

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEURET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1 –

FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire De Fin d'Etude

En vue de l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie

THEME

*Etude de l'absorption pulmonaire des
médicaments*

Présenté par :

- BOUSSADIA Noura
- BOUZIANE Chaima

Encadré par : Dr DJELOULI. S, Maître
assistant en Pharmacologie.

Devant le jury :

- Présidente : Pr BENHAMIDA. S, Maître de conférences en Pharmacologie.
- Examinatrice : Pr BENGUERGOURA. H, Maître de conférences en Chimie.
- Examinatrice : Dr BAGHLI. N, Maître assistante en Pharmacologie.

Session : septembre 2022

Remerciement

ALLAH le tout miséricordieux merci pour la santé, la volonté, le courage et la détermination qui nous ont accompagnés tout au long de la préparation et l'élaboration de ce travail et qui nous ont permis d'achever ce modeste travail.

Nous prions sur son prophète MOHAMED (paix et salut de DIEU sur lui), sur sa famille et sur tous ceux qui le suivront sur le droit chemin jusqu'au jour du jugement dernier qu'ALLAH nous en fasse parti ; amine.

Le présent travail est non seulement le résultat de notre courage, sacrifice, patience et endurance mais aussi une participation de plusieurs personnes qui nous sont chères. Son succès dépend d'une série d'interventions tant matérielles, financières, morales qu'intellectuelles.

Ce travail n'aurait pas eu la même valeur sans l'aide précieuse de Docteur DJELLOULIS, nous sommes honorées de travailler avec vous, nous tenons à vous exprimer notre gratitude pour votre aide, votre écoute, votre disponibilité malgré votre emploi du temps très chargés, pour la transmission de votre savoir à travers les nombreuses discussions que nous avons eu, et vos conseils pour nous aider à poser un pied dans le domaine de la recherche, et votre accompagnement tout au long de notre travail.

Rassurez-vous, Docteur, nous vous en sommes très reconnaissantes.

Notre reconnaissance va également aux différents membres de jury qui ont bien voulu - consacrer du temps à la lecture et à l'examen de ce travail et en particulier à Pr BENHAMIDA. S qui a fait l'honneur de présider notre jury, ainsi, qu'aux Pr BENGUERGOURA. H et Dr BAGHLI. N pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Dédicace 01

A MON TRÈS CHER PÈRE : BOUSSADIA Ibrahim

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE :

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

À mes sœurs Sana, Zahia, Fatima, Sara, Siham, Hadjer, pour l'amour qu'elles me réservent, je leurs souhaite une vie pleine du bonheur et de succès.

À mes frères Toufik et Farouk, je dédie ce travail dont le grand plaisir leurs revient en premier lieu pour leur conseils, aides et encouragements.

À Mr Ali Mira oussaid tahar, je voudrais exprimer ma reconnaissance pour le soutien moral et intellectuel qu'il m'a apporté tout au long de la réalisation de mon mémoire, merci infiniment.

À ma binôme Chaima et mes amis, au nom de l'amitié qui nous réunit et au nom de nos souvenirs inoubliables

À tous ceux qui me sont chers.

Dédicace 02

A ALLAH, le tout puissant qui m'a inspiré Qui m'a guidé dans le bon chemin, Je vous dois ce que je suis devenue. Louanges et remerciements Pour votre clémence et miséricorde.

A Mes très chers parents BOUZIANE Toufik et Raab Salima, Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte. Vous m'avez entouré d'une grande affection, Sans vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude. A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie Dieu le tout puissant qu'il vous garde en bonne santé.

A Mes grands-parents Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que je vous dois. Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.

A mes frères et mes sœurs : Sid Ahmed, Rayan, Manel, Ikram, Wissal, Serine et Rihem. J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

A tous les membres de ma grande famille : ils n'ont épargné aucun effort pour m'aider et me soutenir.

A ma chère camarade Noura avec qui j'ai passé les plus beaux jours de ma vie....des jours inoubliables pleins de couleurs et de rire.

A mes très chers amis AROUDJ Hakima, BOUZIANE Houria et BOURENNANE Ikram, Pour leurs soutiens et leurs encouragements.

Et à toute ma promotion de département de pharmacie Blida.

A tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer.

Table de matière

Remerciement.....	
Dédicace 01	
Dédicace 02	
Table de matière	
Liste des figures	i
Liste des tableaux	iii
Liste des abréviations	iv
Glossaire.....	viii
INTRODUCTION.....	1
Chapitre I : Généralité sur les médicaments.....	4
1.1. Définition d'un médicament.....	4
1.2. Composition d'un médicament	4
1.3. Dénomination d'un médicament	4
1.4. Classification des médicaments	5
1.4.1. Classification selon l'Origines des médicaments.....	5
1.4.1.1. Origine naturelle.....	5
1.4.1.2. Médicaments obtenus par synthèse	6
1.4.1.3. Médicaments issus des biotechnologies	6
1.4.2. Classification chimique	6
1.4.3. Classification pharmacologique	6
1.4.4. Classification thérapeutique	6
1.4.5. Médicaments d'homéopathie	6
1.5. Voies d'administration des médicaments.....	7
1.5.1. Voie orale	7
1.5.2. Voies transmuqueuses	7

