aérosols médicamenteux dans leurs dispositifs actuels et futurs. Ainsi, comme première étape de développement, ce travail de doctorat vise à mettre en place ces outils et méthodes,

en combinant le savoir-faire d'OptimHal et l'expertise d'ABTE, dans le cas d'une chambre d'inhalation ambulatoire en prenant soin d'identifier les caractéristiques d'émission de l'ADP.

Pour ce faire, deux techniques optiques vont être utilisées : la vélocimétrie par image de particules et l'utilisation d'un capteur optique développé lors d'un précédent projet¹. Ces techniques optiques seront complétées par des mesures de masse (spectrophotométrie) et par des études granulométriques (impacteur en cascade). Afin de coupler ces différentes mesures, un dispositif modulaire pour l'étude d'inhalateurs a été développé. Ce banc permet l'étude du flux médicamenteux depuis l'ADP jusqu'à l'impacteur en cascade. Ainsi, ce travail de recherche mettra en lumière, pour deux aérosols doseurs différents (une formulation en solution et une formulation en suspension), les vitesses d'émission moyennes et maximales des particules médicamenteuses à la sortie de l'embout buccal de l'ADP, dans la chambre d'inhalation mais également après la valve inspiratoire de cette chambre dans son embout buccal. Ces données seront complétées par l'analyse de l'évolution temporelle des jets ainsi que par l'étude de leurs morphologies. Afin de comprendre l'influence des charges électrostatiques ces études seront réalisées en présence ou en l'absence d'un générateur d'ions.

Ce banc a pour objectif d'améliorer notre compréhension de la dynamique des particules observée dans la chambre d'inhalation afin de mieux interpréter les signaux relevés dans l'embout buccal en sortie de chambre. Nous nous sommes intéressés en particulier aux questions suivantes : Quelles sont les vitesses d'émission des particules produites par les deux ADP considérés dans ce travail de doctorat ? Comment la présence d'une chambre va-t-elle influencer ces vitesses ? Quel est le rôle de la charge électrique dans la dynamique de ces aérosols ? Après que l'ADP ait cessé de produire des particules, le soutirage est-il efficace pour les extraire de la chambre ? Y-a-t-il des cellules de recirculation dans cette chambre ? Si oui, jouent-elles un rôle important dans la rétention des particules ? La sédimentation des particules est-elle négligeable dans cette zone ?

L'étude de ces différentes questions permettra d'améliorer les dispositifs d'inhalation, grâce à une meilleure compréhension de tous ces phénomènes.

Le chapitre 2 présente le banc de mesure, le chapitre 3 contient nos principaux résultats ainsi que des discussions et des comparaisons avec la littérature. Enfin, le manuscrit s'achève par la conclusion et quelques perspectives.

1. R. Verjus, T. Porée, Y. Guhel, B. Pouderoux, B. Boudart & J.R. Angilella. US patent No. WO2016165029A1 : OPTICAL FLOW MEASURING APPARATUS AND INHALATION APPARATUS COMPRISING THE SAME. Laboratoire Protecsom (Valognes, Manche) & Université de Caen Normandie (2017).

Techniques expérimentales : Description et mise au point du banc de mesure, présentation des outils de visualisation, de quantification et de calcul

Pour répondre à la problématique de ce projet, un Dispositif Modulaire pour l'Étude des Inhalateurs (DipMET'Hal) a été développé. C'est un banc expérimental constitué de plusieurs modules et d'une chaîne d'acquisition (mise au point partiellement durant un partenariat antérieur). Ce dispositif permet de caractériser les écoulements des flux dans les dispositifs d'inhalation par deux techniques optiques. La première est la vélocimétrie par imagerie de traceurs particulaires (Particles Image Velocimetry, PIV). La seconde est l'utilisation d'un capteur optique. Ces deux techniques sont présentées en parties 2.2 et 2.1.4 de ce chapitre. Ce banc de mesure est également adapté à une technique de dépôt et de caractérisation des aérosols doseurs pressurisés qui est présentée en partie 2.3. La dernière partie de ce chapitre présente les différentes études mises en place dans le but d'établir un protocole expérimental robuste et fiable.

2.1 Description générale du banc expérimental DipMET'Hal

Le banc DipMET'Hal est composé de plusieurs éléments dont trois modules et une chaîne d'acquisition. La partie expérimentale est présentée en figure 2.1 et la chaîne d'acquisition en figure 2.2. Le premier module présenté en détail dans la partie 2.1.1 est le SynchroPuff. Ce module doit permettre le déclenchement de l'aérosol doseur mais aussi l'acquisition et la synchronisation des différentes données liées au débit, au signal optique et à l'imagerie. Le second module détaillé dans la partie 2.1.2 est le PIVHaler. Ce module est une canule de remplacement de l'embout buccal spécialement conçu pour réaliser les mesures PIV. Et pour finir le troisième module, l'Optiscopes, permet la mise en place du capteur optique et est détaillé dans la partie 2.1.4.

Ces modules sont complétés par l'actuateur, le corps de la chambre d'inhalation et un système de

trachée permettant la connexion du banc de mesure pour le dépôt et la caractérisation des ADP. L'intégralité du banc est montée sur un support (partie orange de la figure 2.1) assurant ainsi la répétabilité du positionnement des différents éléments grâce à des supports de maintien.

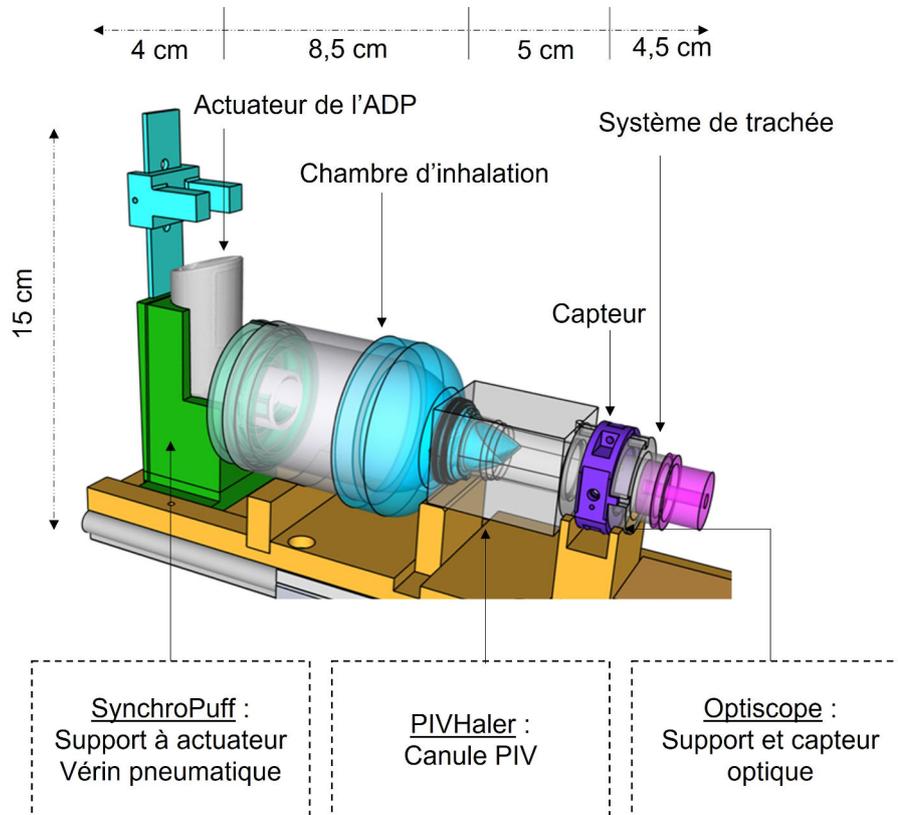


FIGURE 2.1 – Schéma du banc de mesure DipMET'Hal avec les trois modules : le module SynchroPuff composé du support à actuateur de couleur verte et du système de vérin pneumatique de couleur bleue (vérin non présenté sur la figure), le module PIVHaler composé de la canule PIV et le module Optiscopie composé du capteur optique et de son support. Les modules sont reliés entre eux par l'actuateur, le corps de la chambre d'inhalation et le système de trachée. Les grandeurs approximatives du banc de mesure sont présentées en haut et à gauche du schéma.

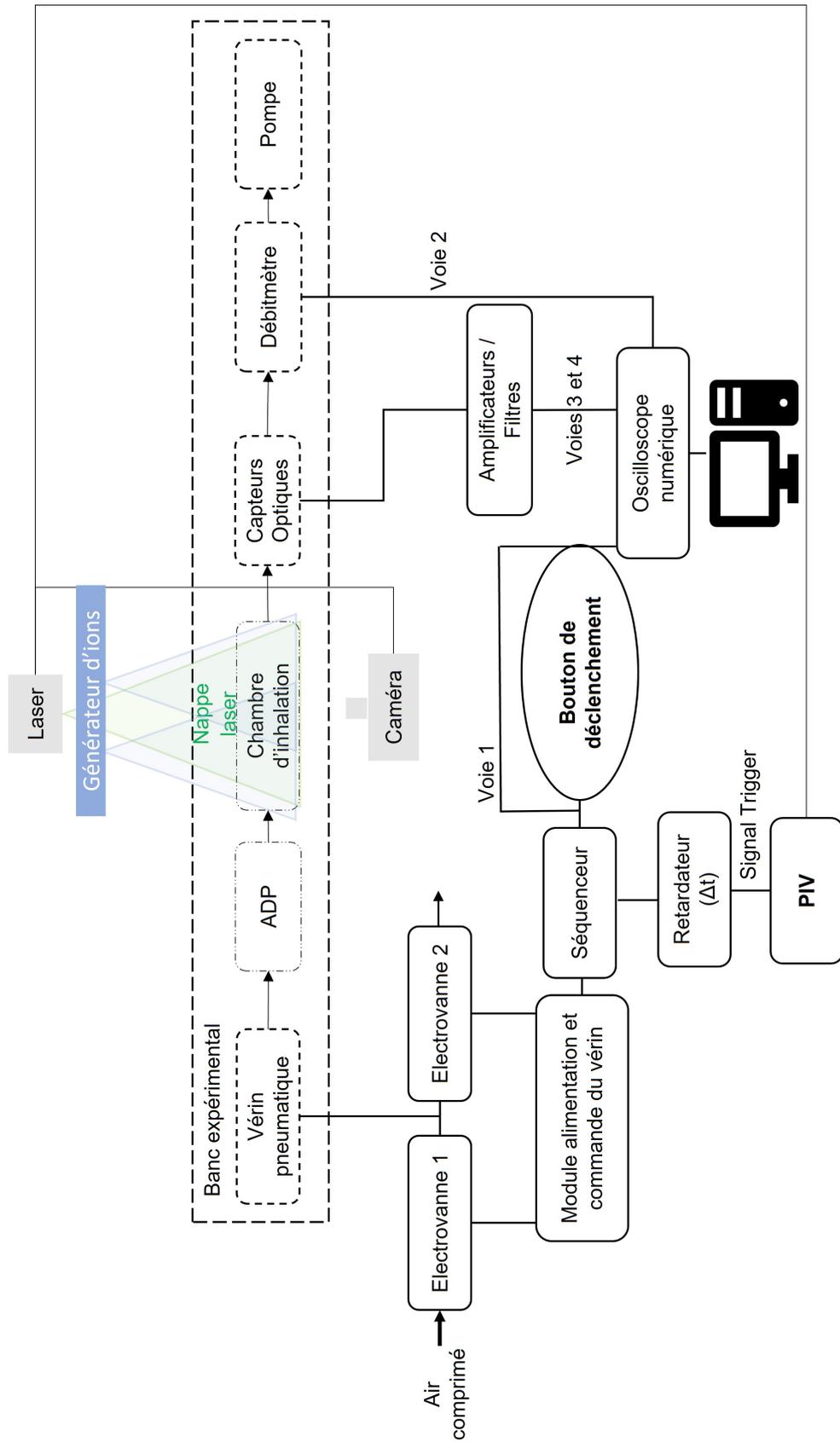


FIGURE 2.2 – Représentation schématique du système de commande, d'acquisition et de synchronisation de l'instrumentation.

2.1.1 Le module SynchroPuff

Si l'on considère le sens de l'écoulement, le premier module est le module SynchroPuff composé de plusieurs parties : la première partie, le support à ADP, permet le positionnement de l'actuateur. La deuxième partie permet la délivrance de la dose d'aérosol par l'actionnement du vérin pneumatique et est présentée en figure 2.3. La troisième partie concerne la synchronisation de l'acquisition des différents signaux et est présentée en figure 2.2.

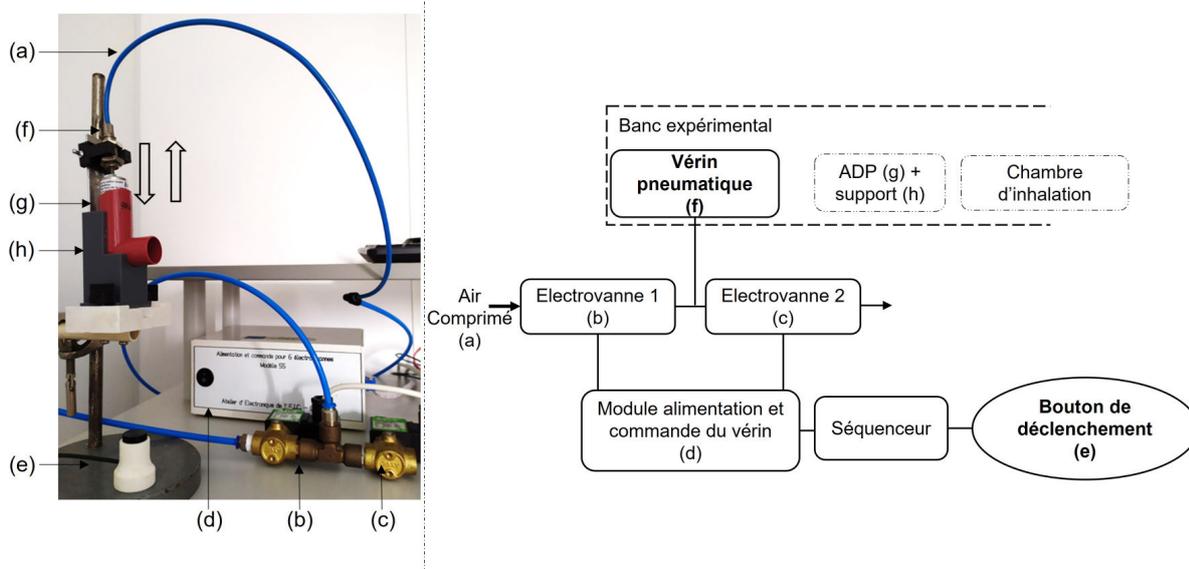


FIGURE 2.3 – Photographie de gauche : représentation du vérin pneumatique (f) positionné sur l'ADP, de couleur rouge (g) et son support (h) avec les deux électrovannes (b) et (c), le bouton de déclenchement (e) et le module d'alimentation et de commande du vérin (d). Représentation schématique de droite : extrait de la partie permettant l'actionnement de l'ADP (g) du schéma présenté en figure 2.2 avec la commande du vérin pneumatique (f) et le bouton de déclenchement (e), le séquenceur, le module d'alimentation et de commande du vérin (d) et les deux électrovannes (b) et (c) alimentées par air comprimé (a). La partie haute de cet extrait rappelle le positionnement sur le banc expérimental.

Les supports à ADP. Afin de placer de manière contrôlée et répétable les actuateurs des ADP sur le banc de mesure, des supports (dont un exemple est visible sur la figure 2.3 en h et en vert sur la figure 2.1), ont été créés. Ces supports sont également pourvus d'une plaque métallique (g de la figure 2.3) permettant la fixation du vérin (f). Cette configuration permet un positionnement rapide, répétable et adaptable du vérin en fonction des ADP étudiés. En effet, les ADP n'ont pas tous la même hauteur, la plaque métallique a donc été pourvue de différents niveaux de fixation du vérin afin d'accueillir le bloc vérin permettant ainsi une fixation rapide qui est nécessaire pour la mise en place et le retrait de l'ADP à chaque émission de dose. Les deux ADP de l'étude ont été scannés afin d'obtenir leur représentation numérique. Une opération booléenne de soustraction a ensuite permis de générer l'empreinte de l'ADP dans le support conçu en 3D. L'orientation de l'ADP, qui est imposée, permet de créer une orientation angulaire ou non. Le cas de 0 et -2 °ont été retenus pour cette étude. Les supports ont été fabriqués par

fabrication additive (stéréolithographie¹) avec une résine standard (FLGPGR04, Formlabs).

L'actionnement de l'aérosol doseur pressurisé. Une fois fixé, l'extrémité de la tige du vérin est au contact du réservoir de l'ADP. La pression d'alimentation en air de 7 bars garantit une poussée suffisante pour déplacer le réservoir des deux ADP étudiés. Lors du déclenchement manuel du bouton de type capacitif, un signal électrique est transmis au séquenceur. Le séquenceur génère ensuite les signaux nécessaires à l'ouverture et la fermeture des électrovannes (b et c). Tout d'abord la mise sous pression amène le vérin en position basse durant 3 secondes. Une fois le vérin dans cette position, la dose présente dans la valve doseur de l'ADP est émise. Ensuite, la remise à l'air libre, après les 3 secondes d'actionnement, permet au vérin de revenir en position haute et le rechargement de la valve doseuse de l'ADP. Ce temps d'attente permet de s'affranchir d'éventuelles vibrations qui perturberaient l'enregistrement des images PIV.

Le système d'acquisition et de synchronisation. Le module SynchroPuff a également comme objectif de synchroniser et d'acquérir les informations analogiques des débitmètres, et des capteurs optiques. Pour cela, on utilise un oscilloscope numérique (PicoScope 2405A) de chez Pico Technology. Cet oscilloscope comporte 4 voies dont une permettant le déclenchement numérique de l'acquisition. Cette voie est donc reliée au bouton de déclenchement afin de démarrer l'acquisition des signaux. Les trois autres voies sont échantillonnées de -10 à $+10$ V. Ces voies concernent le débitmètre et le capteur optique. La fréquence maximale d'échantillonnage est de 500 MHz mais la bande passante est de 25 MHz et la mémoire de stockage est de plus de 48 000 points. Pour afficher, sauver les données et gérer le paramétrage relatif, le logiciel propriétaire Early Access est utilisé. Typiquement, une fréquence d'échantillonnage de $7,5$ kHz a été utilisée permettant ainsi un suivi de 2 secondes. Toute la partie d'acquisition par imagerie est gérée par le banc PIV présenté en figure 2.2. Néanmoins, l'acquisition des données est déclenchée par un signal de synchronisation. Afin de tenir compte du temps de latence entre le déclenchement et l'apparition des particules dans la zone de visualisation, le signal de synchronisation est délivré avec un temps de retard programmable (de 0 à 999 ms). C'est ce que permet le module retardateur présenté en figure 2.2.

2.1.2 Le module PIVHaler

Le module PIVHaler est une pièce conçue pour le remplacement de l'embout buccal de la chambre d'inhalation commerciale qui est opaque. C'est un parallélépipède en Polycarbonate (PC) évidé par usinage. Cette matière présente un usinage difficile pour obtenir une transparence mais il offre une bonne résistance chimique, notamment à l'éthanol. Cet alcool sera régulièrement dispersé à l'intérieur de cette pièce lors des extractions des particules médicamenteuses pour le dosage par spectrophotométrie (présenté en partie 2.3.3 de ce chapitre). Pour avoir une configuration favorable d'entrée de la nappe laser, requise pour illuminer le plan de visualisation, cette pièce présente des faces extérieures planes.

L'intérieur est aussi identique à l'embout buccal commercialisé avec la chambre dans le but de garder, au mieux, les caractéristiques d'écoulement et d'introduire, de manière étanche, la valve inspiratoire de la

1. L'imprimante est la form3+ de chez Formlabs. La résolution en x et y est de 25 μm et la résolution en z (soit l'épaisseur de couche d'impression) va de 25 à 300 μm .

chambre d'inhalation. Néanmoins, la valve expiratoire présente sur l'embout buccal commercial n'a pas été usinée. Cela permet ainsi d'avoir une géométrie axisymétrique et de limiter les déformations optiques. La différence entre les deux pièces est présentée en figure 2.4.

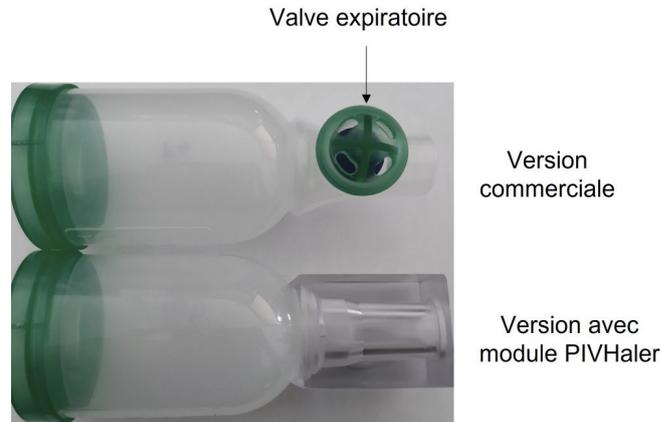


FIGURE 2.4 – Photographie d'une chambre commerciale et localisation de sa valve expiratoire (partie haute) en comparaison à la chambre d'inhalation avec le module PIVHaler (partie basse).

2.1.3 Le corps de la chambre d'inhalation

Le corps de la chambre d'inhalation commerciale est de la même matière que l'embout buccal de la chambre et est donc opaque. Afin de pouvoir établir d'éventuelles corrélations avec les informations vélocimétriques obtenues dans le module PIVHaler, un corps modèle transparent a été conçu et dédié spécifiquement aux visualisations sans que cela soit un module à proprement parlé. De faite, le PMMA sera retenu pour la confection. Aucune extraction ne sera réalisée dans ce tube et ces pièces seront produites en double exemplaire afin de limiter l'immobilisation liée au nettoyage à l'éthanol et le séchage. La conception repose sur une partie cylindrique en PMMA qui s'emboîte dans un embout hémisphérique qui reprend la forme intérieure de la chambre commerciale (visible en figure 2.4 lors de la comparaison de l'embout buccal avec le module PIVHaler). Cet embout étant fabriqué par fabrication additive (la même technique et la même résine que pour les supports des ADP), il est opaque limitant ainsi le domaine de visualisation. Après assemblage par collage, un corps de chambre monobloc est obtenu (figure 2.5). Il est important de noter que le corps de chambre commercial et celui fabriqué possèdent un croisillon central en sortie de la partie hémisphérique. Celui-ci est donc un obstacle à l'écoulement. Il est utilisé dans cette étude pour orienter le positionnement du corps de chambre par alignement laser de sorte que chaque partie du croisillon est respectivement horizontal et vertical. La valve inspiratoire est positionnée par rapport à ce croisillon. De par la forme de la valve inspiratoire (visible en figure 1.11), il est important de s'assurer que la fente longitudinale à son extrémité soit horizontale.

2.1.4 Le module Optiscope

Le module Optiscope est la combinaison entre un support de bague optique et un capteur optique.

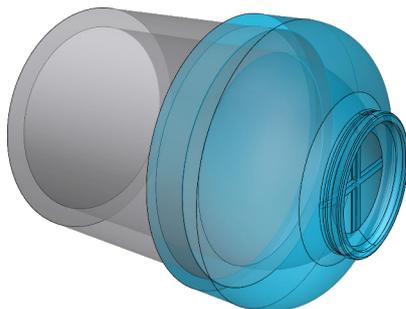


FIGURE 2.5 – Représentation du modèle corps de la chambre avec l’embout hémisphérique qui est opaque.

Les supports de bague optique. Le support de bague optique est présenté en figure 2.6. Ce support a été conçu en polycarbonate et permet le positionnement répétable du capteur optique dans deux orientations différentes : parallèle ou perpendiculaire au flux sortant de la fente de la valve inspiratoire (plan horizontal). C’est une pièce axisymétrique pouvant être connectée à la suite du module PIVHaler représentées en figure 2.6). De manière systématique une pièce tubulaire (également en polycarbonate) est connectée après le support de bague (pièce de couleur rose sur la figure 2.5), et est donc indissociable de ce-dernier. Il s’agit simplement d’une réduction de diamètre pour faire une analogie avec celle existante au niveau de la trachée quand le patient utilise une chambre d’inhalation. Pour cette étude, le diamètre intérieur est de 16 mm.

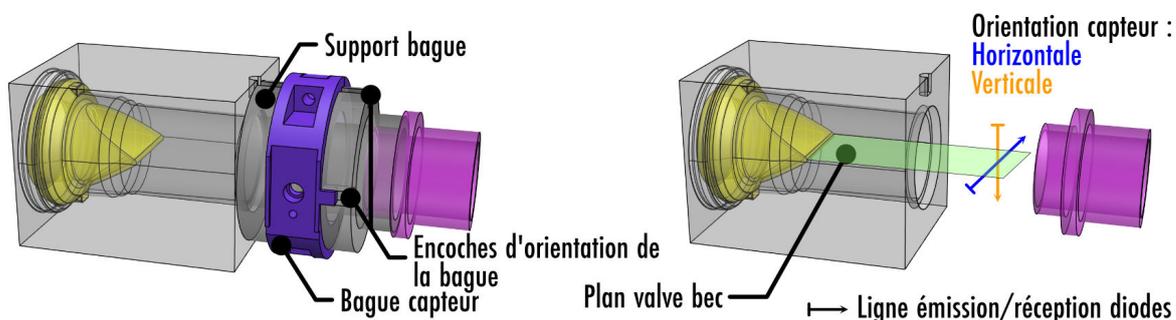


FIGURE 2.6 – Représentation du support de bague optique (le module Optiscope) pouvant accueillir un capteur. Il est montré avec le module PIVHaler. Présentation des deux orientations possibles du capteur optique vis à vis du plan de valve inspiratoire “plan valve bec” (verticale ou horizontale).

La figure 2.6 montre que la mise en place et l’alignement entre ces deux modules sont guidés par deux rainures (une sur le module PIVHaler et une sur le module Optiscope).

Le capteur optique. Le capteur optique utilisé dans cette étude est issu d’un précédent partenariat et a fait l’objet d’un brevet sous le numéro EP3283855A1. Ce capteur, présenté en figure 2.7, est basé sur la mesure de l’atténuation du signal lumineux. Il est composé d’une diode électroluminescente (DEL) émettrice à longueur d’onde fixe et d’une photodiode réceptrice située à son opposé. Celles-ci sont fixées chacune sur une demi-bague. Les deux demi-bagues s’assemblent ensuite sur le support précédemment décrit. L’une d’elle comporte un ergot qui permet le positionnement de la bague afin que l’axe des diodes soit parallèle ou perpendiculaire au flux (figures 2.6 et 2.7). Le capteur optique est relié à l’électronique

de filtrage et d'amplification, et l'acquisition se fait sur l'une des voies de l'oscilloscope. Le signal délivré sera d'autant plus important que la lumière transmise sera réduite par les objets traversant le faisceau. De plus, il offre la possibilité de pouvoir jouer sur ces caractéristiques de réponse en changeant notamment la longueur d'onde d'émission. Il importe de préciser que la mesure avec le capteur optique donne une information en volume puisque le faisceau traverse l'intégralité du flux d'aérosol.

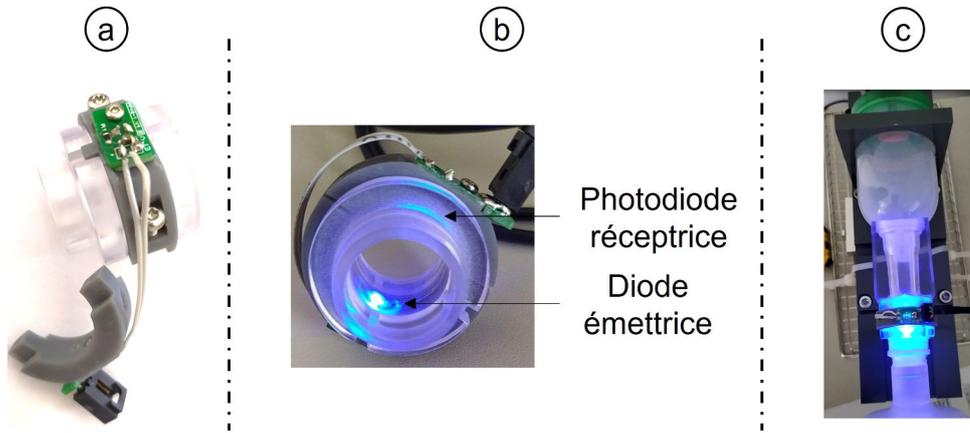


FIGURE 2.7 – Photographies du capteur ouvert (a), du module Optiscope (b) avec une DEL d'émission à une longueur d'onde bleu $\lambda = 400 \text{ nm}$ et en (c) le module Optiscope connecté au module PIVHaler lui-même fixé sur le corps de chambre d'inhalation.

2.1.5 Le débitmètre

Le débitmètre utilisé est un débitmètre massique thermique (TSI 4043) configuré pour l'utilisation d'un fluide qui est de l'air. Sa gamme de mesure est de $0 - 200 \text{ L/min}$ et la résolution est de $0,01 \text{ L/min}$ pour nos conditions d'utilisation. La sortie analogique est de $0 - 10 \text{ V}$. Dans la mesure où le débit maximum imposé sera de 30 L/min , cette plage a été configurée pour correspondre à la plage $0 - 35 \text{ L/min}$. L'afficheur du débitmètre est utilisé pour régler la valeur du débit de soutirage. Deux valeurs sont retenues pour cette étude : 15 et 30 L/min . Les signaux enregistrés sont utilisés principalement pour contrôler la valeur du débit obtenue lors du déclenchement de la dose.

2.1.6 Le générateur d'ions

Il a été indiqué précédemment que les charges électriques avaient une influence sur le processus de génération de l'aérosol. Dans le cadre de cette étude, un générateur d'ions, GI (modèle 1683, A & D Instruments) a été utilisé afin d'évaluer l'influence de ces charges. Celui-ci génère des ions positifs et négatifs avec une source d'émission pour chaque type d'ion. La zone de recouvrement des deux domaines émis permet de neutraliser les charges existantes dans cette zone (figure 2.8). Cet appareil a été placé à 50 cm de la chambre d'inhalation et au même niveau que le plan médian horizontal de la chambre. Il a aussi été utilisé dans le cas d'un ADP seul (sans chambre d'inhalation), dans ces conditions son placement est réalisé à la même distance dans le plan médian de l'embout buccal. Selon le cas d'étude, il sera mis ou non sous tension. Il importe de préciser que le mode d'action ne sera pas le même selon qu'il y ait la chambre

d'inhalation ou non. Dans le cas d'un jet libre, avec ADP seul, il y aura interaction avec l'actuateur de ce dernier et les particules médicamenteuses constituant l'aérosol. L'utilisation d'une chambre fait que cette dernière fera barrière. C'est donc les charges de paroi de la chambre qui seront affectées.

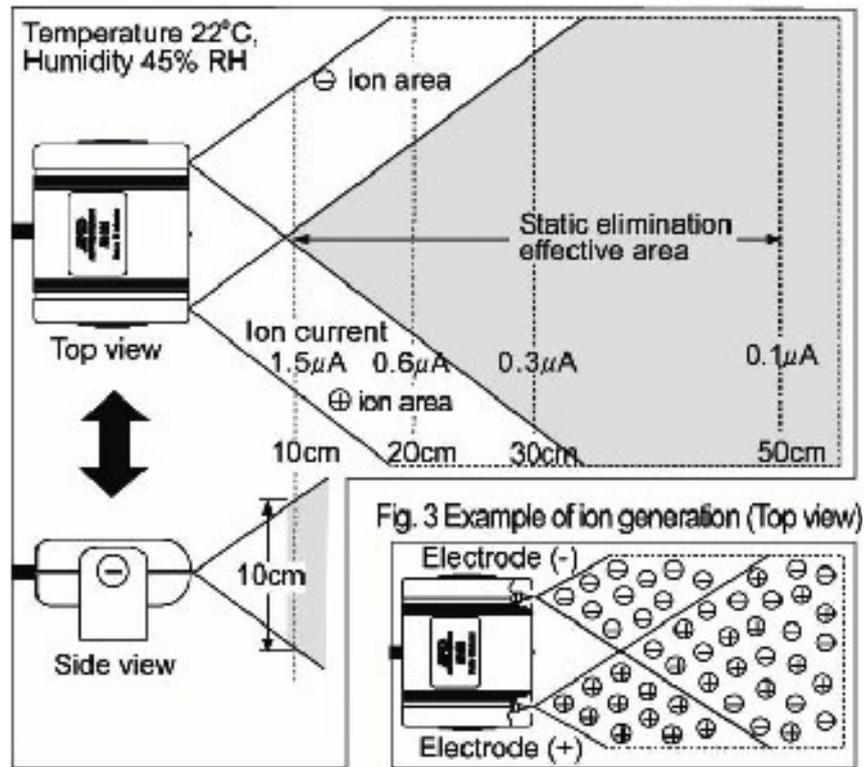


FIGURE 2.8 – Schéma du principe de fonctionnement et de la zone de recouvrement induite par le générateur d'ions. Ce schéma provient de la notice d'utilisation du modèle 1683 de chez A & D Instruments.

2.1.7 La pompe de soutirage

Une pompe à vide (modèle LCP5, Copley) adaptée aux usages médicaux (puisque elle fonctionne sans huile) a été placée en aval du banc expérimentale (présente sur la figure 2.2) pour générer le co-écoulement à travers l'ADP puis l'écoulement à travers la chambre et les modules qui font suite (figure 2.9). Ce matériel permet de fixer la valeur du débit manuellement à l'aide d'une vanne. La gamme accessible est de 0 - 133 L/min .

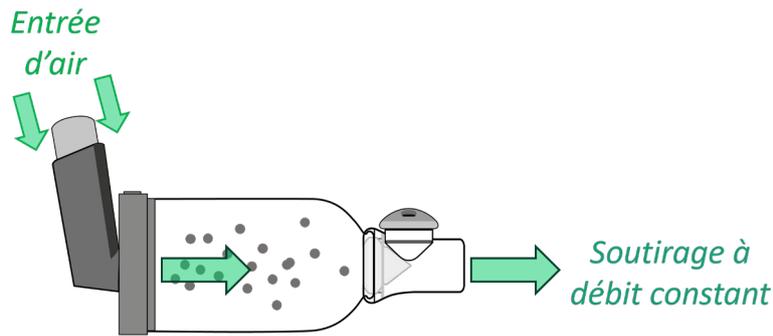


FIGURE 2.9 – Schéma représentant la génération de l'écoulement continu à travers l'ADP et la chambre d'inhalation induit par le soutirage réalisé par la pompe.

2.2 La vélocimétrie par image de particules

L'idée de visualiser les écoulements à l'aide d'un traceur n'est pas récente et pourrait s'apparenter, par exemple, à l'observation d'un objet en mouvement dans une rivière. Il s'agit là de l'approche lagrangienne de la cinématique des écoulements. En 1904, le physicien Ludwig Prandtl réalisa une expérience, appelée le canal de Prandtl, permettant la visualisation des écoulements par l'ajout de particules de mica à la surface de l'eau [64].

Depuis le canal de Prandtl, l'évolution des technologies a permis d'élaborer des outils permettant d'obtenir des champs de vitesses à partir de ce type de visualisation. Un de ces outils est la Vélocimétrie par Image de Particules (Particle Image Velocimetry (PIV)). C'est une technique d'imagerie non intrusive et instantanée qui, à la différence du canal de Prandtl, permet de mesurer le champ de vitesse dans un écoulement [64] et ainsi permettre une approche eulérienne. Cette mesure est réalisée grâce à l'utilisation d'un laser rapide éclairant un nuage de traceurs (dont les caractéristiques sont présentées dans la partie 2.2.3) et d'une caméra rapide capturant le mouvement de ces traceurs. Les caractéristiques de ces appareils sont présentées en partie 2.2.2. Les images ainsi obtenues sont ensuite soumises à une série de traitements nécessaires à l'exploitation des résultats. Ces étapes sont présentées en partie 2.2.4.

Afin de répondre à notre problématique, l'étude de la dynamique des aérosols a été réalisée à différents endroits du banc expérimental (figure 2.10) en utilisant comme traceur les particules médicamenteuses elles-mêmes. La première étude a été effectuée sur l'aérosol en sortie d'ADP et est appelée jet libre dans ce manuscrit. Ensuite, la dynamique de l'aérosol a été analysée dans le corps de la chambre d'inhalation puis dans l'embout buccal avec le module PIVHaler.

2.2.1 Le principe de l'imagerie

Lorsque le bouton de déclenchement (du module SynchroPuff) est activé, la dose de l'ADP est émise par action mécanique du vérin pneumatique sur le réservoir. Dans ce même temps, l'acquisition des signaux du débitmètre et du capteur optique (lorsqu'il est présent) est réalisée par les voies 2 et 3 (présentées en figure 2.2 page 45). En parallèle, le compte à rebours du retardateur pour l'acquisition du signal PIV est démarré. Une fois le temps écoulé, la nappe laser est émise sous forme de pulses d'une

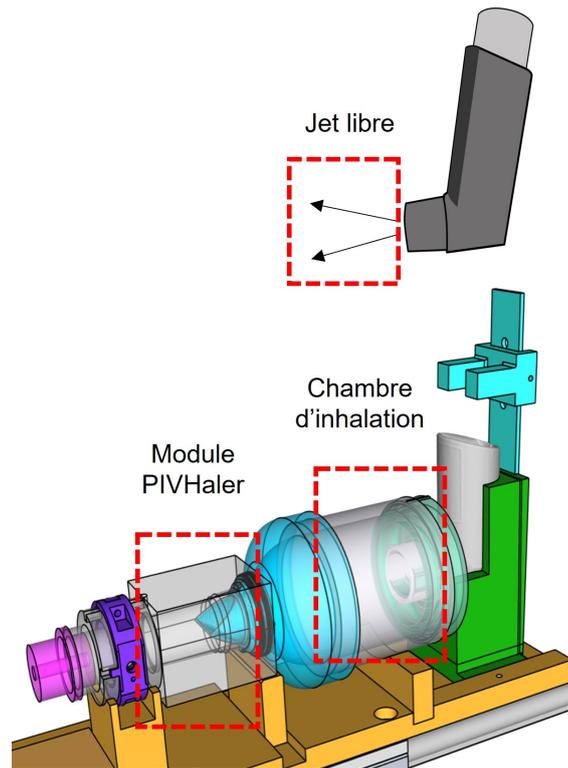


FIGURE 2.10 – Représentation schématique des zones d'études PIV positionnées sur le banc expérimental. La première zone est le jet libre située directement à la sortie de l'embout buccal de l'ADP. La deuxième zone est la chambre d'inhalation. La troisième zone est le module PIVHaler à la sortie de la valve inspiratoire de la chambre d'inhalation.

durée de 150 ns . L'intervalle de temps entre deux pulses est adapté au cas d'écoulement étudié de sorte que le déplacement des particules soit de l'ordre de la dizaine de pixels. Il est donc d'autant plus court que l'écoulement est rapide. Dans notre cas, ce temps varie approximativement de 20 à $40 \mu\text{s}$.

Les particules médicamenteuses sont ainsi éclairées par le laser et la prise d'image, par la caméra rapide, débute. La fréquence d'acquisition des prises de paires d'images est de $12,5 \text{ kHz}$, ce qui représente une prise toutes les $0,08 \text{ ms}$. Ces images permettent de visualiser l'écoulement grâce à l'intensité lumineuse réémise par les particules passant au travers de la nappe laser. Le déplacement des particules est ensuite évalué dans de multiples fenêtres d'interrogation dans lesquelles sont réalisées des corrélations croisées. Avec le délai entre deux pulses (soit entre deux images d'une paire) il est ainsi possible d'évaluer la vitesse des particules. Cette dernière partie est détaillée dans la section 2.2.4 de ce chapitre. Un exemple d'expérimentation PIV est présenté en figure 2.11 extraite et adaptée de l'ouvrage [64].

2.2.2 Les caractéristiques du matériel utilisé

Dans le cadre de cette étude, les mesures PIV ont été réalisées durant une semaine au centre de recherche de l'institut Pprime de Poitiers (UPR CNRS 3346) qui possède le matériel et les compétences nécessaires.

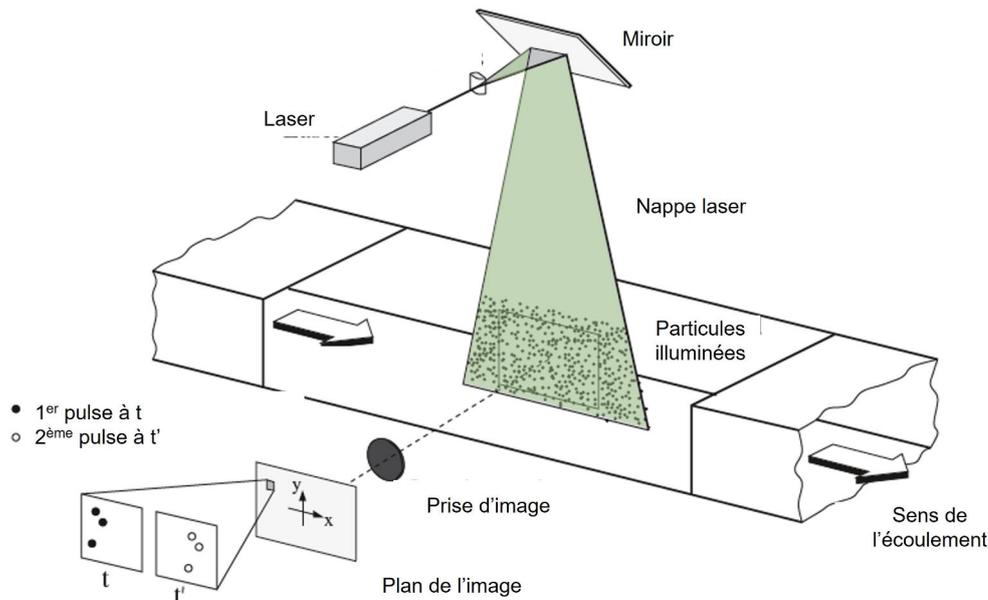


FIGURE 2.11 – Représentation d'une mesure PIV avec un laser double pulses éclairant un écoulement contenant des traceurs particulaires et présentation d'un exemple de fenêtre d'interrogation (carré gris sur le plan d'image (x,y)) ainsi que la visualisation d'un déplacement de particules entre l'instant t (premier pulse) et t' (deuxième pulse). Cette figure est adaptée de l'ouvrage [64].

Le laser. Le laser utilisé est un laser pulsé de type MESA PIV (532-80L) Nd :YAG (acronyme anglais de : neodymium doped yttrium aluminium garnet) de longueur d'onde 532 nm . La fréquence de ce laser peut aller jusqu'à 30 kHz et la puissance est de $6,5 \text{ W}$ à 10 kHz . La durée d'une impulsion est inférieure à 150 ns . Un jeu de miroirs et de lentilles placé en sortie de laser permet de générer une nappe illuminant la zone d'étude. Dans notre cas, la nappe est verticale et passe par le plan médian du module observé (ADP, corps de chambre, embout buccal de la chambre).

La caméra rapide. La caméra rapide (modèle Phantom v2640 avec 288 Go de RAM) est une caméra double trame contenant 4 millions de pixels (2048×1920) avec 4096 niveaux de gris. A la résolution maximale, cette caméra peut prendre 6 600 images par seconde, dans le cas d'une résolution de 1920×1080 la caméra peut prendre 12 500 images par seconde. Pour notre étude, nous avons utilisé la résolution permettant d'avoir une fréquence acquisition de $12,5 \text{ kHz}$. L'intervalle de temps entre les deux images d'une paire est celui imposé par les pulses laser.

Le logiciel. Le logiciel permettant la gestion synchronisée du laser et de la caméra, ainsi que le traitement des données est le logiciel Lavisio DAVIS 10.

Les mire de calibration. Le calcul des vitesses nécessite d'avoir une corrélation entre la position des particules en pixel et leurs positions sur une échelle de longueur. La calibration est réalisée avec un réglelet dans le cas du jet libre et une mire contenant un maillage régulier de points dans le cas de l'étude des chambres d'inhalation et du module PIVHaler. Ces deux techniques sont illustrées dans la figure 2.12. La mire permet d'évaluer les distances mais également de rectifier les déformations optiques induites

par la matière plastique. Pour exemple, la mire présentée en figure 2.12 a une calibration de 19,16 *pixel* pour 1,0 *mm* dont le point d'origine (cible rouge sur la figure) est localisé (en *pixel*) à (911, 7; 466, 7) permettant de calibrer la position de l'origine, en *mm*, à (0; 0). Il est également possible de voir le résultat de la correction des déformations puisque l'on observe un maillage régulier de points conservant assez correctement leur forme circulaire pour cette mire qui occupe tout le diamètre du tube dans lequel elle est fixée.

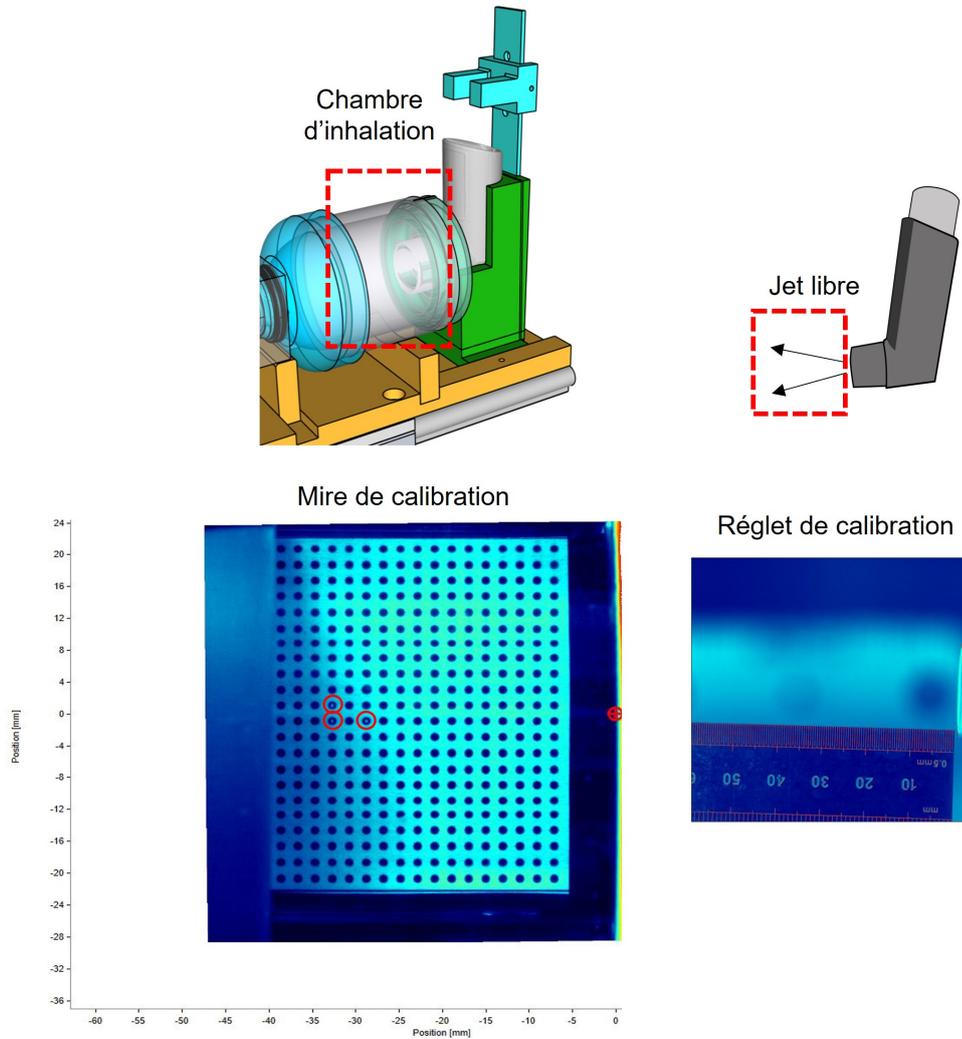


FIGURE 2.12 – Illustration des deux techniques de calibration. À droite la calibration par réglet lors de l'étude du jet libre et à gauche la calibration avec une mire lors de l'étude de la chambre d'inhalation. La cible rouge représente l'origine de la position (x, y) et les trois cercles rouges sont des points de référence pour la calibration.

2.2.3 Caractéristiques dynamiques des particules médicamenteuses et de l'écoulement

Comme précisé plus haut, les traceurs utilisés dans cette étude sont les particules médicamenteuses. Ce ne sont pas des traceurs parfaits, il est donc nécessaire d'évaluer leur inertie et leur vitesse de sédimentation.

Nombre de Reynolds. Le nombre de Reynolds Re permet d'évaluer le rapport des forces d'inertie aux forces visqueuses. Le nombre de Reynolds de l'écoulement est :

$$Re = \frac{V_0 L_0}{\nu}, \quad (2.1)$$

où V_0 est une vitesse caractéristique du fluide, L_0 une longueur caractéristique de l'écoulement et ν la viscosité cinématique du fluide (m^2/s).

On introduit aussi le nombre de Reynolds particulaire :

$$Re_p = \frac{V_g d_p}{\nu}, \quad (2.2)$$

où V_g est la norme de la vitesse de glissement de la particule dont l'expression sera donnée plus loin, d_p le diamètre de la particule.

Le Reynolds de l'écoulement est de quelques centaines (dans la chambre) à quelques milliers (dans l'embout buccal) en l'absence d'émission de jet, c'est-à-dire lorsque l'écoulement est induit par la pompe uniquement ("écoulement de soutirage"). En revanche, durant l'émission du jet le nombre de Reynolds basé sur une vitesse typique du jet ($50 m/s$) et sur le diamètre de l'embout buccal de l'ADP ($2 cm$) est très grand : 65 000 environ. Concernant le nombre de Reynolds des particules généralement difficile à mesurer, nous supposons qu'il est petit. A titre d'exemple, une particule de diamètre² $d_p = 14 \mu m$, sédimentant dans un fluide au repos aurait un nombre de Reynolds $Re_p = 10^{-3}$.

Inertie des particules et nombre de Stokes.

Plus une particule est lourde plus celle-ci aura besoin de temps pour répondre à un changement de direction ou à une variation de la vitesse du fluide. Ce phénomène est dû à l'inertie de la particule, mesurable par son temps de réponse, aussi appelé temps de relaxation (τ_p). Le temps de réponse d'une particule solide sphérique dépend de sa masse m_p , de la viscosité dynamique du fluide dans lequel elle circule μ et de son rayon a [14] :

$$\tau_p = \frac{m_p}{6\pi\mu a}. \quad (2.3)$$

Afin de savoir si une particule peut être considérée comme un bon traceur, le temps de réponse τ_p doit être comparé au temps convectif de l'écoulement τ_f :

$$\tau_f = \frac{L_0}{V_0}. \quad (2.4)$$

Le rapport entre ces deux temps est le nombre de Stokes, défini comme le temps de réponse de la particule dans le fluide étudié rapporté au temps typique de l'écoulement dans la zone d'étude :

$$St = \frac{\text{temps de réponse}}{\text{temps convectif}} = \frac{\tau_p}{\tau_f} = \frac{2}{9} \frac{\rho_p}{\rho_f} \frac{a^2}{\nu} \frac{V_0}{L_0}. \quad (2.5)$$

Avec :

2. diamètre maximal mesurable avec l'impacteur en cascade.