1.5.2.1. Voie perlinguale et buccale	7
1.5.2.2. Voie rectale	7
1.5.2.3. Voie vaginale.....	7
1.5.2.4. Voie nasale	7
1.5.2.5. Voie oculaire	8
1.5.3. Voie parentérale ou voie injectable	8
1.5.4. Voie pulmonaire	8
1.5.5. Voie cutanée et percutanée.....	8
1.6. Formes pharmaceutiques d'administration des médicaments	8
1.7. Devenir des médicaments dans l'organisme	10
1.7.1. Définition de la pharmacocinétique	10
1.7.2. Différents processus de la pharmacocinétique	11
1.7.2.1. Absorption	11
1.7.2.2. Distribution.....	11
1.7.2.3. Métabolisme	12
1.7.2.4. Élimination	12
1.8. Cycle de vie de médicament.....	13
1.8.1. Recherche exploratoire (drug discovery)	13
1.8.2. Recherche préclinique	13
1.8.3. Recherche Clinique	14
1.8.4. Evaluation et autorisation de mise sur le marché (AMM)	14
1.8.5. Phase IV (post-commercialisation)	15
Chapitre II : Absorption pulmonaire des médicaments	17
2.1. Anatomie du système respiratoire.....	17
2.1.1. Voies respiratoires supérieures.....	17
2.1.2 Voies respiratoires inférieures.....	18

2.1.3. Systèmes circulatoires	20
2.1.4. Principales barrières pulmonaires	20
2.1.4.1. Epithélium.....	20
2.1.4.2. Endothélium.....	21
2.1.4.3. Macrophages alvéolaires	21
2.1.4.4. Interstitium et membrane basale	21
2.1.4.5. Système lymphatique.....	22
2.1.4.6. Fluide de la muqueuse pulmonaire et surfactants	22
2.1.4.7. Clairance mucociliaire.....	22
2.2. Voie pulmonaire.....	22
2.2.1. Modes d'administration des médicaments par voie pulmonaire	22
2.2.2. Dispositifs d'administration de médicaments par voie pulmonaire	23
2.2.3. Disposition pulmonaire des médicaments	24
2.2.3.1. Déposition des médicaments.....	24
2.2.3.2. Absorption pulmonaire	25
2.2.3.2.1. Mécanismes de transport des médicaments à travers la barrière pulmonaire.....	25
2.2.3.2.2. Facteurs influençant l'absorption pulmonaire.....	27
2.2.3.2.3. Rétention pulmonaire des médicaments inhalés	29
2.2.3.3. Distribution (séquestration)	29
2.2.3.4. Métabolisme.....	29
2.2.3.5. Elimination.....	30
2.2.4. Avantages et inconvénients de la voie pulmonaire.....	30
2.2.5. Avenir de la voie pulmonaire	31
Chapitre III: Etude de l'absorption pulmonaire des médicaments.....	33
3.1. Modèles in vitro	33
3.1.1 Calu-3 cultivées en interface air-liquide (ALI).....	33

3.1.2. Lignée alvéolaire A549.....	34
3.1.3. 16HBE14o-	34
3.1.4. NCI-H441	34
3.1.6. Modèles de barrière cellulaire pulmonaire en 3D cultivée en ALI.....	35
3.1.7. Modèle de "poumon sur puce"	36
3.3. Modèles in vivo :.....	39
3.3.1. Mode d'administration des médicaments in vivo.....	39
3.3.1.1. Inhalation passive.....	39
3.3.1.1.1. Système d'exposition du corps entier	40
3.3.1.1.2. Systèmes d'exposition par la tête seule ou par du nez seul	40
3.3.1.3 Administration intranasale	42
3.4. Corrélations ex vivo/in vitro - in vivo.....	43
3.5. Modèles in silico :.....	43
3.5.1 Modèle d'absorption pulmonaire in silico	44
3.5.1.1 Modèle d'absorption pulmonaire en <i>GastroPlus</i> ®.....	44
3.5.1.2 Modèle d'absorption pulmonaire en <i>PK-Sim</i> ®.....	45
3.5.1.3 Modèle d'absorption pulmonaire en <i>MoBi</i> ®	45
Partie pratique	48
1. Objectifs	48
2. Matériel et méthode.....	48
2.1. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	49
2.2. Sources des données.....	49
2.3. Stratégie de recherche	49
2.3.1. Stratégie de recherche sur Google Scholar	49
2.3.2 Stratégie de recherche sur ScienceDirect	50
2.4 Sélection des études	50
2.5 Extraction des données.....	50

2.6 Synthèse des résultats.....	50
3. Résultats	53
3.1. Sélection des études	53
3.2 Caractéristiques des études incluses.....	62
3.3 Interprétation des résultats statistiques.....	62
3.3.1 Répartition des études selon l'objectif	62
3.3.2 Répartition des études selon la méthode utilisée.....	63
3.3.3 Répartition des études selon l'année de publication	64
3.3.4 Répartition des études selon l'espèce animale utilisée in vivo	66
3.3.5 Répartition des études selon le mode d'administration des médicaments in vivo	67
3.3.6 Répartition des études in silico selon les modèles utilisées	68
3.3.7 Répartition des études in vitro selon la ligne cellulaire utilisée	69
3.3.8 Répartition des molécules étudiées selon leur action.....	70
3.3.9 Répartition des molécules à action systémique selon leurs classes thérapeutiques	71
3.3.10 Répartition des molécules à action locale selon leurs classes pharmacologique	72
Discussion	74
CONCLUSION.....	77
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	I
RESUME.....	
ABSTRACT	
ملخص.....	

Liste des figures

Figure 1: Nombre de molécules engagées et durées des différentes phases de la vie d'un médicament .	13
Figure 2: Les principales structures respiratoires s'étendant de la cavité nasale au diaphragme .	17
Figure 3: Les voies respiratoires inférieures. (a) Représentation des 23 divisions de l'appareil respiratoire de la trachée aux alvéoles. (b) Reconstruction 3D des voies respiratoires pulmonaires .	19
Figure 4: Schéma de la zone respiratoire composée d'un ensemble d'alvéoles .	20
Figure 5: Dispositifs d'administration des médicaments par voie pulmonaire actuellement disponibles .	24
Figure 6: Mécanismes de dépôt des particules dans les voies respiratoires .	25
Figure 7: Mécanismes de transport épithélial des drogues .	26
Figure 8: Modèles de barrière cellulaire pulmonaire 3D cultivée en ALI : A. MucilAir ; B. SmallAir ; C. EpiAirway ; et D. EpiAlveolar. Alors que les barrières des voies respiratoires (A-C) sont sans co-cultures de fibroblastes, la barrière alvéolaire (D) est cultivée sur les couches de fibroblastes et de cellules endothéliales .	36
Figure 9: Les modèles de " poumon sur puce ". A. Configuration du dispositif micro-fluidique ; B. Structure schématique en coupe transversale de la couche cellulaire et du canal .	37
Figure 10: Étude du profil d'absorption des médicaments à l'aide du système IPRL. Canulation de l'artère et de la veine pulmonaires (à gauche), ventilation artificielle dans une chambre thoracique .	38
Figure 11: Schéma des chambres d'exposition utilisées pour l'exposition du nez seul du médicament/de la formulation aux rongeurs .	41
Figure 12: Modèle(s) in vivo pour l'étude du profil d'absorption du médicament après administration par voie pulmonaire. Après visualisation de la trachée à l'aide d'un laryngoscope, le médicament est administré à l'aide d'un microsyringeur ou d'un insufflateur de poudre sèche .	42
Figure 13: Schéma du modèle d'absorption nasale et pulmonaire <i>Gastroplus</i> ®. .	45

Figure 14: Illustration du compartiment et des sous-compartiments alvéolaires et bronchiques dans le modèle pulmonaire biopharmaceutique à base physiologique développé dans <i>MoBi</i> ®	46
Figure 15: Diagramme de flux PRISMA montrant la sélection des articles.....	53
Figure 16: Répartition des études selon l'objectif des études.	63
Figure 17: Pourcentage des méthodes précliniques utilisées.	64
Figure 18: Répartition des études selon l'année de publication.....	65
Figure 19: Répartition des études selon l'espèce animale utilisée in vivo.....	66
Figure 20: Mode d'administration des médicaments in vivo.....	68
Figure 21: Répartition des études in silico selon les modèles utilisées.....	69
Figure 22: Pourcentage des lignées cellulaires utilisées in vitro.....	70
Figure 23: Répartition des molécules étudiées selon leur action.	71
Figure 24: Répartition des molécules à action systémique selon leurs classes thérapeutiques.	72
Figure 25: Répartition des molécules à action locale selon leurs classes pharmacologique....	73

Liste des tableaux

Tableau I: Les différentes voies d'administration disponibles et les formes galéniques correspondantes	9
Tableau II: Avantages et les inconvénients de la voie pulmonaire.....	30
Tableau III: Les données extraites des articles.....	54
Tableau IV: Répartition des études selon l'objectif.....	62
Tableau V: Répartition des études selon la méthode utilisée.....	63
Tableau VI: Répartition des études selon l'année de publication.....	64
Tableau VII: Répartition des études selon l'espèce animale utilisée in vivo.....	66
Tableau VIII: Répartition des études selon le mode d'administration des médicaments in vivo.	67
Tableau IX: Répartition des études in silico selon les modèles utilisées.....	68
Tableau X: Répartition des lignées cellulaires in vitro.....	69
Tableau XI: Répartition des molécules étudiées selon leur action.....	70
Tableau XII: Répartition des molécules à action systémique selon leurs classes thérapeutiques.....	71
Tableau XIII: Répartition des molécules à action locale selon leurs classes pharmacologique.	72

Liste des abréviations

Abs : Absorption.

ACAT : Advanced compartmental absorption and transit.

ADME: Absorption, distribution, métabolisme, élimination.

ALI : Interface air liquide.

BD : Budésonide.

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive.

CHF6001 : Un inhibiteur de la phosphodiesterase 4 inhalé.

CIC : Ciclesonide.

CMS : Méthanesulfonate de colistine.

CSP : Code de la santé publique.

DCI : Dénomination commune internationale.

Dép : Déposition.

DPIs : Aérosols-doseurs à poudre sèche.

DFZ : Deflazacort.

ECT : Elcatonine.

ELF : Fluide de revêtement épithélial.

F : Biodisponibilité.

FP : Fluticasone.

FDA : Food and drug administration.

GI : Gastro-intestinal.

GOCMCS : O-carboxyméthyl chitosane guanidinylé.

HsTX1[R14A] : Peptide bloqueur du canal Kv1.3.

IA : Intraartérielle.

ID : Intradermique.

IM : Intramusculaire.

IV : Intraveineuse.

IVIVC : Corrélations in vitro - in vivo.

IPA : Ingrédient pharmaceutique actif.

IPRL : Poumon de rat isolé perfusé.

ITZ : Itraconazole.

JWH-210 : 4-ethyl-naphthalene-1-yl-(1-pentylindole-3-yl)methanone.

MEC : Matrice extracellulaire

MC : Clairance mucociliaire.

N-2-HACC : Chlorure de N-2-hydroxypropyltriméthyl ammonium chlorure de chitosane.