- ρ_p : la masse volumique de la particule (kg/m^3);
- ρ_f : la masse volumique du fluide (kg/m^3);
- a : le rayon de la particule (m);
- $\nu = \mu/\rho_f$: la viscosité cinématique (m^2/s);
- τ_p : le temps de réponse de la particule (s);
- V_0 : la vitesse de fluide (m/s);
- L_0 : l'échelle typique du domaine d'écoulement (m);
- τ_f : le temps convectif (s).

Quelques valeurs du nombre de Stokes (St) pour différentes tailles de particules médicamenteuses sont présentées dans les tableaux 2.2, 2.3 et 2.4. Ces nombres ont été évalués pour deux particules médicamenteuses (BDP et FP) dont les caractéristiques sont présentées en tableau 2.1. Le d_{max} , représente le plus grand diamètre de taille de coupe des tamis de l'impacteur en cascade. Le d_{moyen} est le DAMM retrouvé pour les deux principes actifs. Le d_{min} est la plus petite taille de coupe des tamis de l'impacteur en cascade à 30 L/min.

Le tableau 2.2 présente les valeurs du nombre de Stokes St pour différentes vitesses V_0 qui sont de l'ordre de grandeur des vitesses mesurées dans le cas d'un jet libre. L'échelle typique de l'écoulement L_0 est de 1 cm pour ce tableau. Les tableaux 2.3 et 2.4, présentent ces valeurs pour un écoulement dans une conduite de 8,5 cm avec un diamètre de 5 cm, ce qui correspond à la chambre d'inhalation et de 4,5 cm avec un rayon de 1 cm correspondant à l'embout buccal respectivement.

Grandeurs	FP	BDP
ρ (kg/m^3)	1260	1330
$d_{max}(m)$	$14,10 \times 10^{-6}$	
$d_{moyen}(m)$	$2,50 \times 10^{-6}$	$1,00 \times 10^{-6}$
$d_{min}(m)$	$0,54 \times 10^{-6}$	

TABLE 2.1 – Tableau présentant les différentes valeurs de masse volumique (ρ) pour le BDP et le FP ainsi que les diamètres utilisés pour le calcul du nombre de Stokes. Le d_{max} représente le plus grand diamètre de taille de coupe des tamis de l'impacteur en cascade. Le d_{moyen} est le DAMM retrouvé pour les deux principes actifs. Le d_{min} est la plus petite taille de coupe des tamis de l'impacteur en cascade à 30 L/min.

Pour qu'une particule soit de faible inertie son nombre de Stokes St doit être très inférieur à 1. Dans notre étude, le nombre de Stokes le plus élevé est de l'ordre de 10^{-2} dans le cas d'une particule de diamètre de 14,10 μm se situant dans l'embout buccal avec un débit de 15 L/min, elle peut donc être considérée comme traceur. Néanmoins, cette valeur n'est pas très éloignée de 1 et des particules de plus grandes tailles peuvent être émises par l'ADP. Ces particules pourraient ne plus être considérées comme traceur de fluide. De plus, les vitesses utilisées sont calculées à partir du débit et pourraient ne pas refléter les vitesses locales retrouvées en sorties d'ADP pour la chambre et en sortie de valve inspiratoire, qui présente un rétrécissement induisant une augmentation de la vitesse, pour l'embout buccal. Cependant,

Grandeurs	FP		BDP	
Vitesse V_0 (m/s)	70	50	20	10
$St_{d_{max}}$	5,56	3,97	1,50	$7,52 \times 10^{-1}$
$St_{d_{moyen}}$	$1,75 \times 10^{-1}$	$1,25 \times 10^{-1}$	$7,57 \times 10^{-3}$	$3,78 \times 10^{-3}$
$St_{d_{min}}$	$8,15 \times 10^{-3}$	$5,82 \times 10^{-3}$	$2,21 \times 10^{-3}$	$1,10 \times 10^{-3}$

TABLE 2.2 – Tableau présentant le nombre de Stokes pour différents diamètres de particules médicamenteuse pour le jet libre. Calculs réalisés à partir des données présentées en tableau 2.1.

Grandeurs	FP		BDP	
Débit(L/min)	15	30	15	30
$St_{d_{max}}$	$2,97 \times 10^{-4}$	$5,95 \times 10^{-4}$	$2,82 \times 10^{-4}$	$5,63 \times 10^{-4}$
$St_{d_{moyen}}$	$9,35 \times 10^{-6}$	$1,87 \times 10^{-5}$	$1,42 \times 10^{-6}$	$2,83 \times 10^{-6}$
$St_{d_{min}}$	$4,36 \times 10^{-7}$	$8,72 \times 10^{-7}$	$4,13 \times 10^{-7}$	$8,26 \times 10^{-7}$

TABLE 2.3 – Tableau présentant le nombre de Stokes pour différents diamètres de particules médicamenteuses, dans une conduite de diamètre égal à celui de la chambre d'inhalation. Calculs réalisés à partir des données présentées en tableau 2.1.

Grandeurs	FP		BDP	
Débit(L/min)	15	30	15	30
$St_{d_{max}}$	$1,40 \times 10^{-2}$	$2,81 \times 10^{-2}$	$1,33 \times 10^{-2}$	$2,66 \times 10^{-2}$
$St_{d_{moyen}}$	$4,41 \times 10^{-4}$	$8,83 \times 10^{-4}$	$6,69 \times 10^{-5}$	$1,34 \times 10^{-4}$
$St_{d_{min}}$	$2,06 \times 10^{-5}$	$4,12 \times 10^{-5}$	$1,95 \times 10^{-5}$	$3,90 \times 10^{-5}$

TABLE 2.4 – Tableau présentant le nombre de Stokes pour différents diamètres de particules médicamenteuses, dans une conduite de diamètre égal à celui de l'embout buccal. Calculs réalisés à partir des données présentées en tableau 2.1.

même si certaines ne peuvent être considérées comme des traceurs, cela n'empêche pas l'application de la méthode PIV pour notre étude. En effet, l'objectif n'est pas d'étudier la dynamique du fluide mais bien celle des particules médicamenteuses.

Sédimentation des particules et nombre de Froude.

Le temps de réponse, lorsqu'il est multiplié par la gravité, donne la vitesse de sédimentation de la particule dans un fluide au repos³. En effet, le principe fondamental de la dynamique, appliqué à une particule de masse volumique (ρ_p) largement supérieure à celle du fluide (ρ_f) s'écrit :

$$m_p \ddot{\mathbf{X}}(t) = 6\pi\mu a \left(\mathbf{V}(\mathbf{X}, t) - \dot{\mathbf{X}} \right) + m_p \mathbf{g}, \quad (2.6)$$

3. Cette vitesse de chute est également appelée vitesse terminale.

avec :

- $\ddot{\mathbf{X}}(t)$: l'accélération de la particule (m/s^2) ;
- $6\pi\mu a \left(\mathbf{V}(\mathbf{X}, t) - \dot{\mathbf{X}} \right)$: la force de traînée ($kg.m/s^2$ ou N) ;
- \mathbf{g} : le vecteur accélération de la pesanteur.

Ou encore :

$$\ddot{\mathbf{X}}(t) = \frac{1}{\tau_p} \left(\mathbf{V}(\mathbf{X}, t) - \dot{\mathbf{X}} \right) + \mathbf{g}. \quad (2.7)$$

Dans le cas d'une particule chutant à vitesse constante dans un fluide au repos, la vitesse du fluide \mathbf{V} et l'accélération $\ddot{\mathbf{X}}(t)$ sont nulles. On a alors :

$$\dot{\mathbf{X}} = \tau_p \mathbf{g} = \mathbf{V}_T. \quad (2.8)$$

On note cette vitesse \mathbf{V}_T , et sa norme V_T .

On introduit souvent le nombre de Froude qui compare l'accélération du fluide (V_0^2/L_0) avec l'accélération de la pesanteur (g) :

$$Fr = \frac{V_0^2}{gL_0}, \quad (2.9)$$

lequel est relié à la vitesse terminale par la relation : $V_T/V_0 = St/Fr$.

Le tableau ci-dessous (tableau 2.5) donne quelques valeurs de V_T pour les particules présentées précédemment. Il présente également le nombre de Froude retrouvé dans le cas d'un jet libre pour les deux vitesses maximales utilisées précédemment dans le tableau 2.2 soit 70 et 20 m/s pour FP et BDP respectivement. Le nombre de Froude est aussi présenté pour les deux débits dans les deux types de conduites présentées précédemment.

Vitesse terminale	FP	BDP
$V_T, d_{max}(m/s)$	$7,79 \times 10^{-3}$	$7,38 \times 10^{-3}$
$V_T, d_{moyen}(m/s)$	$2,45 \times 10^{-4}$	$3,71 \times 10^{-5}$
$V_T, d_{min}(m/s)$	$1,14 \times 10^{-5}$	$1,08 \times 10^{-5}$
Nombre de Fr	FP	BDP
Vitesse V_0 (m/s)	20	70
$Fr_{jet\ libre}$	$4,08 \times 10^{+3}$	$4,99 \times 10^{+4}$
Débit (L/min)	15	30
$Fr_{chambre}$	$1,22 \times 10^{-3}$	$4,86 \times 10^{-3}$
$Fr_{embout\ buccal}$	1,43	5,74

TABLE 2.5 – Tableau présentant la vitesse terminale pour différents diamètres de particules médicamenteuses ainsi que le nombre de Froude pour les deux débits étudiés dans deux conduites : la chambre et l'embout buccal. Calculs réalisés à partir des données présentées en tableau 2.1.

2.2.4 Outils pour le post-traitement et l'exploitation des résultats

Les visualisations obtenues par imagerie laser nécessitent un traitement avant d'être analysées. La première étape, possible grâce à l'utilisation de mires ou de réglets, est la calibration de l'image. La seconde étape est le traitement des interférences lumineuses pouvant impacter l'analyse. Une fois l'image calibrée et les interférences identifiées, l'analyse des données est effectuée. La technique de PIV offre de multiples possibilités de traitement. Pour cette étude, l'analyse porte sur les profils d'intensité lumineuse, le calcul de champ de vitesse et le tracé de différentes informations à l'aide de moyennes spatiale $\langle x \rangle$, temporelle \bar{x} et d'ensemble \hat{x} définies dans la section suivante.

Les moyennes spatiale $\langle x \rangle$, temporelle \bar{x} et d'ensemble \hat{x} . On considère un domaine rectangulaire du plan de longueur L_x et de largeur L_y discrétisé par des points (x_i, y_j) définis par :

$$x_i = i\Delta x \quad \text{et} \quad y_j = j\Delta y, \quad (2.10)$$

où $i = 1, \dots, N_x$ et $j = 1, \dots, N_y$, et $\Delta x = L_x/N_x$ et $\Delta y = L_y/N_y$.

La moyenne spatiale d'une grandeur $X(x_i, y_j, t)$ est définie par :

$$\langle X \rangle(t) = \frac{1}{L_x L_y} \sum_{i,j} X(x_i, y_j, t) \Delta x \Delta y = \frac{1}{N_x N_y} (X(x_1, y_1, t) + X(x_2, y_1, t) + \dots). \quad (2.11)$$

On considère ensuite la même variable pouvant être discrétisée aux instants t_n définis par :

$$t_n = n\Delta t, \quad (2.12)$$

où $n = 1, \dots, N_t$.

La moyenne temporelle de la grandeur $X(x, y, t_n)$ est définie pour chaque point du domaine rectangulaire du plan de longueur L_x et de largeur L_y par :

$$\bar{X}(x, y) = \frac{1}{T} \sum_n X(x, y, t_n) \Delta t = \frac{1}{N_t} (X(x, y, t_1) + X(x, y, t_2) + \dots). \quad (2.13)$$

Considérons maintenant un ensemble de manipulations au nombre de N_{manips} , dans lesquelles est suivie la grandeur X_m représentant la quantité mesurée au cours de la manipulation m . La moyenne d'ensemble de la grandeur X_m est définie par :

$$\hat{X} = \frac{1}{N_{manips}} \sum_{manips} X_m = \frac{1}{N_{manips}} (X_1 + X_2 + \dots). \quad (2.14)$$

Les profils d'intensité lumineuse. Les profils d'intensité lumineuse (I) sont obtenus avec les premières visualisations des imageries laser. Ce sont des moyennes spatiales ($\langle x \rangle$) représentant le suivi, dans le temps, de l'intensité lumineuse passant au travers d'une zone d'étude spécifique. De ce fait, l'information obtenue est une information de type surfacique car elle est liée au plan de visualisation. Dans notre étude, ces profils d'intensité lumineuse ont été réalisés dans un rectangle d'une épaisseur de 1 mm situé à la sortie de l'embout buccal de l'ADP émis à l'air libre et dans la chambre d'inhalation mais aussi dans deux zones spécifiques du module PIVHaler. Cette fenêtre d'étude est présentée en figure 2.13 par le rectangle vert (zone A) qui est tracée sur une illustration de champ de vitesses. La localisation des deux zones présente dans le module PIVHaler est présentée en figure 2.14. La zone proximale est une fenêtre de 1 mm d'épaisseur localisée à 2 mm de la sortie de la valve inspiratoire de la chambre d'inhalation (dans son embout buccal). La zone distale est une zone de même épaisseur mais localisée à une distance de 17 mm de la valve inspiratoire.

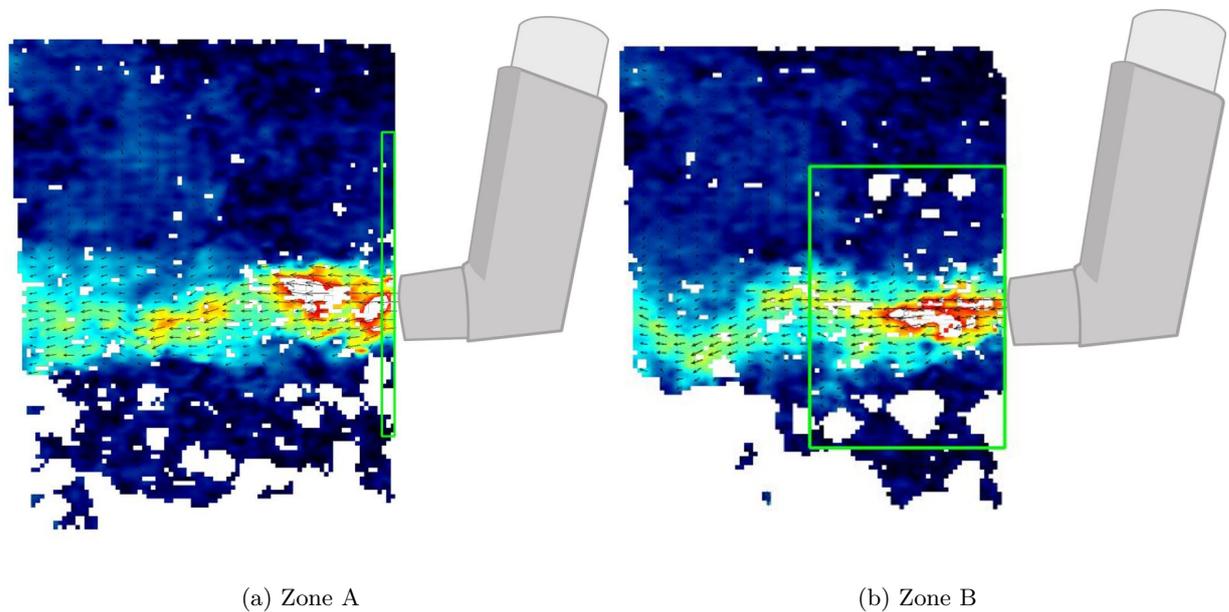


FIGURE 2.13 – Illustration des zones A et B sur un champ de vitesses dans lesquelles sont mesurées les vitesses moyennées $\langle V \rangle(t)$ et les vitesses maximales $\hat{V}_{max}(t)$ respectivement.

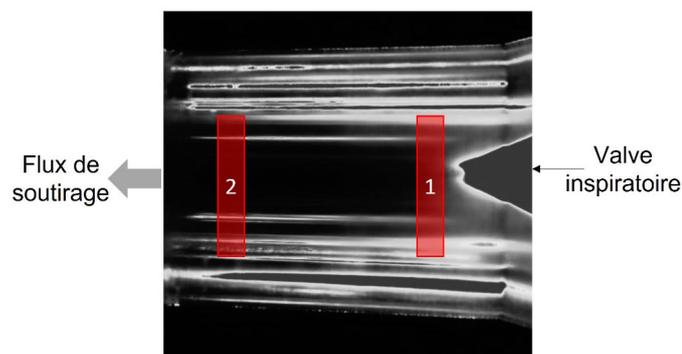


FIGURE 2.14 – Schéma représentant les deux zones d'étude de l'intensité lumineuse dans le module PIVHaler. En zone 1, la zone d'étude proximale et en zone 2, la zone d'étude distale.

Les champs de vitesse. Les champs de vitesses sont établis lors de l'étude de déplacement local des particules dans des fenêtres d'interrogation par une méthode statistique de corrélation croisée. La vitesse des particules est calculée à partir des paires d'images obtenues (représentées par les images t et t' de la figure 2.11). Ces images sont découpées en fenêtres d'interrogation de plus en plus petites. La taille de ces fenêtres d'interrogation est en lien avec les vitesses. En effet, il est nécessaire de pouvoir corréler ces informations entre les deux images d'une paire. La taille de ces fenêtres induit donc la résolution spatiale de nos données. En effet, si la corrélation des vitesses est possible dans la plus petite fenêtre, la résolution sera la meilleure. Dans chacune de ces fenêtres le déplacement des particules est évalué par des corrélations croisées. Ces corrélations sont effectuées dans un premier temps dans une fenêtre de 64×64 pixels, puis une de 32×32 pixels et pour finir, une fenêtre de 16×16 pixels. Les corrélations considérées comme non probables à chacune de ces étapes sont rejetées. De même, si des vecteurs présentant des valeurs aberrantes (en norme ou en composante) par rapport à la nature de l'écoulement, ces derniers sont également éliminés. Il est donc normal d'obtenir des champs instantanés avec des fenêtres sans vecteur. Aucun algorithme de complétion par interpolation n'a été appliqué. A la suite de ce traitement statistique la visualisation est retransmise avec les vecteurs de champs de vitesse pour indiquer la direction du flux et une palette de couleurs pour donner la vitesse locale. Une comparaison de la visualisation avec les champs de vitesses obtenus dans cette visualisation est présentée en figure 2.15.

Cette image de champ de vitesses est entourée d'une zone ne contenant aucune information (espace blanc), il s'agit ici d'une zone où un masque adaptatif a été appliqué en automatique sur la base d'une intensité lumineuse suggérant l'absence de particules. Aucune fenêtre de corrélation ne sera prise en compte dans la zone du masque.

Des valeurs de vitesse maximale ou moyennée peuvent également être extraits de ces champs de vitesses à chaque instant. Dans notre étude, les valeurs de vitesse maximale $V_{max}(t)$ sont extraits dans un rectangle de 20 mm d'épaisseur à la sortie de l'actuateur (zone B de la figure 2.13). Les vitesses moyennées $\langle V \rangle(t)$, sont quant à elles, extraites dans une zone rectangulaire de 1 mm d'épaisseur à la sortie de l'actuateur (zone A de la figure 2.13).

Le traitement des réflexions et des ombres. Dans le cas de l'étude de la chambre d'inhalation et du module PIVHaler, un traitement des réflexions lumineuses (induites par la forme et la matière de ces pièces) est nécessaire avant de réaliser les calculs de champ de vitesse. Le logiciel permet de réaliser une soustraction d'une image de base contenant le minimum d'intensité afin de s'affranchir de ces interférences. Ces visualisations sont donc dans un premier temps soumises à cette soustraction. Pour l'étude du jet dans la chambre, la soustraction concerne les minimums d'intensité retrouvés par série de 9 images autour de l'image traitée. Dans le module PIVHaler, le même procédé est suivi mais sur une série de 5 images.

Le logiciel permet également d'appliquer un masque manuel qui permet de sélectionner une zone spécifique de l'image totale. Le masque permet de s'affranchir des zones non exploitables telles que les parois, les zones d'ombre projetée par l'éclairage laser qui empêchent la visualisation des traceurs (par exemple la partie hémisphérique du corps de la chambre d'inhalation). Le masque réalisé dans la chambre d'inhalation est présenté en figure 2.16 (a) et celui appliqué dans le module PIVHaler en (b) de cette

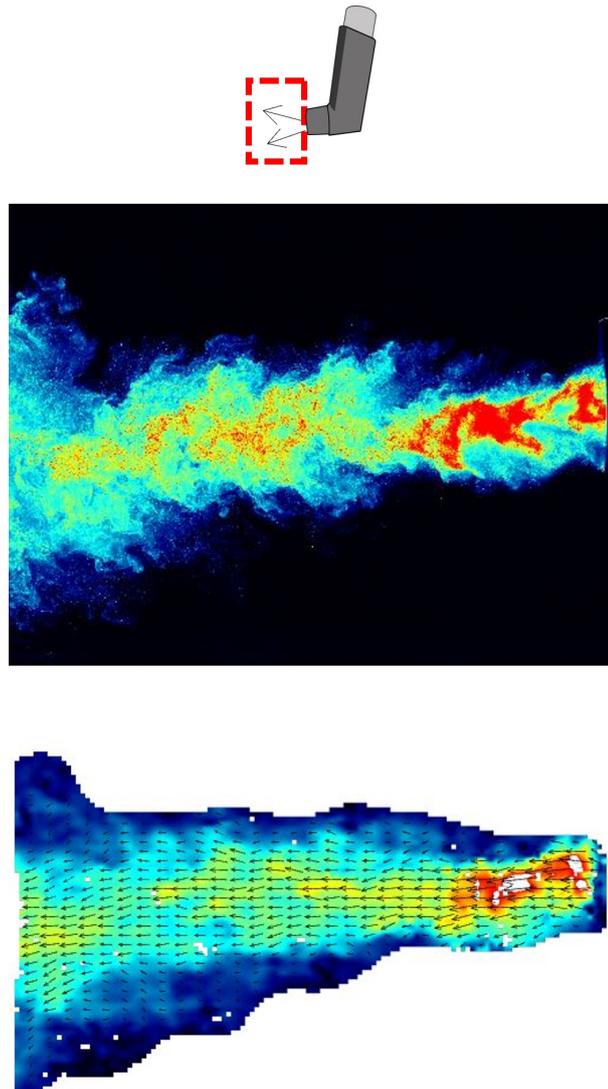


FIGURE 2.15 – Comparaison d'un champ d'intensité lumineuse instantané (figure du haut) avec le champ de vitesse correspondant (figure du bas) après application des traitements statistiques de corrélation. Les champs sont constitués de fausses couleurs selon l'intensité lumineuse ou l'intensité de la norme du vecteur vitesse.

même figure 2.16.

Bien que le traitement de l'image permette d'atténuer une partie des réflexions lumineuses, un bruit de fond reste néanmoins présent. Ce bruit de fond a donc été évalué afin de le prendre en considération dans le chapitre suivant et est présenté en figure 2.17 dans le cas du corps de la chambre d'inhalation. Sur cette figure, sont présentées les différentes intensités lumineuses obtenues pour une série d'images sans particule. L'intensité visible est uniquement attribuable au dispositif de base. Les valeurs obtenues pour FP (colonne de gauche) sont assez faibles avec une intensité maximale de $0,15 \text{ u.a.}$ Cette intensité est due à la fois aux reflets mais également à l'encrassement de la chambre au fur et à mesure des actuations. En effet, les chambres sont seulement nettoyées entre chaque série de trois doses laissant ainsi un dépôt après chaque dose. Pour le BDP (colonne de droite), les valeurs sont un peu plus élevées avec une intensité maximale de $0,17 \text{ u.a.}$ et sont justifiées par les mêmes raisons que FP. Dans tous les cas, le niveau relevé

est très faible.

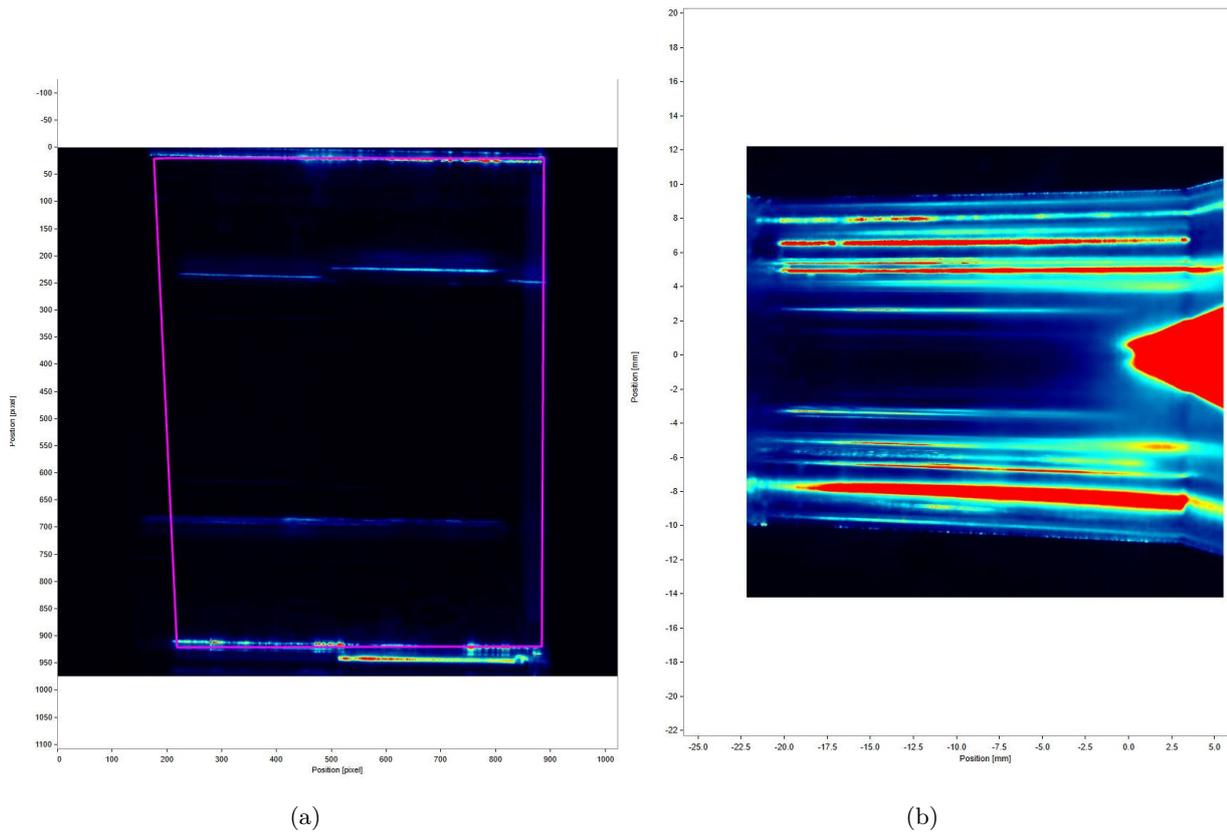


FIGURE 2.16 – Présentation des marques automatiques appliqués dans la chambre d'inhalation (a) et dans le module PIVHaler (b) avec le logiciel de traitement.

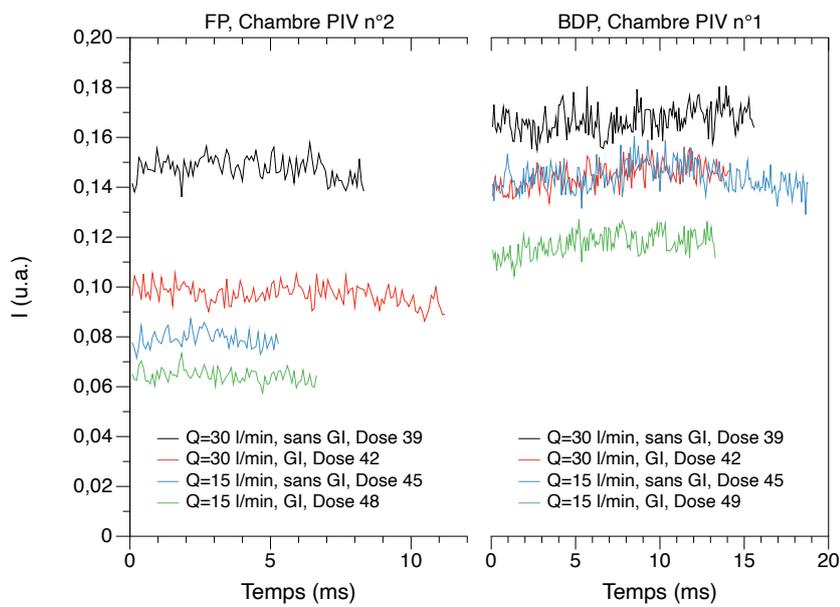


FIGURE 2.17 – Intensités lumineuses enregistrées dans la chambre d'inhalation en l'absence de particules médicamenteuse. Résultats présentés pour FP à gauche et BDP à droite pour deux débit (15 et 30 L/min) avec ou sans générateur d'ions.

Les incertitudes en PIV. La technique de vélocimétrie par images de particules est une technique expérimentale soumise à plusieurs facteurs d'erreur. En 2018, Gomit *et al.* [32] ont étudié les incertitudes liées à une mesure par PIV. La technique appliquée, dans cette étude pour estimer l'incertitude de mesure se résume en quatre étapes. La première étape permet de définir ce qui est mesuré, d'analyser le processus de la mesure et lister toutes les incertitudes. La seconde étape consiste à estimer les incertitudes-types. Par la suite, lors de la troisième étape, un modèle mathématique est appliqué afin d'évaluer l'incertitude-type composée. La dernière étape permet de déterminer l'incertitude élargie en considérant l'incertitude-type composée. Lors des mesures PIV en 2D (comme réalisée durant ce travail), les erreurs proviennent à la fois de l'acquisition des images mais également du traitement des images et de l'application des algorithmes de PIV. Dans cette étude une incertitude élargie a été évaluée allant de 0,63 % à 2 %.

2.3 Les techniques de dépôt et de quantification des aérosols doseurs pressurisés

Les techniques de dépôt et de caractérisation des aérosols doseurs pressurisés sont essentielles pour l'analyse des différentes informations obtenues avec les techniques optiques. Dans cette étude, une technique de dépôt *in vitro*, donnant une indication sur la distribution aérodynamique de la taille des particules émises, nécessite l'utilisation d'un impacteur en cascade. Cette technique est présentée en partie 2.3.2 de ce chapitre. Cette méthode est fréquemment utilisée lors de la caractérisation et le dépôt des aérosols. En effet, elle est retrouvée dans plusieurs réglementations et directives comme la Pharmacopée Européenne (Ph.eur) et la Pharmacopées Américaine (United State Pharmacopeia (USP)) permettant l'autorisation de la mise sur le marché des médicaments et dispositifs médicaux notamment par l'Agence Européenne des médicaments (EMA) pour l'Europe et la Food Drug Administration (FDA) pour les États-Unis.

Après avoir été déposé, le principe actif contenu dans l'aérosol doit être extrait pour ensuite être quantifié, ces deux techniques sont présentées en partie 2.3.3 et 2.3.4 respectivement.

2.3.1 Mode opératoire avec les ADP

Avant chaque manipulation, les ADP sont actionnés deux fois manuellement dans une poubelle prévue pour cet usage. Ces actionnements sont appelés, dans cette étude, actuation fantômes. Ils permettent l'amorçage du dispositif. Les actuations fantômes, bien qu'elles soient déclenchées manuellement, suivent la même procédure que les actuations réalisées durant les manipulations. Cette méthode est la suivante : avant chaque actionnement, le réservoir de l'ADP est agité manuellement durant 10 secondes avant d'être repositionné dans l'actuateur. Le vérin est ensuite fixé sur le support et est ainsi prêt à être déclenché. Ce positionnement requiert 20 secondes supplémentaires et fait référence au temps entre l'agitation et l'émission de la dose. Ce temps d'attente est respecté pour l'actuation mécanique mais également lors d'une actuation manuelle. Une fois la première dose émise, cette étape est répétée quatre fois pour le FP et cinq fois pour le BDP avec un intervalle d'une minute entre chaque actuation. Cette répétition est nécessaire afin d'avoir des quantités cumulées de principes actifs suffisantes à la quantification par spectrophotométrie UV. Ainsi, les résultats obtenus pour une manipulation représentent la moyenne de

quatre ou cinq doses selon la molécule étudiée.

2.3.2 L'impacteur en cascade

L'impacteur en cascade (Next Generation Impactor (NGI) de chez Copley Scientific, UK dont le numéro de série est NGI-0944) est une technique de dépôt permettant d'évaluer la taille aérodynamique des particules médicamenteuses. Connaître cette distribution est un élément essentiel pour estimer la zone de dépôt des aérosols dans le système respiratoire comme expliqué dans la partie 1.4.2 du chapitre 1. La distribution granulométrique obtenue avec le NGI permet de calculer le diamètre aérodynamique massique médian (DAMM), la déviation géométrique standard (GSD) et la dose ou la fraction de fines particules (Fine Particle Dose (FPD) / Fine Particle Fraction (FPF)). La FPD regroupe la dose de particules émises ayant un d_{ae} inférieur à 5 μm (FPD₅) ou 3 μm (FPD₃). La dose de fines particules correspond à la quantité de la dose totale émise pouvant pénétrer dans le poumon. En effet, selon la figure 1.7 du chapitre précédent, c'est à partir d'un diamètre de 5 μm que les particules ne s'impactent plus dans la zone ORL et à partir de 3 μm qu'elles atteignent le poumon profond. Le FPF est un pourcentage de la dose utilisable par le patient en fonction de la dose totale émise.

Les différents compartiments. Cet outil est composé de plusieurs éléments représentés en figure 2.18. L'ensemble de ce dispositif mesure approximativement 50 cm de longueur, 16 cm de largeur et 8 cm de hauteur.

La première partie (A de la figure 2.18), en contact direct avec l'embout buccal de la chambre d'inhalation ou de l'ADP, est appelée la trachée ou le port d'induction. Ce port d'induction, dont les dimensions sont standardisées en accord avec les Pharmacopées, est fabriqué en acier inoxydable et présente un coude à angle droit dans le but de représenter une trachée simplifiée.

Cette pièce fait également la jonction entre le dispositif d'émission (ADP ou chambre d'inhalation) et le début de la deuxième partie de cet outil, l'impacteur en cascade (NGI) également fabriqué en acier inoxydable. Cet impacteur est composé de plusieurs étages répartis, pour celui-ci, sur un axe horizontal (B de la figure 2.18). Les étages sont au nombre de huit et permettent la séparation des particules entraînées dans un flux d'air continu appliqué par l'utilisation d'une pompe d'aspiration (Copley Scientific, modèle LCP5) dont le débit est connu grâce à un débitmètre massique (TSI, modèle 4043). L'étanchéité du système est contrôlée avec des débitmètres positionnés, simultanément, en entrée de chambre (au niveau du connecteur arrière) et en sortie d'impacteur, avant toute expérimentation.

Le fonctionnement de l'impacteur en cascade. Le NGI sépare l'aérosol en fonction de l'inertie des particules attribuable à leur vitesse et à leur taille aérodynamique. Un débit constant, pouvant aller de 15 à 100 L/min, est appliqué grâce à une pompe. Chaque étage comporte un nombre de trous spécifique dont la taille des orifices est de plus en plus petite. En fonction du débit, la taille de coupe de chacun de ces tamis est différente. Les valeurs de taille de coupe pour différents débits ainsi que le nombre de trous pour chaque étage sont présentés dans le tableau 2.6. Ces valeurs de diamètre de coupure ne correspondent pas à un diamètre absolu des particules médicamenteuses piégées. Il faut considérer des classes de tailles qui correspondent à une probabilité de capture à 50 %. Ainsi, pour un débit de 30 L/min,

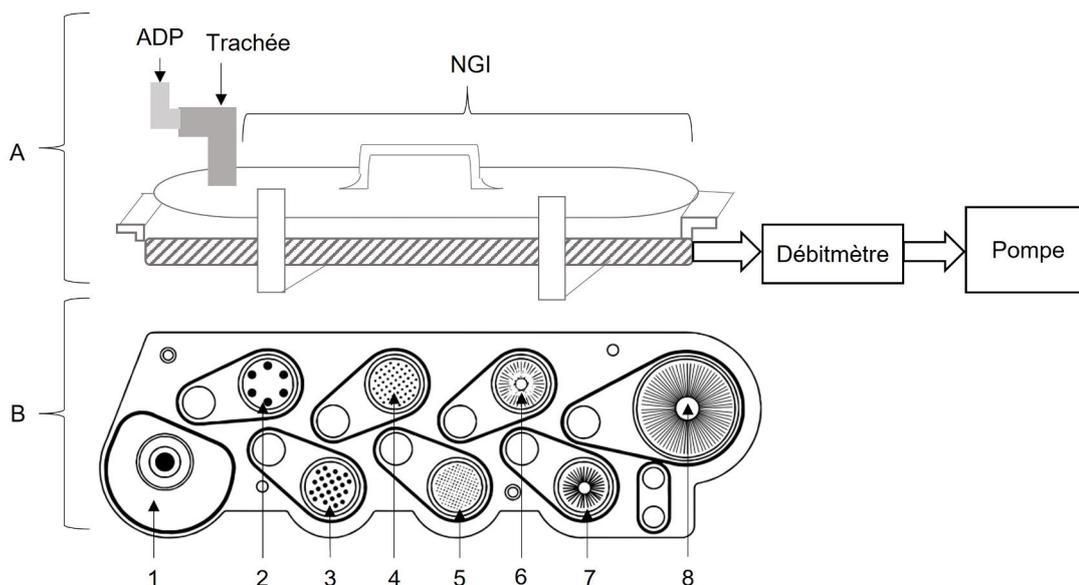


FIGURE 2.18 – Représentation schématique de l'impacteur en cascade NGI. En A : une vue extérieure du montage avec l'ADP, la trachée, le NGI, le débitmètre et la pompe. En B : une vue intérieure des 8 étages de l'impacteur.

lorsque le flux d'aérosol passe au travers du premier étage de l'impacteur, seules les particules de taille aérodynamique $\geq 11,72 \mu\text{m}$ sont impactées dans la coupelle. En revanche, pour un débit de 15 L/min, les particules retenues dans ce même étage auront une taille aérodynamique $\geq 14,10 \mu\text{m}$. Après ce premier passage, le flux d'aérosol traverse ensuite un autre tamis, l'étage 2. Dans cet étage, pour un débit de 30 L/min, seules les particules ayant une taille $\leq 11,72 \mu\text{m}$ et $\geq 6,40 \mu\text{m}$ sont impactées dans la coupelle. Ce processus est ainsi répété pour les étages suivants dont la taille de tamis diminue. La vitesse du flux passant au travers est donc de plus en plus grande permettant ainsi aux particules les plus fines de se déposer par force inertielle. Le dernier étage, le 8^{ème}, permet de recueillir toutes les particules restantes correspondant, à partir de 30 L/min, aux particules exhalées.

Étage	Nombre de trous	Taille de coupe (μm) en fonction du débit			
		15 L/min	30 L/min	60 L/min	100 L/min
1	1	$\geq 14,10$	$\geq 11,72$	$\geq 8,06$	$\geq 6,12$
2	6	14,10 - 8,61	11,72 - 6,40	8,06 - 4,46	6,12 - 3,42
3	24	8,61 - 5,39	6,40 - 3,99	4,46 - 2,82	3,42 - 2,18
4	52	5,39 - 3,30	3,99 - 2,30	2,82 - 1,66	2,18 - 1,31
5	152	3,30 - 2,08	2,30 - 1,36	1,66 - 0,94	1,31 - 0,72
6	396	2,08 - 1,36	1,36 - 0,83	0,94 - 0,55	0,72 - 0,40
7	630	1,36 - 0,98	0,83 - 0,54	0,55 - 0,34	0,40 - 0,24
8	4032	$\leq 0,98$	$\leq 0,54$	$\leq 0,34$	$\leq 0,24$

TABLE 2.6 – Tableau présentant le nombre de trous pour les huit étages de l'impacteur en cascade NGI ainsi que les différents diamètres de coupures de ces huit étages en fonction du débit appliqué.

L'exploitation des résultats. L'exploitation des résultats obtenus lors de l'utilisation du NGI est possible après avoir quantifié les particules médicamenteuses déposées dans chaque coupelle des différents étages et des différents constituant du banc de mesure (appelés compartiments dans cette étude). Cette technique de quantification est la spectrophotométrie UV et est présentée en partie 2.3.4.

L'exploitation des données permet dans un premier temps, de tracer la distribution aérodynamique de la taille des particules et dans un second temps, de déterminer le DAMM, le GSD et le FPF ou FPD. La distribution aérodynamique de la taille des particules est une fonction de répartition de la loi normale pour la plupart des aérosols médicamenteux. Plusieurs méthodes de calculs permettent d'obtenir ces informations. Une publication de 2003 compare trois de ces méthodes : deux par réduction de données et une méthode d'inversion [59]. Pour cette étude la méthode statistique des Probit est utilisée. Ainsi, le DAMM et GSD sont obtenus avec le tracé de la masse cumulée en fonction des différents étages.

La distribution aérodynamique. La distribution aérodynamique de la taille des particules est tracée à partir de la quantité de particules médicamenteuses (en μg ou en pourcentage de la masse totale émise par l'ADP) retrouvée dans chacun des étages. Cette distribution est tracée en fonction de la taille de coupe de ces mêmes étages et permet d'établir le profil de dépôt dans les compartiments.

Le DAMM, le GSD et le FPF. Le DAMM et le GSD sont des propriétés de la distribution aérodynamique des particules. Ces données sont évaluées à partir de la fraction de masse cumulée.

Les incertitudes de la mesure Les impacteurs en cascade admettent une variabilité interne concernant l'incertitude de la mesure. Ces incertitudes ont fait l'objet de plusieurs études recensées en 2013 dans un livre présentant l'utilisation des impacteur en cascade pour l'étude des traitements inhalés [48]. Cette variabilité interne est due à plusieurs facteurs. Le cumule des incertitudes lié au contrôle du débit (fuites, calibration de l'appareil de mesure et les réglages) et aux facteurs environnementaux (température, humidité, charge électrostatiques par exemple) serait équivalent à $\pm 10 \%$. De plus, la géométrie des éléments du NGI comme la taille des orifices des différents étages mais aussi la variabilité lors de la fabrication du port d'induction représenteraient $\pm 2 \%$. La structure de l'impacteur elle même admet également des pertes lorsque les particules se déposent dans les zones de circulation du flux entre les différents étages et serait estimée également $\pm 2 \%$. Une autre incertitude, non négligeable, est également liée à l'ADP lui même. En effet, il semblerait y avoir une incertitude $\pm 20 \%$ entre les différentes doses. Et pour finir, l'incertitude liée au facteur humain lors de la manipulation et de l'extraction des différents compartiments pour la quantification, serait estimée à $\pm 3 \%$.

Les tests statistiques. Dans le but d'évaluer la significativité des différences entre les différentes moyennes obtenues des tests statistiques ont été appliqués. Dans un premier temps, il a été nécessaire d'évaluer la normalité de la distribution avec un test de Shapiro-Wilk. Dans le cas d'une distribution normale, le test paramétrique de Welch est appliqué dans le cas de variances différentes entre les deux échantillons, dans le cas d'une variance identique, le test paramétrique de Fisher est appliqué. Dans le cas d'une distribution non normale, le test non paramétrique de Wilcoxon est appliqué.

Les résultats des tests sont indiqués pour différents seuils de significativité. La valeur "ns" signifie que la différence des deux moyennes comparées n'est pas significative et la présence du symbole "*" indique une différence significative des moyennes comparées. Plusieurs seuils de significativité sont utilisés : "*" représente une significativité de la différence entre les valeurs avec un seuil $\alpha = 5\%$, "***" pour un seuil $\alpha = 1\%$ et "****" un seuil $\alpha = 0,1\%$.

2.3.3 La méthode d'extraction

Une fois déposées, les particules médicamenteuses doivent être extraites pour permettre le dosage du principe actif par spectrophotométrie. Que ce soit pour les éléments du banc, ou ceux de l'impacteur en cascade (compartiments et étages), les extractions se font par rinçage à l'éthanol de qualité adaptée à la spectrophotométrie (96 % (v/v) Spectronorm de chez VWR). Les volumes utilisés dépendent de l'élément traité. En moyenne, 5 ml d'éthanol sont utilisés pour l'actuateur et les étages de l'impacteur et entre 10 et 15 ml de solvant pour la chambre et la trachée. Un exemple d'extraction est présenté en figure 2.19. Dans cet exemple, il s'agit d'une extraction d'un banc de mesure avec une chambre d'inhalation de type commerciale suivie de l'impacteur en cascade.

L'intérêt de quantifier tous les éléments qui constituent le banc de mesure est de pouvoir connaître la dose ou masse totale délivrée par l'ADP. Connaître cette masse totale permet d'évaluer le pourcentage de la dose émise qui est retenu dans l'actuateur, dans la chambre, dans les différents modules étudiés ainsi que dans les différents étages de l'impacteur. Cette masse totale est également garante du bon fonctionnement de l'ADP. En effet, selon les recommandations de la Pharmacopée, une mesure de dépôt viable doit être dans une intervalle de $\pm 25\%$ de la dose théoriquement émise.

2.3.4 La méthode de quantification des principes actifs

Après avoir été extrait, le principe actif présent dans les différents compartiments est quantifié par spectrophotométrie UV (Thermo Scientific Multiskan GO). Le principe de la spectrophotométrie et les gammes d'étalonnage sont brièvement présentés dans les parties suivantes.

Le principe de la spectrophotométrie. La spectrophotométrie est une technique d'analyse, rapide et quantitative, permettant de déterminer la capacité d'une substance à absorber la lumière à une longueur d'onde spécifique (λ). Cette absorbance dépend de la substance ainsi que de sa concentration dans l'échantillon étudié. La mesure est basée sur la loi de Beer-Lambert reliant l'absorption de l'échantillon à la concentration des molécules présentes en solution :

$$A = \log \left(\frac{I_0}{I} \right) = \varepsilon l C \quad (2.15)$$

Avec :

- A : absorbance de la solution (sans unité),
- I_0 : intensité lumineuse incidente,
- I : intensité lumineuse transmise,
- ε : coefficient d'extinction ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$),

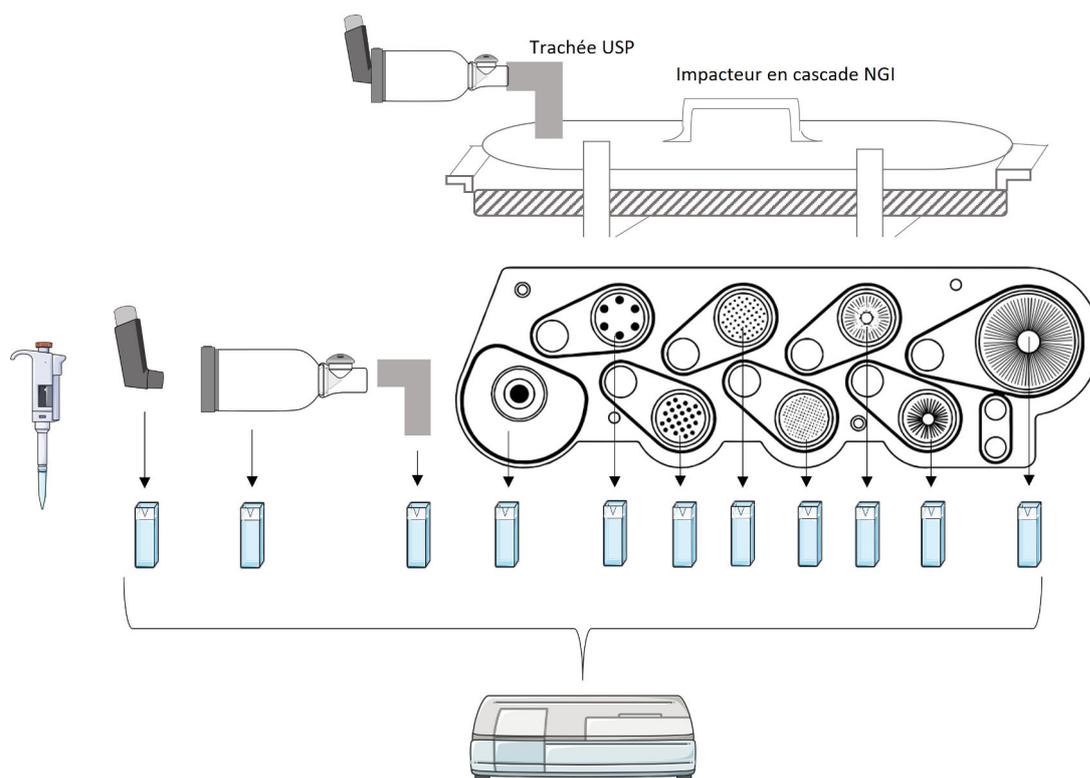


FIGURE 2.19 – Représentation schématique des différentes extractions lors de l'utilisation du NGI avec une chambre d'inhalation (figure dessinée à l'aide d'images provenant de Servier Medical Art [73] et de la documentation commerciale de Copley).

- l : longueur du trajet (cm), dans cette étude il s'agit d'une cuve pour spectrophotomètre en quartz,
- C : concentration de la molécule dosée ($mol.L^{-1}$).

Afin de pouvoir mettre en relation l'absorbance obtenue par spectrophotométrie à une quantité de principe actif, des gammes d'étalonnage ont été effectuées.

Les gammes d'étalonnage. Les gammes d'étalonnage permettent de corréliser une absorbance à une concentration. Les deux gammes d'étalonnage pour les deux substances étudiées (le dipropionate de béclo-métasone (BDP) et le propionate de fluticasone (FP)) ont été réalisées avec des standards de référence de chez l'European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM) (Béclométasone dipropionate anhydre CRS ; 150 mg B0305000 et Fluticasone propionate CRS 100 mg Y0000284). Ces standards poudreux sont mis en solution dans le solvant d'extraction, ici de l'éthanol (96 % (v/v) Spectro-norm de chez VWR). Le solvant d'extraction est choisi en fonction de sa capacité à solubiliser le principe actif mais également pour sa faible absorption à la longueur d'onde d'étude. Cette première solution est ensuite diluée à différentes concentrations afin de réaliser une gamme d'étalonnage. L'amplitude de cette gamme doit permettre la mesure de l'étendue des concentrations susceptibles d'être retrouvées dans les différents compartiments. Pour cette étude les gammes d'étalonnage ont été réalisées pour des concentrations de 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 50, et 60 $\mu g/ml$. Pour s'assurer de la reproductibilité, chaque point de gamme ont été préparés cinq fois.

Les gammes d'étalonnages sont effectuées à une longueur d'onde spécifique. Cette longueur est obtenue

grâce au spectre d'absorption d'une des solutions préparées. Le spectre obtenu pour la BDP et la FP sont présentés en points (c) et (d) de figure 2.20 respectivement. De ce spectre, le λ_{max} est identifié comme longueur d'onde d'étude soit 239 nm pour la BDP et le FP. Les solutions de la gamme d'étalonnage sont ensuite dosées à la longueur d'onde définie. Les courbes de calibration pour les deux molécules étudiées sont présentées en points (a) et (b) de la figure 2.20.

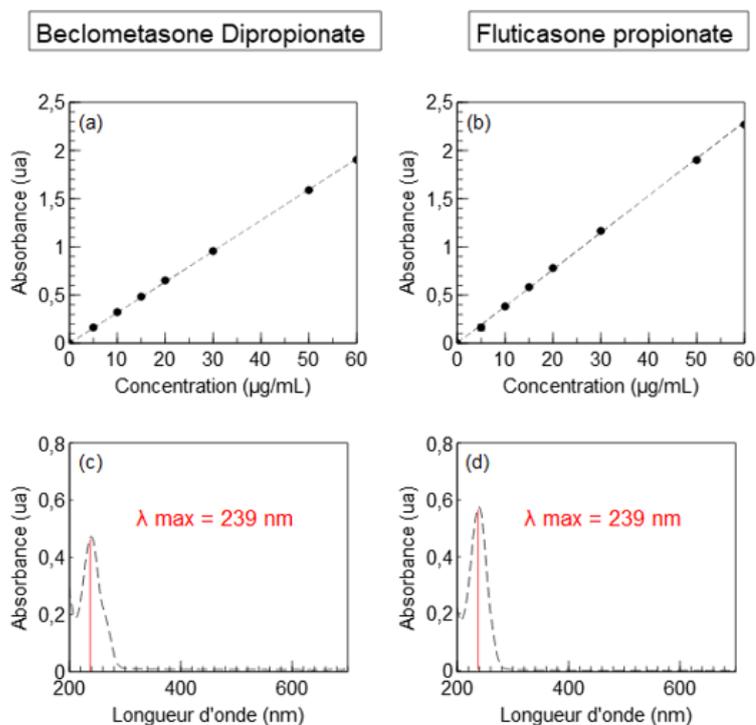


FIGURE 2.20 – Présentation des spectres d'absorption des solutions mère de BDP et FP et identification du λ_{max} en point (c) et (d) respectivement. Droites d'étalonnage des deux molécules (a) et (b) présentant la concentration en $\mu\text{g}/\text{ml}$ en fonction de l'absorbance en unité arbitraire. Chaque point est une moyenne de cinq dosages avec son écart type (non visible car très petit) pour 7 points de gamme.

2.4 Mise au point du protocole expérimental

La réalisation d'expériences avec des conditions opératoires partiellement différentes nécessite de maîtriser, au mieux, la variabilité afin d'être reproductible et espérer tirer des conclusions par comparaison. Ainsi, il a été nécessaire d'effectuer des études préparatoires à la mise en place des mesures réalisées à l'institut Pprime. La première étude permet d'évaluer une zone d'utilisation des ADP appelée "période utile". La seconde étude permet d'identifier une potentielle interférence de la matière plastique composant les chambres d'inhalation lors du dosage des principes actifs. La troisième étude a pour objectif de mettre en évidence la présence de charges électrostatique et d'évaluer leurs influences sur la distribution granulométrique des aérosols en sortie de chambre d'inhalation. Et pour finir, la dernière étude permet d'établir les conditions opératoires du capteur optique, à savoir la longueur d'onde pour les deux molécules ainsi que l'effet de son positionnement vis à vis de l'écoulement.

2.4.1 Évolution temporelle des jets produits pour des ADP en début de vie, en période utile ou en fin de vie

Les aérosols doseurs pressurisés utilisés durant cette étude, la Flixotide® (GSK, 125 µg/dose, 120 doses par flacon) et le Qvar® spray (TEVA, 100 µg/doses, 100 doses par flacon) portant les initiales FP et BDP respectivement dans ce manuscrit, sont des corticoïdes prescrits pour le traitement de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). La Flixotide® est une suspension pour inhalation contenant de la fluticasone propionate (FP) et du tétrafluoroéthane (HFA-134a) comme excipient. Le Qvar® spray est une solution pour inhalation contenant des fines particules de bécloметасone dipropionate (BDP) à une concentration de 100 µg/dose. L'excipient utilisé dans sa composition est un mélange composé de HFA-134a et d'éthanol anhydre.

L'intérêt d'utiliser ces deux médicaments est d'étudier diverses formulations mais également deux dispositifs d'émission différents. Les dispositifs (actuateur) présentent notamment des diamètres de buse d'émission différents avec un diamètre compris entre 0,30 et 0,25 mm pour le BDP et entre 0,48 et 0,50 mm pour le FP. Ces valeurs ainsi que le schéma du dispositifs d'émission ont été présentés au chapitre précédent dans la figure 1.10 dont les valeurs associées sont présentées dans le tableau 1.8 page 39.

Une des différences entre une suspension et une solution médicamenteuses portent sur les exigences en termes d'agitation avant l'activation de l'aérosol doseur [12] et sur la distribution granulométrique [92]. De plus, la présence d'éthanol dans la formulation du BDP permet à la fois d'améliorer la solubilité de la substance active mais également de réduire la vitesse d'émission du spray. D'après la littérature [37, 78, 94], cet ajout induit des différences en termes de dynamique après actuation mais aussi des modifications relatives à la morphologie des particules.

Chierici *et al.* [12] ont étudié les conséquences de l'absence d'une agitation mais également de différents délais entre l'agitation et l'actuation pour des ADP contenant des médicaments en suspensions et en solutions. Lors de l'utilisation d'un ADP sans agitation préalable, trois différents profils ont été observés. Les doses émises, lors de l'utilisation de solution médicamenteuses, ne semblaient pas être impactées par l'absence d'agitation ni par un délai entre l'agitation et l'actuation du dispositif (jusqu'à 60 secondes d'attente) et ce durant toute la durée de vie du dispositif. En revanche, les suspensions médicamenteuses

présentaient soit une augmentation ou une diminution de la dose émise et ce durant toute leurs durées de vie. Par exemple, lorsqu'un ADP de Flixotide® (50 µg/dose) était utilisé sans agitation, les 24 premières doses représentées 157,2 % de la dose théoriquement émise alors que les doses 24 à 120, en émettaient entre 66 et 86 %. De plus, les résultats obtenus présentaient une augmentation progressive de la dose émise avec l'augmentation du délai entre l'agitation et l'actuation. Par exemple, pour 30 et 60 secondes d'attente (entre l'agitation et le déclenchement de la dose), les quantités émises en début de vie de l'ADP étaient respectivement de 160 % et 235,7 % de la dose théorique. Cette même tendance a été retrouvée dans l'étude de Ariel *et al.* en 2018 [4], évaluant les doses émises rapportées à la dose théorique, lors de l'utilisation d'un ADP de fluticasone (Flovent® 220µg/dose GSK) après différents délais entre l'agitation et l'actuation. Pour des délais de 10, 20 et 30 secondes, les doses retrouvées sont respectivement de 147, 187 et 227 %. Cette étude a uniquement été menée sur le début de vie des ADP et suggère des variations de doses tout au long de la durée de vie du dispositif. Hatley *et al.* en 2016 [34] ont également étudié ce phénomène. Après trois actuations, non prises en compte, les ADP ont été agités durant 5 secondes et actionnés après différents délais. Pour la fluticasone (Flovent® 220 µg/dose GSK) un délai supérieur à cinq secondes induisait une masse émise supérieure à la dose théorique. Un délai de 20 secondes doublait la quantité émise par le dispositif et atteindrait un plateau autour des 60 secondes d'attente avec une dose équivalente à 320 % de la dose sans délai. Tout comme dans les autres études, le Qvar® n'était pas affecté par le délai entre l'agitation et l'actuation.

Ce délai d'attente, entre l'agitation et l'émission de la dose, fait partie des recommandations de la pharmacopée et des fabricants des ADP. En effet, ces dispositifs doivent être actionnés rapidement après leurs agitations. Généralement, ce délai ne doit pas excéder les cinq secondes. Néanmoins, dans notre étude, la mise en place du vérin pneumatique nécessite un délai de 20 secondes entre l'agitation et l'actionnement de l'aérosol. C'est ainsi qu'une étude permettant d'identifier une zone d'utilisation dite "période utile" a été mise en place. Afin d'évaluer les caractéristiques granulométrie des aérosols doseurs lorsqu'ils sont utilisés avec un délai de 20 secondes entre l'agitation et l'actuation, des zones ont été établies.

Pour le FP :

- Zone 1 : doses n° 1 à 24,
- Zone 2 : doses n° 43 à 54,
- Zone 3 : doses n° 73 à 84,
- Zone 4 : doses n°103 à 120.

Pour le BDP :

- Zone 1 : doses n° 1 à 28,
- Zone 2 : doses n° 36 à 63,
- Zone 3 : doses n° 78 à 98.

Un schéma explicatif de la composition de ces zones ainsi que les doses correspondantes pour chaque ADP étudié est présenté en figure 2.21. Dans chacune de ces zones plusieurs manipulations sont regroupées. Chaque manipulation contient quatre ou cinq doses et est répétée pour trois numéros de lot différents. Ces zones d'études sont donc la moyenne de plusieurs réalisations. La configuration du banc de mesure utilisée est similaire à la partie A de la figure 2.18. L'actuation a été réalisée avec le module SynchroPuff, connecté par l'actuateur et la trachée USP à l'impacteur en cascade. Le débit appliqué était de 30 L/min. Les particules médicamenteuses déposées dans l'actuateur, la trachée et les huit étages de l'impacteur ont été récupérées avec de l'éthanol et dosées par spectrophotométrie UV à 239 nm.

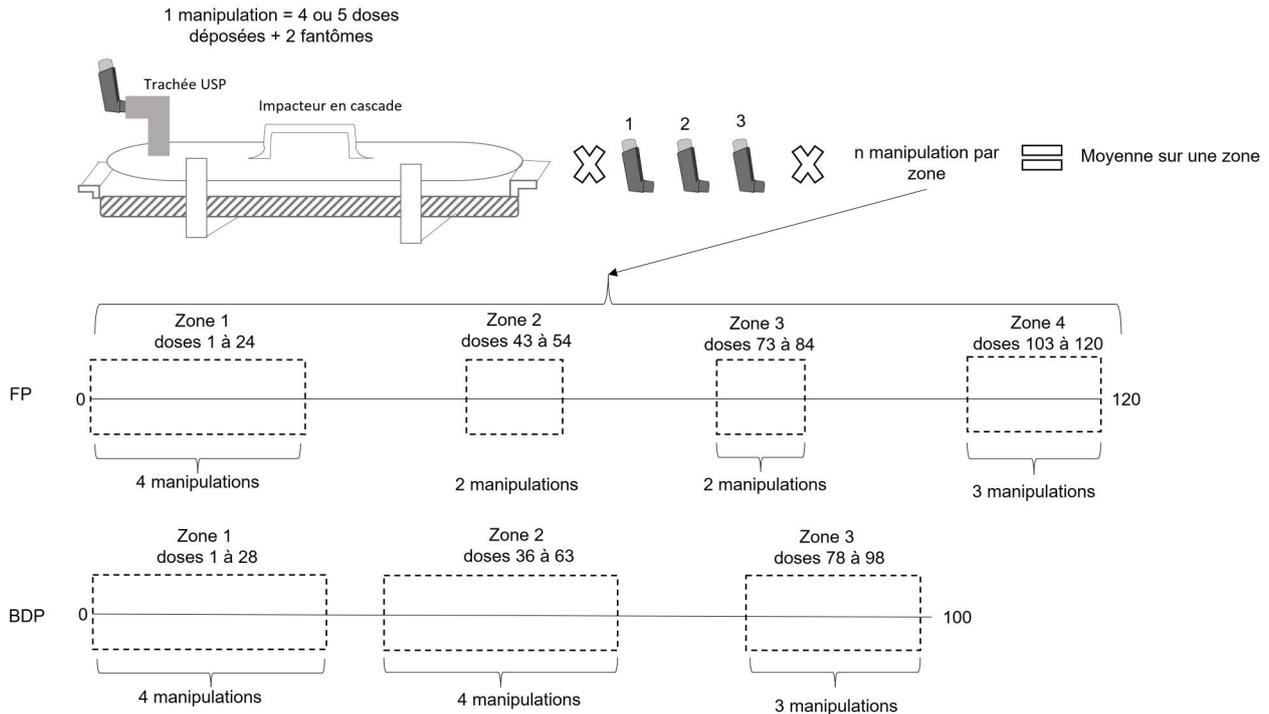


FIGURE 2.21 – Schéma représentant le nombre de dose nécessaire à une manipulation avec l'impacteur en cascade ainsi que la répartition des zones d'études pour les deux ADP.

La suspension (FP). L'histogramme (a) de la figure 2.22 représente la moyenne des masses totales (\widehat{MT}) émises, rapportées à une dose ($\mu\text{g}/\text{dose}$), par l'ADP de FP en fonction des zones établies. De manière générale, une diminution significative de la dose émise est observée en fonction du nombre de dose utilisée, avec une diminution plus marquée pour les premières doses émises. Pour la zone 1 (doses n° 1 à 24), la zone 2 (doses n° 43 à 54), la zone 3 (doses n° 73 à 84) et la zone 4 (doses n° 103 à 120) la moyenne des masses totales émises par dose sont de $296,47 \pm 48,87 \mu\text{g}$, de $130,58 \pm 25,77 \mu\text{g}$, de $78,22 \pm 8,42 \mu\text{g}$ et de $51,89 \pm 8,25 \mu\text{g}$ respectivement. Ces masses représentent 237 %, 104 %, 62 % et 40 % de la masse de $125 \mu\text{g}$ devant être théoriquement émise par l'ADP. Ces résultats sont en cohérence avec ceux retrouvés dans la littérature, avec une dose émise supérieure à la dose théorique lorsque le délai entre l'agitation et l'émission de la dose est supérieure à 5 secondes. Cet effet a également une répercussion sur toutes les doses contenues dans l'aérosol doseur pressurisé.

La dose émise par ce dispositif est donc influencée par le temps d'attente entre l'agitation et l'émission de l'aérosol. L'utilisation de l'impacteur en cascade permet également d'évaluer l'influence de ce temps d'attente sur sa répartition granulométrique. Cette répartition peut être représentée de différentes façon. Dans ce manuscrit, la répartition granulométrique sera mise en avant par la présentations de la masse impactée, représentant la masse entrant dans l'impacteur en cascade, par le DAMM, par le GSD et par le FPD à 5 et 3 μm .

L'histogramme (b) de cette même figure (2.22), illustre la répartition du dépôt dans les différents compartiments à savoir, l'actuateur, la trachée et le NGI (masse impactée). Ces données sont présentées en pourcentage de la masse totale émise afin de s'affranchir de la différence de masse émise observée sur l'histogramme (a). Ainsi, une augmentation significative du dépôt dans l'actuateur et la trachée entre

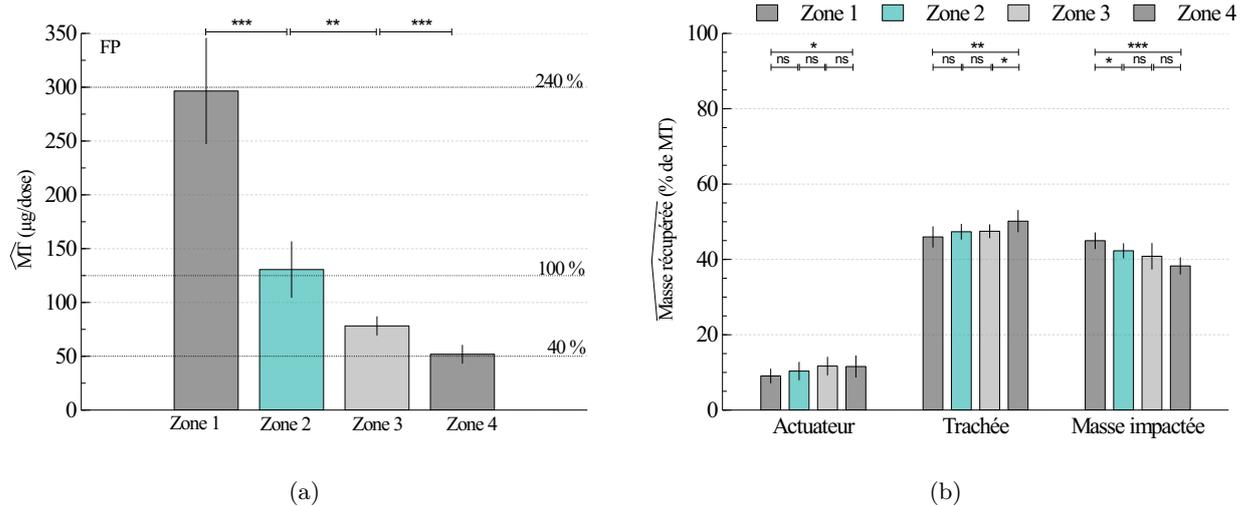


FIGURE 2.22 – Histogrammes représentant la moyenne des masses totales (MT) émises en (a) et la moyenne du pourcentage de la masse totale récupérée dans chacun des compartiments du banc de mesure en (b) pour l'ADP de FP en fonction des zones d'étude à un débit de 30 L/min . Les barres représentent l'écart-type de la moyenne. Les tests statistiques sont présentés en partie 2.3.2 avec : "ns" : différence non significative, "*" $\alpha = 5 \%$, "***" $\alpha = 1 \%$ et "****" $\alpha = 0,1 \%$.

la zone 1 et la zone 4 est observée. Cette augmentation induit une diminution significative de la masse impactée entre ces mêmes zones. Le temps d'attente a donc une influence dans la répartition du dépôt de l'aérosol renforçant ainsi la nécessité d'évaluer, dans nos conditions d'utilisation, une zone spécifique d'utilisation de l'ADP de FP.

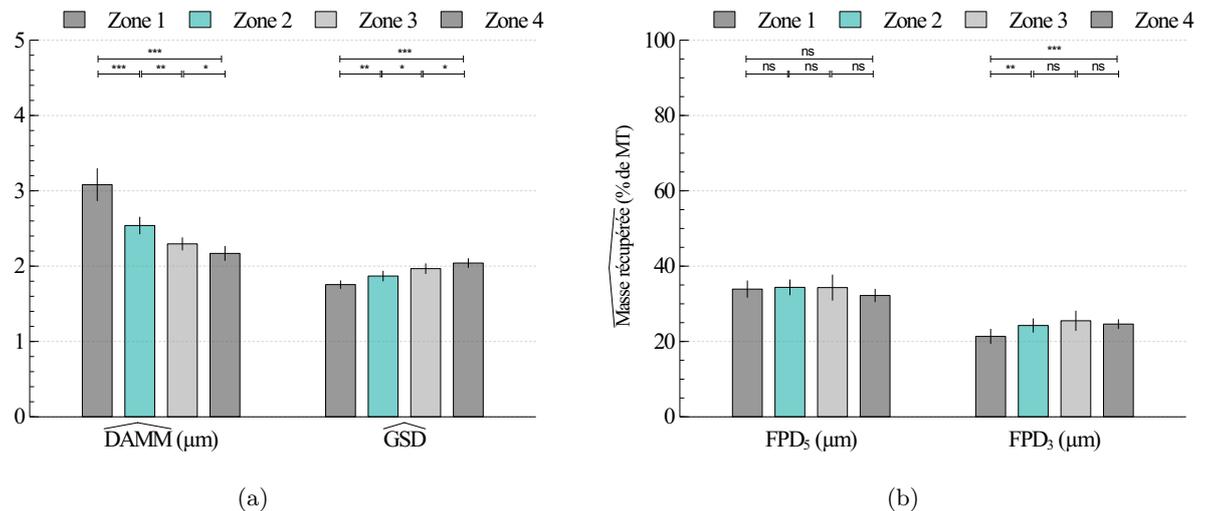


FIGURE 2.23 – Histogrammes représentant le diamètre aérodynamique massique médian (DAMM) et l'écart-type géométrique (a) et la proportion de fine particules inférieure à 5 μm et à 3 μm en (b) pour l'ADP de FP en fonction des zones d'étude à un débit de 30 L/min . Les barres représentent l'écart-type de la moyenne. Les tests statistiques sont présentés en partie 2.3.2 avec : "ns" : différence non significative, "*" $\alpha = 5 \%$, "***" $\alpha = 1 \%$ et "****" $\alpha = 0,1 \%$.

L'influence du délai entre l'agitation et l'émission de la dose sur le DAMM, le GSD ainsi que sur le

FPD à 5 et 3 μm est présenté en figure 2.23. Dans la première zone d'étude le DAMM se situe en moyenne à $3,08 \pm 0,21 \mu m$ avec un GSD de $1,75 \pm 0,05$ alors que ces valeurs sont autour de $2,17 \pm 0,09 \mu m$ et de $2,04 \pm 0,06$ respectivement, pour la zone 4. Ces différences, significatives, indiquent un affinage du profil granulométrie et donc une modification dans la proportion de la taille des particules émises en fonction des zones mais aussi une augmentation de la dispersité de l'aérosol au fur et à mesure de son utilisation.

Cette notion est également appréciable sur l'histogramme (b) de cette figure au travers de l'augmentation de la dose de fine particules inférieure à 3 μm de la zone 1 à la zone 2 ainsi également entre la zone 1 et la zone 4.

Un délai de 20 secondes entre l'agitation et l'émission de la dose de cette suspension médicamenteuse ne permet pas l'obtention de résultats similaire entre les premières et dernières doses en terme de masse totale émise, de répartition dans les différents compartiments, de distribution aérodynamique de la taille des particules et de dispersion de ces tailles. Une période utile a donc été établie pour la suite des études. C'est une zone étendue de la zone 2, débutant à la dose 35 jusqu'à la dose 62 permettant ainsi de réaliser cinq manipulations avec un aérosol doseur pressurisé. Cette zone permet d'être proche des valeurs théoriquement émises par le dispositif (125 $\mu g/puff$).

La solution (BDP). L'histogramme (a) de la figure 2.24 représente la moyenne des masses totales (\widehat{MT}) émises, rapportées à une dose ($\mu g/dose$), par l'ADP de BDP en fonction des zones établies. Contrairement aux résultats obtenus avec la suspension, la dose émise semble constante tout au long de l'utilisation de l'ADP avec une différence non significative (ns) dans la masse totale émise (\widehat{MT}) entre les trois zones. Néanmoins, la dose émise est environ 10 à 15 % inférieure à la dose théorique.

L'histogramme (b) de cette même figure présente la répartition de cette masse totale dans les différents compartiment du banc de mesure. Aucune différence significative n'est observée concernant le dépôt d'aérosols dans l'actuateur pour les trois zones. Dans la trachée, un dépôt plus prononcé est observé dans la zone 2 par rapport à la zone 1 et la zone 1 par rapport à la zone 3. Cette augmentation significative du dépôt dans la trachée induit, tout comme pour le FP, une diminution significative de la masse impactée. Le dépôt dans trachée est nettement moins important que dans le cas de FP. La trachée présente un fort confinement du flux et un coude à angle droit, cela suggère une différence de dynamique du flux de particules.

Le temps d'attente a donc, également, une légère influence dans la répartition du dépôt de l'aérosol de BDP dans les différents compartiments. Bien qu'il ait des différences significatives dans ces éléments, aucun changement dans le DAMM et le GSD n'est observé (données présentées par l'histogramme (a) de la figure 2.25). Le diamètre aérodynamique massique médian se situe autour de 0,9 μm et le GSD autour de 1,85 pour les trois zones. La différence dans la répartition du dépôt ne semble pas influencer la répartition granulométrique de l'aérosol. Les valeurs de FPD à 5 et 3 μm sont présentés sur l'histogramme (b) de cette même figure (2.25). Les fractions de fines particules à 3 et 5 μm présentent des différences significatives entre la zone 1 et la zone 2 et entre la zone 1 et la zone 3. La diminution de la fraction de fine particule peut être due à une rétention de ces dernières avant l'entrée dans l'impacteur en cascade et pourrait justifier l'augmentation de la quantité de particule retrouvée dans la trachée.

Ainsi, dans le cas du dispositif de BDP, un délai de 20 secondes entre l'agitation et l'émission de la

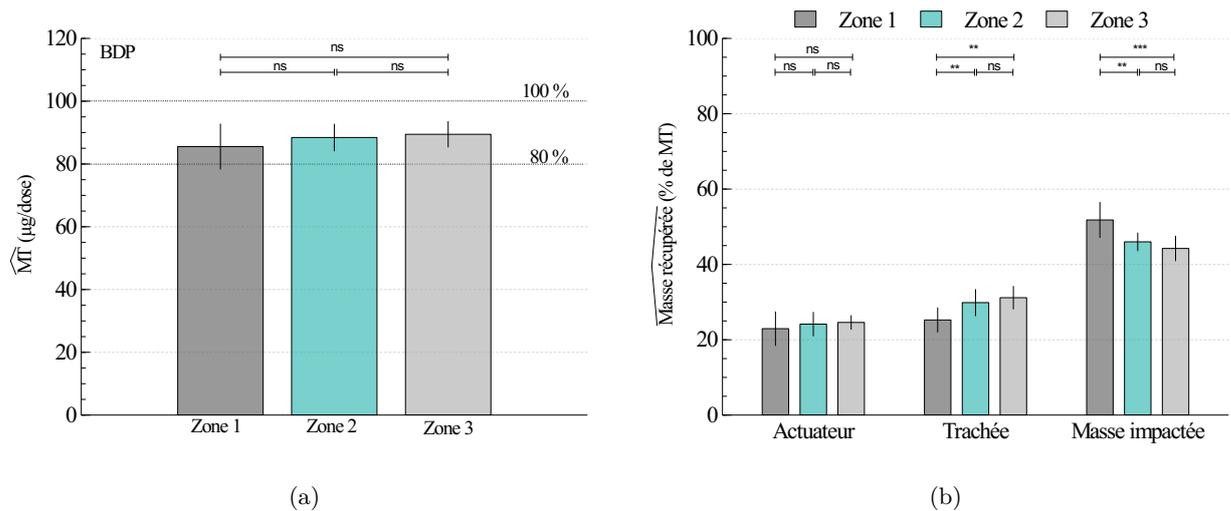


FIGURE 2.24 – Histogrammes représentant la moyenne des masses totales (MT) émises en (a) et la moyenne du pourcentage de la masse totale récupérée dans chacun des compartiments du banc de mesure en (b) pour l'ADP de BDP en fonction des zones d'étude à un débit de 30 L/min . Les barres représentent l'écart-type de la moyenne. Les tests statistiques sont présentés en partie 2.3.2 avec : "ns" : différence non significative, "*" $\alpha = 5\%$, "***" $\alpha = 1\%$ et "****" $\alpha = 0,1\%$.

dose médicamenteuse ne permet pas l'obtention de résultats similaire entre les doses présentes dans la zone 1 avec les doses de la zone 2 et 3, en terme de répartition dans les différents compartiments et notamment concernant les fractions de fines particules. Une période utile a donc été également établie pour la suite des études. Tout comme pour le FP, il s'agit d'une zone étendue de la zone 2, débutant à la dose 38 jusqu'à la dose 70 permettant ainsi de réaliser le même nombre de manipulation avec chacun des dispositifs.

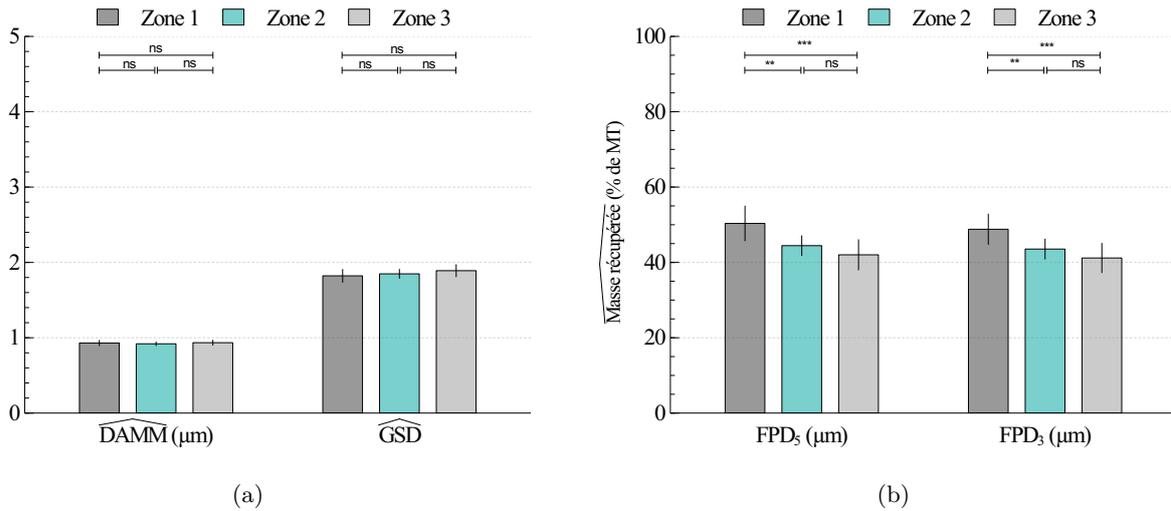


FIGURE 2.25 – Histogrammes représentant le diamètre aérodynamique massique médian (DAMM) et l'écart-type géométrique (a) et la proportion de fine particules inférieure à $5 \mu\text{m}$ et à $3 \mu\text{m}$ en (b) pour l'ADP de BDP en fonction des zones d'étude à un débit de 30 L/min . Les barres représentent l'écart-type de la moyenne. Les tests statistiques sont présentés en partie 2.3.2 avec : "ns" : différence non significative, "**" $\alpha = 5 \%$, "***" $\alpha = 1 \%$ et "****" $\alpha = 0,1 \%$.

2.4.2 Étude de l'usure des chambres d'inhalation

Pour les études de dépôt, les chambres d'inhalation sont sujettes à des extractions par éthanol. Ces chambres sont fabriquées en copolymère de polypropylène de grade médical et devraient être inertes vis à vis de ce solvant. Néanmoins, les systèmes de valves sont fabriquées en TM3MED. De plus, les chambres présentent, par ajout d'additifs, des propriétés antistatiques et sont moulées par un processus nécessitant l'utilisation de différents agents et notamment ceux de démoulages. De par cette diversité de composition nous avons souhaité évaluer le nombre de fois qu'une chambre d'inhalation pouvait être utilisée sans perturber, par phénomène de relargage de composés non désirés, la détection par spectrophotométrie UV des principes actifs étudiés. Dans la même façon, il convenait de savoir si une chambre neuve pouvait être utilisée directement.

Pour ce faire huit chambres neuves ont été soumises à une série de lavage, d'extraction à l'éthanol afin d'identifier d'éventuels changements. Au total, les chambres ont subi 30 lavages et extractions (une temporalité de ces étapes est présentée en figure 2.26 (a)). Les extraits ont été dosés en spectrophotométrie UV de 200 à 400 nm . Les valeurs retenues pour le traitement des données est l'absorbance à la longueur d'onde d'étude soit 239 nm . Le lavage fait référence à l'immersion des chambres d'inhalation dans une eau savonneuse et tiède durant 15 minutes avec agitation manuel à 7 minutes. Les chambres sont ensuite rincées à l'eau claire puis à l'eau déminéralisée. Le séchage est réalisé avec de l'air comprimé (propre et sec). Ce séchage à l'air comprimé permet de réutiliser les chambres d'inhalation plusieurs fois dans la même journée. Les résultats d'absorbance des extractions, pouvant être considérés comme les "blancs chambre", sont présentés en figure 2.26 (b).

L'absorbance des extraits, présentée en figure 2.26 (b), décroît de la 1^{ère} à la 7^{ème}. Ensuite une zone de type plateau est observée jusqu'à la 20^{ème} extractions. A la suite de ce plateau une nouvelle zone

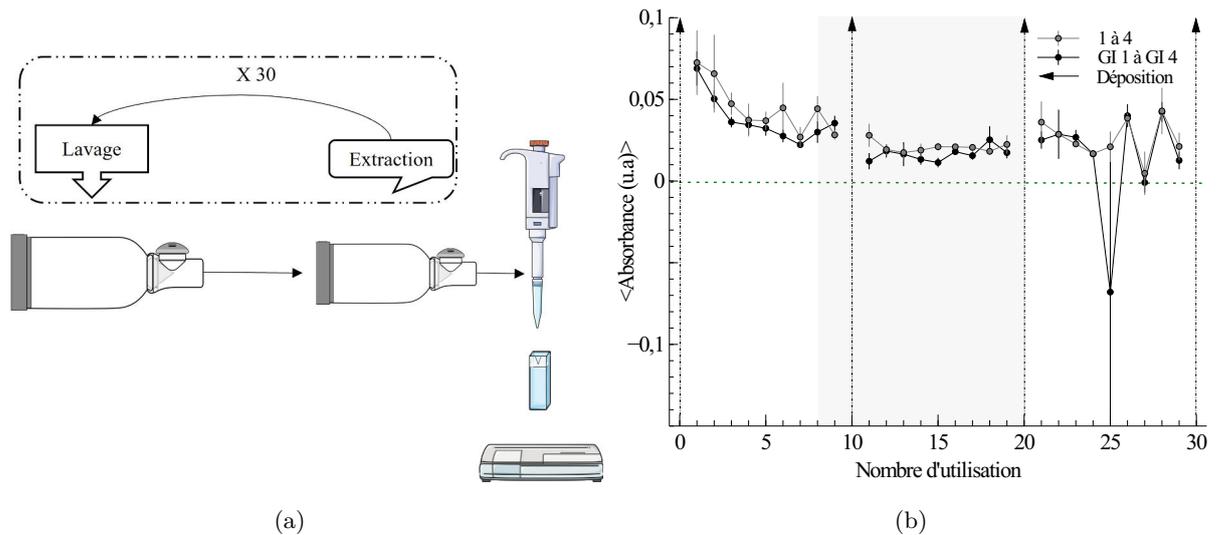


FIGURE 2.26 – (a) : Schéma du processus de lavage et d'extraction (schéma en partie dessiné à l'aide d'images provenant de Servier Medical Art [73]). (b) : Graphique représentant la moyenne des absorbances des extractions "blancs chambre" en fonction du nombre d'utilisations des chambres d'inhalation. Les flèches représentent les étapes de dépôt avec l'impacteur en cascade (non présenté dans ce manuscrit). Les barres représentent l'écart type de la moyenne.

d'instabilité est observée. Ces premiers résultats suggèrent une utilisation possible des chambres après sept lavages et extractions à l'éthanol. Les chambres peuvent ensuite être utilisées pour les techniques de dépôt jusqu'à la 20^{ème} utilisations soit 13 manipulations. On peut supposer que les premiers lavages/extractions d'une chambre établissent une sorte de décapage chimique éliminant les contaminants de surface. Quand l'agression devient trop récurrente c'est alors la surface qui se trouve modifiée.

2.4.3 Condition opératoire du capteur optique

Le module Optiscope permet le placement du capteur optique dans le but d'évaluer la détection des particules médicamenteuses pour différentes longueurs d'onde et différentes orientations du capteur vis à vis du flux de particules. Plusieurs longueurs d'onde ont été testées durant la mise en place du banc expérimentale à savoir : l'ultra-violet (UV), le bleu, le jaune, le rouge et l'infrarouge (IR). Les deux positions testées vis à vis du flux représentent un enregistrement du signal de manière parallèle au flux avec la position horizontale et de manière perpendiculaire au flux avec la position verticale. Autrement dit, pour la position horizontale l'axe des deux diodes est perpendiculaire au plan vertical qui est le plan de visualisation laser.

La longueur d'onde choisie pour cette étude est celle de l'infrarouge ($\lambda = 935 \text{ nm}$) puisqu'elle permet d'observer un signal suffisamment intense ($> 3 \text{ V}$) ainsi qu'une bonne sensibilité selon les doses émises. Les résultats des signaux obtenus pour chaque longueur d'onde ne sont pas présentés dans ce manuscrit. La fiche technique de la diode émettrice IR (OP165B, Optek Technologie) indique que le faisceau présente un angle de 18° et également que la courbe caractéristique tension-courant dépend de la température pour des conditions ambiantes d'utilisation. L'émission sera d'autant moins puissante que la température

augmente.

La figure 2.27 présente les différents signaux obtenus avec le capteur IR pour les deux positions possibles du capteur. Les résultats obtenus pour la position horizontale du capteur sont présentés sur le graphique du haut et la position verticale sur le graphique du bas. Les résultats obtenus avec FP et un débit de soutirage de $15 L/min$ sont présentés sur les graphiques de gauche et les données obtenus pour les particules émises avec le dispositif de BDP sont présentées sur le graphique de droite.

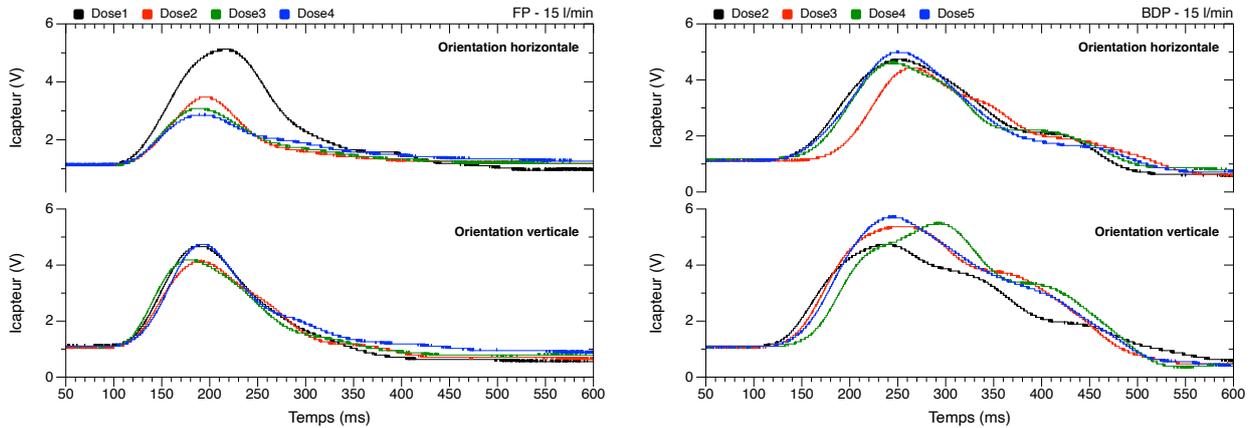


FIGURE 2.27 – Graphiques du signal obtenu avec le capteur optique IR en fonction du temps pour des particules médicamenteuses émises avec le dispositif de FP à $15 L/min$ (à gauche) et avec le dispositif de BDP à $15 L/min$ (à droite) en position horizontale en haut et verticale en bas. Le signal est présenté pour 4 doses différentes.

La détection des particules médicamenteuses est possible pour les deux orientations présentées dans cette figure. Néanmoins, peu de différence sont observée pour les deux orientations testées. Ainsi, afin d'être en accord avec les visualisations faites en PIV, l'orientation horizontale a été sélectionnée pour la suite de ce travail.

La figure 2.28 présente les données obtenues dans cette configuration pour FP (graphiques du haut) et BDP (graphiques du bas) lorsqu'un débit de soutirage de 15 (graphiques de gauche) ou 30 (graphique de droite) L/min est appliqué.

La détection des particules émises avec le dispositif de FP débute à partir de $107 ms$ après le déclenchement de la dose indépendamment du débit choisi. Bien que ce temps soit identique, des différences en terme d'intensité et de largeur de pic sont observés entre les deux débits. En effet, pour un débit de $15 L/min$ le pic semble revenir à la ligne de base autour des $450 ms$ soit une durée totale de $343 ms$. Lorsque le débit augmente à $30 L/min$, cette largeur semble être réduite à environ $240 ms$ sans revenir pour autant à la ligne de base. De plus, la hauteur du pic est différente à $15 L/min$, elle varie entre $2,5$ et $5 V$ selon les doses alors qu'à $30 L/min$ l'intensité est entre $6,5$ et $7,5 V$. Pour les particules émises avec le dispositif de BDP, l'apparition du début de signal est un peu plus tardive à $126 ms$, avec une même tendance qu'avec FP concernant la hauteur et la largeur du pic. En effet, la hauteur de pic à $15 L/min$ est autour des 4 ou $5 V$ alors qu'à $30 L/min$ cette hauteur est autour de $7,5 V$. Par ailleurs, le signal de BDP se dénote lors de la décroissance après le pic principal. Alors que le signal avait une forme continue étirée pour FP, on a une autre forme d'apodisation pour BDP marquée par un épaulement.

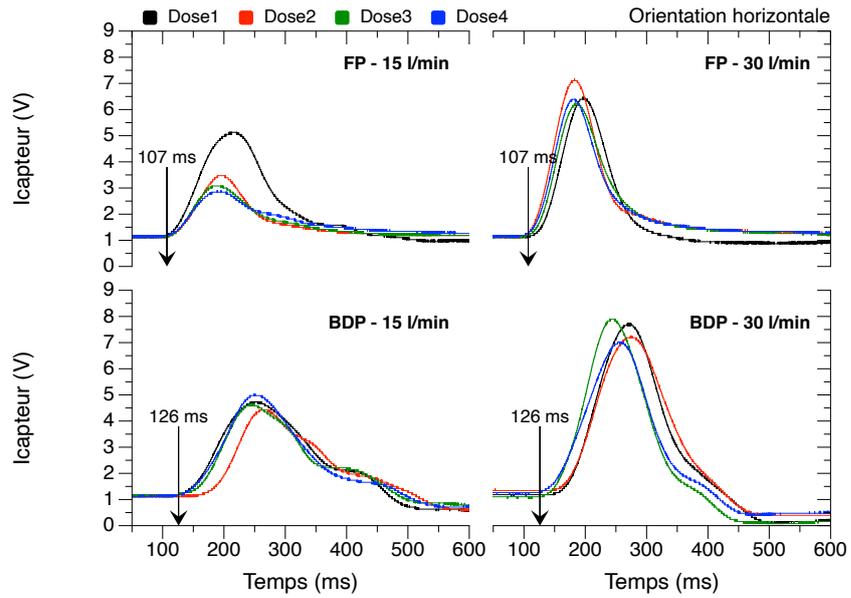


FIGURE 2.28 – Suivi de l'intensité du capteur optique IR, placé en position horizontale, en fonction du temps pour des particules médicamenteuses émises avec le dispositif de FP (haut) et avec le dispositif de BDP (bas) à un débit de soutirage de 15 L/min pour les graphiques de gauche et à un débit de 30 L/min pour les graphiques de droite. Le signal est présenté pour 4 doses différentes.

Ainsi, dans tous les cas d'étude, on observe une sensibilité relevant une variabilité entre les doses. Il est possible d'observer une bonne réponse du capteur avec un allongement temporel et une diminution de l'intensité du signal lorsque le débit est diminué.

Applications : Étude expérimentale de la dynamique des aérosols

L'étude expérimentale des aérosols a été réalisée sous différentes configurations (présentées au chapitre précédent et montrées en figure 2.10 page 53) pour les deux médicaments étudiés : le jet libre, le jet dans la chambre d'inhalation et le jet dans l'embout buccal. Les données obtenues lors de ces manipulations de PIV permettent d'effectuer différentes analyses, qui seront l'objet des sections suivantes.

La première analyse porte sur le suivi de l'intensité lumineuse (I (u.a)) réémise par les particules médicamenteuses, juste à la sortie de l'ADP dans une zone (zone A) représentée sur la figure 3.1. Le suivi de l'intensité moyenne dans cette zone permet à la fois d'identifier des phases dans l'émission du jet et sa durée, d'apprécier la concentration particulaire mais aussi d'observer le soutirage ou la recirculation des particules médicamenteuses dans la chambre d'inhalation. Dans l'embout buccal, ce suivi sera comparé à la réponse du capteur optique obtenue lors de la mise au point du banc expérimental.

La seconde analyse porte sur l'étude des vitesses. Les vitesses sont présentées en valeurs maximales mais aussi moyennées spatialement et temporellement. Ces différentes grandeurs seront comparées entre elles en fonction des conditions expérimentales (en présence ou non d'un générateur d'ions (GI) et d'un débit de soutirage).

Ces analyses seront complétées par des images provenant directement des visualisations obtenues avant le calcul de la PIV. De plus, pour certaines configurations, un point sur l'autosimilarité des sprays sera abordé. Dans les cas du jet libre et de la chambre d'inhalation une présentation de l'influence des charges électrostatiques sur l'émission du jet ainsi que sur la rétention des particules médicamenteuses dans la chambre d'inhalation, sera mise en avant à la fois par les résultats de vélocimétrie mais également par l'étude granulométrique des aérosols.

Pour rappel, les composantes du vecteur vitesse \mathbf{V} seront notées u et v : $\mathbf{V} = \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix}$, et la norme du vecteur est simplement notée : $V = \sqrt{u^2 + v^2}$.

3.1 Le jet libre

Le jet libre est le spray émis par le dispositif de BDP et de FP lorsque la dose est délivrée à l'air libre (sans chambre d'inhalation). Il s'agit ici d'étudier la dynamique du jet en lui-même, lorsque ce dernier est soumis ou non au générateur d'ions (GI), afin de pouvoir, par la suite, mettre en avant des différences ou des similitudes lorsque ce dernier est émis dans une zone confinée telle que la chambre d'inhalation. Pour ce faire, l'évolution temporelle des jets sera mise en avant lors de l'étude de l'intensité lumineuse moyennée spatialement et sur trois expériences (notée $\langle \hat{I} \rangle(t)$). Ensuite, une présentation de ces mêmes courbes sera réalisée pour les doses émises par l'ADP de FP et BDP en début de vie, en période utile ainsi qu'en fin de vie (zones présentées précédemment dans la partie 2.4.1 page 72) afin de compléter les données de distribution granulométrique obtenues durant la mise au point du banc expérimental. Un regard sera également porté, toujours en moyenne pour trois doses, sur la moyenne spatiale des normes de vitesse (notée $\langle \hat{V} \rangle(t)$), calculée dans une zone rectangulaire (zone A figure 3.1) de 2 mm d'épaisseur ainsi que sur les vitesses maximales (notées $\hat{V}_{max}(t)$) calculées dans une zone rectangulaire (zone B figure 3.1) de 20 mm d'épaisseur à la sortie de l'ADP. En outre, des moyennes temporelles des vitesses (notées \hat{V}) seront également présentées. Ces champs de vitesse permettront d'extraire et de présenter, par la suite, des profils de vitesse à la sortie de l'embout buccal. Ces analyses permettent de caractériser les vitesses émises et leurs évolutions en fonction du temps et de l'espace. Une présentation de la morphologie des sprays sera ensuite effectuée au travers de moyenne temporelle des intensités lumineuses (notées \hat{I}) afin de présenter les angles d'émission et la morphologie des différents panaches. Pour clôturer l'étude du jet libre, un point sur l'autosimilarité du spray sera abordé. Tous ces résultats seront discutés et comparés aux résultats de la littérature à la fin de cette section.

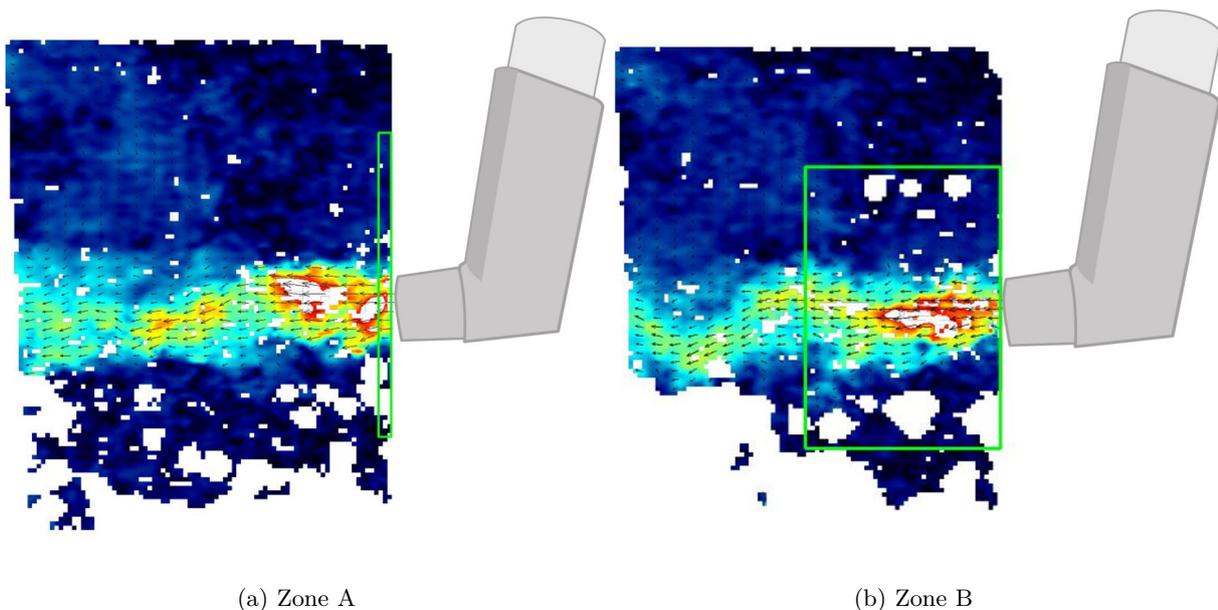


FIGURE 3.1 – Zones A et B dans lesquelles sont mesurées : le profil de vitesse dans la "tranche de sortie" (zone A), et la vitesse maximale (zone B).

3.1.1 Évolution temporelle du jet libre durant la période utile

La caractérisation de l'évolution temporelle du jet est réalisée par l'évaluation des différentes phases d'émission de ce dernier au travers de l'analyse de l'intensité lumineuse. Les intensités lumineuses obtenues, en l'absence du GI et en présence du GI, sont comparées pour les deux dispositifs d'émission (FP et BDP) en figure 3.2.

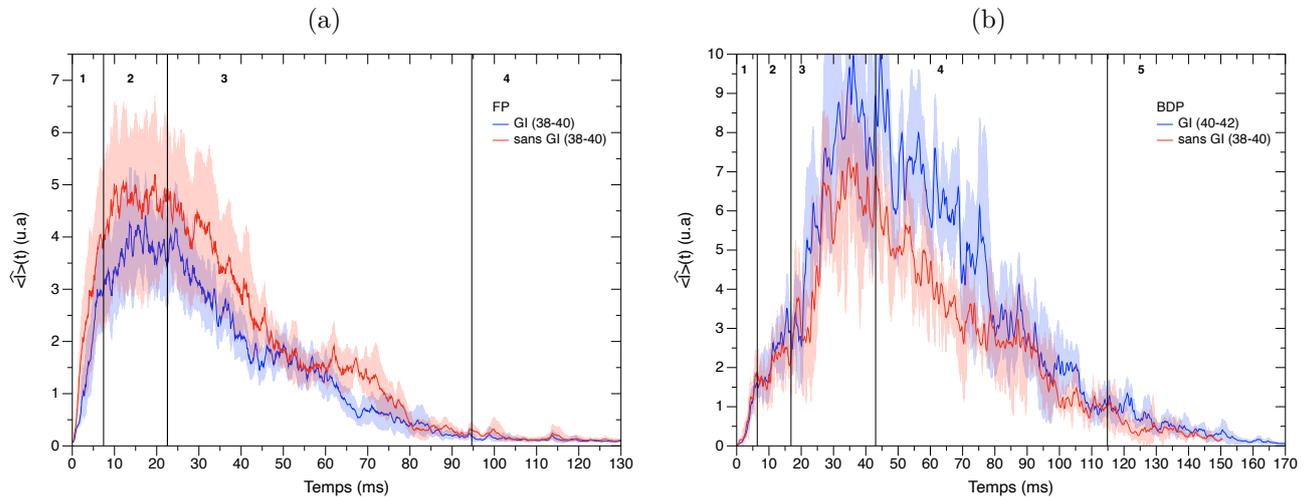


FIGURE 3.2 – **Intensité lumineuse du jet libre.** Évolution temporelle de l'intensité lumineuse moyennée sur la zone A, pour FP (a) et BDP (b) avec GI (courbe bleue (—)) et sans GI (courbe rouge (—)). Les traits pleins représentent la moyenne d'ensemble de l'intensité lumineuse pour trois doses et leurs enveloppes correspondent aux minimums et maximums retrouvés pour l'ensemble des répétitions. Les lignes verticales noires (—) sont des zones de délimitation des phases identifiées.