NC : Nanocapsules.

NC-L : Nanocristaux de curcumine large.

NC-M : Nanocristaux de curcumine moyenne.

NC-S : Nanocristaux de curcumine petite taille.

OAT : Transporteur d'anion organique.

OATP : Polypeptide de transport d'anion organique.

OCT/OCTN : Transporteur de cation organique/carnitine.

OligoCS : Oligosaccharide de chitosan.

OMS : Organisation mondiale de santé.

OMR : Antisens 2'-O-méthyl ARN.

OMR-n : ARN contenant des nanoplexes.

P : Perméabilité.

Papp : Perméabilité apparente.

PBPK : Modélisation pharmacocinétique à base physiologique.

PEG : Polyéthylène glycol.

PK_a : Le logarithme négatif en base-10 de la constante de dissociation acide (K_a) d'une solution.

PLGA : Acide poly (lactique-Co-glycolique).

PMDIs : Aérosols-poseurs pressurisés.

PVA-R : Alcool polyvinylique avec un ancrage hydrophobe.

RCS-4 : 2-(4-methoxyphenyl)-1-(1-pentyl-indole-3 yl)methanone.

RCRPC: Respirable controlled release polymeric colloid.

Rét : Rétention.

SB : Salbutamol base.

SS : Salbutamol sulfate.

SC : Sous-cutanée.

SLC : Superfamille des transporteurs de solutés.

SLN : Nanoparticules lipidiques solides.

SMIs : Inhalateurs à brume souple.

TEER : Résistance électrique transépithéliale.

THC : Δ^9 -tetrahydrocannabinol.

TOB : Tobramycin.

3D : Tridimensionnels.

Glossaire

Clairance plasmatique : Volume de plasma épuré par unité de temps.

Demi-vie d'élimination du principe actif : Temps au bout duquel sa concentration sanguine a diminué de moitié.

Effet indésirable : Réaction nocive et non souhaitée, due à l'utilisation d'un médicament à posologie habituelle ou en cas de mauvais usage. Cette définition sous-entend qu'il existe un certain degré de relation causale (imputabilité) entre la prise du médicament et la survenue de l'effet.

Effet de premier passage hépatique : Transformation du médicament lors de son premier passage par le foie, avant d'avoir atteint la circulation systémique, lors d'une administration par voie orale. Cet effet de premier passage contribue à la réduction de la biodisponibilité.

Effet thérapeutique : Amélioration mesurable, immédiate ou retardée, transitoire ou définitive, de l'état de santé ou du bien-être d'un sujet en rapport avec l'utilisation d'un médicament et, a priori, explicable par une ou plusieurs de ses propriétés pharmacologiques.

Expiration : Est le mouvement respiratoire qui achemine l'air des poumons vers l'extérieur.

Inspiration : Est le mouvement respiratoire qui achemine l'air de l'extérieur vers les poumons.

Interaction médicamenteuse : Administration simultanée de plusieurs médicaments modifie les effets thérapeutiques ou renforce les effets indésirables d'au moins un de ces médicaments.

Isoenzyme : Enzymes catalysant la même réaction chimique mais ayant des structures différentes. Ces formes différentes, nommées isoformes, présentent des vitesses de catalyse et des propriétés de régulation distinctes.

Larynx : Partie supérieure du canal respiratoire, entre le pharynx et la trachée, où se trouvent les cordes vocales.

Liquide interstitielle : Fluide qui occupe l'espace entre les capillaires sanguins et les cellules.

Pharynx : Est couramment appelé la gorge. C'est une voie de passage qui se trouve dans la tête et le cou et qui fait partie de l'appareil digestif et de l'appareil respiratoire. Le pharynx relie le nez à la bouche et à la gorge.

Placebo : Procédé thérapeutique n'ayant pas d'efficacité propre ou spécifique mais agissant sur le patient par des mécanismes psychologique et physiologiques.

Plasma : Composant liquide du sang, dans lequel les cellules sanguines sont en suspension.

Sang : Liquide biologique vital qui circule continuellement dans les vaisseaux sanguins et le cœur, notamment grâce à la pompe cardiaque. Il est composé d'un fluide aqueux, le plasma, et de milliards de cellules, principalement les globules rouges, qui lui donnent sa couleur.

Surfactant pulmonaire : Le surfactant pulmonaire est un matériau complexe tensioactif sécrété continuellement dans la lumière alvéolaire par les pneumocytes de type 2. Il est constitué d'un grand nombre de molécules différentes : lipides, phospholipides et protéines.

INTRODUCTION

La voie pulmonaire est une approche non invasive, rapide et efficace pour délivrer des agents thérapeutiques de manière locale et/ou systémique. Cette voie est généralement utilisée localement pour traiter les maladies des voies respiratoires [1]. D'un autre côté, elle offre un chemin intéressant vers la circulation systémique, car les poumons disposent d'une énorme surface d'absorption, un système vasculaire abondant et une activité enzymatique relativement faible [1], [2]. Plus récemment, des médicaments par inhalation sont commercialisés pour traiter des maladies systémiques, à titre d'exemple la lévodopa (Inbrija®) qui est utilisée pour le traitement de la maladie de Parkinson et l'insuline (Afrezza®) utilisée comme antidiabétique [3].

L'efficacité d'un médicament inhalé est déterminée par son absorption à travers la barrière pulmonaire et la localisation du site d'action pharmacologique [4]. L'évaluation et la prédiction de l'absorption et de l'élimination pulmonaire constituent une tâche préclinique de plus en plus essentielle pour la découverte et le développement de produits pharmaceutiques inhalés destinés à une administration locale ou systémique. Par conséquent, les méthodes précliniques d'absorption pulmonaire *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo* continuent d'évoluer grâce à de nombreux perfectionnements techniques, méthodologiques et analytiques [3].

Plusieurs études ont été publiées sur les approches précliniques de l'absorption pulmonaire des médicaments, mais au meilleur de nos connaissances, il n'y a pas d'études comparatives entre ces approches. L'existence de telles études permettrait aux chercheurs d'économiser de l'argent, des efforts et du temps et rendrait le choix de la meilleure méthode pour leurs recherches plus facile.

Ce travail vise à aider les spécialistes à mieux comprendre l'absorption pulmonaire des médicaments, ainsi que l'identification, la comparaison, l'évaluation et l'analyse des études d'absorption pulmonaire *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* et *in silico*.

Ce manuscrit est composé de deux parties, la première est une étude bibliographique composée de trois chapitres dont le premier est réservé aux généralités sur les médicaments. Puis, dans le deuxième chapitre on va aborder l'absorption pulmonaire des médicaments et les différents facteurs influençant pour terminer dans le troisième et dernier chapitre par les études précliniques de l'absorption pulmonaire des médicaments.

La deuxième partie de ce manuscrit est consacrée au travail expérimental qui correspond à une revue systématique des études et articles effectués et publiés ces dix dernières années sur l'étude de l'absorption pulmonaire des médicaments.

Chapitre I :

Généralités sur les médicaments

Chapitre I : Généralité sur les médicaments

1.1. Définition d'un médicament

L'article 209 de la loi 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé définit le médicament comme étant une substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, [...] pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques. Sont considérés également comme médicaments, notamment : les produits diététiques qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés utiles à la santé humaine : les produits stables dérivés du sang, les concentrés d'hémodialyse ou solutés de dialyse péritonéale et les gaz médicaux. Sont assimilés à des médicaments, notamment : les produits d'hygiène corporelle et produits cosmétiques contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par voie réglementaire [5].

1.2. Composition d'un médicament

Le médicament contient :

- Un ou plusieurs principes actifs ; substance d'origine chimique ou naturelle qui agit contre une maladie, soit en la traitant, soit en limitant son aggravation [6] ;
- Un ou plusieurs excipients ; substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif. Parmi les excipients on trouve des arômes, des sucres, conservateurs....[6].

1.3. Dénomination d'un médicament

Au cours de sa vie, un médicament va connaître plusieurs dénominations : un nom chimique, un nom générique et un nom de marque.

- Nom chimique : c'est le nom scientifique correspond à celui de la substance qui compose le médicament. Il est surtout utilisé par les chercheurs [7].
- Nom générique : Le nom générique d'un médicament, ou Dénomination commune internationale (DCI) est le nom de la molécule du médicament. Il est généralement

choisi par l'Organisation mondiale de la Santé et doit obligatoirement être inscrit sur l'emballage [8].

- . Nom de marque : qualifié aussi de commercial ou de pharmaceutique en revanche, est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser. Le même producteur peut disposer de plusieurs noms de marque pour un même médicament [7].

1.4. Classification des médicaments

Il existe un nombre important de médicaments et pour s'y retrouver, une classification des médicaments existe. Ils peuvent être classés selon divers critères et donc diverses classifications ont été mises au point [9].

1.4.1. Classification selon l'Origines des médicaments

Les médicaments peuvent être classés selon leur origine. On peut distinguer :

1.4.1.1. Origine naturelle

Les trois règnes de la nature (végétale, animale et minérale) fournissent des principes actifs pouvant conduire à des médicaments [10].

1.4.1.1.1. Médicament d'origine végétale (phytothérapie) : sont employés depuis longtemps dans de nombreuses civilisations. De multiples plantes contiennent en effet des substances présentant des activités thérapeutiques particulières. On peut les utiliser soit à l'état brut, soit préparer industriellement des médicaments en extrayant les composés actifs qu'elles renferment [11].

1.4.1.1.2. Médicament d'origine animale : Le règne animal fournit aussi de nombreux médicaments (l'huile de foie de morue, la lanoline, les sérums thérapeutiques...etc) [12].

1.4.1.1.3. Médicaments d'origine minérale : Divers éléments simples ou leurs sels tels que le soufre, l'arsenic, les iodures, les phosphates, les sels de fer, de calcium, de magnésium, de mercure, le charbon, le talc..., anciennement utilisés comme remèdes, font toujours partie de l'arsenal thérapeutique [12].

1.4.1.2. Médicaments obtenus par synthèse

La plupart des médicaments actuellement commercialisés renferment des principes actifs obtenus par synthés organique dans l'industrie chimique [10].

1.4.1.3. Médicaments issus des biotechnologies

Les médicaments de dernière génération sont les médicaments biologiques, vaste catégorie dans laquelle on trouve plusieurs types de produits pharmaceutiques :

- Immunologiques (dont vaccins) ;
- Les dérivés du sang et du plasma humain : immunoglobulines, albumine ;
- Biomédicaments : anticorps monoclonaux, thérapie cellulaire, thérapie tissulaire, thérapie génique [9].

1.4.2. Classification chimique

Les médicaments chimiques « classiques », plus anciens, sont fabriqués à partir de substances actives d'origine chimique et via des processus industriels [11].

1.4.3. Classification pharmacologique

La classification pharmacologique est une classification par effet pharmacologique, donc par cibles et par mécanismes d'action [13].