La figure 3.2 représente les moyennes de l'intensité lumineuse effectuées dans la zone A à la sortie de l'actuateur pour l'ADP de FP (graphique (a)) et de BDP (graphique (b)) lorsque le spray est émis en présence du GI (courbe bleue) ou en l'absence du GI (courbe rouge). L'allure des deux graphiques diffère entre les deux dispositifs et présente des différences en termes de temps et d'intensité. Pour les deux conditions (avec ou sans GI), le suivi de l'intensité lumineuse en fonction du temps peut être découpé en quatre phases pour le FP et cinq phases pour le BDP. Ces phases représentent différents instants lors de la production d'aérosol par l'ADP.

Dans le cas du dispositif de FP (graphique (a)), la première phase identifiée est traduite par une augmentation rapide de l'intensité lumineuse. Cette intensité lumineuse, peu fluctuante, atteint une valeur maximale d'environ 4 u.a pour un jet non soumis au GI et d'environ 3 u.a lorsque ce dernier y est soumis. Cette augmentation a lieu entre 0 et 7,5 ms. Dans ce même intervalle de temps, le dispositif de BDP admet également une augmentation rapide et sans fluctuation de l'intensité lumineuse. Les valeurs maximales atteintes avec et sans GI dans cette zone sont de l'ordre de 1,8 u.a pour ce dispositif et sont donc moins intenses qu'avec le dispositif de FP. Cette croissance rapide de l'intensité lumineuse sera appelée "naissance du jet" dans la suite du manuscrit, et est illustrée par les images prises à 3 ms pour FP, et 4 ms pour BDP, en figure 3.3 pour le cas sans GI. Il est possible d'observer sur ces images un jet déjà établi à 3 ms pour FP alors que, à ce même instant, pour le BDP l'émission ne fait que débiter. Les

intensités de couleur mettent également en image la différence d'intensité entre les deux dispositifs, avec pour FP des intensités fortes (illustrées par la couleur rouge) alors que pour BDP la palette de couleur caractérisant le spray reste dans le bleu/vert indiquant une plus faible intensité lumineuse.

La deuxième phase débute à la fin de la première et est représentée, dans le cas du FP, par un tracé plus ou moins constant de l'intensité lumineuse avec des valeurs d'intensité maximale d'environ 5 u.a et d'environ 4 u.a lorsque le jet est soumis ou non au GI respectivement. Cette phase se termine à environ $22,5 \text{ ms}$ et est attribuable à l'émission principale du jet. Pour le BDP, la deuxième phase ne représente pas une zone d'intensité lumineuse maximale constante mais une croissance, plus faible que lors de la phase une, de l'intensité lumineuse. Cette différence entre les deux dispositifs est illustrée en figure 3.3 pour le cas sans GI par les images prises à 14 ms pour FP, et à 12 ms pour BDP. L'image représentant l'intensité lumineuse à 14 ms , pour FP, présente une grande proportion de couleurs rouge et orange au centre du jet (indiquant une forte intensité lumineuse). En revanche, l'intensité lumineuse retrouvée à 12 ms pour BDP conserve une gamme de couleur entre le bleu et le vert indiquant une intensité lumineuse moyenne à faible.

À la suite de la deuxième phase identifiée pour FP, une décroissance progressive de l'intensité lumineuse est observée pendant environ 72 ms . Cette troisième phase est attribuable à la diminution de la production de particules médicamenteuses observable en figure 3.3 (cas sans GI) en image prise à 54 ms . A contrario, la troisième phase pour le dispositif de BDP présente une augmentation rapide de l'intensité lumineuse où le maximum atteint est de 10 u.a jusqu'à environ 44 ms dont une image prise à 30 ms est visible en figure 3.3 (cas sans GI).

À la fin de cette troisième phase, l'intensité lumineuse de FP est très faible, l'émission de particules médicamenteuses semble donc achevée. Néanmoins, une dernière phase a été identifiée. En effet, dans cette phase, deux pics sont observés à 100 et à 115 ms . Ces pics d'intensité lumineuse indiquent une augmentation, inopinée, dans l'émission de particules. Cette phase est donc la phase de fin de production de l'aérosol où ces émissions inattendues de particules médicamenteuses seront appelées "spurt" dans la suite du manuscrit. Le spurt à 100 ms est observable sur la figure 3.3 (cas sans GI) prise à ce même instant. Sur cette image, la production de particules semble achevée (aucune particule n'est présente à gauche de l'image), néanmoins un spurt est mis en avant par la couleur bleu foncé visible à droite de l'image. Pour le dispositif de BDP, la quatrième phase est caractérisée par une décroissance de l'intensité lumineuse (illustrée par l'image à 70 ms de la figure 3.3) sur une durée d'environ 70 ms .

A partir de 115 ms , une cinquième et dernière phase est identifiée pour le BDP. Elle est représentée par une continuité de la décroissance de l'intensité lumineuse (observable sur l'image à 130 ms de la figure 3.3) mais avec une diminution plus progressive. Cette zone se termine vers les 170 ms avec un niveau d'intensité lumineuse proche de 0 u.a .

Ces deux dispositifs présentent donc des phases d'émission différentes en terme de temporalité avec une émission principale plus rapide et courte pour FP que pour BDP et une émission totale réalisée en 130 ms pour FP et en 160 ms pour BDP. Lorsque les jets sont soumis au GI une influence en terme d'intensité lumineuse est également observable. En effet, lorsque le flux d'aérosol est soumis aux ions, la moyenne de l'intensité lumineuse réémise par les particules diminue d'environ 1 u.a pour une majeure partie du tracé de FP et augmente d'environ $2,5 \text{ u.a}$ sur le tracé de BDP. Ces différences d'intensité sont visibles dans les

images présentées en figure 3.3 pour le cas des jets non soumis au GI et en figure 3.10 dans le cas des jets soumis au GI. Lors de la comparaison de ces deux figures, une plus grande proportion de forte intensité lumineuse, représentée par la couleur rouge, est présente sur les images issues des visualisations du jet de FP sans GI comparé au jet soumis au GI. A l'inverse, les images issues des visualisations obtenues avec le dispositif de BDP illustrent une augmentation de l'intensité lumineuse en présence du GI.

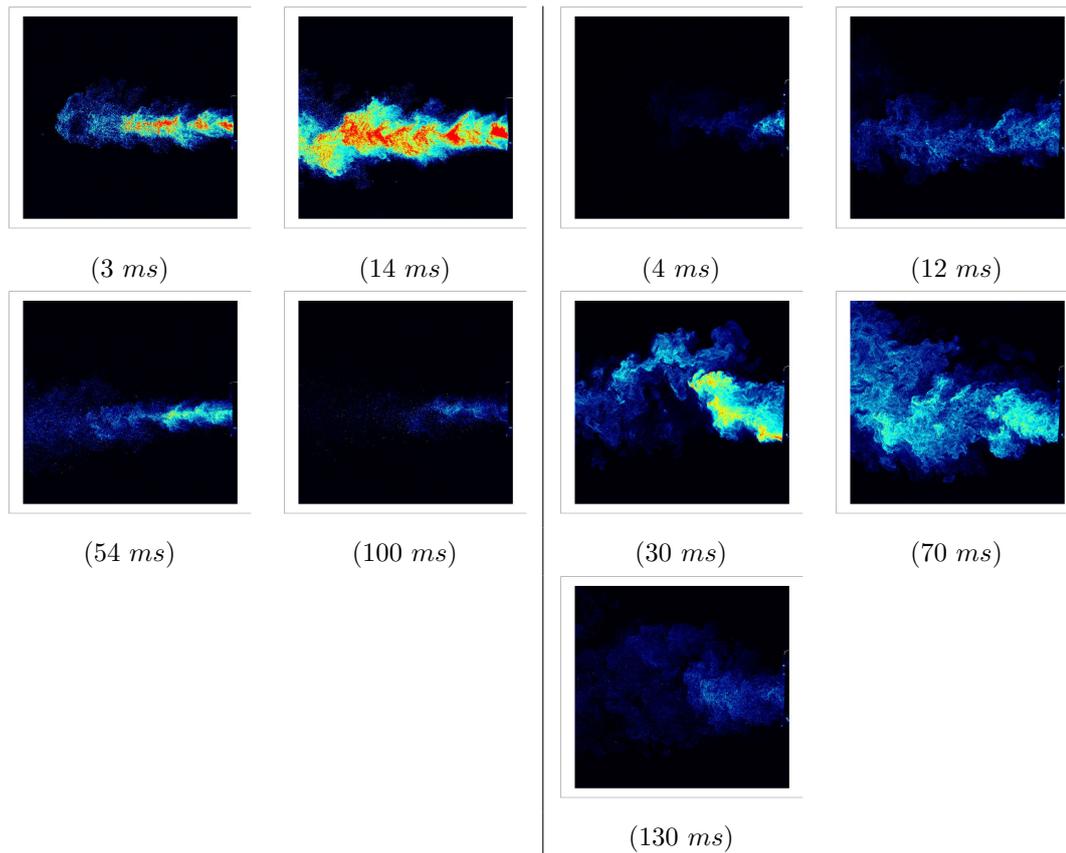


FIGURE 3.3 – **Visualisations de l'écoulement du jet libre.** Images de visualisation du jet à différents instants pour le FP (gauche) et BDP (droite) lorsqu'il est non soumis à un GI. La couleur rouge représente les fortes valeurs d'intensité lumineuse et la couleur bleue les faibles valeurs.

L'émission de l'aérosol avec l'ADP de FP semble donc être un phénomène très rapide présentant quatre phases avec une émission principale du jet réalisée en 22,5 ms et une émission totale à 130 ms indépendamment de la présence ou non de GI. Néanmoins, sa présence diminue l'intensité lumineuse réémise par les particules produites avec le dispositif de FP. Pour l'ADP de BDP, l'émission de l'aérosol semble moins rapide avec une émission principale plus tardive et un temps d'émission plus long d'environ 160 ms ainsi qu'une intensité lumineuse plus élevée. Tout comme pour le FP, le GI n'affecte pas l'identification des quatre phases, son influence reste tout de même visible sur les valeurs d'intensité lumineuses avec une diminution de celle-ci en présence du générateur d'ions.

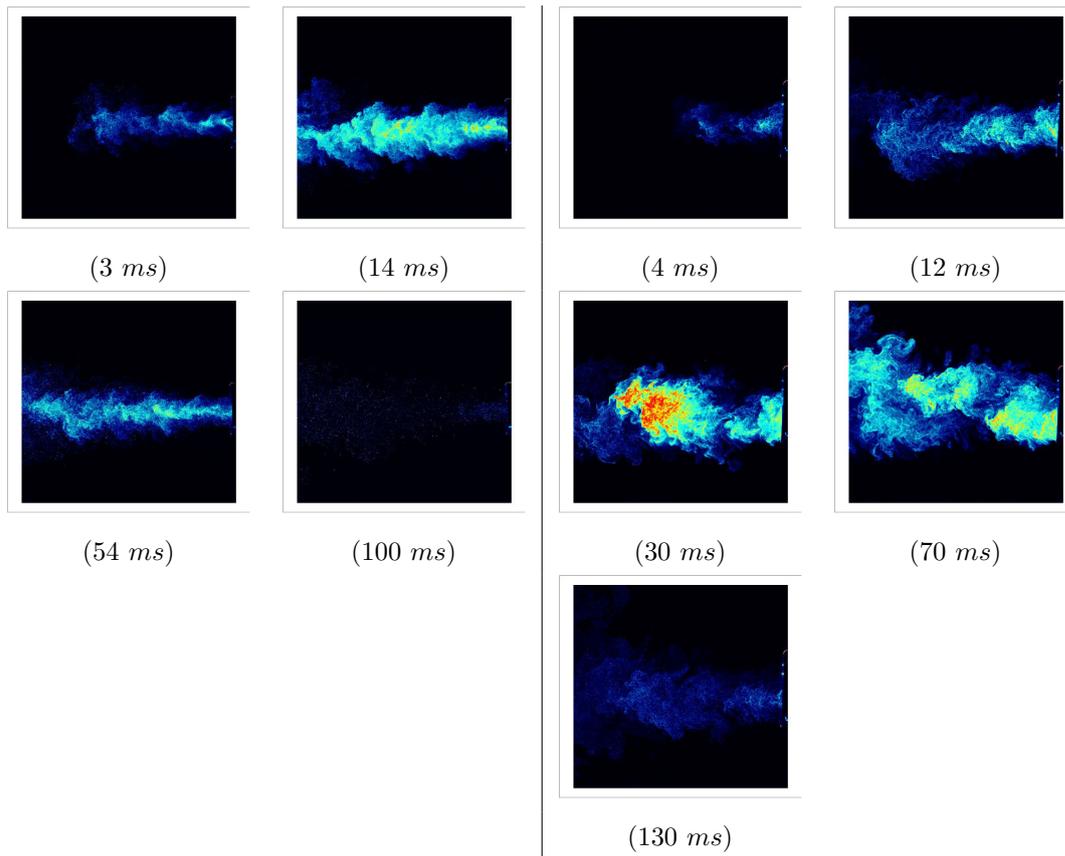


FIGURE 3.4 – **Visualisations de l'écoulement du jet libre.** Images de visualisation du jet à différents instants pour le FP (gauche) et BDP (droite) lorsqu'il est soumis à un GI. La couleur rouge représente les fortes valeurs d'intensité lumineuse et la couleur bleue les faibles valeurs.

3.1.2 Comparaison des jets produits par des ADP en début de vie, en période utile ou en fin de vie

En complément des données obtenues lors de l'étude de la distribution aérodynamique de la taille des particules pour des jets produits pour des ADP en début de vie, en zone utile ou en fin de vie, les moyennes spatiales d'intensité lumineuse en zone A ont été étudiées. Pour ce faire l'intensité lumineuse réémise par les 10 premières et les 10 dernières doses des ADP ont également été réalisées.

La figure 3.5 représente les moyennes spatiales d'intensité lumineuse à la sortie de l'actuateur pour l'ADP de FP (graphique a) et BDP (graphique b) pour la première dose (courbe verte (0)), pour les 10 premières doses (courbe bleue), pour les 10 dernières doses (courbe rouge) et pour 3 doses présentes dans la zone d'étude (courbe noire).

La dose 0, courbes verte de ces figures, présente une intensité lumineuse très faible à nulle. Un signal est tout de même observé entre 20 et 30 ms avec une intensité lumineuse inférieure à 0,5 *u.a* pour le FP. En considérant le tracé du dispositif de FP, les courbes représentant la zone d'étude (noire) et la fin de vie (rouge) ne semblent pas présenter de différences en terme d'intensité lumineuse avec un profil similaire que celui décrit précédemment. A savoir, une première phase d'augmentation rapide de l'intensité lumineuse. Une phase d'émission principale d'environ 10 ms et une décroissance progressive du signal. Aucun spurt n'est visible sur ces deux courbes. En revanche, la courbe bleue des dix premières doses de

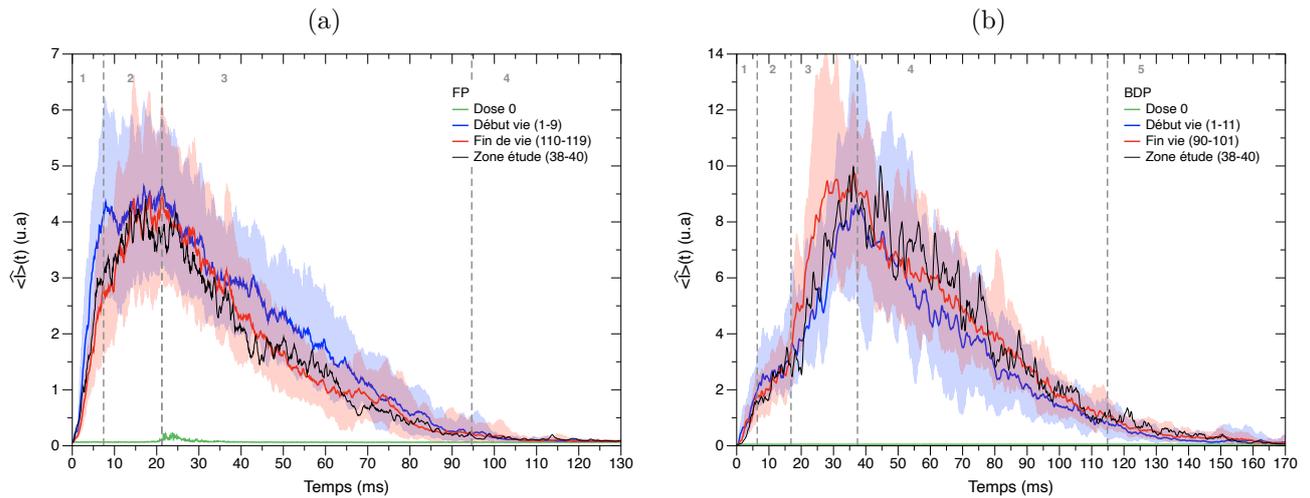


FIGURE 3.5 – **Intensité lumineuse du jet libre.** Évolution temporelle de l'intensité lumineuse moyennée sur la zone A, pour FP (a) et BDP (b) sur l'ensemble du cycle de vie de l'ADP. La courbe verte (—) représente la dose 0 (la première dose), la courbe bleue (—) représente les 10 premières doses de l'ADP en lien avec le début de vie, la courbe rouge (—) présente les valeurs pour les 10 dernières doses en lien avec la fin de vie et la courbe noire (—) représente les valeurs pour la zone établie. Les traits pleins représentent la moyenne d'ensemble de l'intensité lumineuse retrouvée pour chaque condition et leurs enveloppes correspondent aux minimums et maximums retrouvés pour l'ensemble des répétitions. Les lignes verticales grises (---) sont des zones de délimitation des phases identifiées.

l'aérosol présente quelques différences en comparaison à ces deux dernières. La phase 1 (naissance du jet) semble être plus rapide à atteindre l'intensité maximale soit $7,5\text{ ms}$ comparé à environ 12 ms traduisant ainsi une deuxième phase plus longue. La phase de décroissance débute de manière similaire pour les trois courbes. Néanmoins, entre 40 et 75 ms la courbe bleue est au dessus des courbes rouge et noire. Cela implique une concentration particulière émise dans la phase de décroissance plus importante en début de vie de l'ADP.

Pour l'ADP de BDP (graphique b), les trois courbes semblent similaires avec une fluctuation plus grande pour les doses présentes dans la zone d'étude. Ces profils sont similaires à la description faite précédemment pour les cinq phases. Néanmoins, un léger détachement de la courbe représentant la fin de vie, notamment durant la troisième phase, traduit une croissance de l'intensité lumineuse plus rapide.

Le signal observé pour la première dose de l'aérosol de FP (dose 0) peut être attribuable à la présence de gaz propulseur dans la valve doseuse. Ce résultat est cohérent puisque cette première dose sert à amorcer le dispositif. Concernant les données obtenues pour les différentes zones de vie de l'ADP, seules les dix premières doses se démarquent pour FP et les dix dernières pour BDP. L'intensité lumineuse pourrait traduire d'une émission plus rapide des particules médicamenteuses pour les premières doses avec une production plus dense durant la phase de décroissance. Au regard des mesures de masse obtenues lors de l'étude de la distribution aérodynamique de la taille des particules (mesures spectrophotométriques) présentées dans la partie 2.4.1 page 72 du chapitre précédent cela semblerait cohérent. En effet, la première zone d'étude présentait des valeurs autour de 240% de la dose théoriquement émise. Soit une quantité

de principe actif 140 fois supérieure à la dose retrouvée dans la zone d'étude. En revanche, les doses représentant la fin de vie émettaient 40 % de la dose théorique soit une diminution de 60 % de particules médicamenteuses comparée à la masse émise dans la zone d'étude. Cette différence ne semble pas être mise en avant sur ce profil.

3.1.3 Analyse vélocimétrique du jet libre durant la période utile

Les données présentées précédemment ont permis, après calculs de la vitesse des particules à partir des intensités lumineuses, d'évaluer la vitesse moyennée sur la zone A (notée $\langle V \rangle(t)$) ainsi que la vitesse maximale mesurée sur la zone B (notée $\hat{V}_{max}(t)$) pour chacun des ADP en présence du générateur d'ions (courbe bleue) et en l'absence du générateur d'ions (courbe rouge). Ces données sont présentées en figure 3.6. Tout comme pour l'étude de l'intensité lumineuse, il est possible d'évaluer des phases dans le suivi des vitesses.

Les vitesses maximales d'émission sont différentes pour les deux dispositifs. En effet, la valeur maximale retrouvée pour le FP est d'environ 78 m/s alors que pour le BDP, le maximum identifiable est d'environ 34 m/s .

Pour FP (graphique (a)) la première phase (pour ces courbes de vitesse) présente une augmentation rapide de la vitesse avec un jet ayant des vitesses maximales en début d'émission (0 ms) autour de 55 et 60 m/s pour atteindre une valeur, à 4 ms , de 72 m/s et 78 m/s en l'absence et présence du GI respectivement. Cette première phase est suivie d'une perte de vitesse redevenant proche de celle retrouvée en début d'émission soit autour de 60 m/s (avec et sans GI). Cette phase de décroissance est la deuxième phase et dure environ 10 ms . La vitesse augmente ensuite progressivement (troisième phase) jusqu'à 70 m/s en 30 ms . La quatrième phase représente une décroissance de la vitesse sur un temps d'environ 27 ms . A la suite, une décélération plus prononcée est observée, en phase 5, jusqu'à 90 ms . Passée cette phase, les vitesses retrouvées restent décroissantes mais sont très fluctuantes (phase 6). Les courbes des vitesses maximales ont un aspect similaire qu'il y ait ou non la présence du GI. Néanmoins, une légère différence est retrouvée. En effet, lorsque le jet est soumis au GI ces vitesses sont inférieurs d'environ 5 m/s dans les première et deuxième phases. Alors que pour les trois autres phases aucune différence n'est observée.

Les fluctuations observables en sixième phase sont attribuables à la diminution de l'intensité lumineuse. En effet, les vitesses sont calculées à partir de ces intensités, elles même en lien avec la quantité de particules présentes. De par ce lien entre ces deux paramètres, les faibles valeurs d'intensité lumineuse admettent ainsi des calculs de vitesse peu fiables et fluctuants.

Pour le BDP la première phase est également visible jusqu'à 4 ms avec des valeurs de vitesse maximale retrouvées proches des 34 m/s indépendamment de la présence du GI. La deuxième phase présente une décroissance des vitesses pour atteindre à 25 ms des vitesses maximales d'environ 15 m/s . La troisième phase est caractérisée par une croissance progressive mais très fluctuante de ces vitesses durant 110 ms . A l'inverse du FP, la présence du GI ne semble pas influencer les valeurs retrouvées durant les deux premières phases mais a un impact dans la troisième. En effet, une variation de la moyenne est observable durant cette troisième phase avec une diminution de la vitesse d'environ 5 m/s à 52 ms en présence du GI. Néanmoins, l'effet inverse est observé à 105 ms avec une augmentation de la vitesse d'environ 10 m/s

lorsque le GI est présent.

Sur cette même figure sont représentées les vitesses moyennes $\langle \hat{V} \rangle(t)$ pour FP (graphique a) et BDP (graphique b) en fonction du temps. Ces courbes de vitesses présentent la même forme que les vitesses maximales et sont caractérisées par les mêmes phases que présentées précédemment. Les valeurs moyennes d'émission du jet sont néanmoins largement inférieures aux valeurs maximales avec un différence d'environ 30 à 40 m/s pour le FP dans les quatre premières phases et d'environ 10 à 17 m/s pour les trois premières phases avec le dispositif de BDP. De plus, l'influence du GI semble plus marquée lorsque l'on compare les vitesses moyennées de FP avec ses vitesses maximales. L'écart entre les deux courbes s'observe sur une grande partie du tracé avec une différence d'environ 5 m/s . Alors qu'avec le dispositif BDP, les quelques différences observées sur les vitesses maximales ne sont plus autant marquées sur le tracé des moyennes.

Les courbes des vitesses maximales et moyennées ont un aspect qui semble bimodal. Cette tendance a été observée par Crosland *et al.* en 2009 [17], par Myatt *et al.* en 2015 [53] et plus récemment par Versteeg *et al.* en 2017 [86]. Ce point sera discuté en partie 3.1.6 de ce chapitre.

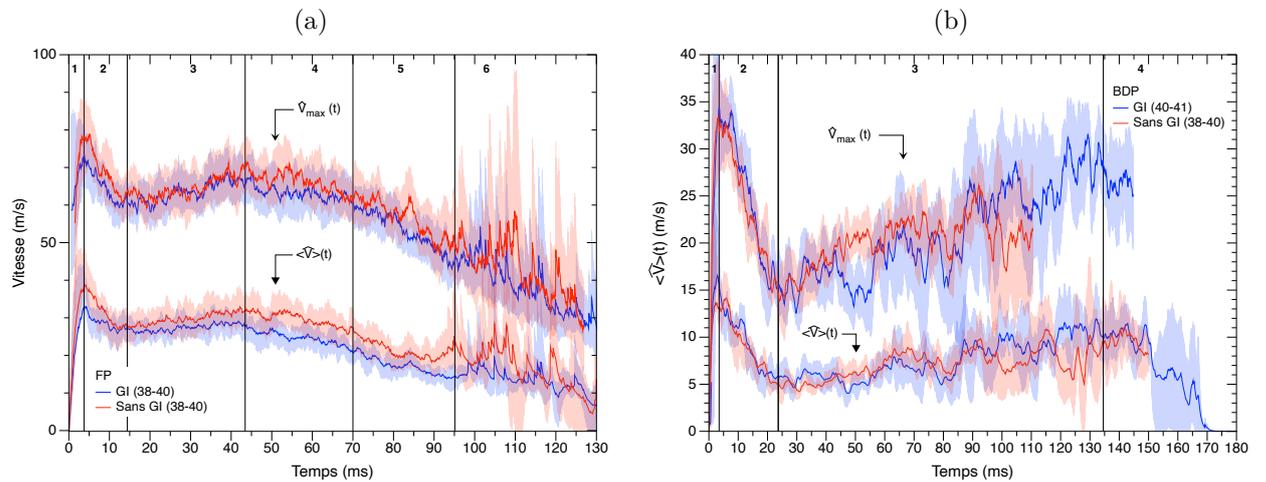


FIGURE 3.6 – **Vitesse moyenne et maximale du jet libre.** Vitesse moyenne sur la zone A ($\langle \hat{V} \rangle(t)$) et vitesse maximale sur la zone B ($\hat{V}_{max}(t)$) en fonction du temps, pour FP (graphique (a)) et BDP (graphique (b)) avec GI (courbe bleue —) et sans GI (courbe rouge —). Les traits pleins représentent la moyenne d'ensemble sur trois doses, les enveloppes correspondent aux minimums et maximums retrouvés pour l'ensemble des répétitions. Les lignes verticales noires (—) sont des zones de délimitation de phases.

Les vitesses présentées en figure 3.6 permettent d'identifier des zones de "plateau" durant lesquelles sont réalisées des moyennes temporelles des vitesses. Ces moyennes sont représentées sous forme de champ de vitesse et sont présentées en figures 3.7 et 3.8 pour les jets émis sans et avec GI respectivement. Ces moyennes sont également accompagnées des écarts type à la moyenne (σ). La moyenne temporelle est réalisée à partir du temps $t=20$ ms pour les deux dispositifs et sur une durée de 20 ms pour le FP et 30 ms pour le BDP. Ces champs sont calculés sur une distance représentée par l'axe des abscisses (x), de 70 mm et sur une hauteur totale, représentée sur l'axe des ordonnées (y), de 60 mm . L'origine de ces champs est localisée aux coordonnées (0,0) et représente la zone centrale de sortie des ADP (zone rectangulaire noire sur les champs de vitesse). Les différentes vitesses sont représentées par une palette de couleur allant du rouge, pour les vitesses de 50 m/s et 10 m/s pour FP et BDP respectivement, au

bleu foncé pour les vitesses nulles.

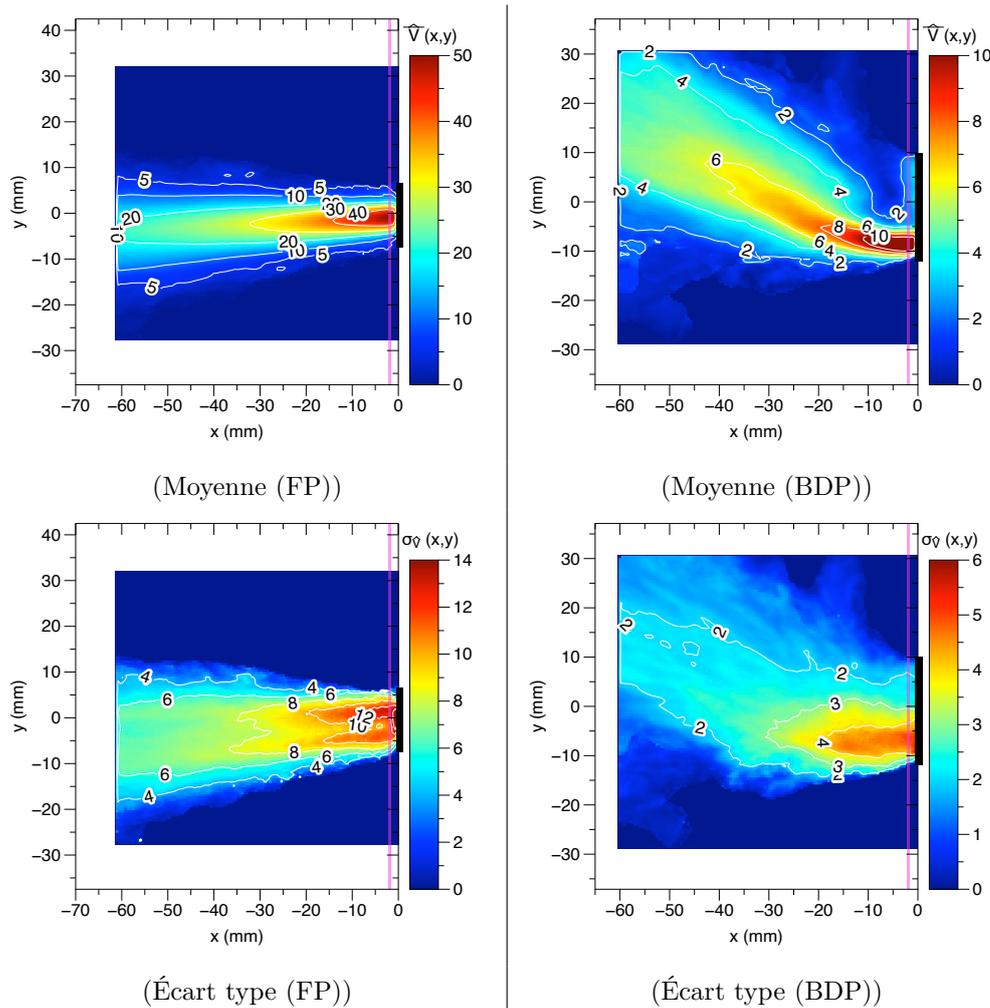


FIGURE 3.7 – **Champ de vitesses du jet libre.** Représentation spatiale des champs de vitesses moyennées pour FP (colonne de gauche) et BDP (colonne de droite) en l'absence du générateur d'ions (ligne du haut) et la représentation des écarts types à la moyenne associée (ligne du bas). La ligne violette sur les moyennes représente les zones d'extraction des profils de vitesse présentés en figure 3.9.

Les champs de vitesse présentés en figures 3.7 et 3.8 permettent de caractériser la structure du jet. Pour les deux champs de FP, les plus fortes vitesses (couleur rouge) sont observées à la sortie de l'actuateur légèrement en dessous de l'origine. Ces fortes vitesses sont, en moyenne, de l'ordre de 50 m/s que ce soit avec ou sans GI. Une décélération est ensuite observée en fonction de x avec des vitesses de 40 m/s à $x = -14 \text{ mm}$, de 30 m/s à $x = -32 \text{ mm}$ pour atteindre une valeur de 10 m/s à $x = -60 \text{ mm}$ que le jet soit soumis ou non au GI. Une décroissance de la vitesse est également observée en fonction de y concentrant ainsi les fortes vitesses au centre du jet. Il est également possible d'observer, sur ce même axe, une déviation de l'orientation des jets de FP mais également d'apprécier leurs étendues. Les données chiffrées de ces paramètres seront présentées dans la partie suivante 3.2.3. Le jet émis avec le dispositif de FP est donc un jet conique peu étendu et légèrement orienté vers le bas avec de fortes vitesses localisées en son centre qui décroissent lorsque le jet s'éloigne de sa zone d'émission indépendamment de la présence ou non du GI.

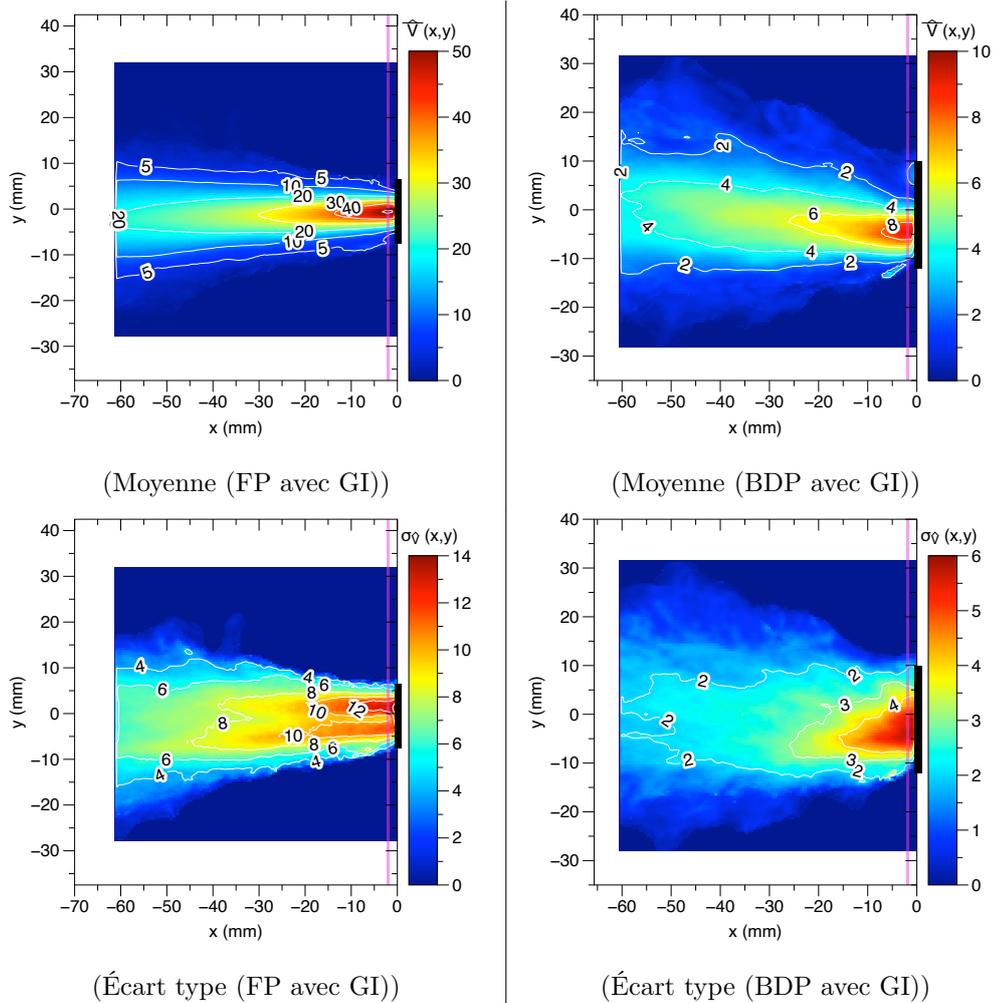


FIGURE 3.8 – **Champ de vitesses du jet libre.** Représentation spatiale des champs de vitesses moyennées pour FP (colonne de gauche) et BDP (colonne de droite) en présence du générateur d'ions (ligne du haut) et la représentation des écarts types à la moyenne associée (ligne du bas). La ligne violette sur les moyennes représente les zones d'extraction des profils de vitesse présentés en figure 3.9.

A l'inverse, pour le BDP le générateur d'ions semble influencer toutes ces caractéristiques excepté pour l'épaisseur du jet. Le champ de vitesse pour le jet émis par le dispositif de BDP non soumis au GI est présenté en haut à droite de la figure 3.7 et le champ de vitesse pour le jet soumis au GI est représenté en bas à droite de cette même figure. Pour un jet non soumis au GI les plus fortes vitesses, autour de 10 m/s , sont retrouvées, au centre du jet, à 8 mm en dessous de l'origine et sont conservées sur une distance d'environ 10 mm . Alors que pour un jet soumis au GI les fortes vitesses sont retrouvées à 5 mm de l'origine de l'axe des abscisses avec des valeurs d'environ 9 m/s conservées sur une distance d'environ 7 mm . Ces vitesses, tout comme pour le FP, diminuent ensuite le long de l'axe des abscisses pour atteindre des vitesses proches des 4 m/s et des 2 m/s à une distance de 60 mm de la zone d'émission sans et avec GI respectivement. Le jet émis avec le dispositif de BDP est donc un jet qui semble conique, légèrement orienté vers le haut, lorsqu'il est émis en présence d'un générateur d'ions mais plutôt diffus lorsqu'il est émis sans GI. Tout comme pour le FP, les fortes vitesses sont localisées en son centre et décroissent lorsque le jet s'éloigne de sa zone d'émission indépendamment de la présence ou non du GI.

Les écarts types de ces champs mettent en avant les fluctuations de la moyenne. Bien que ces valeurs soient non négligeables devant les valeurs de vitesse moyennées spatialement, elles nous permettent tout de même de confirmer l'allure de ces champs. Ces fluctuations peuvent être induites par la réalisation de la moyenne sur 20 et 30 *ms* d'un phénomène très rapide et variable, contenant des particules pouvant être encore composées de gaz propulseur et d'excipient à leurs surfaces.

De ces champs de vitesse peuvent être extraits des profils de vitesse à une coordonnée x spécifique (lignes violettes de la figure 3.9), soit à $x = -2, 20$ *mm* pour FP et à $x = -2, 16$ *mm* pour BDP.

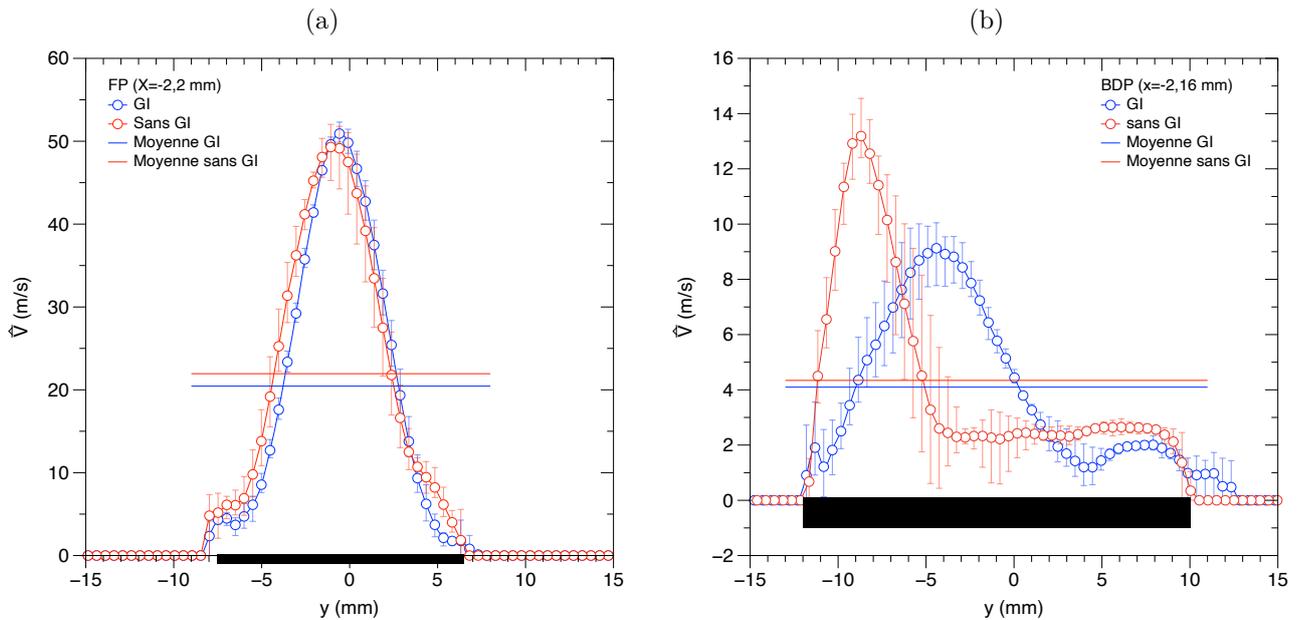


FIGURE 3.9 – **Profil de norme de vitesse du jet libre.** Profils de norme de vitesse à $x = -2, 2$ *mm* et $-2, 16$ *mm* extraits des champs de vitesse moyen de FP (a) et de BDP (b) en présence du générateur d'ions (courbes bleue (—)) et en l'absence du générateur d'ions (courbes rouge (—)). Les droites rouges et bleues représentent les moyennes de ces profils.

La figure 3.9 présente donc les profils de vitesse extraits des champs de vitesse moyennée précédemment présentés. La zone d'émission est représentée par les rectangles noirs sur l'axe des abscisses. Les courbes représentent les valeurs de vitesse retrouvées pour chaque y à une valeur de $x = -2, 20$ *mm* pour FP et de $x = -2, 16$ *mm* pour BDP en présence du générateur d'ions (courbes bleue) et en l'absence du générateur d'ions (courbes rouge). Les barres verticales présentes autour de chaque point représente l'étendue des valeurs moyennes des trois répétitions.

Les profils de vitesses obtenus avec FP sont relativement proches en terme de forme qu'il y ait la présence ou non du GI. Pour ces deux conditions, les profils de vitesses semblent relativement symétriques. Les moyennes des vitesses retrouvées pour le profil de FP admettent une valeur supérieure dans le cas d'une émission du jet sans GI à la valeur retrouvée lors d'une émission avec GI. Cette différence a également été observée sur les vitesses moyennées et maximales. Contrairement au FP, les profils obtenus avec le dispositif de BDP sont très différents lorsque le jet est soumis ou non à un GI. En effet, lorsque le GI est appliqué, le pic des vitesses n'est plus que de 9 *m/s* au lieu de 13 *m/s* sans GI. De plus, le sommet du pics est également décalé vers l'origine à $y = -4$ *mm*. Bien qu'il y ait une différence notable en terme

de forme, les moyennes des vitesses, qu'il y ait ou non la présence du GI, restent proches, autour de $4m/s$. Le générateur d'ions perturbe donc le profil de vitesse à la sortie de l'actuateur avec le dispositif de BDP sans changer fondamentalement la vitesse moyenne. Ce point sera discuté en partie 3.1.6 de ce chapitre.

3.1.4 Morphologie du jet libre

Dans cette section nous étudions la morphologie du jet à travers cinq quantités mesurables (figure 3.10) : l'angle du panache (Θ_j) par rapport à l'axe de référence de l'ADP, l'angle total (Θ_T) égale à la somme des angles $\Theta_o^+ + |\Theta_o^-|$ qui représentent respectivement la déviation supérieure et inférieure par rapport à sa direction (flèche verte) ainsi que la largeur du panache (L_j) à la sortie de l'embout buccal (selon y). Ces grandeurs sont définies à partir de quatre droites :

- l'axe de référence de l'ADP prolongeant les arêtes de l'ADP (rouge pointillé sur la figure 3.10),
- les tangentes à l'isocontour $\hat{I} = 400 \text{ u.a}$ au point $x = 0$ (les deux droites blanches de la figure),
- l'axe du jet : défini à partir de deux isocontours de valeurs très différentes. Pour chaque isocontour on repère le point le plus éloigné de la buse ($x = 0$), l'axe du jet est la droite passant par ces deux points (flèche verte sur la figure).

L'orientation de l'axe de référence est maîtrisée grâce au support de l'ADP. Pour les expériences en jet libre, cet axe est horizontal (angle de support de 0°). La figure 3.10 permet d'illustrer les différences morphologiques des deux dispositifs lorsque la dose est délivrée avec ou sans GI. Ces visualisations sont des moyennes d'ensemble des trois champs d'intensité moyennés temporellement, à partir desquels sont mesurés les angles présentés dans le tableau 3.1.

	FP sans GI	FP avec GI	BDP sans GI	BDP avec GI
Angle Θ_j ($^\circ$)	-3	-2	14	10
Angle Θ_o^+ ($^\circ$)	8	7	12	6
Angle $ \Theta_o^- $ ($^\circ$)	7	8	24	17
Angle total ($\Theta_T = \Theta_o^+ + \Theta_o^- $) ($^\circ$)	15		36	23
Largeur de sortie du jet (mm)	10		17	
Largeur de sortie du jet (%)	66		78	80

TABLE 3.1 – Présentation des grandeurs retrouvées pour les deux dispositifs (FP et BDP) lorsqu'ils sont soumis ou non au GI : les angles Θ_j , Θ_o^+ , Θ_o^- représentant respectivement l'angle d'émission du jet par rapport à l'axe de référence et les déviations positive et négative par rapport à l'axe d'émission, l'angle total du jet (Θ_T) représenté par la somme de $\Theta_o^+ + |\Theta_o^-|$ et la largeur de sortie du jet en mm et rapportée à celle de l'embout buccal en %.

La figure 3.10 et les valeurs du tableau 3.1, montrent que l'angle d'émission du jet de FP (Θ_j) semble légèrement atténué lorsque le GI est présent, avec une valeur de -3° lorsque le GI est absent et de -2° lorsque ce dernier est présent. De la même façon, le jet émis par le dispositif de BDP présente une déviation moins prononcée par rapport à l'axe de référence, soit un angle de 10° au lieu de 14° , lorsque ce dernier est émis en présence du GI.

La présence ou non du GI affecte aussi les angles Θ_o^+ et $|\Theta_o^-|$, définis par rapport à l'axe d'émission

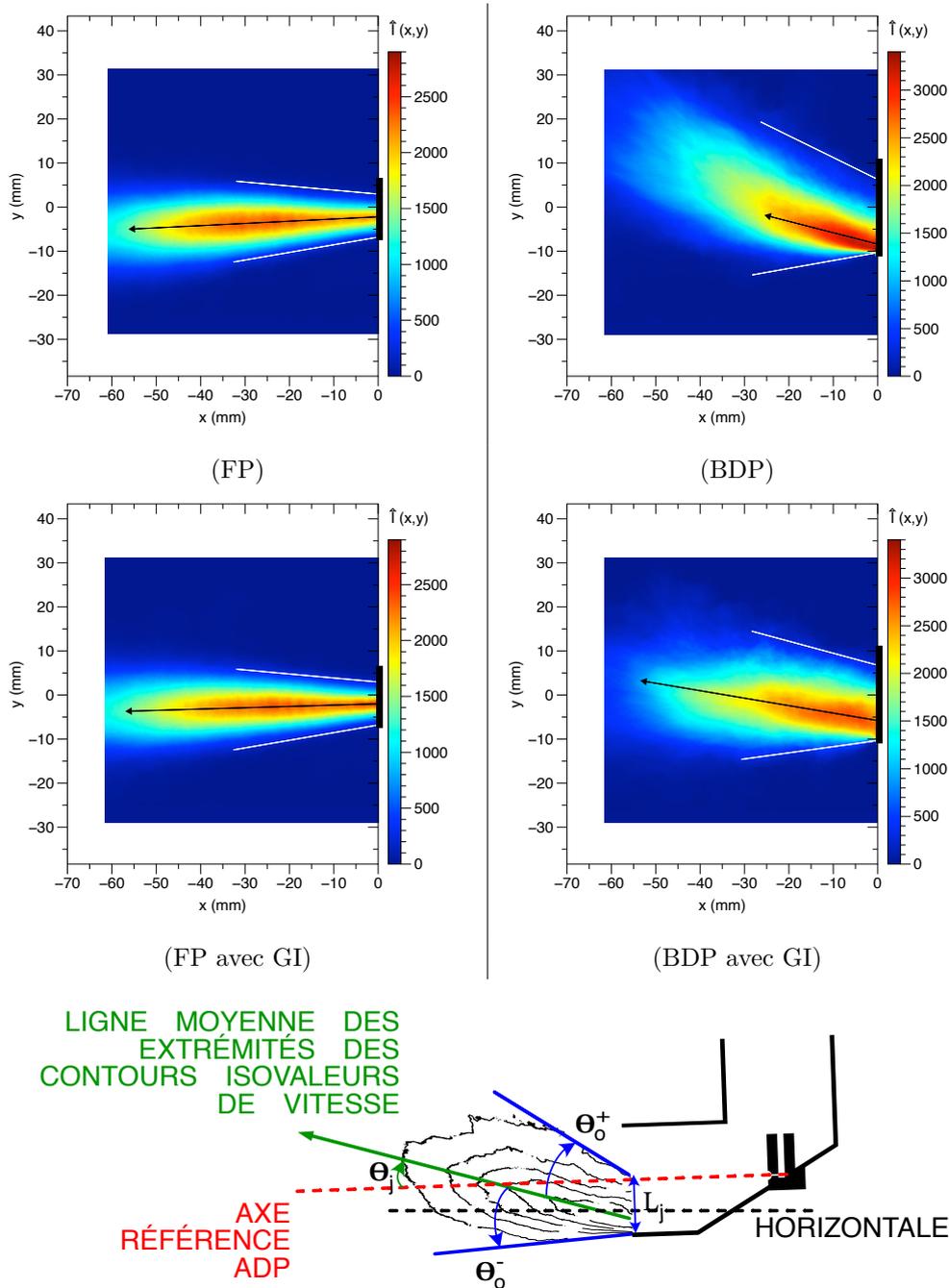


FIGURE 3.10 – **Champ d'intensité lumineuse du jet libre.** Représentation spatiale des intensités lumineuses moyennées sur 20 et 30 ms pour FP (colonne de gauche) et BDP (colonne de droite) respectivement en l'absence du générateur d'ions (ligne du haut) et en présence du générateur d'ions (ligne du bas). Les images sont agrémentées de deux lignes blanches entourant le jet et d'une flèche noire représentant l'orientation du jet. Le schéma représente les différents tracés permettant le calcul des angles avec : l'axe de référence ADP en rouge, l'orientation principale du jet en vert, les extrémités du jet en bleu ainsi que les angles θ_j , θ_o^+ , θ_o^- représentant respectivement l'angle d'émission du jet par rapport à l'axe de référence et les déviations positive et négative par rapport à l'axe d'émission. Tous ces angles sont comptés positivement dans le sens des aiguilles d'une montre.