1.4.4. Classification thérapeutique

La classification par action thérapeutique est intéressante puisqu'elle donne directement une indication sur l'utilité du médicament, consiste à lister les médicaments par les pathologies qu'ils traitent [9].

1.4.5. Médicaments d'homéopathie

Ils sont fondés sur l'hypothèse que l'on peut lutter contre les causes d'une maladie en utilisant les composés qui provoquent la maladie à des doses infinitésimales dans des conditions particulières de préparation [9].

1.5. Voies d'administration des médicaments

1.5.1. Voie orale

La voie orale est la plus souvent utilisée, car c'est la plus pratique et la moins coûteuse. Habituellement, la plupart des médicaments sont absorbés au niveau de l'intestin grêle et passent par le foie avant d'être transporté jusqu'au site cible par la circulation sanguine. Lorsqu'un médicament est pris par voie orale, les aliments et les autres médicaments présents dans le tube digestif peuvent modifier la quantité réellement absorbée et la vitesse d'absorption. C'est pourquoi certains médicaments doivent être pris à jeun, d'autres pendant les repas ou en dehors de certains autres traitements et d'autres ne doivent pas du tout être pris par voie orale [14].

1.5.2. Voies transmuqueuses

Les muqueuses résorbent très vite et très bien un grand nombre de médicaments.

1.5.2.1. Voie perlinguale et buccale

Elle correspond à la muqueuse linguale et aux muqueuses du plancher, de la bouche, et de la face interne des joues. C'est une voie d'administration rapide permettant une pénétration directe du médicament dans la circulation générale sans passer par le foie [10].

1.5.2.2. Voie rectale

Comme la muqueuse rectale est très vascularisée, elle permet d'obtenir une action générale ou locale selon le type de médicament. L'avantage de cette voie est sa commodité chez l'enfant et le nourrisson, chez le malade nauséux, inconscient ou incapable d'avaler [10].

1.5.2.3. Voie vaginale

Les médicaments employés par cette voie sont destinés à une action locale car la muqueuse vaginale est faiblement perméable [10].

1.5.2.4. Voie nasale

On l'utilise pour traiter localement les affections de la sphère nasale (poudres, pommades, solutions) [10].

1.5.2.5. Voie oculaire

La fragilité et la sensibilité de la muqueuse oculaire exigent l'utilisation de médicaments parfaitement contrôlés et stériles généralement utilisées localement (collyres, pommades ophtalmiques, inserts ophtalmiques) [10].

1.5.3. Voie parentérale ou voie injectable

C'est la voie la plus directe car elle met directement et immédiatement en contact le médicament avec le sang ou les liquides interstitiels et évite le tractus digestif. On peut citer la voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, intradermique, intracardiaque, intrarachidienne. Cette voie présente l'inconvénient d'être douloureuse au point d'injection et peut entraîner un risque d'infection [10].

1.5.4. Voie pulmonaire

L'arbre pulmonaire a une surface de 100 m² chez l'homme adulte et une vascularisation importante, l'action peut être locale ou systémique [10].

1.5.5. Voie cutanée et percutanée

Il s'agit de l'application directe d'un médicament sur la peau par différents moyens. L'action est locale si les composants ne peuvent pas pénétrer à travers la peau, et générale si les composants peuvent traverser la barrière cutanée. Seule la peau saine est une barrière efficace entre les milieux intérieur et extérieur. La pénétration d'un médicament qui se fait à travers l'épiderme, au niveau de l'appareil pilosébacé elle est favorisée par les massages et les frictions [10].

1.6. Formes pharmaceutiques d'administration des médicaments

Les médicaments sont administrés suivant différentes modalités afin de permettre soit une diffusion générale (systémique), soit une action locale. Il est important de souligner qu'une diffusion systémique est toujours possible même pour des médicaments topiques avec une administration locale (pommade, crème, collyre, etc.). Le tableau 1 résume les formes galéniques correspondantes aux différentes voies d'administration [15].

Tableau I: Les différentes voies d'administration disponibles et les formes galéniques correspondantes [15].

Voies d'administration		Formes galéniques
Voie entérale orale (per os)	Formes solides	Comprimés, gélules, capsules, poudres en sachet...etc.
	Formes liquides	Soluté buvable, suspension, gouttes buvables, sirop, potion, émulsion, etc.
Voies muqueuse	Voies buccale	Comprimés, granules (homéopathie), solutions, spray, Lycos...etc.
	Voie rectale	Suppositoires, Pommades, Lavements médicamenteux ...etc.
	Voie vaginale	Capsules vaginales, Comprimés vaginaux, Ovules, Crèmes et gelées vaginales.
	Voies aériennes supérieures et ORL	Voie nasale : Pommades, mèches imprégnées, gouttes et les aérosols nasale ... etc.
Voie auriculaire : Gouttes auriculaires, Lavages		
Voie buccopharyngien : Comprimés, pastilles, Gargarismes Pulvérisations, Bains de bouche.		

	Voie oculaire	Collyres et solutés d'irrigation, Pommades ophtalmiques.
	Voie pulmonaire	Aérosols-doseurs (sprays), Générateurs d'aérosols ou nébulisateurs, Inhalateurs de poudre sèche.
Voies parentérales	Voie intradermique (ID)	Préparations injectables : solutions ou émulsions, en ampoules, bouteilles, ou flacons.
	Voie sous-cutanée (SC)	
	Voie intramusculaire (IM)	
	Voie intraveineuse (IV)	Préparations pour perfusion : solutions ou émulsions, en flacons de verre ou plastique ou en poches plastiques.
	Autres voies : intra-artérielle (IA), intrarachidienne ou intrathécale, intracardiaque, épidurale, intra articulaire.	Poudre pour préparation injectable (lyophilisée et à reconstituer avec un solvant).
Voies cutanées et percutanées		Pommades, Crèmes, Gels, Patchs transdermiques.