(flèche verte). En effet, pour le panache de FP, l'angle Θ_o^+ est légèrement plus grand (8°) que l'angle $|\Theta_o^-|$ (7°) indiquant ainsi une dissymétrie du jet plus prononcée vers le haut lorsque ce dernier est émis sans GI. Cette tendance s'inverse lorsque le jet est soumis à la présence du GI, avec un angle Θ_o^+ plus petit (7°) que l'angle $|\Theta_o^-|$ (8°) traduisant une dissymétrie du jet plus prononcée vers le bas. Concernant le panache émis avec le dispositif de BDP, la dissymétrie reste orientée dans la zone supérieure du jet qu'il y ait présence ou non du GI. Néanmoins, les angles Θ_o^+ et Θ_o^- sont fortement affectés par le GI, avec une diminution de 6° pour l'angle Θ_o^+ et de 7° pour $|\Theta_o^-|$.

L'angle total d'émission (Θ_T), représenté par la somme de Θ_o^+ et de $|\Theta_o^-|$, permet d'avoir une vue d'ensemble de l'ouverture du cône d'émission. Les valeurs retrouvées pour le panache émis avec le dispositif de FP sont identiques qu'il y ait la présence ou non du GI. En revanche, pour le BDP, une différence de 13° est observée entre les deux conditions : lorsque le jet est émis en présence du générateur d'ions l'angle total du jet, initialement de 36° , est réduit à 23° .

La largeur de sortie du jet (L_j) n'est pas influencée par le générateur d'ions lorsque le panache provient du dispositif de FP, avec une valeur de 10 mm représentant 66% de la largeur totale de l'embout buccal. Cependant, pour le dispositif de BDP une légère augmentation, de 2% , de cette largeur est observée lorsque le jet est émis en présence du GI, représentant ainsi 80% de la largeur totale de l'embout buccal.

3.1.5 Autosimilarité du jet libre

Les jets turbulents libres, avec injection constante au cours du temps, présentent souvent des profils autosimilaires [84, 40]. Même si notre jet est non-permanent, la présence d'un plateau sur lequel la vitesse du jet varie peu durant 30 ms environ, ce qui représente une valeur 10 fois supérieure au temps convectif moyen (figure 3.6 (a)), suggère que notre jet pourrait être approximativement décrit par des profils de ce type. Pour cela, on suppose le jet axisymétrique, de forme conique d'axe Ox et de rayon $R(x)$, où x est la coordonnée axiale. On note $U(x, r)$ la vitesse axiale moyenne dans le jet (moyenne temporelle), où $r = \sqrt{y^2 + z^2}$ est la coordonnée radiale. Le nombre de Reynolds basé sur le diamètre de la sortie d'actuateur (1 cm) et sur la vitesse typique du jet (40 m/s) est de l'ordre de $30\,000$. On montre, par la théorie de la couche limite, que la pression moyenne $P(x, r)$ dans le jet ne dépend pas de r en première approximation, et qu'elle est donc égale à la pression à l'extérieur du jet :

$$P(x, r) = P_{ext}(x).$$

Dans le jet, la vitesse est reliée à la pression par l'équation de conservation de la quantité de mouvement ¹ :

$$\frac{d}{dx} \int_0^R r U^2(r, x) dr = -\frac{1}{2\rho} \frac{dP_{ext}}{dx} R^2(x) \quad (3.1)$$

avec :

- R : le rayon du cône
- $r = \sqrt{y^2 + z^2}$: la coordonnée radiale,
- $U(r, x)$: la vitesse en x moyennée (données expérimentales),
- ρ : la masse volumique du fluide,

1. Dans cette section sur l'autosimilarité du jet libre, nous avons orienté l'axe des x dans le sens du jet contrairement à l'axe des mesures PIV.

– $P_{ext}(x) = P(x, r)$: pression moyenne dans le jet équivalente à la pression extérieure au jet.

Cette équation traduit le fait que le taux de variation de la quantité de mouvement d'une tranche de fluide est égal à la force de pression exercée sur cette tranche. Dans le cas du jet libre, la pression extérieure est constante, de sorte que :

$$\frac{dP_{ext}}{dx} = 0$$

De plus, si le profil de vitesse moyenne possède une structure auto-similaire, c'est-à-dire s'il existe une fonction $F(Y)$, avec $F(0) = 1$, telle que :

$$U(x, r) = U(x, 0)F\left(\frac{r}{R(x)}\right), \quad (3.2)$$

alors (en notant $U_c(x) = U(x, 0)$ la vitesse sur l'axe aussi appelée la vitesse centrale) :

$$U_c^2(x)R^2(x) \int_0^1 Y F^2(Y) dY = constant. \quad (3.3)$$

Donc :

$$U_c(x)R(x) = constant = U_J R_J, \quad (3.4)$$

où $U_J = U(x_J)$ et $R_J = R(x_J)$, et x_J est un point de référence arbitraire facilement identifiable (dans notre cas, il s'agit du point où la vitesse centrale est maximale). En conclusion, pour le jet libre :

$$U_c(x) = \frac{U_J R_J}{R(x)}. \quad (3.5)$$

On montre également, par analyse dimensionnelle, que dans le cas d'un jet libre le rayon croît linéairement [40] :

$$R(x) = A(x - x_0), \quad (3.6)$$

où x_0 est une origine virtuelle et $A (\approx 0,15)$ est une constante sans dimension obtenue à partir de nos résultats expérimentaux. Ainsi :

$$U_c(x) = \frac{U_J R_J}{A(x - x_0)} = U_J \frac{x_J - x_0}{x - x_0}. \quad (3.7)$$

La figure 3.11 montre les profils de vitesse expérimentaux $U(x_i, y)$ (graphiques du haut), pour 40 positions x_i . On observe que le pic de vitesse décroît avec x_i , et se situe à une position y_i légèrement différente de zéro. En traçant les profils de vitesse renormalisés $U(x_i, y)/U_c(x)$ en fonction de $(y - y_i)/R(x)$, on observe que les 40 profils se rassemblent relativement bien autour d'une même courbe (courbe rouge présente sur les graphiques du bas de la figure 3.11), que l'on peut approcher par la loi classique des jets axisymétriques pour le jet de FP :

$$F(Y) = \frac{1}{(1 + aY^2)^2} \quad (3.8)$$

avec ici $a \simeq 2,58$. La figure 3.12 montre la décroissance du pic de vitesse $U_c(x)$ pour 4 cas de jet libre de FP (les trois premiers avec GI et le dernier sans GI). On observe un assez bon accord entre les résultats expérimentaux et le résultat théorique (représenté par le tracé rouge provenant de l'équation (3.7)). On retrouve cet accord en traçant U_J/U_c en fonction de $x - x_0$ (figure 3.13) : la loi linéaire est relativement bien vérifiée. Ainsi, bien que notre jet ne soit pas tout à fait stationnaire, nous observons que ce modèle semble pouvoir prédire la décroissance spatiale de la vitesses axiale du jet de FP. Ce constat a également été fait par Versteeg *et al.* (2017) [86] avec un actuateur similaire à celui du FP et pour un mélange éthanol/HFA134a.

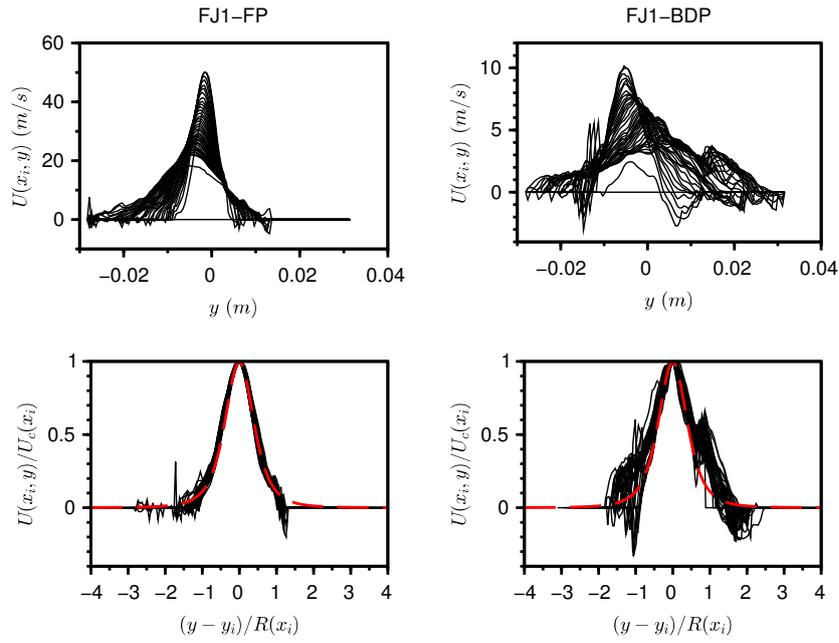


FIGURE 3.11 – Profils de vitesse entre $x = 0$ et $x = 0,06$ m, pour une expérience de jet libre (FJ) pour FP à gauche et BDP à droite. Les graphiques du haut présentent les profils bruts et les graphiques du bas présentent les profils renormalisés.

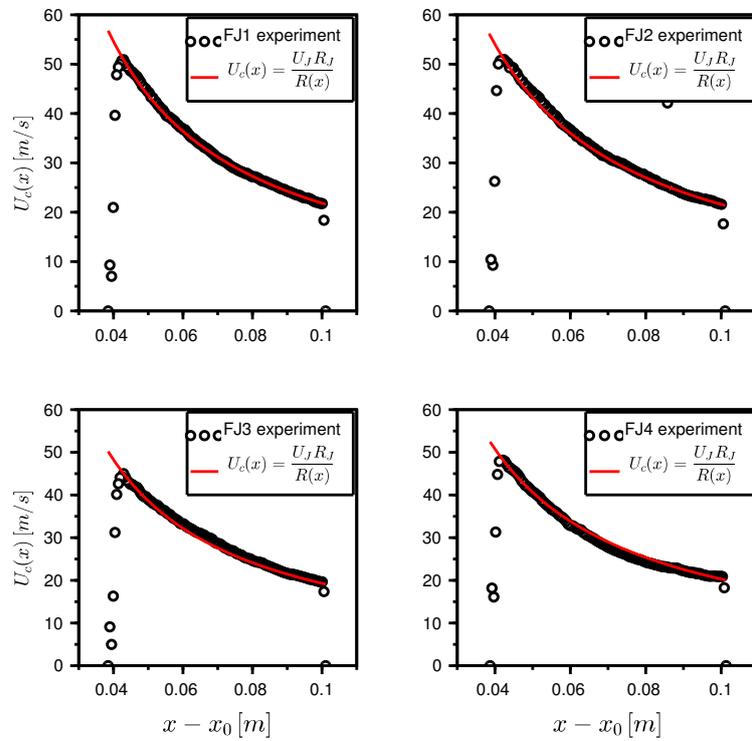


FIGURE 3.12 – Évolution du pic de vitesse $U_c(x)$, pour 4 expériences du jet libre de FP.

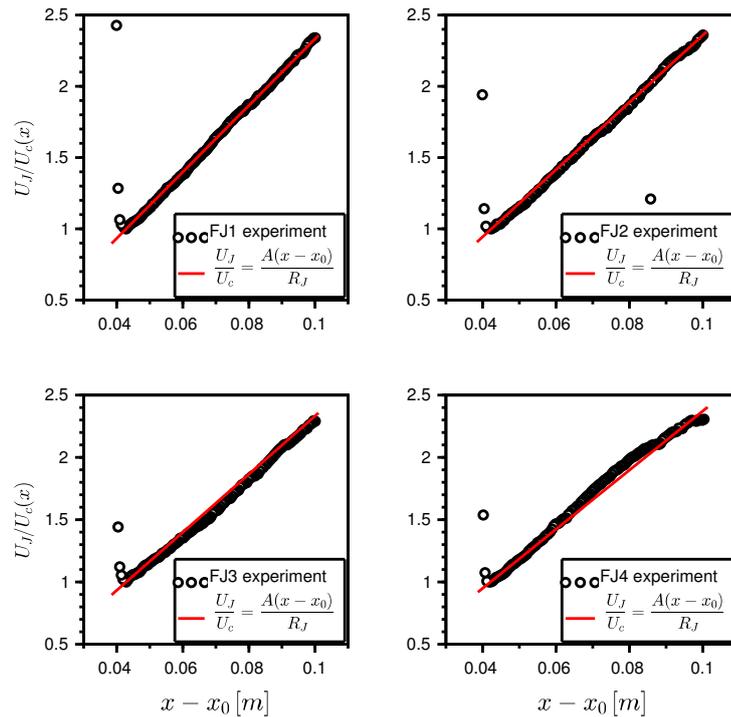


FIGURE 3.13 – Tracé de $U_J/U_c(x)$, pour les 4 expériences de jet libre FP.

3.1.6 Discussion - jet libre

Les résultats concernant le jet libre, en particulier la bimodalité temporelle et les valeurs des vitesses ainsi que les temps caractéristiques du jet et l'effet des charges électriques, peuvent être expliqués à partir de diverses études de la littérature portant sur le processus d'atomisation.

L'évolution temporelle des jets. En 2002 et 2006, Versteeg *et al.* mais aussi Wigley *et al.* [87, 91, 88] présentent des études de mesures et de visualisations proches de la buse d'émission (soit directement en sortie, soit en amont dans la chambre d'expansion, point (6) de la figure 3.14). Leurs études sont menées pour des ADP commerciaux contenant un mélange placebo de HFA134a/éthanol et de HFC 227. Pour Versteeg *et al.* [87, 88], le jet émis est un jet transitoire présentant des variations temporelles en termes de pression et de fraction massique de liquide entre la valve et la chambre d'expansion (visible sur le schéma 3.14). Les premières millisecondes permettent la pénétration du liquide dans la tige de la valve doseuse qui est à la pression atmosphérique. Ce changement de pression induit un sur-chauffage du liquide produisant ainsi un jet de vapeur dû à l'évaporation instantanée du gaz propulseur. La densité du jet émis, composé d'un mélange liquide/vapeur, augmente ensuite rapidement entre les 5 à 10 *ms* et se développe pendant 60 - 70 *ms* traduisant ainsi l'émission principale du jet. Cette évolution temporelle a également été observée par Mason-Smith *et al.* en 2017 [47] au travers du suivi de la masse volumique au cours du temps pour une formulation de HFA134a et de HFA134a contenant de l'éthanol. Cette dynamique de production est en accord avec nos résultats présentés en figure 3.2, où nous avons observé une augmentation de la production de particules suivie d'une production constante pendant environ 10 à 15 *ms* pour les deux dispositifs. Ainsi, la dynamique observée en sortie d'embout buccal de l'ADP semble être expliquée grâce à la production du jet en amont de la buse d'émission.

Concernant la durée d'émission du jet, nous avons retrouvé des durées différentes pour les deux formulations. Le jet de particules de FP stoppe 130 ms après l'apparition de la première particule à la sortie de l'embout buccal de l'ADP². Pour BDP, le jet stoppe 170 ms après l'apparition de la première particule³. Les durées d'émission retrouvées dans la littérature pour un dispositif contenant uniquement de l'HFA134a (sans principe actif (PA)) étaient de 188 ms et pour un mélange HFA134a/Ethanol (sans PA) (90 : 10 v/v) de 171 ms [53]. Néanmoins, l'étude de Gabrio *et al.* [28] présente des durées autour de $282,3\text{ ms}$ pour le Qvarspray (solution de BDP) et d'environ $191,6\text{ ms}$ pour la Flixotide (suspension de FP).

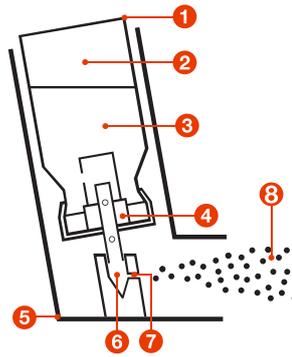


FIGURE 3.14 – Schéma d'un aérosol doseur pressurisé adapté de [54]. La première partie est constituée du réservoir (1) contenant la phase gazeuse (2), la phase liquide (3) et la valve doseuse (4). La deuxième partie est constituée de l'actuateur (5) pourvu d'une chambre d'expansion (6) où se produit l'atomisation et d'une buse d'émission (7) avec en sortie le nuage de particules émis où se produira la maturation de l'aérosol (8).

Les vitesses d'émission des jets. La tendance bimodale de nos courbes de vitesse (brusque augmentation de la vitesse après déclenchement, puis diminution, puis nouvelle augmentation modérée) a également été observée par Crosland *et al.* en 2009 [17], par Myatt *et al.* en 2015 [53] et plus récemment par Versteeg *et al.* en 2017 [86]. Ces auteurs ont étudié par vélocimétrie laser (anémométrie laser Doppler et PIV) et imagerie à grande vitesse, les vitesses d'émission de différentes formulations et notamment trois formulations placebo (mélange HFA134a/éthanol) avec différentes concentrations d'éthanol et avec du HFA227ea pur [86]. Leurs études ont été réalisées avec des actuateurs commerciaux et des prises de vitesse à la sortie des buses d'émission ou des embouts buccaux. L'évolution temporelle des vitesses retrouvées dans toutes ces études présentent un aspect similaire à celles retrouvées dans notre étude. Indépendamment de la concentration en éthanol contenue dans le mélange (0 à 20 %), les courbes présentaient un aspect bimodal avec une vitesse de départ de 35 m/s , suivie d'une réduction de cette dernière autour de 25 m/s . Une fois ce premier minimum atteint une augmentation progressive était observée durant la deuxième phase avec un maximum de 30 m/s (valeurs obtenues dans l'étude de Myatt *et al.* en 2015 [53]). Le temps moyen observé entre ces deux maximums semble être, pour cette même étude, de 15 ms . La phase finale est caractérisée par la diminution de la vitesse d'émission jusqu'à la fin de

2. Cette durée correspond à 168 ms après déclenchement de l'ADP.

3. Cette durée correspond à 208 ms après déclenchement de l'ADP.

production du jet. Cette décroissance semble plus longue pour le HFA134a seul dans l'étude de Myatt *et al.* [53]. Ces vitesses sont proches des valeurs que nous retrouvons avec le dispositif de FP. Cette même tendance est observée avec celui de BDP. Néanmoins, dans notre étude le jet émis par l'ADP de BDP admet des vitesses moyennes largement inférieures (autour des 15 m/s) que celles retrouvées (similaires à FP) dans l'étude Myatt *et al.* [53]. Ces résultats suggèrent une influence autre que la constitution des excipients dans les vitesses d'émission.

Origine de la bimodalité. En parallèle, une étude menée en 2002 par Wigley *et al.* [91] confronte un modèle phénoménologique à des données expérimentales dans le but de justifier l'aspect bimodal de ces vitesses. Dans cette étude, le modèle numérique considère un mélange bi-phasique dont le calcul de la vitesse et de la taille des gouttelettes est basé sur un écoulement homogène, quasi-stationnaire et adiabatique. Le modèle numérique est en partie en accord avec leurs mesures expérimentales permettant ainsi d'associer l'écoulement du jet à un écoulement subsonique en lien avec l'évaporation rapide du gaz propulseur. En effet, les instabilités, en lien avec la proportion de liquide entrant et la quantité de vapeur sortante, qui sont rencontrées entre la tige de la valve doseuse et la buse d'émission, créées une augmentation rapide de la pression interne ce qui limite l'évaporation du gaz propulseur. Ainsi, la vitesse d'émission diminue et atteint un minimum. Le déséquilibre massique entre l'entrée, par la tige de la valve doseuse, et la sortie, par la buse d'émission, amplifie l'évaporation du gaz propulseur induisant ainsi un deuxième pic de vitesse maximale. La vitesse expérimentale diminue ensuite progressivement. Ce processus, justifiant la bimodalité de l'émission, semble expliquer les vitesses que nous observons à savoir :

- (i) Une émission rapide du jet dans les premiers instant,
- (ii) Un ralentissement de l'émission probablement due aux instabilités retrouvées dans la chambre d'expansion (induites par l'augmentation rapide de la pression qui semble étouffer l'évaporation du gaz propulseur durant un court instant),
- (iii) Un regain de la vitesse une fois l'équilibre liquide/gaz retrouvé.

L'influence du générateur d'ions. L'influence du GI, visible sur l'évolution temporelle du jet libre de BDP ainsi que sur les champs de vitesses moyennées et les profils de vitesse qui en sont extraits, semble indiquer un effet électrique qui influence les vitesses d'émission et leurs profils. En 2009, Kwok *et al.* [38] ont réalisé une revue de la littérature scientifique dans le but de présenter les différentes recherches portant sur les charges électrostatiques des principes actifs contenus dans les aérosols pour inhalation.

L'influence de la formulation des ADP, et notamment ceux de FP et BDP sur les propriétés électrostatiques des aérosols a été étudiée en 2005 par Kwok *et al.* [39] puis par Chen *et al.* [10] en 2015. Ils concluent que le dispositif de FP produit des particules bipolaires neutres alors que les charges produites par le BDP sont des charges unipolaires positives (bien que cette charge semble varier selon la fréquence d'actionnement de l'actuateur). La différence entre ces deux dispositifs porte notamment sur la composition de la formulation de BDP qui contient un composé supplémentaire (de l'éthanol) et une valve doseuse en métal alors que chez FP cette dernière est en plastique. L'influence des matériaux de fabrication de l'actuateur et de la buse d'émission ainsi que sa forme sur les charges électrostatiques des ADP ont été étudiés en 2013 par Chen *et al.* [9]. Les formes de buses testées admettent une différence en terme de surface d'échange, ainsi, les auteurs mettent en avant une variation des charges plus importante

dans le cas d'une buse conique plutôt qu'une buse de forme plate en fonction des différents matériaux testés. Ces derniers ont également mis en avant la diminution de la charge nette lorsque 1 % d'éthanol est ajouté à la formulation. Avec une proportion d'éthanol de 15 %, la charge nette pour les différents matériaux et les deux formes de buses diminue et tend vers des valeurs proches de la neutralité. Cette modification de charge semble due à l'influence de l'éthanol sur l'évaporation du gaz propulseur. En effet, l'ajout d'éthanol diminue le taux d'évaporation induisant ainsi un temps de contact plus long entre les gouttelettes et le dispositif d'émission. Contrairement aux résultats présentés dans ce manuscrit, toutes ces études ont été réalisées à l'aide d'un impacteur électrique (ELPI) où le flux d'aérosol passe dans un premier temps à travers un modèle de trachée. Ainsi, la caractérisation du jet n'est pas réalisée au même moment de son émission et limite la comparaison avec nos données. Dans notre étude nous remarquons une différence dans l'intensité lumineuse réémise par les particules lorsque le jet est soumis ou non au GI pour les deux dispositifs. Pour FP, la présence du GI diminue cette intensité alors que pour BDP sa présence l'augmente. En outre, l'influence du GI est également visible sur les champs de vitesse avec une influence prédominante sur l'angle d'émission du jet de BDP mais aussi dans les vitesses moyennes de FP.

Nos mesures montrent donc que le jet émis par le dispositif de BDP est chargé puisque ce dernier est fortement sensible à la présence du GI. Le large panache observé sur les champs de vitesse suggère un effet de répulsion des particules émises. En effet, selon une estimation faite par Stein en 2008 [77], il semblerait qu'un ADP contenant une formulation en solution émettrait le même nombre de gouttelettes que de particules médicamenteuses générées. En revanche, une formulation en suspension ne permettrait pas d'avoir autant de particules médicamenteuses que de gouttelettes atomisées, ainsi ce type de formulation émettrait un nombre de particules médicamenteuse inférieur au nombre de gouttelettes atomisées. Cette différence pourrait expliquer, en partie, si l'on considère que le nombre de gouttelettes par centimètre cube est le même pour les deux dispositifs, la dispersion du jet BDP lorsqu'il n'est pas soumis au GI. En effet, si les particules de BDP sont considérées comme unipolaires positives et qu'elles sont présentes dans chaque gouttelette leur effet répulsif pourrait expliquer nos observations. Enfin, il est aussi possible que les particules de FP soient chargées mais qu'elles soient moins sensibles aux forces électriques de par leurs fortes vitesses. Effectivement, le jet de BDP circule au travers de la zone d'élimination des charges à une vitesse d'environ 10 m/s alors que le jet de FP circule à une vitesse d'environ 50 m/s .

La morphologie des jets. Les charges électrostatiques influencent plusieurs caractéristiques des aérosols étudiés. La morphologie de ces derniers (angles et dimensions du panache) ne fait pas exception. En effet, les résultats présentés dans ce manuscrit mettent en avant une influence de la présence du GI sur les angles d'émission lorsque le panache est émis avec le dispositif BDP. Cette influence est visible notamment sur l'angle total (angle d'ouverture du cône) du jet avec un rétrécissement, d'environ 13°, de son ouverture lors de la présence du générateur d'ions. Ces résultats peuvent être expliqués par les hypothèses émises précédemment. Néanmoins, l'étude de Chen *et al.* [11] en 2017 portant sur l'influence de la géométrie de la buse et de la composition de la formulation sur l'angle d'émission ne semble pas proposer les mêmes tendances pour ce dispositif. Selon cette étude, la géométrie du jet contenant du HFA134a pur présenterait un angle entre 12 et 18° environ et un jet émis avec un mélange contenant 85 % de HFA134a, 14,9 % d'éthanol et 0,1 % de PA de BDP présenterait un angle, peu différent de la

formulation de HFA134a, de 13° . Bien que notre dispositif d'émission pour le HFA 134a soit légèrement différent (notre formulation contient du PA et notre buse d'émission présente un diamètre supérieur à celui de cette étude) nous retrouvons une valeur proche comprise dans leur étendue de mesure. En revanche, pour une formulation quasiment identique avec un mélange HFA 134a, éthanol et la présence de BDP et un diamètre de buse équivalent ($0,3 \text{ mm}$), nos résultats ne sont pas identiques avec un angle plus large de 23° dans notre étude. Cette différence peut être justifiée par plusieurs paramètres. En effet, lors de la visualisation de nos mesures nous avons remarqué une variation de l'angle d'émission tout au long de la prise d'image. Cette variation a également été observée par Crosland *et al.* en 2009 [17]. Dans cette étude l'angle du jet, constitué de HFA134a et d'un principe actif, variait entre un minimum de $6,6^\circ$ et un maximum de $13,3^\circ$ durant les 100 première millisecondes. Ainsi, selon l'instant étudié, pour l'étude de l'angle d'émission des jets, les résultats peuvent varier. De plus, nos représentations spatiales des intensités lumineuses sont moyennées sur un temps de 20 et 30 *ms* pour FP et BDP respectivement pouvant justifier ces différences.

Afin de faciliter la comparaison avec la section suivante, un tableau récapitulatif des grandeurs retrouvées est présenté en ci-dessous (3.2).

Dispositif	FP		BDP	
Durée d'émission (<i>ms</i>)	130		170	
	FP sans GI	FP avec GI	BDP sans GI	BDP avec GI
Vitesse maximale (<i>m/s</i>)	78	72	34	
Vitesse moyenne (<i>m/s</i>)	38	32	14	17
Angle Θ_j ($^\circ$)	-3	-2	14	10
Angle total ($\Theta_T = \Theta_o^+ + \Theta_o^- $) ($^\circ$)	15		36	23
Largeur de sortie du jet (%)	66		78	80

TABLE 3.2 – Présentation des grandeurs retrouvées pour les deux dispositifs (FP et BDP) lorsqu'ils sont soumis ou non au GI.

Arrêt des ADP et fin de la production des particules. Avant d'étudier la dynamique des particules dans la chambre d'inhalation, il est important de retenir deux temps caractéristiques cruciaux pour la compréhension de la dynamique. En effet, le jet de particules de FP stoppe après 130 *ms*, il s'agit ici du temps écoulé entre l'apparition de la première particule à la sortie de l'embout buccal de l'ADP et l'apparition de la dernière particule. Pour BDP, le jet stoppe après 170 *ms*. Ces deux valeurs seront importantes pour les études dans la chambre et dans son l'embout buccal car elles marqueront le début de la phase de soutirage pur où l'écoulement sera dû uniquement à la pompe.

3.2 Le jet dans la chambre

Après l'étude du jet libre, nous avons étudié le jet lorsqu'il est émis dans la chambre axisymétrique circulaire (équivalente au corps de la chambre d'inhalation), déjà présentée au chapitre précédent en partie 2.2 et reproduite sur le schéma ci-dessous en figure 3.15, afin de comprendre la dynamique du jet dans cette dernière. La chambre d'inhalation est soumise, dans cette étude, à deux débits d'aspiration (15 et 30 L/min), afin d'identifier des différences sur les effets de rétention et de soutirage des particules médicamenteuses dans cette chambre. Tout comme pour le jet libre, les manipulations ont été réalisées soit en présence du GI ou en son absence. Les zones A et B, utilisées pour réaliser les profils de vitesse et le suivi des vitesses maximales sont les mêmes que présentées précédemment, mais localisées à une distance de 1,7 mm du bord de la chambre afin d'éviter l'effet d'ombre induit par le connecteur entre la chambre d'inhalation et l'ADP lors de l'émission de la nappe laser. Par ailleurs, le choix a été fait d'utiliser un support d'ADP orientant celui-ci légèrement vers le bas. L'axe de référence de l'embout buccal de l'ADP est donc de -2° par rapport à l'horizontal.

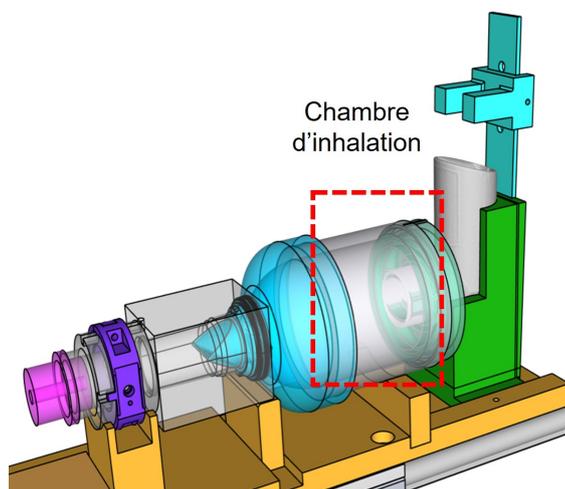


FIGURE 3.15 – Schéma représentant la zone d'étude dans la chambre d'inhalation.

3.2.1 Évolution temporelle du jet dans la chambre : rétention des particules et recirculation.

Étude de l'intensité lumineuse. L'analyse de l'intensité lumineuse du jet dans la chambre est comparée à celle obtenue lors de l'étude du jet libre. Cette comparaison permet d'évaluer les éventuels changements dans l'évolution temporelle du jet pouvant être induits par la présence d'une chambre. Elle permet également d'identifier l'effet de la chambre d'inhalation sur la rétention des particules ainsi que l'effet du soutirage par un flux continu à 15 L/min ou 30 L/min qu'il y ait présence ou non du générateur d'ions (GI). Les suivis des intensités lumineuses moyennées spatialement sur la tranche de sortie (zone A), sont présentées en figure 3.16. Les courbes vertes représentent l'intensité lumineuse du jet libre (courbes présentées précédemment en figure 3.2) multipliées par un facteur de 2,5 pour le FP et 1,3 pour le BDP dans le but de faciliter les comparaisons. Les courbes bleues représentent l'intensité lumineuse à la sortie de l'ADP dans la chambre d'inhalation lorsqu'un de débit de soutirage est appliqué à 15 L/min . Les

courbes rouges représentent cette même intensité avec un débit de 30 L/min . N'ayant pas de différences d'intensité lumineuse entre les résultats obtenus avec et sans GI ces courbes ont été moyennées.

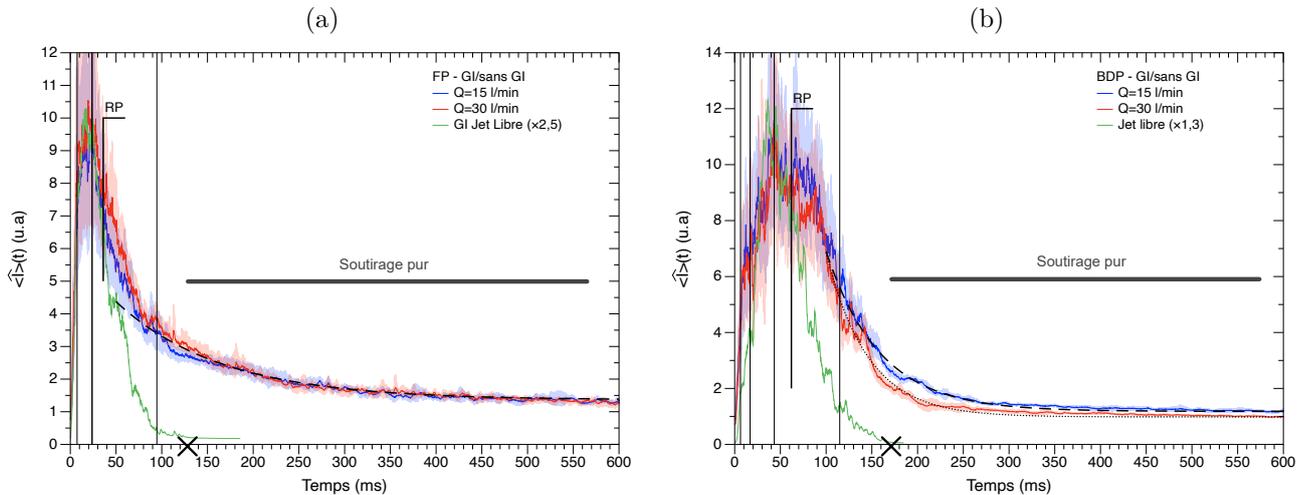


FIGURE 3.16 – **Intensité lumineuse dans la chambre d'inhalation.** Évolution temporelle de l'intensité lumineuse moyennée sur la zone A (tranche de sortie de l'ADP) dans la chambre d'inhalation, pour FP (a) et BDP (b) lorsqu'un débit de soutirage à 15 L/min est appliqué (courbes bleues (—)) et 30 L/min (courbes rouges (—)). Les courbes vertes (—) sont les valeurs d'intensité lumineuses du jet libre. Les traits pleins représentent la moyenne d'ensemble de l'intensité lumineuse pour trois doses et leurs enveloppes correspondent aux minimums et maximums retrouvés pour l'ensemble des répétitions. Le symbole RP indique l'instant de retour des particules dans la tranche de sortie. Les lignes verticales noires (—) sont des zones de délimitation des phases identifiées. Le symbole \times indique la fin de production des particules par l'ADP et le début du régime de soutirage pur.

Dans les premiers instants, de 0 à 35 ms , le jet émis, avec le dispositif de FP, dans la chambre admet le même profil d'intensité lumineuse, indépendamment du débit, que lorsque ce dernier est émis dans l'air libre. Après 35 ms , l'intensité lumineuse du jet libre diminue de manière plus rapide que celle retrouvée dans la chambre d'inhalation. La présence de particules médicamenteuses reste visible à 600 ms avec une intensité lumineuse autour de $1,5\text{ u.a.}$ L'aérosol émis avec le dispositif de BDP présente la même tendance, en effet, les trois courbes se superposent durant environ 60 ms . Au delà des 60 ms les valeurs d'intensité lumineuses sont, également, plus grandes que pour le jet libre. Contrairement aux résultats retrouvés avec FP, une différence est visible pour les deux débits testés. L'intensité lumineuse retrouvée dans la chambre avec un débit de 15 L/min est légèrement plus élevée qu'à 30 L/min avec des valeurs autour des $1,6\text{ u.a.}$

Étude des cellules de recirculation. La différence observée entre la diminution rapide de l'intensité lumineuse, dans le cas du jet libre, et le maintien d'une intensité lumineuse plus élevée après 35 et 60 ms dans le cas d'une chambre, est due aux recirculations des particules, notées RP sur les graphiques. Ces recirculations sont visibles, sur la figure 3.17, en comparant les images à 21 ms avec celle à 59 ms (colonne de gauche pour FP) et des images à 35 ms avec celle à 105 ms (colonne de droite pour BDP). Il est possible d'observer, sur ces images à 21 et à 35 ms l'absence de particule à l'extérieur du jet alors

que sur les images à 59 et à 105 ms des particules sont visibles au niveau de la sortie de l'ADP.

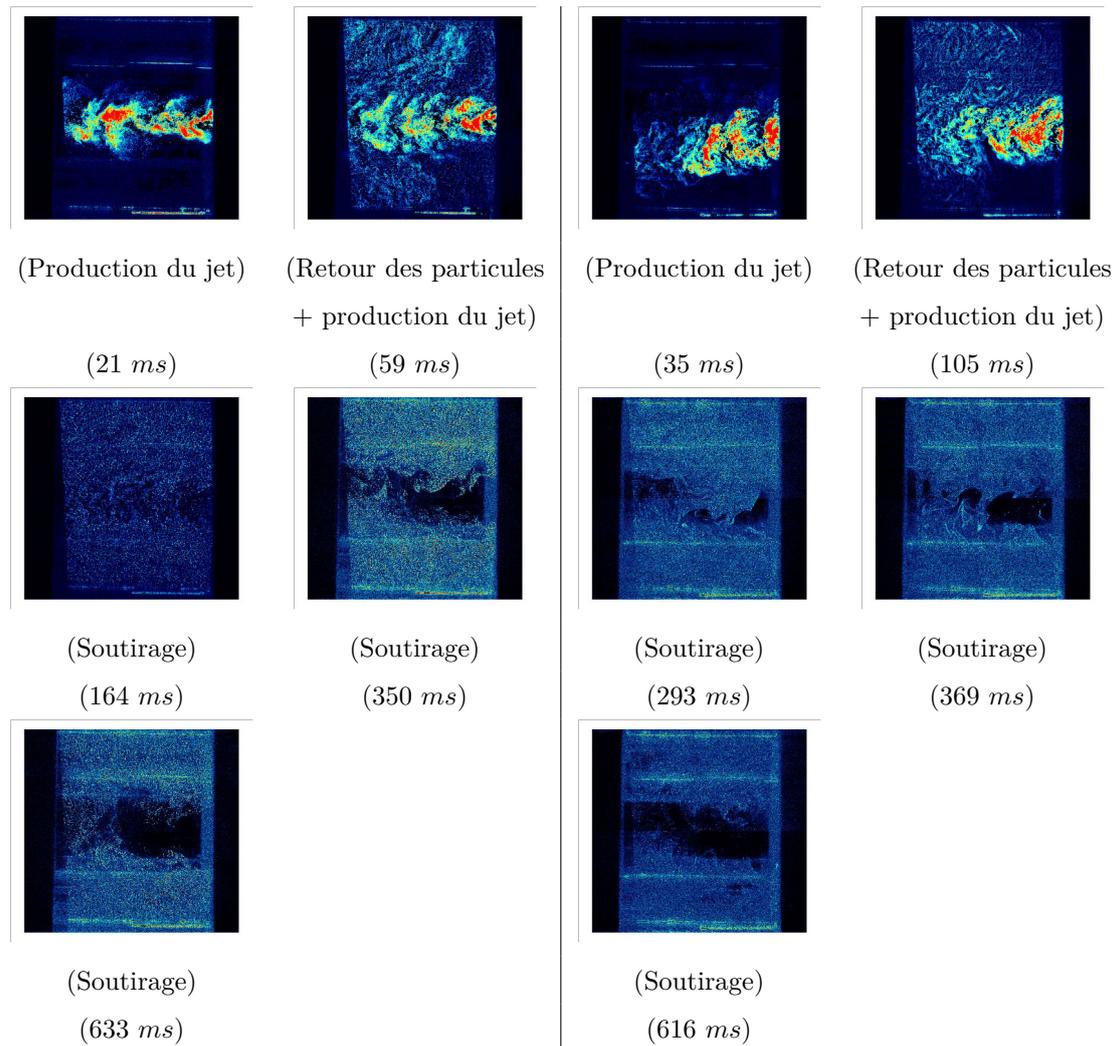


FIGURE 3.17 – **Visualisations de l'écoulement dans la chambre.** Images de visualisation du jet à différents instants pour le FP (gauche) et BDP (droite) lorsqu'il est soumis à un GI et pour un débit de soutirage de 30 L/min . La couleur rouge représente les fortes valeurs d'intensité lumineuse et la couleur bleue les faibles valeurs.

Dans le but d'appuyer ces données, des champs PIV, réalisés sur une durée de 10 ms , agrémentés des vecteurs de vitesse sont également présentés en figure 3.18. Ces champs de vitesse présentent une zone centrale où a lieu l'émission principale du jet. Ces vitesses sont autour de 44 et 17 m/s pour FP et BDP et localisées en $(-2, 5mm; -2, 5mm)$ et $(-2, 5mm; -5, 0mm)$ respectivement. En s'éloignant de la zone d'émission, sur l'axe des x , les vitesses décélèrent avec des valeurs autour de 28 et 7 m/s et localisées à $(-35, 0mm; -5, 0mm)$ et $(-35, 0mm; -5, 0mm)$ respectivement. Néanmoins, la structure d'émission semble être conservée avec des vecteurs de vitesse relativement horizontaux dans cette zone principale. La partie externe du jet ne présente pas cette même dynamique. Effectivement, en s'éloignant de la zone principale d'émission ($y > 3 mm$), la direction des particules n'est plus en accord avec la direction d'émission, avec des particules allant de gauche à droite pour les deux dispositifs. Ce changement de direction est dû au retour des particules lorsqu'elles sont déviées par la paroi hémisphérique de la

chambre d'inhalation. Les particules sont ensuite, en partie, réintroduites dans la partie centrale du jet. Ce phénomène est observable aux coordonnées $(-15\text{mm}; 2\text{mm})$ pour FP et $(-10\text{mm}; 2, 5\text{mm})$ pour BDP par exemple. En outre, les parties inférieures et supérieures du jet ne sont pas identiques sur ces champs de vitesse. La partie inférieure ne présente que très peu d'information justifiable par le manque de particules médicamenteuses dans cette zone. En effet, la présence de ces particules est nécessaire à la réalisation des calculs de vitesse par corrélations croisées. Cette différence semble indiquer une recirculation des particules prédominante, dans les premiers instants, dans la partie supérieure du jet. Cette information est également visible en figure 3.17 par les images à 59 et à 105 ms pour FP et BDP respectivement avec une zone contenant peu de particules en bas à droite des images. Ces recirculations sont responsables du dépôt particulaire sur les parois de la chambre d'inhalation qui est la cause des intensités retrouvées dans la chambre lorsque qu'aucune particule médicamenteuse n'est émise et dont les valeurs ont été présentées dans le chapitre 2 à la partie 2.2.4 par la figure 2.17.

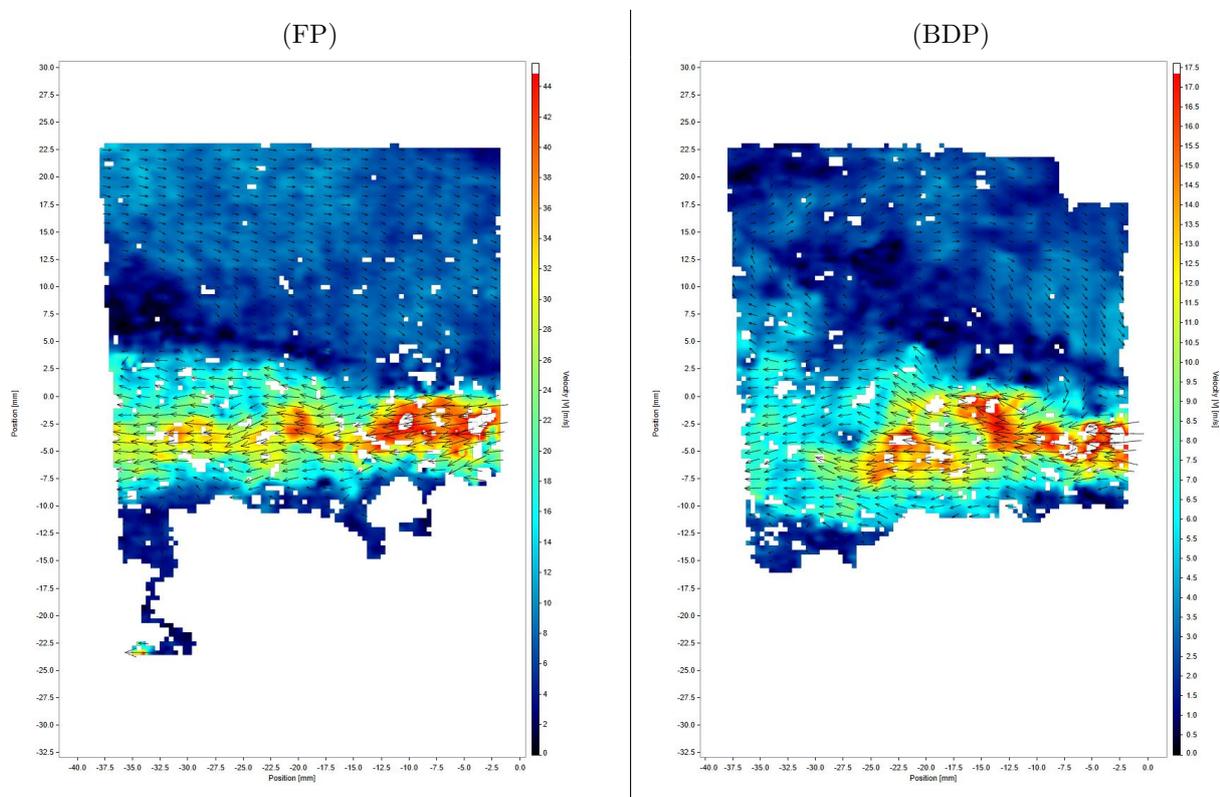


FIGURE 3.18 – **Champ instantanés de vitesses du jet dans la chambre.** Champs instantanés de vitesse pour le FP (gauche) et BDP (droite) montrant une cellule de recirculation au dessus du jet.

Enfin, à partir de 130 ms pour FP et 170 ms pour BDP, la production de particules par l'ADP s'arrête et un régime de soutirage pur débute, clairement visible sur les dernières images de la figure 3.17.

Étude granulométrique. En complément de ces données, une étude granulométrique a été effectuée. Les résultats obtenus lors de cette étude sont présentés en figure 3.19. Celle-ci présente la quantité d'aérosol déposée dans les différents compartiments du banc de mesure, c'est-à-dire tout au long du trajet de l'aérosol (actuateur, chambre, trachée et impacteur en cascade). Ces manipulations ont été

réalisées avec et sans générateur d'ions pour FP (a) et BDP (b) avec un débit de soutirage à 30 L/min . En effet, bien que les charges ne semblent pas avoir d'influence sur l'intensité lumineuse moyennée dans la tranche de sortie, elles influencent certainement le dépôt des particules sur les parois.

Pour les doses émises par le dispositif de FP (figure 3.19 (a)) la quantité retenue dans la chambre est très importante avec des valeurs proches de 65 %. De plus, la présence du générateur d'ions ne semble pas influencer la quantité retrouvée dans l'actuateur, la chambre et la trachée (graphique (a) de la figure). Néanmoins, sa présence semble influencer, de manière significative, la quantité retrouvée dans l'impacteur en cascade ("masse impactée") : en présence du GI, la quantité de particules atteignant l'impacteur est plus importante. Concernant les doses émises par le dispositif de BDP (graphique (b) de la figure 3.19), les quantités retenues dans la chambre sont moins importantes avec des valeurs autour de 30 %. L'influence du GI est également visible sur la quantité retrouvée dans l'impacteur mais aussi sur la quantité retenue dans la chambre d'inhalation. En effet, lorsque les dépôts sont réalisés avec un générateur d'ions, la quantité retrouvée dans la chambre d'inhalation diminue, induisant une augmentation significative de la masse impactée.

Pour les deux dispositifs, l'augmentation de la masse impactée (masse retrouvée dans l'impacteur en cascade) est en lien avec une augmentation significative de la fraction de fines particules ($FPD_{5\mu m}$ et $FPD_{3\mu m}$) visible sur cette même figure avec les graphiques (c) et (d). Bien qu'il y ait ce changement dans le pourcentage de masse impactée, aucune différence n'est observée sur le DAMM et sur le GSD dont les résultats sont présentés par les graphiques (e) et (f).

Ainsi, de manière générale, la quantité retenue dans la chambre, attribuable aux recirculations et aux dépôts des aérosols sur les parois, est d'environ 65 % de la masse totale émise pour FP et 30 % pour BDP. De plus, la présence du GI influence la rétention des particules médicamenteuses émises avec le dispositif de BDP en limitant le dépôt des particules sur les parois de la chambre d'inhalation lorsque ce dernier est présent. Pour les deux dispositifs, la présence du GI induit une augmentation de la fraction de fines particules entrant dans l'impacteur.

3.2.2 Analyse vélocimétrique du jet dans la chambre : influence de la chambre et du débit de soutirage

Les vitesses maximales et moyennées. Tout comme pour le jet libre, le calcul des vitesses a été réalisé à partir des intensités lumineuses réémises par les particules médicamenteuses. Les vitesses maximales (notées $\hat{V}_{max}(t)$) sont mesurées sur la zone B pour chacun des ADP avec un débit de soutirage de 15 L/min (courbe bleue) et 30 L/min (courbe rouge). Ces données sont présentées en figure 3.20 et comparées à la vitesse maximale obtenue dans le cas du jet libre (courbe verte).

Les vitesses maximales retrouvées sur la figure 3.20 avec le dispositif de FP à 15 et 30 L/min présentent des valeurs inférieures, d'environ 10 m/s , à celle retrouvées dans le cas du jet libre. La tendance reste, néanmoins, similaire avec un aspect bimodal, précédemment décrit dans le cas du jet libre, jusqu'à environ 130 ms . A contrario, aucune différence n'est observée que ce soit en jet libre, à 15 ou 30 L/min pour les vitesses maximales avec une tendance et des valeurs similaires au jet libre émis avec le dispositif de BDP.

La mesure des vitesses du jet libre prend fin, faute de particules, bien avant la mesure des vitesses dans

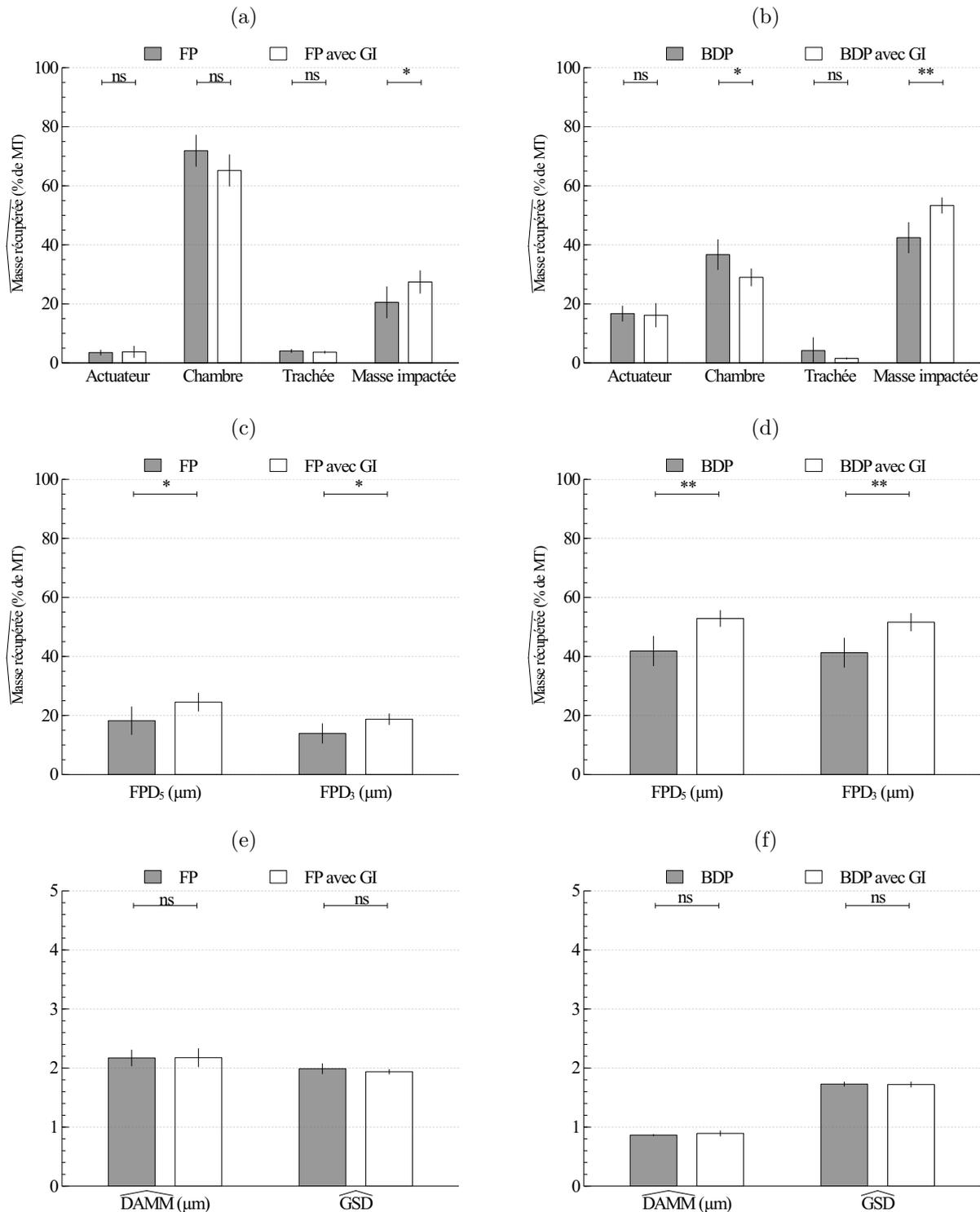


FIGURE 3.19 – Histogrammes représentant la moyenne du pourcentage de la masse totale récupérée dans chacun des compartiments du banc de mesure pour FP (a) et BDP (b), la proportion de fine particules (FPD) inférieure à $5 \mu\text{m}$ et à $3 \mu\text{m}$ pour FP (c) et BDP (d) et le diamètre aérodynamique massique médian (DAMM) et l'écart-type géométrique (GSD) pour FP (e) et pour BDP (f) à un débit de 30 L/min lorsque la manipulation est réalisée avec ou sans GI. Les barres représentent l'écart-type de la moyenne. Les tests statistiques sont présentés en partie 2.3.2 avec : "ns" : différence non significative, "*" $\alpha = 5 \%$, "**" $\alpha = 1 \%$ et "***" $\alpha = 0,1 \%$.

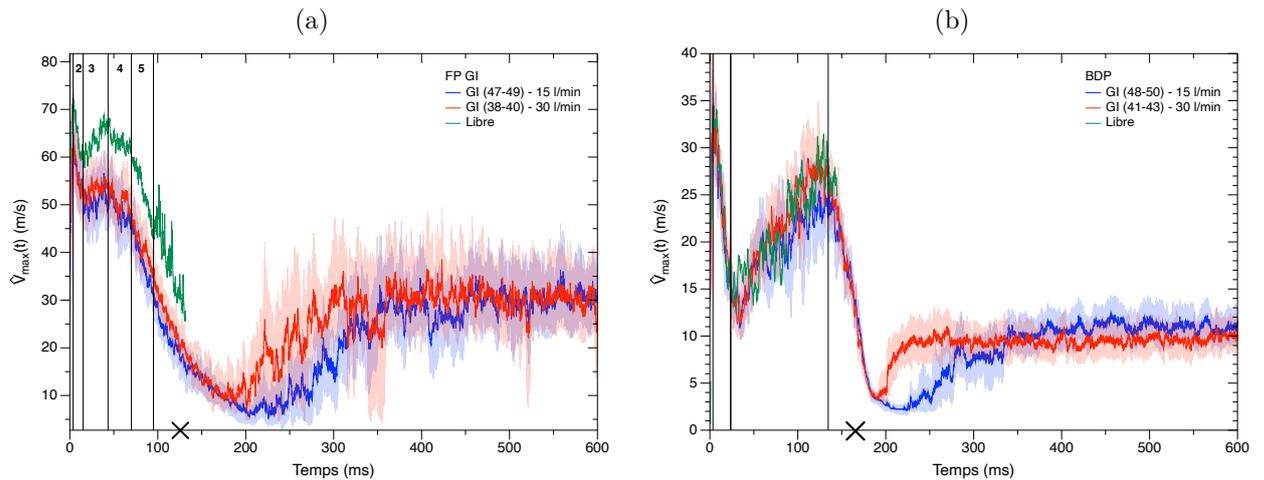


FIGURE 3.20 – **Vitesse maximale du jet dans la chambre.** Vitesse maximale sur la zone B de la chambre d'inhalation ($\hat{V}_{max}(t)$) en fonction du temps, pour FP (graphique (a)) et BDP (graphique (b)) avec un débit de soutirage de 15 L/min (courbe bleue —) et 30 L/min (courbe rouge —). La courbe verte (—) est celle obtenue dans le cas du jet libre. Les traits pleins représentent la moyenne d'ensemble sur six doses, les enveloppes correspondent aux minimums et maximums retrouvés pour l'ensemble des répétitions. Le symbole \times indique la fin de production des particules par l'ADP et le début du régime de soutirage pur.

la chambre. Cette différence est due à la rétention et aux recirculations des particules médicamenteuses dans la chambre. Ainsi les vitesses observées après 130 et 170 ms pour FP et BDP, respectivement, ne sont plus attribuables à la production d'aérosol par les ADP mais à la recirculation et au soutirage des particules médicamenteuses. Ces événements sont apparentés aux images de visualisation à 164 ms pour FP et 293 ms pour BDP, présentées précédemment à la figure 3.17. Après 200 ms et jusqu'à environ 325 ms , la valeur des vitesses maximales augmente pour les deux dispositifs avec des valeurs plus grandes à 30 L/min que à 15 L/min . La décroissance observée entre 150 et 200 ms , faisant suite à la fin de production de l'aérosol, peut être attribuable à l'arrivée, par l'actuateur, de résidu de gaz ou d'air frais ne contenant aucune particule médicamenteuse. Après les 200 ms , la mesure de la vitesse n'est plus fiable, faute de particules. L'élargissement de l'enveloppe (représentant l'écart des mesures) conforte cette idée. En effet, la fluctuation des données devient de plus en plus grande au fur et à mesure du soutirage des particules médicamenteuses jusqu'à ce que leur faible nombre ne permette plus une bonne corrélation des données.

Des différences encore plus notables sont visibles lors de l'étude des vitesses moyennes $\langle \hat{V} \rangle(t)$. Ces données sont présentées en figure 3.21 et comparées à la vitesse moyennée obtenue dans le cas du jet libre (courbe verte). Les vitesses sont mesurées sur la zone A pour chacun des ADP avec un débit de soutirage de 15 L/min (courbe bleue) et 30 L/min (courbe rouge). Les vitesses moyennées retrouvées pour le dispositif de FP dans la chambre d'inhalation sont similaires à celle du jet libre durant les 20 premières millisecondes. Ensuite, les courbes divergent, indépendamment du débit, et la vitesse moyenne avec chambre présente des valeurs largement inférieures, d'environ 15 m/s , à celles du jet libre. Les courbes se rejoignent ensuite, à environ 200 ms , lors de la fin de l'émission du jet. Les vitesses moyennées

atteignent alors une vitesse proche de la vitesse débitante :

$$U_{deb} = \frac{Q}{S}, \quad (3.9)$$

où Q est le débit de soutirage et S la section droite des embouts buccaux de chacun des ADP (lignes pointillées rouge et bleue sur la figure 3.21). Passé ces temps, les valeurs de vitesse moyenne ré-augmentent avec des oscillations plus importantes. A cet instant, les valeurs ne sont plus exploitables puisque le nombre de particules présentes dans la zone n'est pas suffisant.

Dans le cas des vitesses émises avec le dispositif de BDP, aucune distinction n'est visible entre les vitesses du jet libre et celles du jet dans la chambre durant les cent premières millisecondes. La vitesse du jet libre augmente ensuite alors que les vitesses retrouvées dans la chambre d'inhalation décroissent pour atteindre des vitesses similaires aux vitesses débitantes à environ 200 *ms*. Tout comme pour FP, les valeurs de vitesses, passé ce temps ne sont plus exploitables.

Afin d'illustrer le soutirage des particules et l'arrivée d'air frais, par l'ADP, des visualisations de ce phénomène sont présentées en figure 3.17 à 164, 350 et 633 *ms* pour FP et à 293, 369 et 616 *ms* pour BDP. Effectivement, sur ces images, une zone centrale dépourvue de particules se développe, de l'amont en aval de la zone d'émission, au cours du temps. Enfin, des champs d'intensité lumineuse sont également présentés en figure 3.22. Cette dernière figure permet de comparer l'arrivée de l'air frais et la formation de la zone de soutirage en fonction du débit et du dispositif. Les quatre champs présentés sur cette figure permettent d'identifier deux zones présentant des concentrations particulaires différentes. La zone centrale est en effet appauvrie en particules par l'effet de soutirage et d'arrivée d'air frais par l'ADP. Les contours de cette zone centrale présentent, quant à eux, une quantité non négligeable de particules médicamenteuses. Indépendamment du débit et des dispositifs étudiés, cette zone présente un diamètre d'environ 13 à 14 *mm*. L'effet du débit est néanmoins visible avec une étendue de cette zone centrale, plus grande et présente de l'amont à l'aval à 30 *L/min* qu'avec un débit de 15 *L/min*. Cette zone centrale présente également une différence en terme d'orientation entre les deux dispositifs, avec une zone dévié légèrement vers le bas pour le dispositif de BDP lorsque la chambre est soumise à un soutirage de 15 *L/min*. Avec un débit de 30 *L/min* cette déviation n'est plus observable. Cette figure présente également l'écart type de la moyenne à 15 *L/min*. Un cône de capture a ainsi pu être clairement défini avec le dispositif de FP mais de manière moins précise avec le dispositif de BDP. Ainsi, le soutirage des particules médicamenteuses est localisé au centre du dispositif et la quantité soutirée est dépendante du débit.

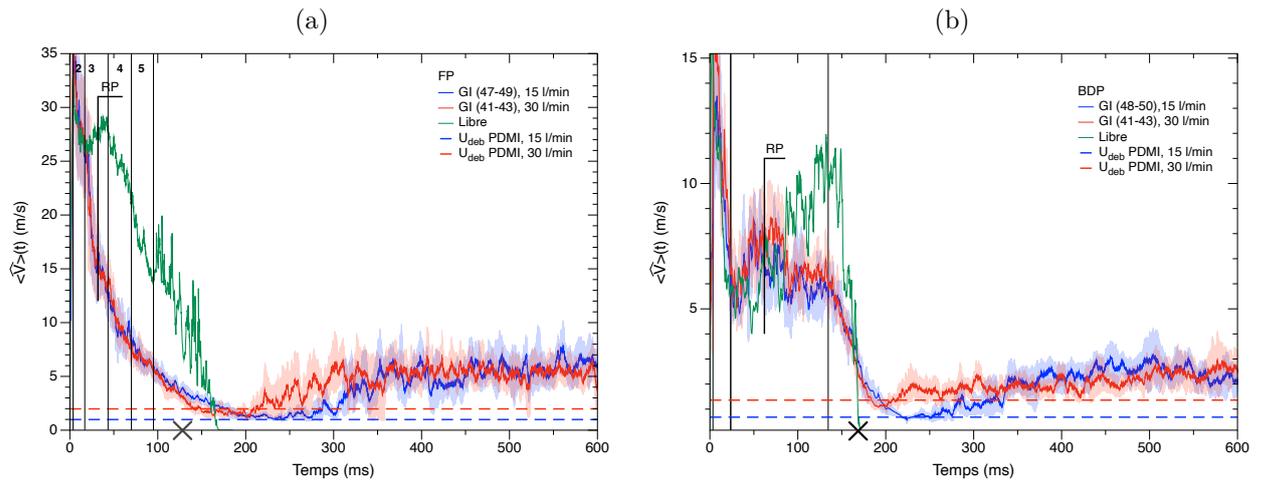


FIGURE 3.21 – **Vitesse moyenne du jet dans la chambre.** Vitesse moyenne sur la zone A de la chambre d’inhalation ($\langle V \rangle(t)$) en fonction du temps, pour FP (graphique de gauche) et BDP (graphique de droite) avec un débit de soutirage de 15 L/min (courbe bleue —) et 30 L/min (courbe rouge —). La courbe verte (—) est celle obtenue dans le cas du jet libre. Les traits pleins représentent la moyenne d’ensemble sur six doses, les enveloppes correspondent aux minimums et maximums retrouvés pour l’ensemble des répétitions. Les lignes pointillés bleus et rouges représentent les vitesses débitantes à 15 et 30 L/min calculées dans la zone d’étude. Le symbole \times indique la fin de production des particules par l’ADP et le début du régime de soutirage pur.

Les champs de vitesses et leurs profils. Les champs de vitesse, obtenus dans la chambre d’inhalation avec un débit de soutirage à 30 L/min en présence du générateur d’ions sont présentés en figure 3.23 pour les deux dispositifs. Les effets du débit et des charges électrostatiques seront par la suite présentés par des champs de vitesses en figure 3.24. Le champ de vitesse obtenu avec le dispositif de FP est présenté en haut à gauche de la figure. L’écart type de la moyenne associé à ce champ est présenté par la figure en bas à gauche. Les plus fortes vitesses (couleur rouge) sont observées à la sortie de l’actuateur légèrement en dessous de l’origine. Ces fortes vitesses sont, en moyenne, de l’ordre de 30 m/s et s’étalent sur, environ, 15 mm . Une décélération, en fonction de x , est ensuite observée avec des vitesses de 25 m/s entre $x = -15 mm$ et $x = -20 mm$, de 20 m/s entre $x = -20 mm$ et $x = -30 mm$ pour atteindre une valeur de 18 m/s à $x = -60 mm$. Une décroissance de la vitesse est également observée en fonction de y concentrant ainsi les fortes vitesses au centre du jet. Le jet émis avec le dispositif de FP, dans une chambre d’inhalation, est donc un jet conique peu étendu avec de fortes vitesses localisées en son centre qui décroissent lorsque le jet s’éloigne de sa zone d’émission.

Les résultats obtenus pour le jet émis avec le dispositif de BDP sont présentés dans la colonne de droite de la figure 3.23 avec en haut la moyenne et en bas son écart type. Les plus fortes vitesses (couleur rouge) sont observées à la sortie de l’actuateur légèrement en dessous de l’origine d’émission. Ces fortes vitesses sont, en moyenne, de l’ordre de 14 m/s et s’étalent sur, environ, 10 mm . Tout comme pour FP, une décélération, en fonction de x , est ensuite observée avec des vitesses de 10 m/s entre $x = -10 mm$ et $x = -15 mm$, de 8 m/s à $x = -30 mm$. Une décroissance de la vitesse est également observée en fonction de y concentrant ainsi les fortes vitesses au centre du jet. Le jet émis avec le dispositif de BDP,

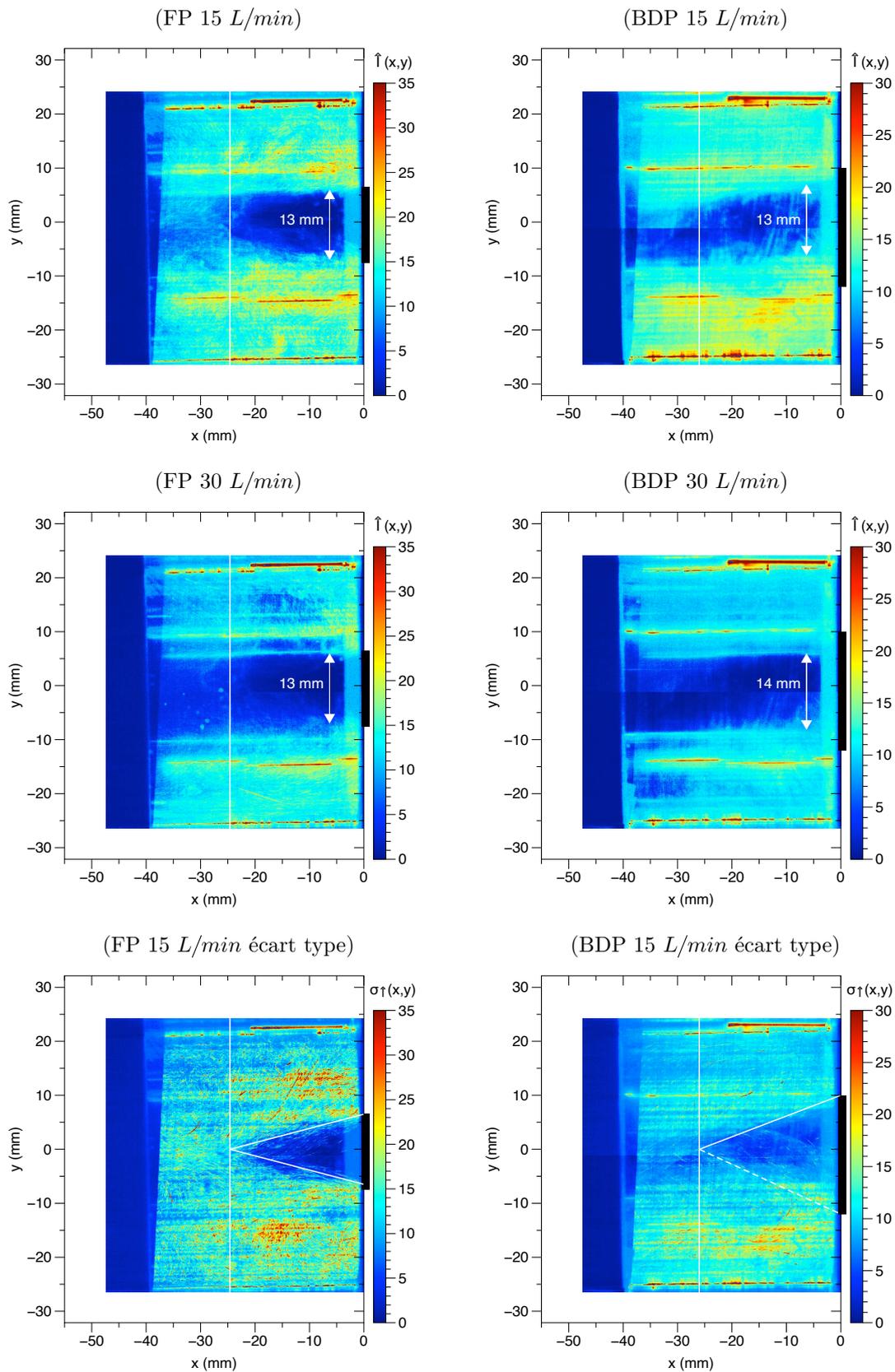


FIGURE 3.22 – Visualisation du soutirage dans la chambre. Moyenne temporelle de l'intensité lumineuse pour FP (colonne de gauche) et BDP (colonne de droite) pour deux débits, 15 et 30 L/min et la présentation des écarts types à la moyenne pour chacun des dispositifs à 15 L/min. (L'écoulement va de droite à gauche.)

dans une chambre d'inhalation, est donc plus étendu que le jet de FP, mais est un jet conique avec de fortes vitesses localisées en son centre qui décroissent lorsque le jet s'éloigne de sa zone d'émission.

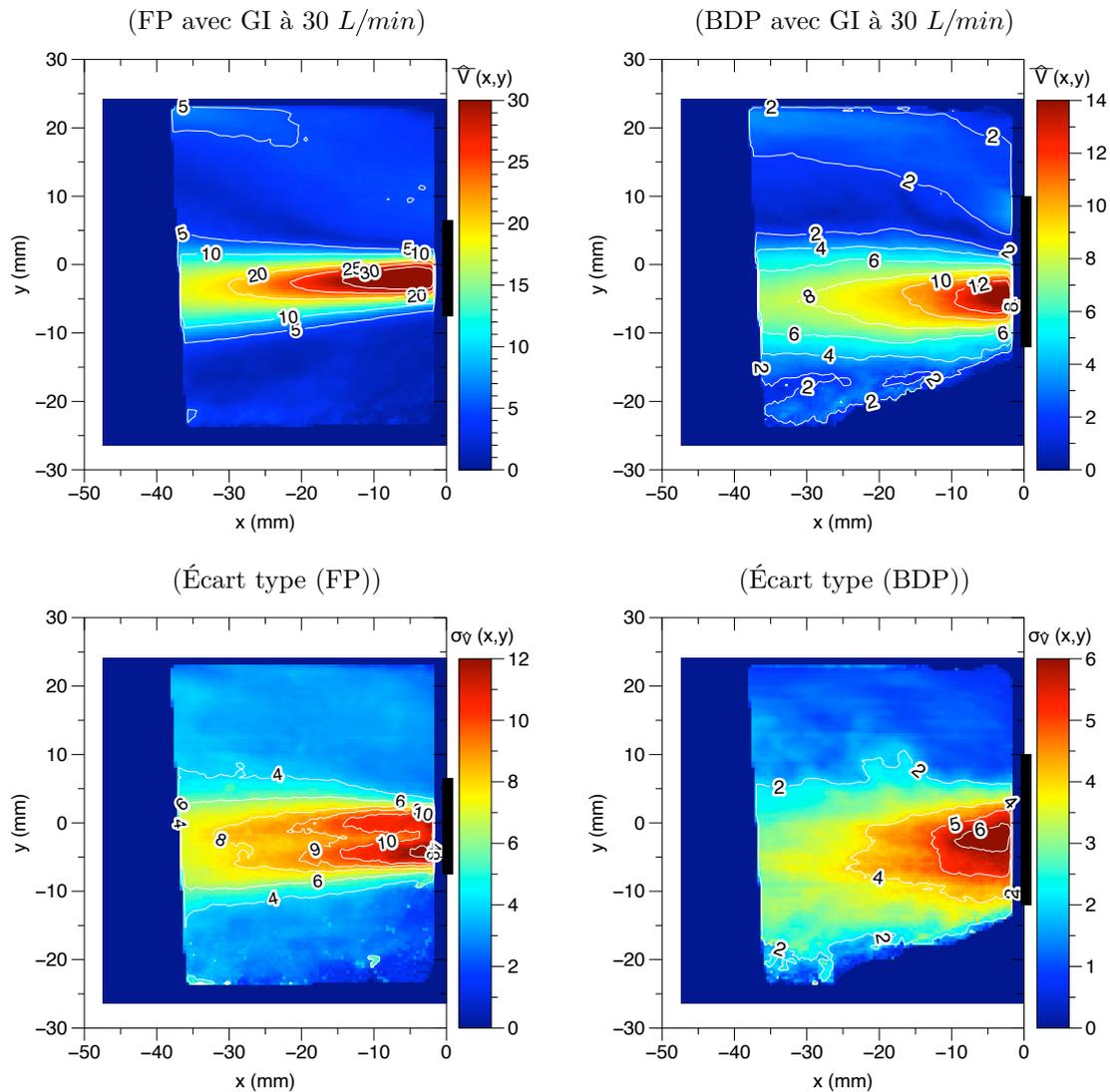


FIGURE 3.23 – **Champ de vitesses du jet dans la chambre.** Champs de vitesse moyennés pour FP (colonne de gauche) et BDP (colonne de droite) en présence du générateur d'ions à 30 L/min . Les moyennes sont présentées en haut et les écarts types à la moyenne en bas.

Les figures 3.24 et 3.25 permettent de comparer l'influence du débit et du générateur d'ions sur ces champs de vitesse, mais également de comparer nos résultats avec le jet libre. La figure 3.24 présente les champs de vitesse pour FP et BDP avec GI (isocontours rouge) et sans GI (isocontours bleu). Pour FP à 15 L/min le GI semble avoir très peu d'effet. En effet, les isocontours de vitesse sont relativement proches pour les deux cas indépendamment de la condition d'étude. En revanche, à 30 L/min , l'influence du GI semble être plus prononcée avec des isocontours plus étendus et dont l'extrémité du panache semble être décalée vers les valeurs positives sur l'axe des y , autant pour la zone centrale que pour la frontière du jet (extrémité supérieure et inférieure). Ainsi dans le cas d'un jet de FP émis dans une chambre d'inhalation, l'influence du GI semble être présente à 30 L/min uniquement. Pour le dispositif de BDP (colonne de droite), la présence du GI a beaucoup plus d'effet. En effet, les isocontours de vitesse sont plus restreints

dans le cœur du jet avec une influence plus marquée à 15 L/min . Cet effet sera discuté dans la section 3.2.4.

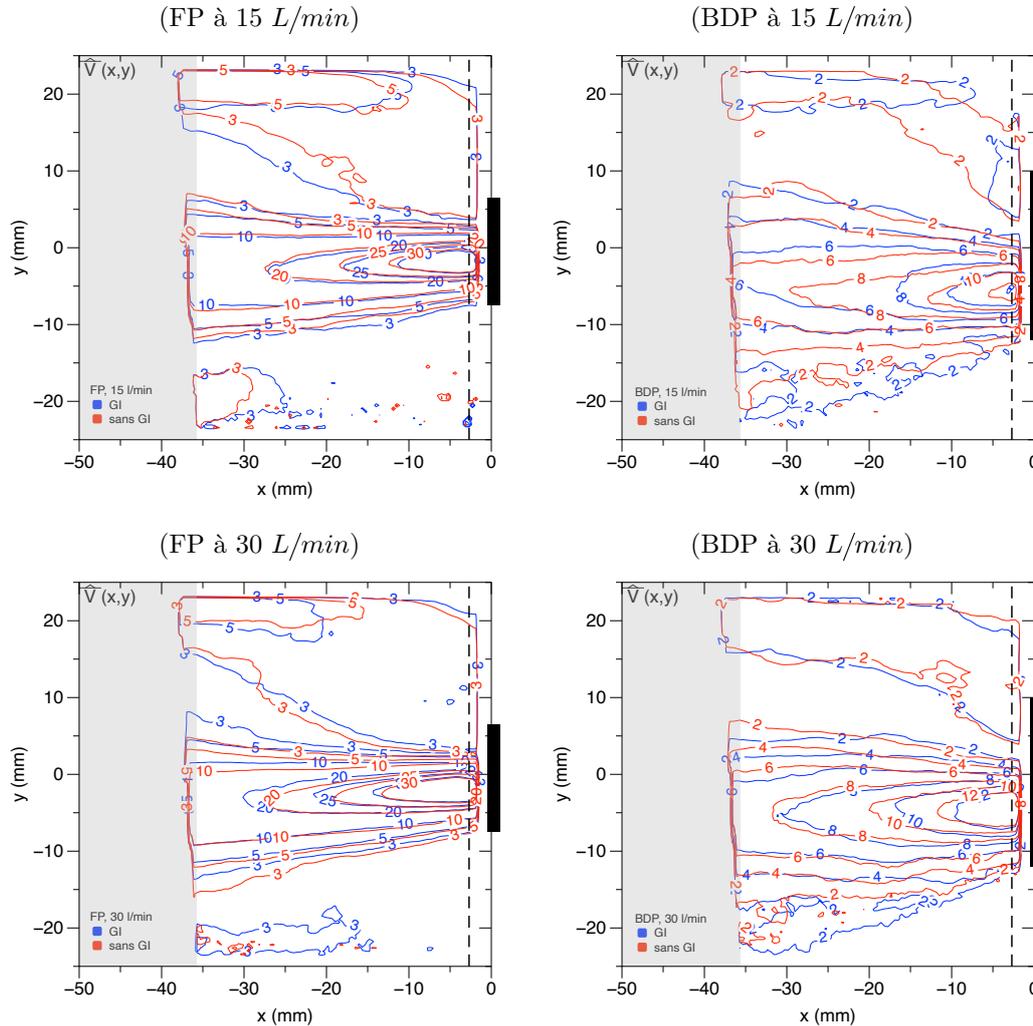


FIGURE 3.24 – **Champ de vitesses du jet dans la chambre.** Représentation spatiale des champs de vitesses moyennées pour FP (colonne de gauche) et BDP (colonne de droite) en présence du générateur d’ions (courbes bleue) ou en l’absence du générateur d’ions (courbes rouge).

Lorsque l’on compare les données du jet libre avec les données obtenues avec chambre (avec GI), figure 3.25. Pour FP, le cœur du jet libre présente un isocontour de vitesse beaucoup plus étendu que lorsque le jet est émis dans une chambre avec un débit de soutirage. En effet, en jet libre le contour de valeur 30 m/s s’étend jusqu’à, environ, -30 mm sur l’axe des x alors que pour un jet soumis à un débit de soutirage de 15 et 30 L/min cet isocontour ne dépasse pas -14 et -12 mm . L’extrémité supérieure du jet semble également plus étendue avec un isocontour de 3 m/s retrouvé au coordonnées (-36; 10) alors que cette extrémité supérieure à 15 et 30 L/min est retrouvée autour des coordonnées (-36; 5) et (-36; 7) respectivement. Ainsi, la présence de la chambre d’inhalation semble ralentir le jet émis avec le dispositif de FP et notamment en son centre. En revanche, pour un jet de BDP, la présence de la chambre d’inhalation a l’effet inverse : le jet conserve sa vitesse sur une plus longue distance à l’aval de la buse d’émission. En effet, l’isocontour de valeur 6 m/s s’étend jusqu’à $x = -35$ mm avec chambre, alors qu’il

ne dépasse pas -25 mm pour le jet libre. Cet effet sera également discuté dans la section 3.2.4.

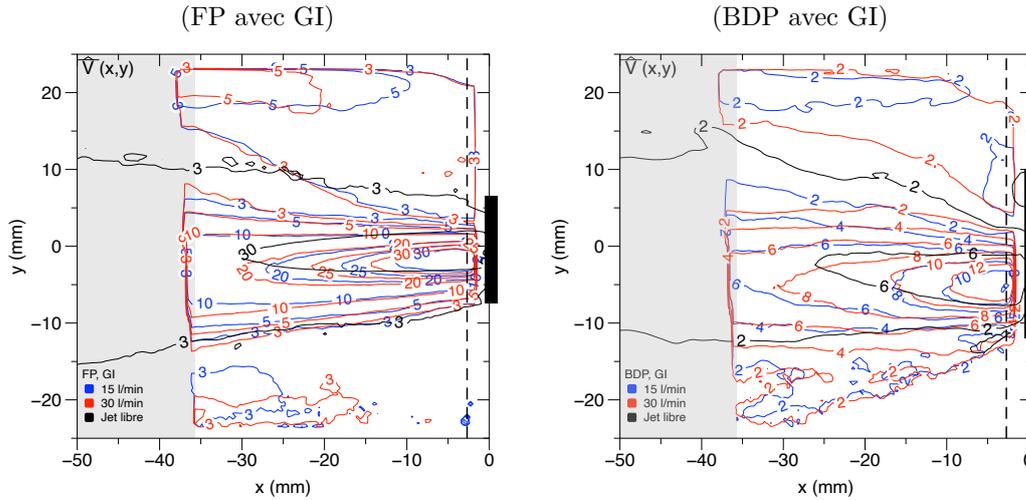


FIGURE 3.25 – **Champ de vitesses du jet dans la chambre.** Comparaison des champs de vitesses moyennés avec et sans chambre pour FP (colonne de gauche) BDP (colonne de droite) en présence du générateur d'ions à 15 L/min et 30 L/min .

De ces champs de vitesse ont été extraits des profils de vitesse, très proches de la buse d'émission, à une coordonnée $x = 2,70\text{ mm}$ spécifique (lignes noires en pointillés des figures 3.24 et 3.25). Ces profils sont présentés en figure 3.26 pour le jet émis, en présence du générateur d'ions, avec le dispositif de FP (a) et de BDP (b) pour les deux débits d'étude soit à 15 L/min (courbes bleues) et à 30 L/min (courbes rouges). Dans le cas du jet émis avec le dispositif de FP, le débit ne semble pas influencer la forme générale du profil. Il est également possible d'observer sur ce graphique, la vitesse moyenne des particules en recirculation dans la chambre. En effet, le plateau localisé à droite du pic principal correspond aux particules dans l'écoulement de retour observé en figure 3.18, avec une vitesse moyenne de l'ordre de $4,4\text{ m/s}$ dans cette zone.

Les profils obtenus avec le dispositif de BDP ne présentent pas autant de similarité que le profil précédemment décrit. En effet, le graphique (b) de la figure 3.24 permet de distinguer deux courbes dont la localisation de la vitesse maximale diffère avec un centre du pic pour un débit de 15 L/min retrouvé à $y = -5,4\text{ mm}$ et à 30 L/min à $y = -4,5\text{ mm}$. Un débit plus élevé semble donc rapprocher l'orientation du pic de vitesse vers l'origine. La hauteur maximale des pics diffère également entre les deux débits étudiés avec une vitesse maximale d'environ 12 m/s pour un débit de 15 L/min alors qu'une vitesse de 15 m/s est retrouvée pour une débit de 30 L/min . La vitesse des particules en recirculation présente également une forme différente avec, lorsque la recirculation est proche du jet, des vitesses d'environ 4 m/s alors qu'à une distance supérieure à 10 mm de l'origine, sur l'axe des y , la vitesse retrouvée est autour des 2 m/s . En moyenne, les particules en recirculation, dans cette zone, ont une vitesse de $2,6\text{ m/s}$.

Bien qu'un soutirage soit appliqué pour les deux dispositifs, la vitesse des particules dans l'écoulement de retour ne semble pas influencée par ce flux. En revanche, une différence de vitesse de retour est tout de même observée entre les deux dispositifs d'émission, avec une vitesse de retour de $4,4\text{ m/s}$ pour FP et

de $2,63 \text{ m/s}$ pour BDP et ce indépendamment du débit de soutirage.

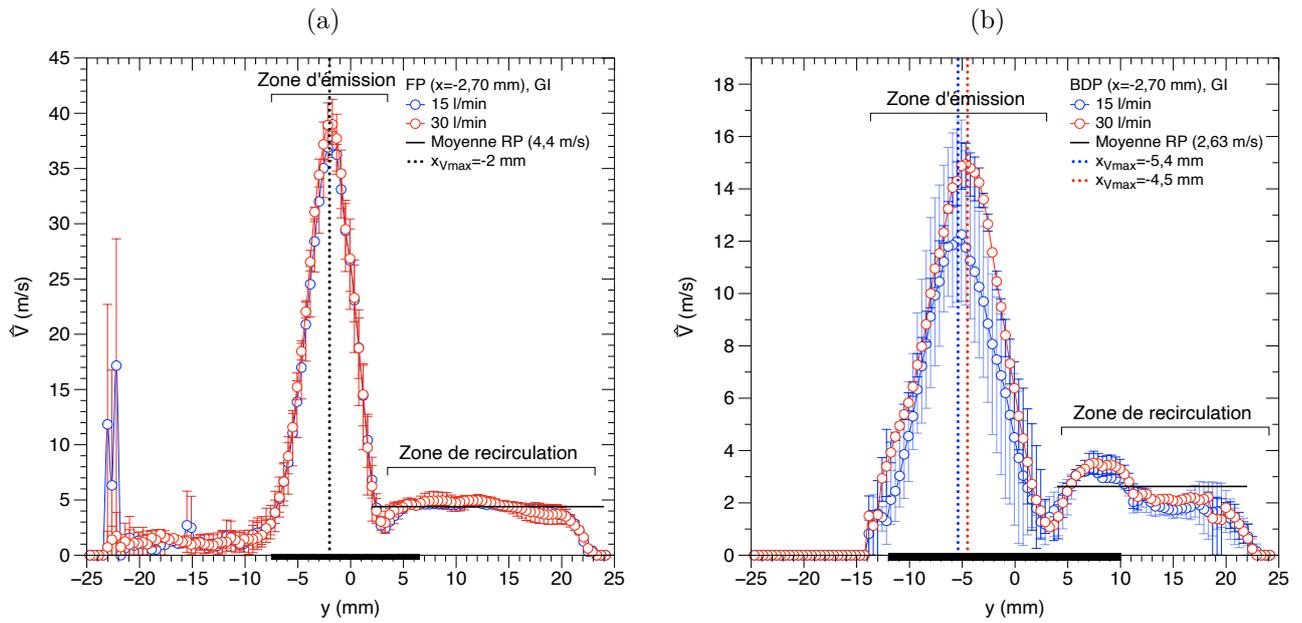


FIGURE 3.26 – Profil de norme de vitesse du jet dans la chambre. Profils de norme de vitesse en sortie de buse d'émission, à $x = -2,70 \text{ mm}$ extraits des champs de vitesse moyen de FP (a) et de BDP (b) avec un débit de soutirage de 15 et 30 L/min représentés par les courbes bleue (—) et les courbes rouge (—) respectivement, en présence du générateur d'ions. Les droites verticales représentent les moyennes de ces profils et les barres verticales l'étendue des valeurs moyennes des trois répétitions.

3.2.3 Morphologie du jet dans la chambre

Tout comme pour l'analyse du jet libre, la morphologie du jet dans la chambre d'inhalation est décrite par cinq quantités mesurables dont les paramètres de calcul sont identiques au cas précédent⁴. Néanmoins, à la différence du jet libre, le jet dans la chambre est soumis à un débit de soutirage à 15 ou 30 L/min . De plus, la tangente à l'isocontour n'est plus calculée sur les moyennées d'intensité lumineuses mais sur les moyennées de vitesse à 3 m/s . Les différentes mesures sont présentées en tableau 3.3 pour le jet émis avec le dispositif de FP et dans le tableau 3.4 pour le jet émis avec le dispositif de BDP. On rappelle que le support de chaque ADP confère une orientation de -2° par rapport à l'horizontale.

Lorsque le jet de FP est émis dans une chambre soumise à un soutirage de 15 L/min , l'angle d'émission du jet (Θ_j), calculé par rapport à l'axe de référence du support à ADP, semble être légèrement influencé par la présence du GI avec un angle de 0° lorsque le GI est absent et de -1° lorsque ce dernier est présent. L'angle supérieur du jet (Θ_o^+) par rapport à l'axe d'émission présente une valeur plus grande lorsque le jet est émis en présence du GI, soit une augmentation de 2° . De par cette différence, l'angle total du jet est également plus grand pour un jet de FP avec GI que sans GI avec des valeurs de 12° et de 14° respectivement. La largeur de sortie du jet représente 65 et 66 % de la largeur totale de l'embout buccal. Ainsi, pour un jet émis dans une chambre avec le dispositif de FP et un débit de soutirage de 15 L/min , la présence du GI semble élargir l'angle d'émission (ouverture du cône) en prononçant cette déviation vers la partie supérieure du jet.

En revanche, pour un débit de 30 L/min , l'angle d'émission du jet (Θ_j) semble plus sensible au GI avec un angle de -3° lorsque le GI est absent et de -1° lorsque ce dernier est présent. Toutefois, le jet semble symétrique avec des valeurs de Θ_o^+ et de Θ_o^- relativement proches induisant ainsi un angle total de 14° pour un jet non soumis et soumis au GI respectivement. La largeur de sortie du jet est de 63 % pour les deux cas. Ainsi, dans le cas d'un jet émis dans une chambre par le dispositif de FP avec un débit de 30 L/min , la présence du GI ne semble influencer que l'angle d'émission du jet. Enfin, l'augmentation du débit, semble, pour un aérosols émis avec le dispositif FP, permettre de rectifier l'asymétrie du jet et de réduire sa largeur de sortie.

	15 L/min		30 L/min	
	FP sans GI	FP avec GI	FP sans GI	FP avec GI
Angle Θ_j ($^\circ$)	0	-1	-3	-1
Angle Θ_o^+ ($^\circ$)	4	6		7
Angle $ \Theta_o^- $ ($^\circ$)	8			7
Angle total ($\Theta_T = \Theta_o^+ + \Theta_o^- $) ($^\circ$)	12	14	14	
Largeur de sortie du jet (mm)	10		9	
Largeur de sortie du jet (%)	66	66	63	

TABLE 3.3 – Présentation des grandeurs géométrique mesurées pour le dispositif de FP, avec ou sans GI, à 15 et 30 L/min : les angles sont définis sur la figure 3.10 page 96.

4. l'angle du panache par rapport à l'axe de référence ADP (Θ_j), figure 3.10, l'angle d'ouverture du jet (Θ_T) égale à $\Theta_o^+ + |\Theta_o^-|$, ainsi que la largeur (L_j) du panache à la sortie de l'embout buccal (selon y).

Pour le dispositif de BDP, l'influence du générateur d'ions sur l'angle d'émission Θ_j n'est visible que à 15 L/min (diminution de 3°). L'influence du GI est également visible sur les angles Θ_o^+ , Θ_o^- avec une augmentation de l'angle Θ_o^+ en présence du GI et ce pour les deux débits, et une diminution de l'angle Θ_o^- à 15 L/min alors que ce même angle est augmenté en présence du GI à 30 L/min . Bien qu'il y ait des différences à 15 L/min , l'angle total d'émission et la largeur de sortie ne semblent pas influencés. De plus, à 30 L/min , l'angle Θ_j n'est pas influencé par le GI. Une différence est tout de même notable lors que le jet est émis avec un débit de soutirage de 30 L/min en présence du GI avec avec une ouverture angulaire plus grande de 8° alors qu'aucune différence n'a été observée à 15 L/min .

	15 L/min		30 L/min	
	BDP sans GI	BDP avec GI	BDP sans GI	BDP avec GI
Angle Θ_j ($^\circ$)	2	-1	-1	
Angle Θ_o^+ ($^\circ$)	11	14	12	13
Angle $ \Theta_o^- $ ($^\circ$)	17	14	16	22
Angle total ($\Theta_T = \Theta_o^+ + \Theta_o^- $) ($^\circ$)	28		36	
Largeur de sortie du jet (mm)	12		13	
Largeur de sortie du jet (%)	58		62	

TABLE 3.4 – Présentation des grandeurs géométrique mesurées pour le dispositif de BDP, avec ou sans GI, à 15 et 30 L/min : les angles sont définis sur la figure 3.10 page 96.

3.2.4 Discussion - chambre d'inhalation

La recirculation et la rétention des particules médicamenteuses dans la chambre.

Les recirculations des particules médicamenteuses ont été observées, sur les visualisations, dans la partie supérieure de l'émission principale du jet, laissant suggérer que la partie inférieure et notamment celle en dessous de la zone d'émission pourrait être assimilée à une zone morte. La vitesse de ces recirculations semble indépendante du débit de soutirage et est différente pour les deux dispositifs avec une vitesse retrouvée sur les profils de vitesse de $2,6 \text{ m/s}$ pour le BDP et de $4,4 \text{ m/s}$ pour le FP.

La rétention des particules médicamenteuses, dans la chambre d'inhalation, a été mise en avant lors de l'étude de l'intensité lumineuse réémise par ces particules, avec des particules encore présentes à 600 ms après l'émission du jet. Cette rétention de particules s'accompagne d'un dépôt de l'aérosol sur les parois de la chambre dont les quantités déposées ont pu être chiffrées lors de l'étude de la distribution granulométrique des aérosols avec l'impacteur en cascade. Les résultats de cette étude ont mis en avant une grande différence entre les deux dispositifs. En effet, la quantité déposée dans la chambre était d'environ 65% de la masse totale émise dans le cas du dispositif de FP alors qu'une quantité beaucoup plus faible a été retenue par la chambre dans le cas d'un jet émis avec le dispositif de BDP, d'environ 35% . De plus, lors de cette étude nous avons également pu mettre en avant l'influence, non visible lors de l'analyse de l'intensité lumineuse et des vitesses, du générateur d'ions sur la quantité de particules médicamenteuses retenue sur les parois de la chambre d'inhalation. Une différence significative, en terme de pourcentage de particules retenues, a été observée avec 30% de particules retenues en présence du GI et 35% de cette masse retenue en l'absence du GI. Bien que l'influence du GI ne soit visible que pour BDP dans la chambre d'inhalation, son influence a néanmoins été observée pour les deux dispositifs sur la fraction de fines particules retrouvées dans l'impacteur en cascade. En effet, nos résultats ont montré une augmentation significative de la présence du GI sur la quantité de fines particules retrouvée. Ces résultats laissent suggérer que les charges électrostatiques semblent retenir les fines particules de taille inférieure à $5 \mu\text{m}$ dans la chambre d'inhalation.

L'influence des charges électrostatiques sur la rétention des particules dans une chambre d'inhalation a été étudiée par plusieurs auteurs. Par exemple, en 1995, Barry et O'Callaghan [5] ont étudié l'influence d'un espaceur sur la rétention des fines particules lorsque les charges étaient inhibées par un agent de surface antistatique. Ils ont ainsi pu mettre en avant une rétention des fines particules (dont la taille est inférieure à $5 \mu\text{m}$) diminuée dans le cas du dispositif contenant un agent de surface. Dewsbury *et al.* en 1996 [21] ont également trouvé un lien entre les charges électrostatiques induites par les traitements ou le lavage des chambres d'inhalations sur la quantité de fine particules (fraction respirable). Leurs résultats mettent également en avant une quantité particules de taille respirable plus grande lorsque la charge électrostatiques diminue. Dans notre cas le GI, en neutralisant les parois de la chambre, semble donc limiter le dépôt des fines particules d'aérosol (dont la taille est inférieure à $5 \mu\text{m}$).

La décélération des particules médicamenteuses.

L'objectif de la chambre d'inhalation est également de permettre aux particules de décélérer. Les vitesses maximales retrouvées dans la chambre d'inhalation, en sortie d'embout buccal d'ADP, pour un aérosol émis avec le dispositif de FP présentent en effet des vitesses ralenties d'environ 10 m/s . Cette

décélération semble peu sensible à la valeur du débit, laissant penser que le facteur dominant, est ici l'absence ou la présence de chambre. Cette diminution de vitesse n'a pas été observée pour BDP. Ceci est sans doute lié au fait que la vitesse d'émission est environ quatre fois plus faible pour BDP que pour FP. L'étude de Crosland *et al.* en 2009 [17], présentée à la fin de l'étude du jet libre, propose également des résultats de vitesse lors de l'ajout d'une chambre d'inhalation avec un flux inspiratoire de 30 L/min . Contrairement aux données obtenues durant notre étude, les résultats de vitesses présentés par les auteurs ne montrent pas de différences que le jet soit émis dans l'air libre ou dans une chambre d'inhalation. Il est important de noter que l'ADP utilisé dans l'étude de Crosland *et al.* en 2009 [17] n'est pas tout à fait similaire aux ADP utilisés dans ce mémoire. En particulier, la formulation de leur ADP contient du Sulfate de Salbutamol.

Les vitesses moyennées spatialement (dans la zone A) sont également influencées, indépendamment du débit, par l'ajout de la chambre et notamment pour FP. En effet, l'aspect bimodal de l'évolution temporelle de $\langle \hat{V} \rangle(t)$ (observé pour le jet libre sur la figure 3.6), semble être inhibé par la présence de la chambre avec notamment un seul pic de vitesse qui décroît ensuite sans présenter le regain comme observé sur le jet libre. Ainsi, la décélération des particules semble visible directement après le premier pic de vitesse lorsque l'on ajoute une chambre. Pour BDP ces différences sont moins marquées. Néanmoins, le second pic de vitesse semble quant à lui arriver de manière plus rapide, avec une avance de 100 ms ainsi qu'avec des vitesses amoindries d'environ 5 m/s . Nous pouvons proposer une hypothèse dans le but d'essayer d'expliquer le phénomène observé. La première porte sur le fait que le soutirage appliqué par la pompe en aval de la chambre d'inhalation puisse équilibrer les instabilités initialement présentes entre la proportion de liquide entrant dans la chambre d'expansion et la quantité de vapeur en sortant par la buse d'émission. Cet équilibre permettrait de stabiliser la pression interne de cette chambre et permettre une évaporation constante du gaz propulseur. Le fait de ne pas retrouver cette absence de bimodalité avec le dispositif de BDP pourrait dans ce cas être éventuellement expliqué par sa composition. En effet, le HFA134a est un composé plus volatil que l'éthanol. Cette différence de volatilité induit un deuxième processus d'évaporation en aval de la buse et pourrait augmenter la vitesse des particules, ce qui favoriserait la bimodalité. Par ailleurs, pour le FP, nous sommes en présence de particules médicamenteuses plus grosses et beaucoup plus rapides que celles produites par le dispositif de BDP. Par conséquent, l'effet inertiel favoriserait la recirculation et la rétention de particules dans la chambre d'inhalation, expliquant ainsi une masse plus importante dans le cas de FP.

Le soutirage des particules médicamenteuse après l'arrêt du jet.

L'étude de la dynamique des aérosols dans les chambres d'inhalation, après la production de particules médicamenteuses par l'ADP, nous a également permis de mettre en avant une zone centrale de soutirage qui semble être bien définie, avec un diamètre indépendant du débit et du dispositif (figure 3.22). Cette zone reste localisée au centre de la chambre et semble présenter des stratifications dans la partie supérieure et inférieure de la chambre d'inhalation. Ce phénomène est en accord avec le fait que la vitesse de sédimentation des particules (V_T) est très petite comparée au temps convectif dans cette zone. Par exemple, la vitesse terminale retrouvée pour les plus grosses particules est de l'ordre de $10^{-3} m/s$ (tableau 2.5 page 59). Ainsi, le temps de sédimentation sur les 14 mm de la zone de soutirage est de 14 s . Le temps convectif le long de la chambre (40 mm) pour un débit de 15 L/min est de 0,06 s . Ainsi

le temps convectif est très petit devant le temps de sédimentation de la particule, on peut donc en conclure qu'elle ne sédimente pas dans cette zone de soutirage. Le peu de mélange observé laisse ainsi penser qu'une perte significative de l'aérosol se produit dans la chambre d'inhalation. Néanmoins, ces résultats ne sont valables que pour un soutirage constant et devront être complétés par une étude avec soutirage non permanent. Cette stratification peut également justifier les quantités retenues dans la chambre d'inhalation. En addition, la quantité de particules médicamenteuses soutirée à 15 ou 30 L/min semble identique dans le cas d'un aérosol émis avec le dispositif de FP. En revanche, dans le cas d'un aérosol émis avec le dispositif de BDP, le soutirage semble légèrement plus rapide lorsqu'un débit de 30 L/min est appliqué comparé à un débit de 15 L/min .