1.7. Devenir des médicaments dans l'organisme

1.7.1. Définition de la pharmacocinétique

La pharmacocinétique est la science qui étudie en fonction du temps, le devenir du médicament dans l'organisme humain ou animal. Elle distingue quatre étapes, désignées par les lettres ADME, dans le devenir du médicament après son administration :

- L'absorption (A) ;
- La distribution (D) ;
- Le métabolisme (M) ;
- L'élimination (E) [16].

1.7.2. Différents processus de la pharmacocinétique

1.7.2.1. Absorption

C'est le Passage d'un médicament dans la circulation sanguine à partir de son lieu d'administration. Le médicament diffuse alors du compartiment d'administration vers le compartiment vasculaire. Cette diffusion se fait le plus souvent de manière passive mais d'autres mécanismes différents peuvent intervenir (transport actif saturable ou facilité). La vitesse d'absorption dépend à la fois de la voie d'administration et des propriétés physicochimiques du médicament administré. (En règle générale plus une molécule est lipophile et moins ionisée plus son absorption est rapide et complète), mais aussi d'autres facteurs comme l'alimentation, le transit et les médicaments associés. L'étude de l'absorption du médicament sert à déterminer sa biodisponibilité (fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint [17].

1.7.2.2. Distribution

La distribution est l'étape correspondant à la diffusion du médicament dans l'organisme au niveau plasmatique et tissulaire. Comme pour l'absorption, la distribution fait intervenir en général un mécanisme de diffusion passive à travers les parois des vaisseaux vers les tissus. Une molécule de faible poids moléculaire et fortement lipophile a tendance à se distribuer très rapidement et dans un grand volume de l'organisme à partir du compartiment sanguin. Inversement, une molécule très hydrophile avec un grand poids moléculaire a tendance à s'accumuler dans le compartiment sanguin. Un paramètre à considérer également dans le processus de distribution est la fixation du médicament aux protéines plasmatiques et tissulaires (protéines de transport spécifiques et non spécifiques) ayant un impact considérable sur le volume de distribution [18].

Enfin, il est utile de noter que seule la forme libre du médicament est susceptible de traverser passivement les membranes biologiques [18].

1.7.2.3. Métabolisme

Le métabolisme ou la biotransformation du principe actif médicamenteux en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique se fait au niveau du foie principalement, des reins, des poumons ou de l'intestin. Il met en jeu des systèmes enzymatiques, présents dans l'organisme, qui peuvent être stimulés ou inhibés par d'autres principes actifs médicamenteux ou alimentaires (inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques). Le complexe enzymatique le plus important et le plus connu est représenté par les cytochromes P450 qui comprennent plusieurs isoenzymes et qui peuvent être le siège de nombreuses interactions médicamenteuses [14].

1.7.2.4. Élimination

L'élimination de l'organisme d'un principe actif médicamenteux se fait essentiellement par voie rénale ou biliaire et accessoirement par d'autres voies (poumons, salive, larmes, sueur...).

- Son étude vise à déterminer la demi-vie d'élimination du principe actif et la clairance plasmatique qui permettent de calculer le nombre de doses régulières nécessaires pour obtenir l'état d'équilibre où les concentrations plasmatiques en principe actif cessent d'augmenter [16].

Comme pour l'absorption ou la distribution, là aussi les propriétés physicochimiques du médicament administré ont une influence considérable sur son élimination. En général, les médicaments polaires et hydrophiles ont une élimination majoritairement rénale sous forme inchangée alors que les médicaments lipophiles subissent une transformation hépatique avant d'être éliminés. Il est important de rappeler que seule la forme libre du médicament est susceptible d'être métabolisée ou excrétée [18].

1.8. Pharmacodynamie

La pharmacodynamie est l'étude des effets biochimiques, physiologiques et moléculaires des médicaments sur l'organisme et concerne la liaison de ce médicament sur son récepteur. La concentration du médicament au niveau du site du récepteur influence son effet, et sa réponse pharmacologique dépend de sa fixation à sa cible [19].

La pharmacodynamie d'un médicament peut être modifiée par des modifications physiologiques dues à un trouble ou une maladie, vieillissement et d'autres médicaments [19].

1.8. Cycle de vie de médicament

Le médicament fait l'objet d'un cycle de vie extrêmement long et fastidieux, passant par plusieurs étapes réglementées permettant d'assurer sa qualité, sa sécurité et son efficacité auprès des patients situés en fin de chaîne. Ce processus peut durer entre 10 et 15 ans environ sur 10000 molécules criblées lors de l'étape de recherche exploratoire, seulement 10 candidats médicaments feront l'objet d'un dépôt de brevet et une seule parviendra à passer toutes les étapes de tests et d'essais cliniques pour devenir un médicament [20].