La morphologie du jet dans la chambre d'inhalation.

Le fait d'ajouter une chambre et un débit de soutirage n'influence que très peu la largeur du jet de sortie de FP avec une largeur minimum retrouvée de 63 % et un maximum de 66 %. En revanche, le jet émis avec le dispositif de BDP semble plus sensible à ces ajouts. En effet, le jet libre présente une largeur de sortie comprise entre 78 et 80 % et une largeur comprise entre 58 et 62 % lorsque ce dernier est contenu dans une chambre avec un débit imposé. Ainsi, l'ajout d'un débit de soutirage semble concentrer l'émission du jet pour le dispositif de BDP. Concernant l'ouverture angulaire du cône Θ_T , la valeur retrouvée pour le jet libre semble proche de celle retrouvée lorsque le jet est émis dans une chambre avec un débit de soutirage de 30 L/min avec des valeurs autour de 14 °. En revanche, l'angle total diminue lorsqu'un débit de 15 L/min est appliqué avec une valeurs de 12 ° en l'absence du GI et de 14 ° lorsque le GI est présent. Cette différence peut s'expliquer, en partie, par la valeur de l'angle de déviation positive du jet Θ_o^+ qui semble largement inférieur, d'environ 2 °, pour un débit de 15 L/min en l'absence du générateur d'ions.

Dans le cas du BDP, l'angle total est influencé de manière inversée à la présence du GI. En effet, lors de l'étude du jet libre nous avons trouvé une ouverture angulaire amoindrie lors d'une émission en présence du GI avec une diminution de la valeur de l'angle d'environ 13 °. Les résultats présentés pour un jet émis dans la chambre et notamment à 30 L/min indiquent une augmentation de cet angle d'environ 8° lorsque le GI est présent. La valeur retrouvée à 15 L/min , quant à elle, ne semble pas être dépendante de la présence du GI avec une valeur commune de 28 °. D'après ces résultats il semblerait donc que la présence de la chambre d'inhalation inhiberait l'effet du GI sur cet angle à 15 L/min et inverserait son influence sur le jet à 30 L/min . Pour compléter ces informations, il est possible de regarder la déviation du jet par rapport à l'axe d'émission au travers des angles Θ_o^+ et Θ_o^- . En effet, pour le jet libre avec et sans GI et le jet dans la chambre à 30 L/min avec et sans GI et à 15 L/min sans GI, la déviation Θ_o^- semble majoritaire. En revanche à 15 L/min en présence du GI, la répartition semble proposer un angle symétrique à cet axe.

Dispositif	FP libre		FP chambre	
Durée d'émission (<i>ms</i>)	130		NA	
	FP sans GI	FP avec GI	FP 15 <i>L/min</i>	FP 30 <i>L/min</i>
Vitesse maximale (<i>m/s</i>)	78	72	65	
Vitesse moyenne (<i>m/s</i>)	38	32	35	
Angle Θ_j (°)	-3	-2	-0 -1	-3 -1
Angle total ($\Theta_T = \Theta_o^+ + \Theta_o^- $) (°)	15	15	12 14	14 15
Largeur de sortie du jet (%)	66		65 66	63

TABLE 3.5 – Présentation des grandeurs retrouvées pour FP en jet libre avec et sans GI et FP dans une chambre d'inhalation avec un débit de soutirage à 15 ou 30 *L/min*. Dans le cas de la chambre les données sont également présenté avec GI | sans GI.

Dispositif	BDP libre		BDP chambre	
Durée d'émission (<i>ms</i>)	160		NA	
	BDP sans GI	BDP avec GI	BDP 15 <i>L/min</i>	BDP 30 <i>L/min</i>
Vitesse maximale (<i>m/s</i>)	34		34	
Vitesse moyenne (<i>m/s</i>)	14	17	15	
Angle Θ_j (°)	14	10	2 -1	-1
Angle total ($\Theta_T = \Theta_o^+ + \Theta_o^- $) (°)	36	23	28	28 36
Largeur de sortie du jet (%)	78	80	58	60 62

TABLE 3.6 – Présentation des grandeurs retrouvées pour BDP en jet libre avec et sans GI et BDP dans une chambre d'inhalation avec un débit de soutirage à 15 ou 30 *L/min*. Dans le cas de la chambre les données sont également présenté avec GI | sans GI.

3.3 Le jet dans l'embout buccal en sortie de chambre : intensité lumineuse et capteur optique

Les dernières zones étudiées sont celles du module PIVHaler et du module Optiscope rappelées en figure 3.27. La zone PIVHaler est équivalente à l'embout buccal de la chambre et est la dernière zone devant être traversée par les particules médicamenteuses avant d'atteindre la bouche du patient. L'objectif dans cette dernière zone est de mettre en évidence les similitudes ou les différences entre les signaux obtenus lors du suivi de l'intensité lumineuse par la technique d'imagerie laser (dans le module PIVHaler) et ceux obtenus grâce au capteur optique (avec le module Optiscope). Dans cette section, la présentation des résultats se limitera au suivi de l'intensité lumineuse. En effet, la qualité optique du module PIVHaler ne permet pas de réaliser des champs de vitesse. De plus, l'acquisition du signal délivré par le capteur optique lors du passage de l'aérosol durant les manipulations PIV n'a pas pu être effectuée de par la présence du laser. En effet, le signal électrique délivrée par le module de filtrage et amplification fourni un signal croissant jusqu'à saturation (celle de la tension d'alimentation) lorsque le laser est sous tension

et que ses cavités sont en activités. Les résultats d'intensité lumineuse dans le module PIVHaler sont donc comparés aux résultats du capteur optique obtenus lors de la mise en place du banc expérimental, en suivant le même protocole. L'objectif de cette section est d'analyser le jet de particules médicamenteuses dans l'embout buccal à la lumière des résultats obtenus dans la chambre d'inhalation.

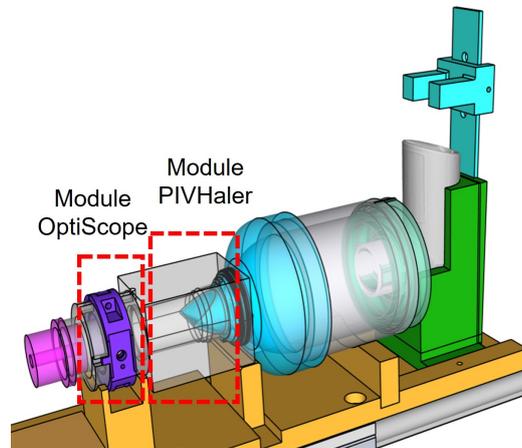


FIGURE 3.27 – Schéma représentant la zone d'étude dans le module PIVHaler et OptiScope.

3.3.1 L'intensité lumineuse dans le module PIVHaler

Dans le module PIVHaler, les intensités lumineuses moyennées spatialement ont été étudiées à deux distances différentes de la valve inspiratoire. La première, appelée "zone proximale", est située à 2 mm de cette valve et s'étend sur une épaisseur de 1 mm et est présentée en figure 3.28 en point 1. La deuxième zone, de même épaisseur, appelée "zone distale", est quant à elle située à 17 mm de cette valve et représente une position similaire à celle du capteur optique si il avait été positionné sur la chambre commerciale et est représentée en point 2 sur la figure 3.28. Les résultats de cette deuxième zone serviront lors de la comparaison des données obtenues entre l'intensité lumineuses issue du module PIVHaler et celle issue du capteur optique en partie 3.33.

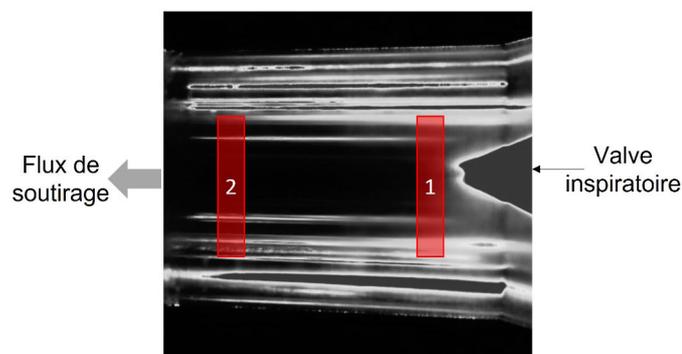


FIGURE 3.28 – Schéma représentant les deux zones d'étude de l'intensité lumineuse dans le module PIVHaler. En zone 1, la zone d'étude proximale et en zone 2, la zone d'étude distale.

Les résultats obtenus, lors du suivi de l'intensité lumineuse moyennée spatialement dans le module PIVHaler en zone proximale, sont présentés en figure 3.29 pour le FP et le BDP. N'ayant pas de différence

dans les moyennes spatiales retrouvées avec et sans générateur d'ions, seule la condition avec GI est présentée. Chaque moyenne spatiale a fait l'objet de moyenne d'ensemble sur trois doses (trois réalisations). Pour chaque zone et chaque dispositif, les intensités lumineuses ont été suivies lorsqu'un soutirage est appliqué à 15 L/min courbes bleues (—) et 30 L/min courbes rouges (—) et dont l'origine temporelle correspond à l'instant d'apparition de la première particule.

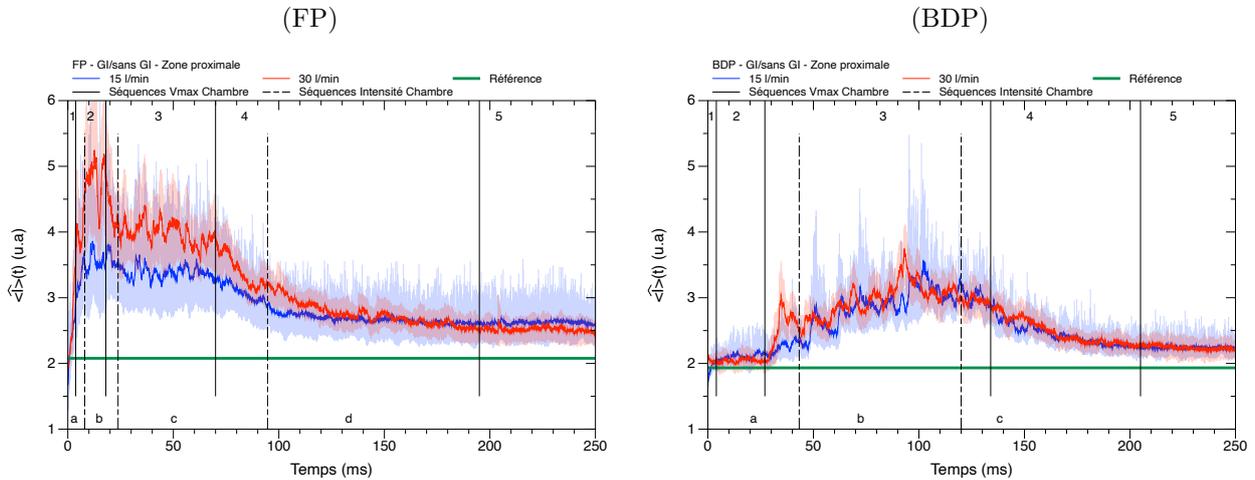


FIGURE 3.29 – **Intensité lumineuse dans l'embout buccal de la chambre.** Évolution temporelle de l'intensité lumineuse moyennée spatialement dans la zone proximale pour trois doses de FP et trois doses de BDP lorsqu'un débit de soutirage à 15 L/min courbes bleues (—) et 30 L/min courbes rouges (—) est appliqué. Les enveloppes représentent l'étendue des trois doses. Les traits pleins représentent les différentes phases identifiées dans la chambre pour les vitesses maximales. Les traits en pointillés représentent les phases identifiées dans la chambre pour l'intensité lumineuse. La ligne verte (—) est le signal de référence soit le signal obtenu en l'absence de particule médicamenteuse.

Le signal retrouvé en l'absence de particule médicamenteuse est plus fort que le signal "blanc" retrouvé dans la chambre d'inhalation (présenté précédemment en partie 2.2.4 en page 62), bien qu'un filtre temporel, de cinq images, ait été appliqué. Cette différence est imputable à la transparence insuffisante du module PIVHaler mais aussi aux rayons des courbures qui sont plus petits favorisant ainsi de plus fortes réflexions lumineuses. Néanmoins, les valeurs d'intensité lumineuse retrouvées dans cette zone sont assez fortes pour permettre l'interprétation. Les instants caractéristiques identifiés précédemment dans la chambre lors de l'étude du signal de vitesse moyennée maximale et d'intensité lumineuse, représentés sur cette figure par des chiffres et des lettres respectivement, seront utilisés dans les paragraphes suivant afin d'analyser l'évolution temporelle dans l'embout de la chambre.

Pour FP, l'intensité lumineuse mesurée dans la zone proximale augmente très rapidement durant les premières millisecondes (figure 3.29). Ceci peut être expliqué par la phase a de l'intensité lumineuse mesurée dans la chambre, correspondant à la production croissante et importante de particules médicamenteuses. Cette phase est également en lien avec la phase 1 des fortes vitesses d'émission (figure 3.20). Ainsi le signal observé dans l'embout en zone proximale correspond aux particules produites en début d'émission, et qui se retrouvent en aval de la valve inspiratoire. L'étape b correspond à un régime où la production de particules est relativement constante. Il correspond également à la phase 2, où les vitesses

dans la chambre sont très importantes. Le transport convectif est donc efficace, ce qui explique l'apport constant de particules médicamenteuses en sortie de valve observée sur la figure 3.29. Ces particules ont donc un temps de séjour dans la chambre relativement court. L'étape suivante c de l'intensité lumineuse, correspond à une production de particules décroissante. Néanmoins, la chambre retient et conserve les particules par l'écoulement de retour (mis en évidence à la section précédente et indiqué sur la figure 3.29). De plus, cette phase correspond à la phase 3 des vitesses où le transport convectif est très présent dans le jet. Par conséquent, un transport important de particules vers l'embout buccal de la chambre est observé. La fin de cette étape c est commune avec l'étape 4 (décroissance des vitesses maximales d'émission) qui affaiblit le transport convectif, induisant ainsi une diminution de l'intensité lumineuse dans l'embout buccal de la chambre. Après la fin de production de l'ADP (indiquée sur la figure), les particules médicamenteuses retenues dans la chambre continuent d'être soutirées dans l'embout buccal, induisant ainsi une intensité lumineuse relativement constante sur une longue durée. Ces particules ont très certainement un temps de séjour relativement long.

L'intensité lumineuse est plus forte pour un débit de 30 L/min que pour un débit de 15 L/min dans les phases 2, 3 et 4 de la figure 3.29 avec FP. En effet, l'augmentation du débit de soutirage permet d'augmenter le flux de particules passant au travers de la valve inspiratoire, à condition d'avoir une quantité de particules en amont suffisante. Cette contribution a été observée sur les champs de vitesse présentés précédemment et dont les isovaleurs de la norme de vitesse ont une portée spatiale légèrement plus grande à 30 L/min , figure 3.25 page 117. L'étape d, où très peu de particules sont encore produites (spurt), marque la capture du stock de particules dans la chambre, essentiellement celles qui sont dans la zone centrale (les autres étant piégées dans la zone périphérique de recirculation tridimensionnelle) grâce à la contribution de transport du gaz HFA134a. Par conséquent, la décroissance régulière de l'intensité est associée à la diminution de la vitesse maximale. L'intensité lumineuse devient alors constante à partir de l'étape 5 dans laquelle plus aucune particule n'est produite et seule la vitesse de transport liée au débit de soutirage existe (il a été observé en figure 3.21 que la vitesse moyenne dans la chambre convergeait vers la valeur de la vitesse débitante du soutirage). A partir de 150 ms , aucune différence n'est observée en fonction du débit étudié alors qu'il devient le seul acteur dans l'extraction des particules médicamenteuses de la chambre d'inhalation. Ce point sera discuté à la fin de cette section.

Pour BDP l'évolution de l'intensité lumineuse présente une allure générale différente de celle retrouvée chez FP. La phase 2 (fortes vitesses) s'accompagne d'un très faible flux de particules dans l'embout buccal, contrairement à ce qui était observé pour FP. Ce faible flux s'achève à 30 ms , qui est également le temps caractéristique de l'écoulement retour dans la chambre. Ceci suggère que ce démarrage lent soit dû au fait que les particules atteignant la valve repartent dans la zone de recirculation, au lieu de traverser la valve et de rentrer dans l'embout buccal. Ce point sera discuté à la fin de cette section. Passé ce palier une augmentation continue et régulière de l'intensité lumineuse, indépendamment du débit de soutirage, est observée. Cette étape débute en même temps que la phase 3 qui correspond à l'augmentation de la vitesse maximale dans la chambre. Au début de cette troisième phase, la phase b de l'intensité lumineuse du jet, la production croissante de gouttelettes est encore présente. Lorsque l'on passe en phase c, la quantité produite va alors décroître régulièrement. Le flux d'éléments arrivant au niveau de la valve (essentiellement par émission directe, et aussi par captage de l'écoulement retour) croît. A 100 ms , avant

même que la vitesse maximale, dans la chambre, ne commence sa phase de décroissance continue (phase 4), la quantité de gouttelettes émise et captée devient trop faible pour générer un flux croissant d'éléments, ce qui induit une baisse de l'intensité lumineuse dans l'embout buccal (module PIVHaler). Lors de la phase 5, la production devient très éparse sans influencer l'intensité lumineuse retrouvée en sortie de valve inspiratoire. Cette décroissance se poursuit et débouche sur un palier à la fin de ce suivi (3.29). Dans ce dernier palier la vitesse maximale du gaz HFA134a est nulle et la vitesse moyenne de transport présente alors des valeurs similaires à celle de la vitesse débitante. Il est à noter que le débit n'a aucune influence sur le signal lumineux pour BDP dans l'embout buccal de la chambre, contrairement à FP, où des différences significatives étaient observées dans les premières phases.

Afin d'illustrer l'écoulement du jet dans le module PIVHaler, des visualisations sont présentées en figure 3.30, ces visualisations serviront à illustrer la partie discussion de cette zone d'étude en page 133.

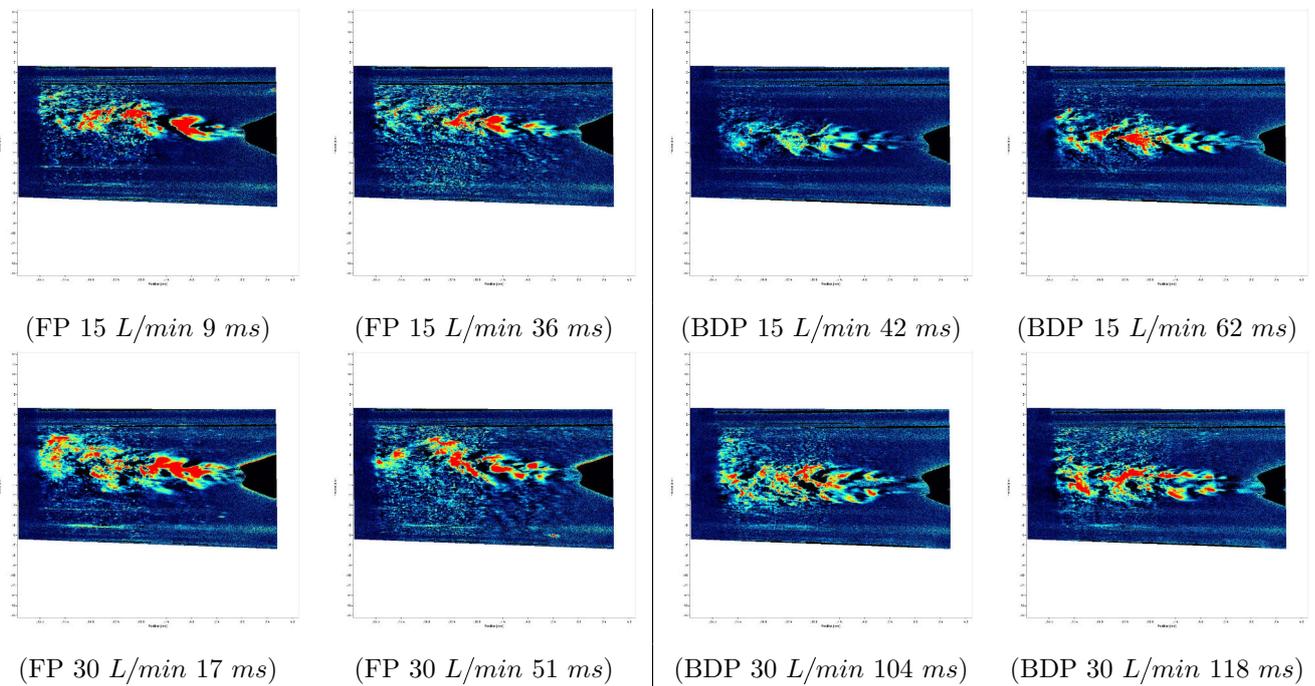


FIGURE 3.30 – Visualisations de l'écoulement dans l'embout buccal en sortie de valve. Images de visualisation du jet à différents instants pour FP (gauche) et BDP (droite) lorsqu'il est soumis à un GI. La couleur rouge représente les fortes valeurs d'intensité lumineuse et la couleur bleue les faibles valeurs.

3.3.2 L'intensité lumineuse dans le module Optiscope

Le module Optiscope, présent après le module PIVHaler, permet d'obtenir les intensités mesurées par le capteur optique. Le suivi de l'intensité lumineuse mesurée par le capteur optique, en fonction du temps, pour les deux dispositifs avec les deux débits étudiés est présenté en figure 3.32. L'origine des temps (axe horizontal) correspond au déclenchement de l'ADP. De plus, il a été possible d'identifier, à partir des visualisations, les instants d'apparition de l'aérosol en sortie d'embout buccal de l'ADP (instant noté EBA) et en sortie de valve inspiratoire de la chambre d'inhalation (instant noté V sur cette figure). Ces informations ont ainsi été reportées sur le déroulé temporel afin d'avoir une meilleure vision du scénario de production et de transport de l'aérosol jusqu'au capteur. Pour illustrer les différentes distances un

schéma des différents parcours est présenté en figure 3.31. Pour ces données aucune distinction avec la présence ou non du GI n'a pu être effectuée.

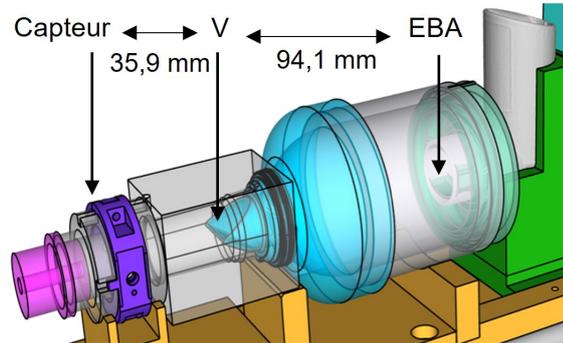


FIGURE 3.31 – Schéma des différentes distances et localisations de l'embout buccal d'émission de l'actuateur EBA, de la valve inspiratoire V et du capteur optique.

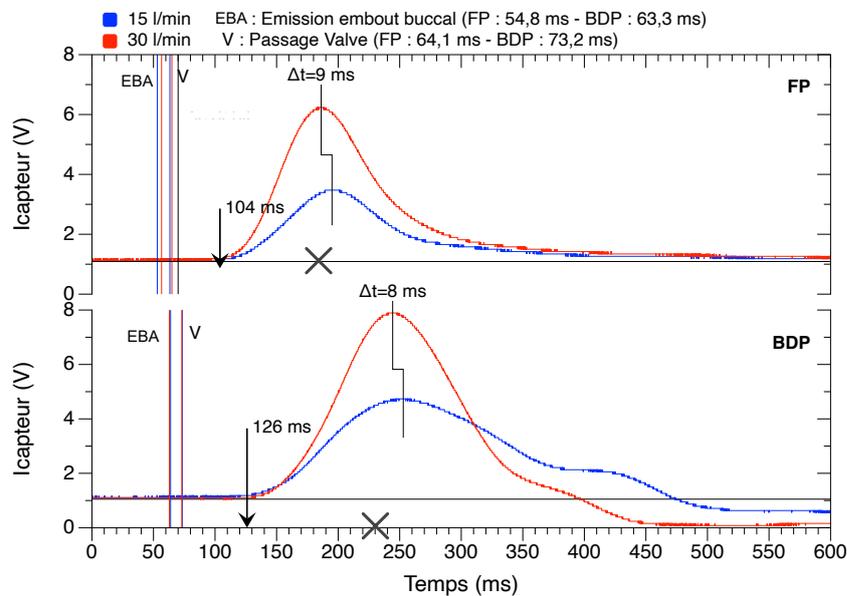


FIGURE 3.32 – **Suivi temporel du scénario de production et de transport de l'aérosol jusqu'au capteur.** Suivi de l'intensité lumineuse en fonction du temps pour le dispositif de FP et de BDP avec un débit de soutirage à 15 L/min courbes bleues (—) et 30 L/min courbes rouges (—). Avec EBA, l'instant d'apparition des particules dans l'embout buccal de l'ADP et V, l'instant de sortie des particules médicamenteuses de la valve inspiratoire. Le symbole \times indique la fin de production des particules par l'ADP et le début du régime de soutirage pur. L'origine des temps est celle du déclenchement.

La figure 3.32 présente le signal donné par le capteur optique pour une dose (une réalisation), émise avec chacun des dispositifs. Les courbes rouges représentent le signal obtenu à 30 L/min et les courbes bleues, le signal à 15 L/min . Cette figure présente également le suivi temporel du scénario de production et de transport de l'aérosol jusqu'au capteur, l'instant EBA est l'instant d'apparition des particules dans l'embout buccal de l'ADP. L'instant V représente quant à lui la sortie des particules médicamenteuses de la valve inspiratoire. L'instant EBA est différent pour les deux dispositifs. Pour FP l'apparition des particules

médicamenteuses en sortie d'EBA est retrouvée à $54,8 \text{ ms}$ tandis que pour BDP ce temps est légèrement plus long avec un temps d'apparition de $63,3 \text{ ms}$ après le déclenchement du vérin pneumatique. Ce temps comprend la course du vérin (différentes en fonction du dispositif étudié), le temps de production de l'aérosol dans la chambre d'expansion mais aussi le temps de transit des particules, de la buse d'émission à la sortie de l'embout buccal de l'ADP (EBA). La différence de temps retrouvée entre les deux dispositifs peut également être due à longueur de l'embout buccal qui est plus long de $10,3 \text{ mm}$ (données présentées dans le tableau 1.8 page 39). Les temps retrouvés après le passage de la valve inspiratoire, V, sont également différents pour les deux dispositifs avec pour FP un temps de $64,1 \text{ ms}$ et pour BDP de $73,2 \text{ ms}$. Néanmoins, bien que le passage des particules médicamenteuses au travers de cette valve soit induit par l'effet de soutirage, aucune différence n'est observée en fonction des débits étudiés. En outre, le temps de transit des particules, entre leurs sortie de l'embout buccal et leurs sortie de la valve inspiratoire, est plus long pour BDP ($9,9 \text{ ms}$) que pour FP ($9,3 \text{ ms}$). Cette différence est attribuable aux plus faibles vitesses d'émission retrouvées avec le dispositif de BDP.

Le pic d'intensité du capteur optique débute, indépendamment du débit, à 104 ms pour FP et à 126 ms pour BDP. Ce temps, différent de celui retrouvé en sortie de valve inspiratoire V, représente le temps nécessaire aux particules médicamenteuses pour être véhiculées au travers du module PIVHaler jusqu'au capteur optique présent sur le module Optiscope, situé à $35,9 \text{ mm}$ en aval.

Grâce à ces données, il est facile d'évaluer la vitesse moyenne des particules lors du parcours depuis la sortie de l'embout buccal de l'ADP jusqu'à la sortie de valve inspiratoire, mais aussi lors du parcours entre la sortie de cette valve et le capteur optique. Les vitesses (présentées en tableau 3.7) sont ainsi obtenues en divisant la distance parcourue par le temps séparant l'apparition de la première particule au point EBA et l'apparition de la première particule au point V (extrémité de la valve inspiratoire). Ce temps est appelé temps de transit. Ainsi les valeurs de vitesse moyenne, lors du transit dans la chambre d'inhalation, sont de l'ordre de 10 m/s ce qui est très supérieur à la valeur de vitesse débitante en sortie d'embout buccal ou en entrée de valve inspiratoire (diamètre 19 mm) qui est au plus de $1,76 \text{ m/s}$ dans le cas du débit de 30 L/min . Ces instants d'identification d'apparition de l'aérosol semblent donc associés au transport des particules par le flux de HFA 134a qui possède une forte dynamique initiale. Durant le parcours valve - capteur, les vitesses moyennes (calculées de la même manière) retrouvées pour BDP sont plus lentes que pour FP et sont, pour les deux dispositifs, inférieures à 1 m/s .

L'aspect général de ces courbes est similaire à la description faite précédemment dans la section 2.4.3 page 79, dont l'allure temporelle semble propre à chaque formulation. Néanmoins, le débit de soutirage a une influence sur la réponse du capteur optique à la fois en terme de durée qu'en terme d'intensité. En effet, l'intensité du signal augmente avec le débit pour les deux dispositifs et la durée totale du signal de BDP augmente avec la diminution du débit. En outre, l'instant d'apparition des pics entre les deux débits présente une différence de 9 ms pour le FP et de 8 ms pour le BDP.

	Grandeurs	FP	BDP
Parcours EBA - V	Distance (<i>mm</i>)	94,1	
	Temps de transit (<i>ms</i>)	9,3	9,9
	Vitesse moyenne (<i>m/s</i>)	10,1	9,5
Parcours V - Capteur	Distance (<i>mm</i>)	35,9	
	Temps de transit (<i>ms</i>)	42,9	52,8
	Vitesse moyenne (<i>m/s</i>)	0,8	0,7

TABLE 3.7 – Présentation des temps de transit (*ms*) et des vitesses moyennes (*m/s*) pour FP et BDP dans les différents compartiments : parcours de l'embout buccal de l'ADP jusqu'à la valve inspiratoire et de la valve inspiratoire au capteur optique.

3.3.3 Comparaison des signaux obtenus avec les modules PIVHaler et Optiscope

La figure 3.33 confronte l'intensité du capteur optique à celle obtenue par l'imagerie à grande vitesse pour FP (a) et BDP (b), et pour les deux débits étudiés : 15 *L/min* en bleu et 30 *L/min* en rouge. Les signaux comparés dans cette figure ne sont pas enregistrés à la même distance, dans notre étude le capteur optique est déporté à 39,5 *mm* de la valve inspiratoire alors que dans sa version commercialisable son emplacement devrait être proche de la zone distale. De plus, une seule dose est présentée pour les données obtenues avec le capteur optique (courbes lisses) alors que pour l'intensité lumineuse les données représentent une moyenne d'ensemble de trois doses. Rappelons enfin que le capteur optique donne une information de type volumique alors que l'intensité lumineuse, issue de l'imagerie avec la caméra, donne une information de type surfacique. Les signaux sont présentés pour les deux débits étudiés et en présence du GI. Les phases 1 à 5, identifiées sur ces suivis sont issues de l'étude des vitesses maximales dans la chambre et sont à nouveau reportées sur les graphiques en partie basse.

Pour FP, le signal obtenu dans le module PIVHaler, en zone distale, présente la même tendance durant les étapes 1 et 2 avec une augmentation de l'intensité lumineuse plus prononcée que dans la zone proximale (figure 3.29). Ce niveau d'intensité plus élevé semble cohérent avec une redistribution des particules ayant passé la valve inspiratoire. L'influence du débit est également visible, tout comme dans la zone proximale, avec une intensité plus élevée lorsque le débit de 30 *L/min* est appliqué. De manière similaire à la zone proximale, l'étape 3 dans la zone distale présente un palier suivi d'une décroissance de l'intensité lumineuse jusqu'à environ 100 millisecondes. Cette décroissance est ensuite plus lente et permet de mettre en évidence une distinction du signal en fonction des débits. L'intensité lumineuse retrouvée à 30 *L/min* devient ainsi inférieure à celle enregistrée à 15 *L/min*.

Dans le cas de BDP, les étapes 1 et 2 sont toujours similaires indépendamment du débit. Néanmoins, le palier retrouvé en zone proximale n'est plus présent et est remplacé par une légère croissance du signal. Par la suite, une croissance rapide du signal est observée, avec un taux de croissance dépendant du débit. Ainsi le maximum atteint pour un débit de 15 *L/min* est plus faible que le maximum retrouvé à 30 *L/min*. De plus, le maximum retrouvé dans la zone distale est supérieur de 3 à 5 *u.a* à celui retrouvé dans la zone

proximale bien que leurs temps d'apparition soit le même à 100 *ms*. Le signal décroît ensuite, de façon moins régulière que dans la zone proximale, avec une décroissance rapide jusqu'à 190 *ms*. Tout comme pour FP, l'intensité lumineuse retrouvée ensuite pour un débit de soutirage de 30 *L/min* est inférieure à celle retrouvée avec un débit de 15 *L/min*.

Les signaux du capteur présentent un écart temporel de 8 et 9 *ms* entre les maximums obtenus à 15 et 30 *L/min* (figure 3.32). Ces différences sont également visibles dans l'intensité lumineuse en zone distale. En effet, le maximum est facilement identifiable pour BDP avec un écart temporel d'environ 10 *ms* (obtenu à partir d'un fitting de l'intensité lumineuse par une courbe de Gauss). Pour FP, aucun écart sur les intensités lumineuse n'est identifiable, ni même l'existence d'un maximum prononcé. En utilisant le début de la décroissance de l'intensité lumineuse (à 30 *L/min* sur la figure 3.32) pour reporter un intervalle de 9 *ms*, on constate qu'il n'y a pas de décalage entre les courbes relatives aux deux débits.

Le capteur optique quant à lui, pour tous les cas présentés, montre un signal en forme de cloche. Après que le maximum du signal soit atteint, la symétrie du pic n'est plus conservée avec une apodisation retrouvée à la base du pic pour FP et présentant un léger regain d'intensité dans le cas de BDP. Ces observations sont en accord avec l'évolution retrouvée lors de l'étude de l'intensité lumineuse, après le maximum, dans la zone distale. Toutefois, l'influence du débit ne semble pas aussi marquée avec le capteur optique dans le cas du jet émis avec le dispositif de FP qui sont très proches. Pour FP, le signal du capteur optique revient à sa ligne de base en fin de mesure alors que pour le BDP une intensité lumineuse plus faible que celle initialement émise est retrouvée. Pour ce dernier cas, cela signifie que la diode réceptrice collecte plus de lumière. Cela suggère qu'il y a une diffusion de Rayleigh, de la lumière émise, par une faible quantité de particules médicamenteuses qui ont un *dae* proche de la longueur d'onde du capteur optique soit 935 *nm*. Dans le cas de FP, les particules médicamenteuses sont en moyenne plus grosses, ce phénomène de diffusion est donc négligeable.

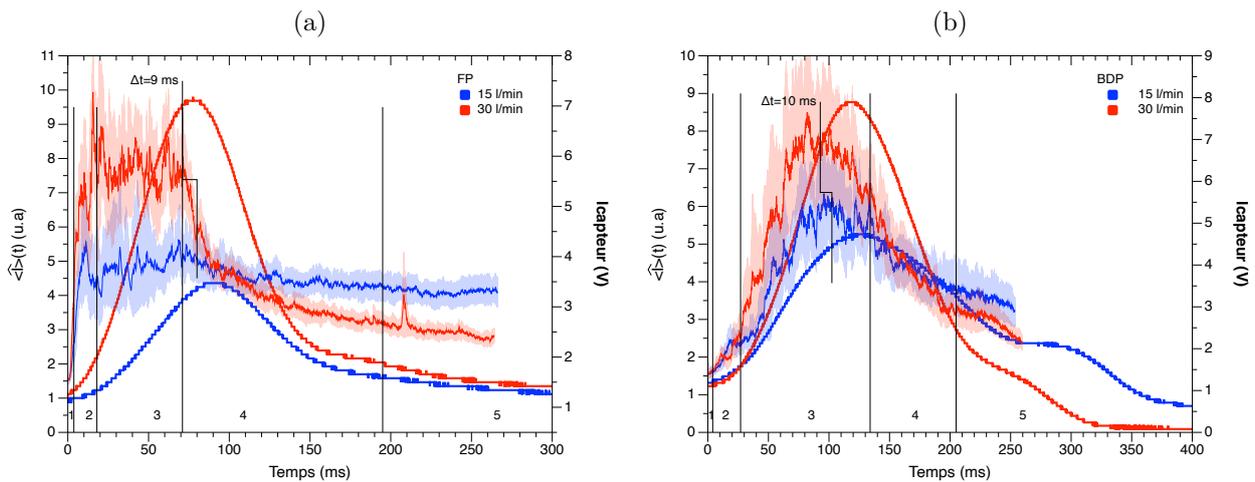


FIGURE 3.33 – **Intensité lumineuse dans l'embout buccal de la chambre.** Comparaison de l'intensité lumineuse retrouvée dans la zone distale de l'embout buccal (courbes fines) et de l'intensité du signal retrouvé par le capteur optique (courbe épaisse) pour FP graphique (a) et BDP graphique (b) à 15 *L/min* courbes bleues (—) et 30 *L/min* courbes rouges (—).

3.3.4 Discussion - PIVHaler et Optiscope

La zone proximale. Nous avons vu dans cette zone des liens entre les phases identifiées lors de l'étude de l'intensité lumineuse et des vitesses maximales dans la chambre et entre le suivi de l'intensité lumineuse moyennée spatialement dans la zone proximale et ce pour les deux dispositifs. Dans le but d'expliquer les résultats obtenus dans la zone proximale, il semble intéressant d'estimer le lieu d'intersection du jet provenant de l'ADP, sur la valve inspiratoire. Ces estimations sont présentés en figure 3.34, en prenant comme point de départ la position du maximum de vitesse en sortie d'embout buccal dans la chambre et en considérant un angle de direction principal moyen (tableaux 3.5 et 3.6). La zone d'intersection, estimée, semble favorable à la génération d'un écoulement retour plus important dans le cas du BDP. Le scénario proposé repose sur l'idée que la dynamique du gaz HFA134a porte le flux d'alimentation de la valve inspiratoire et que le flux de soutirage des particules est imposé par le débit appliqué en aval du montage. Pour conforter cette idée deux méthodes simples permettraient d'affirmer (ou d'infirmer) cette vision. En effet, il est possible de modifier l'angle d'orientation de l'ADP ou d'allonger la longueur de la chambre et induire ainsi des changements dans le flux situé en amont de la valve inspiratoire. Il faut avoir également conscience que cette interprétation phénoménologique de l'évolution temporelle de l'intensité lumineuse reste incomplète car nous ne disposons pas d'information sur la nature des éléments véhiculés à travers la valve et ceux piégés dans la chambre (granulométrie, proportion de principe actif...). Effectivement, les données présentées dans la figure 3.19, montrent la granulométrie en sortie de trachée dans un impacteur en cascade. Nous n'avons donc pas d'information sur la distribution de l'aérosol à différent instant de l'émission du jet. Néanmoins, ces données indiquent une plus grande rétention des particules médicamenteuses dans la chambre d'inhalation lorsque le dispositif de FP est utilisé. Par ailleurs, il est important d'indiquer que la zone circulaire de sortie de la chambre, juste avant la valve inspiratoire, présente un croisillon qui est un obstacle au parcours du jet et dont l'influence n'a pas été évaluée. En outre, nous avons également une vision très partielle de l'écoulement en sortie de valve. En effet, le plan de visualisation est vertical alors que l'extension principale de la valve est dans la direction orthogonal au plan de visualisation. Nous n'avons donc pas d'information sur le flux de particules dans le plan d'ouverture de la valve inspiratoire. Ces deux contributions sont pourtant essentielles pour comprendre le phénomène de transport. A défaut, ces résultats nous donnent tout de même une idée des redistributions du jet en examinant de nouveau l'intensité lumineuse dans une même section éloignée de la valve, la zone distale. De plus, les images prise dans l'embout buccal suggèrent, de nouveau, une zone centrale d'émission du jet au travers de la valve inspiratoire. Une recirculation des particules médicamenteuses est également observable avec une quantité de particules médicamenteuse plus diffuse aux extrémités supérieure et inférieure du jet principal. Cette recirculation est due à la présence du raccord, entre le module Optiscope et la pompe d'aspiration, qui présente un rétrécissement de diamètre équivalent à celle d'une trachée.

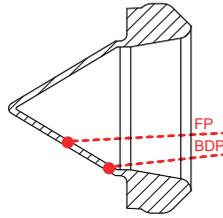


FIGURE 3.34 – Estimation des zones d'intersection du jet dans la valve inspiratoire présente à l'extrémité de la chambre d'inhalation, pour un jet de FP et de BDP, en considérant comme point de départ la position du maximum de vitesse en sortie d'embout buccal dans la chambre et en considérant un angle de direction principal moyen.

La zone distale et le module Optiscope.

Les résultats obtenus lors de l'étude du signal retrouvé avec le module Optiscope indiquent que la réponse délivrée par le capteur optique représente bien la conception de ce dernier notamment lors du filtrage et de l'amplification de l'information. La réponse est en effet, sous forme impulsionnelle lorsque le flux de particules passe au travers du faisceau lumineux. Indépendamment de la quantité passant au travers de ce faisceau, le signal émis est en forme de cloche. Le signal maximum est donc lié à la quantité de particules passant devant lui. Ainsi, il serait possible d'évaluer la vitesse moyenne des particules, en utilisant deux capteurs espacés d'une distance connue. Néanmoins, la réponse sous forme impulsionnelle ne permet pas d'apprécier les variations d'intensité lumineuse observable dans le module PIVHaler. Ainsi, pour BDP, les 100 premières millisecondes induisent une réponse croissante en forme de cloche, les 100 *ms* suivantes donnent lieu à la fin d'un signal en cloche présentant un palier et les 100 *ms* finales se traduisent par une décroissance continue du signal. De plus, l'intensité lumineuse retrouvée dans la zone distale est plus grande lorsqu'un plus grand débit est appliqué et ce pour les deux dispositifs. Ce résultat est cohérent avec un flux de particules soutiré plus important. Cela renforce la nécessité, pour le futur, de compléter les observations dans la zone proximale avec celles dans un plan de visualisation selon la direction principale de l'ouverture de la valve inspiratoire.

Conclusion générale et perspectives

L'objectif de ces études était d'examiner la dynamique des aérosols médicamenteux dans les chambres d'inhalation par deux techniques optiques, la vélocimétrie par image de particules et un capteur optique. Pour ce faire, le dispositif modulaire pour l'étude d'inhalateurs a été développé. Ce banc de mesure expérimental a permis de caractériser les écoulements des flux à différents endroits des dispositifs d'inhalation. Ce banc a également été conçu afin de pouvoir coupler les données obtenues par les deux techniques optiques à la caractérisation granulométrique des aérosols. Plusieurs études ont ainsi été mises en place.

Utilisation générale de l'ADP. L'utilisation du banc de mesure mis en place a nécessité dans un premier temps d'étudier son influence sur la quantité de particules médicamenteuses émises par les deux ADP étudiés. En effet, les ADP sont généralement utilisés, en laboratoire, de façon à avoir un délai maximum de 5 secondes entre l'agitation et l'émission de la dose. Néanmoins, le banc de mesure développé ne permettait une telle rapidité. Ainsi, une première étude a été menée dans le but d'évaluer l'influence des 20 secondes d'attente entre l'agitation et l'émission de la dose. Cette étude a mis en avant une forte variation de la masse émise par l'ADP au fur et à mesure de son utilisation. Cette variation influence les quantités retrouvées dans l'actuateur, la trachée et les différents étages de l'impacteur en cascade. Le diamètre aérodynamique massique médian est donc influencé par ce temps d'attente notamment pour l'ADP de FP qui présente une formulation en suspension. Nous avons ainsi identifié une période utile pour la réalisation de nos manipulations. Néanmoins, cette variation de masse émise pourrait impacter l'efficacité du traitement chez le patient. En effet, si l'ADP est utilisé dans ces conditions (c'est-à-dire une délivrance de la dose 20 secondes après son agitation), le patient inhalera une plus grande quantité de médicament que la dose théoriquement émise par le dispositif pour le premier quart des doses. L'ADP émettra ensuite des quantités proches de la dose devant être théoriquement émise jusqu'à délivrer des doses de plus en plus faibles au fur et à mesure de son utilisation. De plus, les particules émises seraient de plus grande taille en début d'utilisation de l'ADP et plus fines sur la fin de son utilisation et pourraient éventuellement ne pas cibler la bonne zone à traiter. Des études complémentaires pourraient être mises en place en considérant un temps d'attente, entre l'agitation et la délivrance de la dose, plus proche des conditions d'utilisation. En effet, selon l'étude de Berlinski *et al.* 2018 [4], le délai moyen entre l'agitation et l'actuation, pour un patient, est de 12,9 secondes. Il serait donc cohérent de recommencer cette étude

avec ce délai couplé à une chambre d'inhalation, afin d'évaluer son effet. L'impact de ce délai avec le dispositif de BDP ne semble pas être aussi prononcé de par le fait que la formulation est en solution dans le réservoir. Néanmoins, quelques variations ont été observées dans les quantités retrouvées dans chaque étage de l'impacteur en cascade avec une quantité de particules fines (inférieure à $5 \mu m$) plus élevée en début d'utilisation de l'ADP. De plus, nos mesures, aussi bien granulométrique que vélocimétrique, ont été réalisées avec un flux continu d'aspiration. Il serait intéressant d'évaluer l'influence d'un délai entre l'émission de la dose et le début du soutirage sur les différents aspect étudiés durant ce travail de doctorat. En effet, le patient, lorsqu'il utilise une chambre d'inhalation, ne délivre pas systématiquement la dose lors d'une profonde inspiration puisque la chambre d'inhalation doit permettre de s'affranchir de cette technique d'inhalation.

Caractérisation du jet libre. Les visualisations obtenues grâce à l'utilisation du banc expérimental développé au cours de ce projet ont permis de mettre en avant plusieurs phénomènes. L'étude de l'intensité lumineuse du jet libre a permis d'identifier une différence significative en terme d'évolution temporelle de production de jet par les deux dispositifs étudiés. En effet, le dispositif de FP émet un jet dense plus rapidement que le dispositif de BDP. Le jet émis avec le dispositif de FP est délivré en $130 ms$ alors qu'avec le dispositif de BDP, le jet est délivré en $170 ms$. De plus, pour les deux profils d'intensité lumineuse, l'influence des charges électrostatiques a pu être observée. Bien que cette influence n'ait pas eu d'effet sur l'évolution temporelle, elle a néanmoins eu un effet sur l'intensité lumineuse réémise par les particules médicamenteuses et ce de manière inversée pour les deux dispositifs étudiés. Nous avons également montré que les forces électrostatiques influençaient la déviation du panache de BDP lorsque ce dernier était émis à l'air libre, et que l'ajout d'une chambre d'inhalation associée à un flux de soutirage permettait d'inhiber en partie ce phénomène.

Les vitesses retrouvées dans ce manuscrit, en accord avec la littérature, mettent en avant une différence de vitesse d'émission entre les deux dispositifs, avec une vitesse moyenne de $38 m/s$ pour FP et de $14 m/s$ pour BDP. Les vitesses maximales admettent également des différences avec pour FP, un maximum de $78 m/s$ et pour BDP de $34 m/s$. De plus, les vitesses d'émission (moyennes et maximales) ont toutes montré un aspect bimodal avec deux pics de vitesse au cours du temps.

Nous avons montré que les profils de vitesse du jet libre émis avec le dispositif de FP présentaient une assez bonne autosimilarité. Ainsi, bien qu'il y ait des fluctuations dans les vitesses d'émission (jet instationnaire), le modèle de jet libre quasi stationnaire permet de prédire la décroissance spatiale de la vitesse centrale du jet libre de FP avec une assez bonne précision. En perspective, nous envisageons de généraliser ce modèle au cas où une chambre est présente.

Caractérisation du jet dans la chambre et dans son embout buccal. L'étude de la dynamique du jet en présence d'une chambre d'inhalation a permis de mettre en avant la rétention des particules médicamenteuses par cette dernière. Nous avons en effet observé qu'un grand nombre de particules séjournaient dans des cellules de recirculation présentant une assez bonne stabilité. Ces cellules existent lorsque l'ADP est actif mais aussi lorsqu'il a cessé de fonctionner. Le régime de soutirage pur ne semble pas extraire efficacement les particules présentes dans ces cellules et une stratification significative semble persister aux temps longs. La vitesse de sédimentation des particules n'est pas suffisante pour les extraire notablement des cellules de recirculation. Le soutirage aspire de l'air frais par l'ADP, et cet air frais ne

semble pas se mélanger avec les particules retenues dans les cellules de recirculation. Cette stratification induit une rétention des aérosols et une perte de médicament dans la chambre d'inhalation. Effectivement, nos mesures granulométriques ont permis de montrer que cette perte était de 40 % dans le cas du dispositif de BDP et de 65 % dans le cas de l'ADP de FP.

Ainsi, il serait intéressant de développer un prototype de chambre d'inhalation où les cellules de recirculation seraient de moindre importance. En effet, si il est possible de briser ces cellules de recirculation et de créer du mélange, on pourrait augmenter de façon significative la quantité de particules médicamenteuses délivrée au patient.

Il serait également intéressant d'étudier la dynamique du jet dans une chambre d'inhalation avec un dispositif d'émission différent de l'actuateur de l'ADP actuel. Un dispositif est en cours d'étude au laboratoire pour modifier l'arrivée du co-écoulement d'air frais dans l'ADP. Cette étude, confidentielle, sera menée à terme dans les prochaines années.

De plus, l'étude granulométrique effectuée à l'aide de l'impacteur en cascade, a permis de mettre en avant une influence des charges électrostatiques sur la rétention des particules médicamenteuses dans la chambre. En effet, l'absence de charges électrostatiques permet d'augmenter la quantité de fines particules contribuant à la masse entrant dans l'impacteur en cascade.

Nos résultats ont montré un lien entre la dynamique du jet émis dans la chambre d'inhalation et l'intensité lumineuse retrouvée dans le module PIVHaler (embout buccal de la chambre). Les signaux délivrés par le capteur, comme les intensités lumineuses, sont largement étalés dans le temps, conséquence de la rétention des particules dans la chambre qui augmente significativement les temps de séjour.

Table des figures

1.1	Schéma de la partie supérieure des voies respiratoires (figure dessinée à l'aide d'images provenant de Servier Medical Art [73]).	16
1.2	Schéma de la partie inférieure des voies respiratoires [80] (figure dessinée à l'aide d'images provenant de Servier Medical Art [73]).	16
1.3	Schéma de la mécanique ventilatoire (figure dessinée à l'aide d'images provenant de Servier Medical Art [73]).	17
1.4	Schéma de l'escalator muco-ciliaire (figure dessinée à l'aide d'images provenant de Servier Medical Art [73]).	18
1.5	Comparaison d'une bronche saine (gauche) avec une bronche sujette à une inflammation (droite) (figure dessinée à l'aide d'images provenant de Servier Medical Art [73]).	22
1.6	Présentation des différents volumes pulmonaires et capacités respiratoires pouvant être obtenus suite au tracé spirométrique.	25
1.7	Mise en relation de la zone de dépôt des particules médicamenteuses dans le système respiratoire selon leur diamètre aérodynamique (d_{ae}) [20, 85] (figure dessinée à l'aide d'images provenant de Servier Medical Art [73]).	33
1.8	Schéma d'un aérosol doseur pressurisé adapté de [54]. La première partie est constituée du réservoir (1) contenant la phase gazeuse (2), la phase liquide (3) et la valve doseuse (4). La deuxième partie est constituée de l'actuateur (5) pourvu d'une chambre d'expansion (6) où se produit l'atomisation et d'une buse d'émission (7) avec en sortie le nuage de particules émis où se produira la maturation de l'aérosol (8).	35
1.9	Représentation de l'atomisation des formulations contenues dans les ADP, extraite et adaptée de la publication de Sheth <i>et al.</i> [75]. Les gouttelettes initiales représentent la formulation atomisée. Ces gouttelettes sont ensuite soumises à l'évaporation du gaz propulseur (gouttelettes intermédiaires) et par la suite à l'évaporation des co-solvants volatiles jusqu'à l'obtention des particules résiduelles.	37

1.10	Schéma des caractéristiques géométriques d'un aérosol doseur pressurisé dont les valeurs pour les deux dispositifs étudiés sont présentées en tableau 1.8. α : l'angle entre l'actuateur et le support de la chambre d'expansion contenant la buse d'émission, Le : la longueur équivalente entre la buse d'émission et la sortie de l'embout buccal, de : le diamètre d'émission de la buse, db : le diamètre du bol de la buse, Sa : la surface de l'embout buccal, Ha et la : respectivement la hauteur et la longueur de l'embout buccal pour le FP et Da : le diamètre de l'embout buccal pour BDP.	39
1.11	Schéma d'une chambre d'inhalation à retenue valvée avec un ADP (1 et 8) et un masque (4). La chambre d'inhalation est constituée d'une corps de chambre (2), d'une valve expiratoire (3), d'un embout buccal (5), d'une valve inspiratoire (6) et d'un connecteur (7).	41
2.1	Schéma du banc de mesure DipMET'Hal avec les trois modules : le module SynchroPuff composé du support à actuateur de couleur verte et du système de vérin pneumatique de couleur bleue (vérin non présenté sur la figure), le module PIVHaler composé de la canule PIV et le module Optiscope composé du capteur optique et de son support. Les modules sont reliés entre eux par l'actuateur, le corps de la chambre d'inhalation et le système de trachée. Les grandeurs approximatives du banc de mesure sont présentées en haut et à gauche du schéma.	44
2.2	Représentation schématique du système de commande, d'acquisition et de synchronisation de l'instrumentation.	45
2.3	Photographie de gauche : représentation du vérin pneumatique (f) positionné sur l'ADP, de couleur rouge (g) et son support (h) avec les deux électrovannes (b) et (c), le bouton de déclenchement (e) et le module d'alimentation et de commande du vérin (d). Représentation schématique de droite : extrait de la partie permettant l'actionnement de l'ADP (g) du schéma présenté en figure 2.2 avec la commande du vérin pneumatique (f) et le bouton de déclenchement (e), le séquenceur, le module d'alimentation et de commande du vérin (d) et les deux électrovannes (b) et (c) alimentées par air comprimé (a). La partie haute de cet extrait rappelle le positionnement sur le banc expérimental.	46
2.4	Photographie d'une chambre commerciale et localisation de sa valve expiratoire (partie haute) en comparaison à la chambre d'inhalation avec le module PIVHaler (partie basse).	48
2.5	Représentation du modèle corps de la chambre avec l'embout hémisphérique qui est opaque.	49
2.6	Représentation du support de bague optique (le module Optiscope) pouvant accueillir un capteur. Il est montré avec le module PIVHaler. Présentation des deux orientations possibles du capteur optique vis à vis du plan de valve inspiratoire "plan valve bec" (verticale ou horizontale).	49
2.7	Photographies du capteur ouvert (a), du module Optiscope (b) avec une DEL d'émission à une longueur d'onde bleu $\lambda = 400$ nm et en (c) le module Optiscope connecté au module PIVHaler lui-même fixé sur le corps de chambre d'inhalation.	50

2.8	Schéma du principe de fonctionnement et de la zone de recouvrement induite par le générateur d'ions. Ce schéma provient de la notice d'utilisation du modèle 1683 de chez A & D Instruments.	51
2.9	Schéma représentant la génération de l'écoulement continu à travers l'ADP et la chambre d'inhalation induit par le soutirage réalisé par la pompe.	52
2.10	Représentation schématique des zones d'études PIV positionnées sur le banc expérimental. La première zone est le jet libre située directement à la sortie de l'embout buccal de l'ADP. La deuxième zone est la chambre d'inhalation. La troisième zone est le module PIVHaler à la sortie de la valve inspiratoire de la chambre d'inhalation.	53
2.11	Représentation d'une mesure PIV avec un laser double pulses éclairant un écoulement contenant des traceurs particulaires et présentation d'un exemple de fenêtre d'interrogation (carré gris sur le plan d'image (x,y)) ainsi que la visualisation d'un déplacement de particules entre l'instant t (premier pulse) et t' (deuxième pulse). Cette figure est adaptée de l'ouvrage [64].	54
2.12	Illustration des deux techniques de calibration. À droite la calibration par réglet lors de l'étude du jet libre et à gauche la calibration avec une mire lors de l'étude de la chambre d'inhalation. La cible rouge représente l'origine de la position (x,y) et les trois cercles rouges sont des points de référence pour la calibration.	55
2.13	Illustration des zones A et B sur un champ de vitesses dans lesquelles sont mesurées les vitesses moyennées $\langle V \rangle(t)$ et les vitesses maximales $\hat{V}_{max}(t)$ respectivement.	61
2.14	Schéma représentant les deux zones d'étude de l'intensité lumineuse dans le module PIVHaler. En zone 1, la zone d'étude proximale et en zone 2, la zone d'étude distale.	61
2.15	Comparaison d'un champ d'intensité lumineuse instantané (figure du haut) avec le champ de vitesse correspondant (figure du bas) après application des traitements statistiques de corrélation. Les champs sont constitués de fausses couleurs selon l'intensité lumineuse ou l'intensité de la norme du vecteur vitesse.	63
2.16	Présentation des marques automatiques appliqués dans la chambre d'inhalation (a) et dans le module PIVHaler (b) avec le logiciel de traitement.	64
2.17	Intensités lumineuse enregistrées dans la chambre d'inhalation en l'absence de particules médicamenteuse. Résultats présentés pour FP à gauche et BDP à droite pour deux débit (15 et 30 L/min) avec ou sans générateur d'ions.	64
2.18	Représentation schématique de l'impacteur en cascade NGI. En A : une vue extérieure du montage avec l'ADP, la trachée, le NGI, le débitmètre et la pompe. En B : une vue intérieure des 8 étages de l'impacteur.	67
2.19	Représentation schématique des différentes extractions lors de l'utilisation du NGI avec une chambre d'inhalation (figure dessinée à l'aide d'images provenant de Servier Medical Art [73] et de la documentation commerciale de Copley).	70

2.20	Présentation des spectres d'absorption des solutions mère de BDP et FP et identification du λ_{max} en point (c) et (d) respectivement. Droites d'étalonnage des deux molécules (a) et (b) présentant la concentration en $\mu g/ml$ en fonction de l'absorbance en unité arbitraire. Chaque point est une moyenne de cinq dosages avec son écart type (non visible car très petit) pour 7 points de gamme.	71
2.21	Schéma représentant le nombre de dose nécessaire à une manipulation avec l'impacteur en cascade ainsi que la répartition des zones d'études pour les deux ADP.	74
2.22	Histogrammes représentant la moyenne des masses totales (MT) émises en (a) et la moyenne du pourcentage de la masse totale récupérée dans chacun des compartiments du banc de mesure en (b) pour l'ADP de FP en fonction des zones d'étude à un débit de 30 L/min . Les barres représentent l'écart-type de la moyenne. Les tests statistiques sont présentés en partie 2.3.2 avec : "ns" : différence non significative, "*" $\alpha = 5 \%$, "***" $\alpha = 1 \%$ et "****" $\alpha = 0,1 \%$	75
2.23	Histogrammes représentant le diamètre aérodynamique massique médian (DAMM) et l'écart-type géométrique (a) et la proportion de fine particules inférieure à 5 μm et à 3 μm en (b) pour l'ADP de FP en fonction des zones d'étude à un débit de 30 L/min . Les barres représentent l'écart-type de la moyenne. Les tests statistiques sont présentés en partie 2.3.2 avec : "ns" : différence non significative, "*" $\alpha = 5 \%$, "***" $\alpha = 1 \%$ et "****" $\alpha = 0,1 \%$	75
2.24	Histogrammes représentant la moyenne des masses totales (MT) émises en (a) et la moyenne du pourcentage de la masse totale récupérée dans chacun des compartiments du banc de mesure en (b) pour l'ADP de BDP en fonction des zones d'étude à un débit de 30 L/min . Les barres représentent l'écart-type de la moyenne. Les tests statistiques sont présentés en partie 2.3.2 avec : "ns" : différence non significative, "*" $\alpha = 5 \%$, "***" $\alpha = 1 \%$ et "****" $\alpha = 0,1 \%$	77
2.25	Histogrammes représentant le diamètre aérodynamique massique médian (DAMM) et l'écart-type géométrique (a) et la proportion de fine particules inférieure à 5 μm et à 3 μm en (b) pour l'ADP de BDP en fonction des zones d'étude à un débit de 30 L/min . Les barres représentent l'écart-type de la moyenne. Les tests statistiques sont présentés en partie 2.3.2 avec : "ns" : différence non significative, "*" $\alpha = 5 \%$, "***" $\alpha = 1 \%$ et "****" $\alpha = 0,1 \%$	78
2.26	(a) : Schéma du processus de lavage et d'extraction (schéma en partie dessiné à l'aide d'images provenant de Servier Medical Art [73]). (b) : Graphique représentant la moyenne des absorbances des extractions "blancs chambre" en fonction du nombre d'utilisation des chambres d'inhalation. Les flèches représentent les étapes de dépôt avec l'impacteur en cascade (non présenté dans ce manuscrit). Les barres représentent l'écart type de la moyenne.	79
2.27	Graphiques du signal obtenu avec le capteur optique IR en fonction du temps pour des particules médicamenteuses émises avec le dispositif de FP à 15 L/min (à gauche) et avec le dispositif de BDP à 15 L/min (à droite) en position horizontale en haut et verticale en bas. Le signal est présenté pour 4 doses différentes.	80

2.28	Suivi de l'intensité du capteur optique IR, placé en position horizontale, en fonction du temps pour des particules médicamenteuses émises avec le dispositif de FP (haut) et avec le dispositif de BDP (bas) à un débit de soutirage de 15 L/min pour les graphiques de gauche et à un débit de 30 L/min pour les graphiques de droite. Le signal est présenté pour 4 doses différentes.	81
3.1	Zones A et B dans lesquelles sont mesurées : le profil de vitesse dans la "tranche de sortie" (zone A), et la vitesse maximale (zone B).	84
3.2	Intensité lumineuse du jet libre. Évolution temporelle de l'intensité lumineuse moyennée sur la zone A, pour FP (a) et BDP (b) avec GI (courbe bleue (—)) et sans GI (courbe rouge (—)). Les traits pleins représentent la moyenne d'ensemble de l'intensité lumineuse pour trois doses et leurs enveloppes correspondent aux minimums et maximums retrouvés pour l'ensemble des répétitions. Les lignes verticales noires (—) sont des zones de délimitation des phases identifiées.	85
3.3	Visualisations de l'écoulement du jet libre. Images de visualisation du jet à différents instants pour le FP (gauche) et BDP (droite) lorsqu'il est non soumis à un GI. La couleur rouge représente les fortes valeurs d'intensité lumineuse et la couleur bleue les faibles valeurs.	87
3.4	Visualisations de l'écoulement du jet libre. Images de visualisation du jet à différents instants pour le FP (gauche) et BDP (droite) lorsqu'il est soumis à un GI. La couleur rouge représente les fortes valeurs d'intensité lumineuse et la couleur bleue les faibles valeurs.	88
3.5	Intensité lumineuse du jet libre. Évolution temporelle de l'intensité lumineuse moyennée sur la zone A, pour FP (a) et BDP (b) sur l'ensemble du cycle de vie de l'ADP. La courbe verte (—) représente la dose 0 (la première dose), la courbe bleue (—) représente les 10 premières doses de l'ADP en lien avec le début de vie, la courbe rouge (—) présente les valeurs pour les 10 dernières doses en lien avec la fin de vie et la courbe noire (—) représente les valeurs pour la zone établie. Les traits pleins représentent la moyenne d'ensemble de l'intensité lumineuse retrouvée pour chaque condition et leurs enveloppes correspondent aux minimums et maximums retrouvés pour l'ensemble des répétitions. Les lignes verticales grises (---) sont des zones de délimitation des phases identifiées.	89
3.6	Vitesse moyenne et maximale du jet libre. Vitesse moyenne sur la zone A ($\langle \hat{V} \rangle(t)$) et vitesse maximale sur la zone B ($\hat{V}_{max}(t)$) en fonction du temps, pour FP (graphique (a)) et BDP (graphique (b)) avec GI (courbe bleue —) et sans GI (courbe rouge —). Les traits pleins représentent la moyenne d'ensemble sur trois doses, les enveloppes correspondent aux minimums et maximums retrouvés pour l'ensemble des répétitions. Les lignes verticales noires (—) sont des zones de délimitation de phases.	91
3.7	Champ de vitesses du jet libre. Représentation spatiale des champs de vitesses moyennées pour FP (colonne de gauche) et BDP (colonne de droite) en l'absence du générateur d'ions (ligne du haut) et la représentation des écarts types à la moyenne associée (ligne du bas). La ligne violette sur les moyennes représente les zones d'extraction des profils de vitesse présentés en figure 3.9.	92

3.8	Champ de vitesses du jet libre. Représentation spatiale des champs de vitesses moyennées pour FP (colonne de gauche) et BDP (colonne de droite) en présence du générateur d'ions (ligne du haut) et la représentation des écarts types à la moyenne associée (ligne du bas). La ligne violette sur les moyennes représente les zones d'extraction des profils de vitesse présentés en figure 3.9.	93
3.9	Profil de norme de vitesse du jet libre. Profils de norme de vitesse à $x = -2,2 \text{ mm}$ et $-2,16 \text{ mm}$ extraits des champs de vitesse moyen de FP (a) et de BDP (b) en présence du générateur d'ions (courbes bleue (—)) et en l'absence du générateur d'ions (courbes rouge (—)). Les droites rouges et bleues représentent les moyennes de ces profils.	94
3.10	Champ d'intensités lumineuse du jet libre. Représentation spatiale des intensités lumineuses moyennées sur 20 et 30 ms pour FP (colonne de gauche) et BDP (colonne de droite) respectivement en l'absence du générateur d'ions (ligne du haut) et en présence du générateur d'ions (ligne du bas). Les images sont agrémentées de deux lignes blanches entourant le jet et d'une flèche noire représentant l'orientation du jet. Le schéma représente les différents tracés permettant le calcul des angles avec : l'axe de référence ADP en rouge, l'orientation principale du jet en vert, les extrémités du jet en bleu ainsi que les angles Θ_j , Θ_o^+ , Θ_o^- représentant respectivement l'angle d'émission du jet par rapport à l'axe de référence et les déviations positive et négative par rapport à l'axe d'émission. Tous ces angles sont comptés positivement dans le sens des aiguilles d'une montre.	96
3.11	Profils de vitesse entre $x = 0$ et $x = 0,06 \text{ m}$, pour une expérience de jet libre (FJ) pour FP à gauche et BDP à droite. Les graphiques du haut présentent les profils bruts et les graphiques du bas présentent les profils renormalisés.	99
3.12	Évolution du pic de vitesse $U_c(x)$, pour 4 expériences du jet libre de FP.	99
3.13	Tracé de $U_J/U_c(x)$, pour les 4 expériences de jet libre FP.	100
3.14	Schéma d'un aérosol doseur pressurisé adapté de [54]. La première partie est constituée du réservoir (1) contenant la phase gazeuse (2), la phase liquide (3) et la valve doseuse (4). La deuxième partie est constituée de l'actuateur (5) pourvu d'une chambre d'expansion (6) où se produit l'atomisation et d'une buse d'émission (7) avec en sortie le nuage de particules émis où se produira la maturation de l'aérosol (8).	101
3.15	Schéma représentant la zone d'étude dans la chambre d'inhalation.	105
3.16	Intensité lumineuse dans la chambre d'inhalation. Évolution temporelle de l'intensité lumineuse moyennée sur la zone A (tranche de sortie de l'ADP) dans la chambre d'inhalation, pour FP (a) et BDP (b) lorsqu'un débit de soutirage à 15 L/min est appliqué (courbes bleues (—)) et 30 L/min (courbes rouges (—)). Les courbes vertes (—) sont les valeurs d'intensité lumineuses du jet libre. Les traits pleins représentent la moyenne d'ensemble de l'intensité lumineuse pour trois doses et leurs enveloppes correspondent aux minimums et maximums retrouvés pour l'ensemble des répétitions. Le symbole RP indique l'instant de retour des particules dans la tranche de sortie. Les lignes verticales noires (—) sont des zones de délimitation des phases identifiées. Le symbole X indique la fin de production des particules par l'ADP et le début du régime de soutirage pur.	106

- 3.17 Visualisations de l'écoulement dans la chambre.** Images de visualisation du jet à différents instants pour le FP (gauche) et BDP (droite) lorsqu'il est soumis à un GI et pour un débit de soutirage de 30 L/min . La couleur rouge représente les fortes valeurs d'intensité lumineuse et la couleur bleue les faibles valeurs. 107
- 3.18 Champ instantanés de vitesses du jet dans la chambre.** Champs instantanés de vitesse pour le FP (gauche) et BDP (droite) montrant une cellule de recirculation au dessus du jet. 108
- 3.19** Histogrammes représentant la moyenne du pourcentage de la masse totale récupérée dans chacun des compartiments du banc de mesure pour FP (a) et BDP (b), la proportion de fine particules (FPD) inférieure à 5 μm et à 3 μm pour FP (c) et BDP (d) et le diamètre aérodynamique massique médian (DAMM) et l'écart-type géométrique (GSD) pour FP (e) et pour BDP (f) à un débit de 30 L/min lorsque la manipulation est réalisée avec ou sans GI. Les barres représentent l'écart-type de la moyenne. Les tests statistiques sont présentés en partie 2.3.2 avec : "ns" : différence non significative, "*" $\alpha = 5 \%$, "***" $\alpha = 1 \%$ et "****" $\alpha = 0,1 \%$ 110
- 3.20 Vitesse maximale du jet dans la chambre.** Vitesse maximale sur la zone B de la chambre d'inhalation ($\hat{V}_{max}(t)$) en fonction du temps, pour FP (graphique (a)) et BDP (graphique (b)) avec un débit de soutirage de 15 L/min (courbe bleue —) et 30 L/min (courbe rouge —). La courbe verte (—) est celle obtenue dans le cas du jet libre. Les traits pleins représentent la moyenne d'ensemble sur six doses, les enveloppes correspondent aux minimums et maximums retrouvés pour l'ensemble des répétitions. Le symbole \times indique la fin de production des particules par l'ADP et le début du régime de soutirage pur. . . . 111
- 3.21 Vitesse moyenne du jet dans la chambre.** Vitesse moyenne sur la zone A de la chambre d'inhalation ($\langle V \rangle(t)$) en fonction du temps, pour FP (graphique de gauche) et BDP (graphique de droite) avec un débit de soutirage de 15 L/min (courbe bleue —) et 30 L/min (courbe rouge —). La courbe verte (—) est celle obtenue dans le cas du jet libre. Les traits pleins représentent la moyenne d'ensemble sur six doses, les enveloppes correspondent aux minimums et maximums retrouvés pour l'ensemble des répétitions. Les lignes pointillées bleues et rouges représentent les vitesse débitantes à 15 et 30 L/min calculées dans la zone d'étude. Le symbole \times indique la fin de production des particules par l'ADP et le début du régime de soutirage pur. 113
- 3.22 Visualisation du soutirage dans la chambre.** Moyenne temporelle de l'intensité lumineuse pour FP (colonne de gauche) et BDP (colonne de droite) pour deux débits, 15 et 30 L/min et la présentation des écarts types à la moyenne pour chacun des dispositifs à 15 L/min . (L'écoulement va de droite à gauche.) 114
- 3.23 Champ de vitesses du jet dans la chambre.** Champs de vitesse moyennés pour FP (colonne de gauche) et BDP (colonne de droite) en présence du générateur d'ions à 30 L/min . Les moyennes sont présentées en haut et les écarts types à la moyenne en bas. . . 115

3.24 Champ de vitesses du jet dans la chambre. Représentation spatiale des champs de vitesses moyennées pour FP (colonne de gauche) et BDP (colonne de droite) en présence du générateur d'ions (courbes bleue) ou en l'absence du générateur d'ions (courbes rouge).	116
3.25 Champ de vitesses du jet dans la chambre. Comparaison des champs de vitesses moyennées avec et sans chambre pour FP (colonne de gauche) BDP (colonne de droite) en présence du générateur d'ions à 15 <i>L/min</i> et 30 <i>L/min</i> .	117
3.26 Profil de norme de vitesse du jet dans la chambre. Profils de norme de vitesse en sortie de buse d'émission, à $x = -2,70 \text{ mm}$ extraits des champs de vitesse moyen de FP (a) et de BDP (b) avec un débit de soutirage de 15 et 30 <i>L/min</i> représentés par les courbes bleue (—) et les courbes rouge (—) respectivement, en présence du générateur d'ions. Les droites verticales représentent les moyennes de ces profils et les barres verticales l'étendue des valeurs moyennes des trois répétitions.	118
3.27 Schéma représentant la zone d'étude dans le module PIVHaler et Optiscope.	125
3.28 Schéma représentant les deux zones d'étude de l'intensité lumineuse dans le module PIV-Haler. En zone 1, la zone d'étude proximale et en zone 2, la zone d'étude distale.	125
3.29 Intensité lumineuse dans l'embout buccal de la chambre. Évolution temporelle de l'intensité lumineuse moyennée spatialement dans la zone proximale pour trois doses de FP et trois doses de BDP lorsqu'un débit de soutirage à 15 <i>L/min</i> courbes bleues (—) et 30 <i>L/min</i> courbes rouges (—) est appliqué. Les enveloppes représentent l'étendue des trois doses. Les traits pleins représentent les différentes phases identifiées dans la chambre pour les vitesses maximales. Les traits en pointillés représentent les phases identifiées dans la chambre pour l'intensité lumineuse. La ligne verte (—) est le signal de référence soit le signal obtenu en l'absence de particule médicamenteuse.	126
3.30 Visualisations de l'écoulement dans l'embout buccal en sortie de valve. Images de visualisation du jet à différents instants pour FP (gauche) et BDP (droite) lorsqu'il est soumis à un GI. La couleur rouge représente les fortes valeurs d'intensité lumineuse et la couleur bleue les faibles valeurs.	128
3.31 Schéma des différentes distances et localisations de l'embout buccal d'émission de l'actuateur EBA, de la valve inspiratoire V et du capteur optique.	129
3.32 Suivi temporel du scénario de production et de transport de l'aérosol jusqu'au capteur. Suivi de l'intensité lumineuse en fonction du temps pour le dispositif de FP et de BDP avec un débit de soutirage à 15 <i>L/min</i> courbes bleues (—) et 30 <i>L/min</i> courbes rouges (—). Avec EBA, l'instant d'apparition des particules dans l'embout buccal de l'ADP et V, l'instant de sortie des particules médicamenteuses de la valve inspiratoire. Le symbole \times indique la fin de production des particules par l'ADP et le début du régime de soutirage pur. L'origine des temps est celle du déclenchement.	129
3.33 Intensité lumineuse dans l'embout buccal de la chambre. Comparaison de l'intensité lumineuse retrouvée dans la zone distale de l'embout buccal (courbes fines) et de l'intensité du signal retrouvé par le capteur optique (courbe épaisse) pour FP graphique (a) et BDP graphique (b) à 15 <i>L/min</i> courbes bleues (—) et 30 <i>L/min</i> courbes rouges (—).	132

3.34 Estimation des zones d'intersection du jet dans la valve inspiratoire présente à l'extrémité de la chambre d'inhalation, pour un jet de FP et de BDP, en considérant comme point de départ la position du maximum de vitesse en sortie d'embout buccal dans la chambre et en considérant un angle de direction principal moyen.	134
--	-----

Liste des tableaux

1.1	Extrait des paramètres respiratoires pour différents profils de patients sains selon les recommandations de l'USP <1602>. Nouveau-né, nourrisson, enfant, adulte 1 (adulte au repos de forte corpulence) et adulte 2 (adulte actif de corpulence normale).	19
1.2	Extrait des paramètres respiratoires pour différents profils de patients (prématuré, nouveau-né, de 1 an, de 7 ans et d'un adulte) sains extrait de [80].	20
1.3	Extrait des paramètres respiratoires pour différents patients (profil standard, fumeur asthmatique avec symptômes et atteint de BPCO) [83].	20
1.4	Extrait du tableau du traitement de fond de l'asthme de [42, 43, 44], présentation du stade en fonction des symptômes et le traitement de fond associé.	27
1.5	Extrait du tableau du traitement de fond de la BPCO de [42, 43, 44] présentation du stade en fonction des symptômes et le traitement de fond associé.	27
1.6	Avantages et inconvénients associés aux différents dispositifs de nébulisation [16, 15, 68], des inhalateurs à poudre et des aérosols doseurs pressurisés [63].	31
1.7	Caractéristiques des aérosols doseurs étudiés contenant pour le premier de la Fluticasone Priopionate (FP) et pour le second de la Bécloметасone Dipropionate (BDP). La température d'émission a été mesurée dans une étude à quelques centimètres de la buse d'émission [54].	39
1.8	Caractéristiques géométriques des aérosols doseurs pressurisés étudiés. Les différentes abréviations sont présentées sur la figure 1.10.	39
2.1	Tableau présentant les différentes valeurs de masse volumique (ρ) pour le BDP et le FP ainsi que les diamètres utilisés pour le calcul du nombre de Stokes. Le d_{max} représente le plus grand diamètre de taille de coupe des tamis de l'impacteur en cascade. Le d_{moyen} est le DAMM retrouvé pour les deux principes actifs. Le d_{min} est la plus petite taille de coupe des tamis de l'impacteur en cascade à 30 L/min.	57
2.2	Tableau présentant le nombre de Stokes pour différents diamètres de particules médicamenteuse pour le jet libre. Calculs réalisés à partir des données présentées en tableau 2.1.	58

2.3	Tableau présentant le nombre de Stokes pour différents diamètres de particules médicamenteuses, dans une conduite de diamètre égal à celui de la chambre d'inhalation. Calculs réalisés à partir des données présentées en tableau 2.1.	58
2.4	Tableau présentant le nombre de Stokes pour différents diamètres de particules médicamenteuses, dans une conduite de diamètre égal à celui de l'embout buccal. Calculs réalisés à partir des données présentées en tableau 2.1.	58
2.5	Tableau présentant la vitesse terminale pour différents diamètres de particules médicamenteuses ainsi que le nombre de Froude pour les deux débits étudiés dans deux conduites : la chambre et l'embout buccal. Calculs réalisés à partir des données présentées en tableau 2.1.	59
2.6	Tableau présentant le nombre de trous pour les huit étages de l'impacteur en cascade NGI ainsi que les différents diamètres de coupures de ces huit étages en fonction du débit appliqué.	67
3.1	Présentation des grandeurs retrouvées pour les deux dispositifs (FP et BDP) lorsqu'ils sont soumis ou non au GI : les angles Θ_j , Θ_o^+ , Θ_o^- représentant respectivement l'angle d'émission du jet par rapport à l'axe de référence et les déviations positive et négative par rapport à l'axe d'émission, l'angle total du jet (Θ_T) représenté par la somme de $\Theta_o^+ + \Theta_o^- $ et la largeur de sortie du jet en <i>mm</i> et rapportée à celle de l'embout buccal en %	95
3.2	Présentation des grandeurs retrouvées pour les deux dispositifs (FP et BDP) lorsqu'ils sont soumis ou non au GI.	104
3.3	Présentation des grandeurs géométrique mesurées pour le dispositif de FP, avec ou sans GI, à 15 et 30 <i>L/min</i> : les angles sont définis sur la figure 3.10 page 96.	119
3.4	Présentation des grandeurs géométrique mesurées pour le dispositif de BDP, avec ou sans GI, à 15 et 30 <i>L/min</i> : les angles sont définis sur la figure 3.10 page 96.	120
3.5	Présentation des grandeurs retrouvées pour FP en jet libre avec et sans GI et FP dans une chambre d'inhalation avec un débit de soutirage à 15 ou 30 <i>L/min</i> . Dans le cas de la chambre les données sont également présenté avec GI sans GI.	124
3.6	Présentation des grandeurs retrouvées pour BDP en jet libre avec et sans GI et BDP dans une chambre d'inhalation avec un débit de soutirage à 15 ou 30 <i>L/min</i> . Dans le cas de la chambre les données sont également présenté avec GI sans GI.	124
3.7	Présentation des temps de transit (<i>ms</i>) et des vitesses moyennes (<i>m/s</i>) pour FP et BDP dans les différents compartiments : parcours de l'embout buccal de l'ADP jusqu'à la valve inspiratoire et de la valve inspiratoire au capteur optique.	131

Bibliographie

- [1] 473 - explorations fonctionnelles respiratoires (EFR). In *Mega Guide Stages IFSI*, pages 1487–1489. Second edition edition, 2015.
- [2] Nelly Agrinier. Quelles définitions pour la maladie chronique ? (72) :3, September 2010.
- [3] Jean-Marc Aiache. Aperçu sur les aérosols médicamenteux, de leurs origines à nos jours. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*, 67(241) :97–101, 1979.
- [4] MD Ariel Berlinski and Dirk von Hollen. Delay between shaking and actuation of a hydrofluoroalkane fluticasone pressurized metered-dose inhaler. *RESPIRATORY CARE*, 63(3) :289, 2018.
- [5] PW Barry and C O'callaghan. The effect of delay, multiple actuations and spacer static charge on the in vitro delivery of budesonide from the nebulizer. *British journal of clinical pharmacology*, 40(1) :76–78, 1995.
- [6] G Brambilla, T Church, D Lewis, and B Meakin. Plume temperature emitted from metered dose inhalers. *International journal of pharmaceutics*, 405(1-2) :9–15, 2011.
- [7] Thibaut Caruba and Emmanuel Jaccoulet. 4 - formes pharmaceutiques solides et liquides. In Thibaut Caruba and Emmanuel Jaccoulet, editors, *Pharmacologie et thérapeutiques (2ème édition)*, pages 22–28. Elsevier Masson, Paris, 2ème édition edition, 2015.
- [8] Sébastien Chanoine, Pierrick Bedouch, Christophe Pison, and Isabelle Pin. Traitement de l'asthme (à l'exception de la désensibilisation). In *Pharmacie Clinique et Thérapeutique*, pages 468–499. Elsevier, 2012.
- [9] Yang Chen, Paul M Young, David F Fletcher, Hak Kim Chan, Edward Long, David Lewis, Tanya Church, and Daniela Traini. The influence of actuator materials and nozzle designs on electrostatic charge of pressurised metered dose inhaler (pmdi) formulations. 2013.
- [10] Yang Chen, Paul M Young, David F Fletcher, Hak Kim Chan, Edward Long, David Lewis, Tanya Church, and Daniela Traini. The effect of active pharmaceutical ingredients on aerosol electrostatic charges from pressurized metered dose inhalers. *Pharmaceutical research*, 32(9) :2928–2936, 2015.

- [11] Yang Chen, Paul M Young, Seamus Murphy, David F Fletcher, Edward Long, David Lewis, Tanya Church, and Daniela Traini. High-speed laser image analysis of plume angles for pressurised metered dose inhalers : the effect of nozzle geometry. *AAPS PharmSciTech*, 18 :782–789, 2017.
- [12] Veronica Chierici, Luca Cavaliere, Alessio Piraino, Davide Paleari, Eride Quarta, Fabio Sonvico, Andrea S Melani, and Francesca Buttini. Consequences of not-shaking and shake-fire delays on the emitted dose of some commercial solution and suspension pressurized metered dose inhalers. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 17(7) :1025–1039, 2020.
- [13] Andy Clark and L Borgstrom. In vitro testing of pharmaceutical aerosols and predicting lung deposition from in vitro measurements. *Lung Biology in Health and Disease*, 162 :105–142, 2001.
- [14] Roland Clift, John R Grace, and Martin E Weber. Bubbles, drops, and particles. 2005.
- [15] Grégory Coste. Aérosolthérapie par nébulisation : formes, indications et trajet du médicament. *Actualités pharmaceutiques*, 57(581) :47–52, 2018.
- [16] Grégory Coste. Les techniques d’aérosolthérapie par nébulisation. *Actualités pharmaceutiques*, 58(583) :49–53, 2019.
- [17] Brian Michael Crosland, Matthew Ronald Johnson, and Edgar Akio Matida. Characterization of the spray velocities from a pressurized metered-dose inhaler. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 22(2) :85–97, 2009.
- [18] L Delaunois and J-P Delwiche. Exploration fonctionnelle respiratoire. *EMC-Pneumologie*, 2(2) :61–73, 2005.
- [19] Béatrice Demoré, Alexandre Charmillon, et al. Traitement des infections respiratoires basses et hautes. *Pharmacie clinique et thérapeutique*, page 801, 2018.
- [20] Karine DESBOEUF and Jean-François DOUSSIN. Particules atmosphériques, 2017.
- [21] NJ Dewsbury, CJ Kenyon, and SP Newman. The effect of handling techniques on electrostatic charge on spacer devices : a correlation with in vitro particle size analysis. *International journal of pharmaceuticals*, 137(2) :261–264, 1996.
- [22] James F. Donohue. 22 - maladie pulmonaire obstructive chronique. In Marschall S. Runge and M. Andrew Greganti, editors, *Médecine interne de Netter*, pages 147–155. Elsevier Masson, Paris, 2011.
- [23] Andrzej Emeryk, Tomasz R Sosnowski, Maciej Kupczyk, Paweł Śliwiński, Justyna Zajdel-Całkowska, Tadeusz M Zielonka, and Agnieszka Mastalerz-Migas. Impact of inhalers used in the treatment of respiratory diseases on global warming. *Advances in Respiratory Medicine*, 89(4) :427–438, 2021.
- [24] Sandrine Etien, Daniel Isabey, and Philippe Le Rouzic. La respiration. *La Recherche*, (422) :7, 2008.
- [25] Warren H Finlay and Chantal Darquenne. Particle size distributions. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 33(4) :178–180, 2020.
- [26] WH Finlay. Pharmaceutical aerosol sprays for drug delivery to the lungs. *Handbook of Atomization and Sprays : Theory and Applications*, pages 899–907, 2011.

- [27] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2022 report). Technical report, 2022.
- [28] Brian J Gabrio, Stephen W Stein, and David J Velasquez. A new method to evaluate plume characteristics of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon metered dose inhalers. *International journal of pharmaceutics*, 186(1) :3–12, 1999.
- [29] Bruttmann Georges. *Aérosolthérapie*. Lab. Boehringer Ingelheim, Reims, 1985.
- [30] Claude Gillot, René Piéron, and Albert Policard. « RESPIRATOIRE (APPAREIL) - Anatomie ».
- [31] Philippe Godard and François-Bernard Miche. "ASTHME".
- [32] Guillaume Gomit, Carole Beaulieu, Patrick Braud, and Laurent David. Démarche d'estimation des incertitudes en piv basée sur la méthode gum. In *16ème Congrès Francophone de Techniques Laser pour la mécanique des fluides*, 2018.
- [33] Pascal Hallouët. Fiche 50 - formes pharmaceutiques. In Pascal Hallouët, editor, *Méga Mémo IFSI (Deuxième Édition)*, pages 396–412. Elsevier Masson, Paris, deuxième Édition edition, 2016.
- [34] RH Hatley, J Parker, JN Pritchard, and D von Hollen. Variability in delivered dose from pressurized metered-dose inhaler formulations due to a delay between shake and fire. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 30(1) :71–79, 2016.
- [35] Clara Mihaela Ionescu. *The Human Respiratory System*. Series in BioEngineering. Springer London, London, 2013.
- [36] James W Ivey, Reinhard Vehring, and Warren H Finlay. Understanding pressurized metered dose inhaler performance. *Expert opinion on drug delivery*, 12(6) :901–916, 2015.
- [37] SA Jones. Suspension versus solution metered dose inhalers : different products, different particles? *Journal of drug delivery science and technology*, 21(4) :319–322, 2011.
- [38] Philip Chi Lip Kwok and Hak-Kim Chan. Electrostatics of pharmaceutical inhalation aerosols. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61(12) :1587–1599, 2009.
- [39] Philip Chi Lip Kwok, William Glover, and Hak-Kim Chan. Electrostatic charge characteristics of aerosols produced from metered dose inhalers. *Journal of pharmaceutical sciences*, 94(12) :2789–2799, 2005.
- [40] L.L. Landau and E.M. Lifchitz. *Mécanique des fluides (physique théorique, tome 6)(traduit du russe)*. Mir, Moscou, 1989.
- [41] Roland Lefrançois. « RESPIRATOIRE (APPAREIL) - Physiologie ».
- [42] S. Legeay, S. Faure, B. Muller, V. Michel, and M. Molimard. Chapitre 18 - antiasthmatiques : β_2 -mimétiques. In *Pharmacologie Cardio-Vasculaire et Respiratoire*, pages 155–160. Elsevier Masson, Paris, 2016.
- [43] S. Legeay, S. Faure, B. Muller, V. Michel, and M. Molimard. Chapitre 19 - antiasthmatiques : anticholinergiques inhalés. In *Pharmacologie Cardio-Vasculaire et Respiratoire*, pages 161–164. Elsevier Masson, Paris, 2016.

- [44] S. Legeay, S. Faure, B. Muller, V. Michel, and M. Molimard. Chapitre 20 - antiasthmatiques : glucocorticoïdes inhalés. In *Pharmacologie Cardio-Vasculaire et Respiratoire*, pages 165–172. Elsevier Masson, Paris, 2016.
- [45] S. Legeay, S. Faure, B. Muller, V. Michel, and M. Molimard. Chapitre 21 - autres antiasthmatiques. In *Pharmacologie Cardio-Vasculaire et Respiratoire*, pages 173–176. Elsevier Masson, Paris, 2016.
- [46] Boulet Louis-Philippe. *Physiopathologie respiratoire appliquée*. De Boeck Presses de l'Université Laval, Canada, DL 2014.
- [47] Nicholas Mason-Smith, Daniel J Duke, Alan L Kastengren, Daniela Traini, Paul M Young, Yang Chen, David A Lewis, Daniel Edgington-Mitchell, and Damon Honnery. Revealing pmdi spray initial conditions : Flashing, atomisation and the effect of ethanol. *Pharmaceutical research*, 34 :718–729, 2017.
- [48] Jolyon P Mitchell. Good cascade impactor practices. *Good Cascade Impactor Practices, AIM and EDA for Orally Inhaled Products*, page 83, 2013.
- [49] Jolyon P Mitchell, Dominic P Coppola, and Mark W Nagel. Electrostatics and inhaled medications : influence on delivery via pressurized metered-dose inhalers and add-on devices. *Respiratory care*, 52(3) :283–300, 2007.
- [50] Mario J Molina and F Sherwood Rowland. Stratospheric sink for chlorofluoromethanes : chlorine atom-catalysed destruction of ozone. *Nature*, 249(5460) :810–812, 1974.
- [51] Organisation mondiale de la Santé. Centre de traitement des infections respiratoires aiguës sévères : manuel pratique pour la mise en place et la gestion d'un centre de traitement des iras et d'une unité de dépistage des iras dans les établissements de soins. Technical report, Organisation mondiale de la Santé, 2020.
- [52] Folke Morén. Drug deposition of pressurized inhalation aerosols i. influence of actuator tube design. *International Journal of Pharmaceutics*, 1(4) :205–212, 1978.
- [53] B Myatt, D Lewis, T Church, G Brambilla, G Hargrave, H Versteeg, E Long, and B Gavtash. Pda analysis of hfa/ethanol pmdi aerosols : An improved test protocol and new findings. In *Proceedings of ICLASS 2015, 13th Triennial International Conference on Liquid Atomization and Spray Systems*, page 11, 2015.
- [54] Stephen P Newman. Principles of metered-dose inhaler design. *Respiratory care*, 50(9) :1177–1190, 2005.
- [55] Stephen P Newman, Folke Morén, Demetri Pavia, Felicity Little, and Stewart W Clarke. Deposition of pressurized suspension aerosols inhaled through extension devices. *American Review of Respiratory Disease*, 124(3) :317–320, 1981.
- [56] Kurt Nikander, Clare Nicholls, John Denyer, and John Pritchard. The evolution of spacers and valved holding chambers. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 27(S1) :S–4, 2014.
- [57] CHRIS O Callaghan, Paul Wright, and H Bisgaard. The metered-dose inhaler. *LUNG BIOLOGY IN HEALTH AND DISEASE*, 162 :337–370, 2001.

- [58] OMS. Maladies des voies respiratoires.
- [59] Patrick T O'Shaughnessy and Otto G Raabe. A comparison of cascade impactor data reduction methods. *Aerosol Science and Technology*, 37 :187–200, 2003.
- [60] René Raymond PARIS, Universalis, Jean-Yves NAU, Michel PARIS, Paul Étienne BARRAL, and Hélène MOYSE. MÉdicaments, 2017.
- [61] Martyn R Partridge and Ashley A Woodcock. Propellants. In *Drug delivery to the lung*, pages 371–388. CRC Press, 2001.
- [62] Léophonte Paul. *Les maladies respiratoires*. Que sais-je? Presses universitaires de France, Paris, 2001.
- [63] Roy A Pleasants and Dean R Hess. Aerosol delivery devices for obstructive lung diseases. *Respiratory Care*, 63(6) :708–733, 2018.
- [64] Markus Raffel. *Particle Image Velocimetry A Practical Guide*. Experimental Fluid Mechanics. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2nd ed. 2007. edition, 2007.
- [65] Cécile Raynal. De la fumée contre l'asthme, histoire d'un paradoxe pharmaceutique. *Revue d'histoire de la pharmacie*, 94(353) :7–24, 2007.
- [66] G. Reyckler, J.F. Dessanges, and L. Vecellio. Aérosols : présent et futur. *Revue des maladies respiratoires*, 24(8) :1013–1023, 2007.
- [67] Craig N. Rosebrock and Stephen L. Tilley. 23 - maladie pulmonaire restrictive. In Marschall S. Runge and M. Andrew Greganti, editors, *Médecine interne de Netter*, pages 156–166. Elsevier Masson, Paris, 2011.
- [68] Bartłomiej Rospond, Agata Krakowska, Bożena Muszyńska, and Włodzimierz Opoka. The history, current state and perspectives of aerosol therapy. *Acta Pharmaceutica*, 72(2) :225–243, 2022.
- [69] Ew Russi and Hp Anderhub. Asthme et BPCO. *Forum Med Suisse*, May 2002.
- [70] Conor A Ruzycki, Emadeddin Javaheri, and Warren H Finlay. The use of computational fluid dynamics in inhaler design. *Expert opinion on drug delivery*, 10(3) :307–323, 2013.
- [71] Mark Sanders. Inhalation therapy : an historical review. *Primary care respiratory journal*, 16(2) :71–81, 2007.
- [72] Mark Sanders. Pulmonary drug delivery : an historical overview. In *Controlled pulmonary drug delivery*, pages 51–73. Springer, 2011.
- [73] Medical Servier. « la figure a été partiellement générée à l'aide de servier medical art, fourni par servier, sous licence creative commons attribution 3.0 unported. ».
- [74] Farzin M Shemirani, Tanya K Church, David A Lewis, Warren H Finlay, and Reinhard Vehring. Onset of flash atomization in a propellant microjet. *Journal of Fluids Engineering*, 137(9), 2015.
- [75] Poonam Sheth, Stephen W Stein, and Paul B Myrdal. The influence of initial atomized droplet size on residual particle size from pressurized metered dose inhalers. *International journal of pharmaceuticals*, 455(1-2) :57–65, 2013.

- [76] Hugh DC Smyth. The influence of formulation variables on the performance of alternative propellant-driven metered dose inhalers. *Advanced drug delivery reviews*, 55(7) :807–828, 2003.
- [77] Stephen W Stein. Estimating the number of droplets and drug particles emitted from mdis. *Aaps PharmSciTech*, 9(1) :112–115, 2008.
- [78] Stephen W Stein and Paul B Myrdal. The relative influence of atomization and evaporation on metered dose inhaler drug delivery efficiency. *Aerosol Science and Technology*, 40 :335–347, 2006.
- [79] Stephen W Stein, Poonam Sheth, P David Hodson, and Paul B Myrdal. Advances in metered dose inhaler technology : Hardware development. *AAPS PharmSciTech*, 15(2) :2013, 2014.
- [80] Janet Stocks and Alison A Hislop. Structure and function of the respiratory system. *Drug delivery to the lung*. New York : Marcel Dekker, pages 47–104, 2002.
- [81] JOACHIM HEYDER MAGNUS U SVARTENGREN. Basic principles of particle behavior in the human respiratory tract. *Drug Delivery to the Lung*, page 21, 2001.
- [82] Similowski Thomas. *La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)*. Pathologie science formation. John Libbey Eurotext, Montrouge, 2e édition revue et augmentée edition, DL 2004.
- [83] Martin J. Tobin, Tejvir S. Chadha, Gilbert Jenouri, Stephen J. Birch, Hacik B. Gazeroglu, and Marvin A. Sackner. Breathing patterns : 2. diseased subjects. *Chest*, 84(3) :286–294, 1983.
- [84] Albert A. Townsend. *The structure of turbulent shear flow*. Cambridge university press, 1980.
- [85] L. Vecellio None, E. Lemarié, and P. Diot. Aérosolthérapie. *EMC - Médecine*, 2(1) :56–65, 2005.
- [86] Hendrik Versteeg, Graham Hargrave, Ben Myatt, David Lewis, Tanya Church, and G Brambilla. Using phase doppler anemometry & high speed imaging to analyze mdi spray plume dynamics. 2017.
- [87] HK Versteeg and GK Hargrave. Near-orifice spray and valve flow regime of a pharmaceutical pressurised metered dose inhaler. *Zaragoza*, 9 :11, 2002.
- [88] HK Versteeg, GK Hargrave, and M Kirby. Internal flow and near-orifice spray visualisations of a model pharmaceutical pressurised metered dose inhaler. In *Journal of Physics : Conference Series*, volume 45, page 207. IOP Publishing, 2006.
- [89] Louis Vidal. Dictionnaire vidal, 1960-.
- [90] Theo Vos, Stephen S Lim, Cristiana Abbafati, Kaja M Abbas, Mohammad Abbasi, Mitra Abbasifard, Mohsen Abbasi-Kangevari, Hedayat Abbastabar, Foad Abd-Allah, Ahmed Abdelalim, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019 : a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *The Lancet*, 396(10258) :1204–1222, 2020.
- [91] G Wigley, H Versteeg, and D Hodson. Near-orifice pda measurements and atomisation mechanism of a pharmaceutical pressurised metered dose inhaler. *Zaragoza*, 9(11), 2002.
- [92] Hiroyuki Yoshida, Akiko Usui, Yasuhiro Abe, Yukihiro Goda, and Ken-ichi Izutsu. Relationship between geometric and aerodynamic particle size distributions in the formulation of solution and suspension metered-dose inhalers. *AAPS PharmSciTech*, 21 :1–9, 2020.
- [93] Pieter Zanen and Beth L Laube. Targeting the lungs with therapeutic aerosols. *Lung Biology in Health and Disease*, 162 :211–268, 2001.

-
- [94] Bing Zhu, Daniela Traini, Hak-Kim Chan, and Paul M Young. The effect of ethanol on the formation and physico-chemical properties of particles generated from budesonide solution-based pressurized metered-dose inhalers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39(11) :1625–1637, 2013.
- [95] Bing Zhu, Daniela Traini, and Paul Young. Aerosol particle generation from solution-based pressurized metered dose inhalers : a technical overview of parameters that influence respiratory deposition.

Publication : Etude des temps de séjour de particules inertielles dans des écoulements élémentaires.

Durant la première année de ce travail de doctorat nous avons étudié l'effet de l'inertie et de la sédimentation des particules sur leurs temps de séjour dans des écoulements simples. En effet, si de nombreuses références existent sur les temps de séjour des traceurs parfaits, très peu de résultats analytiques sont disponibles pour des particules inertielles en suspension polydisperse. Nos résultats, purement théoriques, ont été publiés dans *Physics of Fluids* en 2022. La publication est présentée dans cette annexe et accessible à l'adresse : <https://doi.org/10.1063/5.0091820>.

Résumé. Les aérosols doseurs pressurisés (ADP) sont des dispositifs très utilisés dans le traitement des maladies respiratoires. Ces ADP, bien que très populaires, nécessitent parfois l'utilisation d'une chambre d'inhalation afin de faciliter la prise du traitement pour les patients ne pouvant les utiliser correctement, comme les nouveaux-nés et les personnes âgées. Ce travail de doctorat porte sur l'étude expérimentale de ces dispositifs, dans lesquels la dynamique des particules médicamenteuses reste très mal connue. Deux techniques optiques ont été utilisées : la vélocimétrie par image de particules et l'utilisation d'un capteur optique. Ces techniques optiques ont été complétées par des mesures de masse (spectrophotométrie) et par des études granulométriques (impacteur en cascade). Afin de coupler ces différentes mesures, un banc expérimental a été développé pour étudier le flux médicamenteux depuis l'ADP jusqu'à l'impacteur en cascade. Ce travail de recherche a mis en évidence divers facteurs clés influençant le transport des particules comme la bimodalité des vitesses d'émission produites par l'ADP, la décélération des particules et leur rétention dans des cellules de recirculation, ou la charge électrique des aérosols. Cette étude, menée pour deux formulations (une solution et une suspension), permet d'améliorer notre compréhension du transport particulaire afin d'optimiser la conception des futurs dispositifs d'inhalation.

Mots clés : Aérosol doseur pressurisé, dispositif d'inhalation, vélocimétrie, granulométrie, spectrophotométrie, phénomène de transport.

Abstract. Pressurized metered dose inhalers (pMDI) are widely used for the treatment of respiratory diseases. These devices sometimes require the use of an inhalation chamber to ease drug delivery for patients who cannot use them properly, such as children or elderly people. This doctoral thesis consists in an experimental study of such devices, where the transport of drug particles remains poorly understood. Two optical techniques were used : particle image velocimetry and optical sensor. In addition, mass measurements (spectrophotometry) and granulometric studies (cascade impactor) were completed. In order to couple these different measurements, an experimental bench was developed to study drug flow from the pMDI to the cascade impactor. This work highlighted various key factors influencing particle transport, such as the bimodality of the velocities produced by the pMDI, particle deceleration and retention in recirculation cells, as well as the electric charge of aerosols. This study, which focused on two formulations (a solution and a suspension), improves our understanding of particle transport and should allow us to optimize the design of future inhalation devices.

Key words : pressurized metered dose inhalers, inhalation devices, velocimetry, granulometry, transport phenomena.