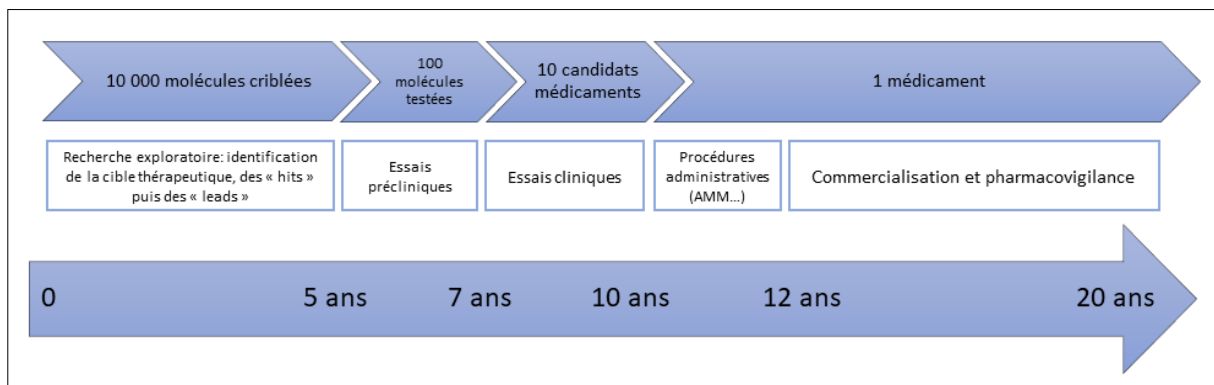


Figure 1: Nombre de molécules engagées et durées des différentes phases de la vie d'un médicament [6].

1.8.1. Recherche exploratoire (*drug discovery*)

Pour concevoir un nouveau médicament, il faut d'abord comprendre la maladie que l'on souhaite traiter. Cette étape dure en moyenne de 2 à 5 ans. Il faut ensuite identifier une cible thérapeutique. Le travail de découverte d'un principe actif est porté entre autres par la chimie thérapeutique, une discipline à l'interface de la chimie organique, la biochimie, l'informatique chimique et la pharmacologie [21].

1.8.2. Recherche préclinique

Il s'agit de la phase des essais en laboratoire sur des animaux (modèles *in vivo*) ou sur des cultures de cellules (modèles *in vitro*), afin d'en identifier l'efficacité, la sécurité, la toxicité et leurs données pharmacocinétiques et donc de valider la preuve de concept du candidat médicament. Au cours de cette phase, beaucoup de médicaments sont abandonnés du fait de leur inefficacité ou de leur toxicité [21].

1.8.3. Recherche Clinique

Ces études se composent de plusieurs phases et n'incluent que des volontaires ayant donné leur consentement :

- La phase clinique I : se réalisent sur un petit nombre de volontaires sains et permettent aux scientifiques de tester la sécurité et la toxicité ainsi que l'étude de la pharmacocinétique du médicament chez l'homme, elle dure de quelques jours à quelques mois [6].
- La phase clinique II : a lieu si les résultats de la phase I sont concluants et sans danger pour l'homme qui dure de quelques mois à deux ans et détermine l'efficacité du produit chez une petite population malade dans un premier temps c'est la phase IIA, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité du médicament vis-à-vis de la pathologie ciblée. Ensuite, la phase IIB permet de définir la dose optimale, c'est-à-dire celle pour laquelle l'efficacité thérapeutique est optimale, avec le moins d'effets secondaires [6].
- La phase clinique III : la plus longue, qui est réalisée sur une population malade importante (de plusieurs centaines à quelques milliers de personnes), sur plusieurs années, afin d'étudier l'efficacité et la sécurité (le rapport bénéfices/risques du médicament et ses précautions d'utilisation liées à ses différents effets indésirables) d'un nouveau médicament par rapport au traitement de référence ou par rapport à un placebo [6].

Si les résultats des études cliniques de phase III montrent un rapport bénéfices/risques acceptable, une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) peut être préparée [6].

1.8.4. Evaluation et autorisation de mise sur le marché (AMM)

Si les études montrent que le médicament est efficace et sûr, une demande de commercialisation (qui comprendra les données issues des études menées chez l'animal et chez l'homme, les techniques de fabrication du médicament, les informations de prescription et la notice) sera soumise aux autorités réglementaires qui analyseront ces informations et décideront si le produit est suffisamment sûr et efficace pour en permettre la commercialisation. En cas d'autorisation par les autorités régulatrices, le médicament devient disponible. La totalité du processus prend environ 10 ans. En moyenne, seuls 5 produits

étudiés en laboratoire sur 4 000 passent au stade de l'expérimentation clinique, et seul 1 médicament sur 5 étudié chez les personnes, sera autorisé et prescrit. Chaque pays a son propre processus d'autorisation, qui peut être différent d'un pays à l'autre. Un médicament autorisé pour une utilisation dans un pays ne signifie pas qu'il ait reçu l'autorisation de mise sur le marché dans un autre pays [22].

1.8.5. Phase IV (post-commercialisation)

Après validation d'un nouveau médicament, le fabricant doit en contrôler l'utilisation et signalé très rapidement aux autorités régulatrices tout nouvel effet indésirable, auparavant non identifié. Les médecins et les pharmaciens sont encouragés à participer au contrôle continu du médicament. Une telle observation est importante car, avant la mise sur le marché, même des études très approfondies ne sont en mesure de déceler que les effets indésirables relativement fréquents (observés dans environ 1 dose sur 1 000). D'importants effets indésirables qui ne surviennent qu'une fois sur 10 000 doses (ou plus) ne peuvent être observés que lorsqu'un grand nombre de personnes utilisera le médicament, donc après la commercialisation. Les autorités régulatrices peuvent suspendre l'autorisation si de nouveaux éléments indiquent qu'un médicament a d'importants effets secondaires [22].

Chapitre II

Absorption pulmonaire des médicaments

Chapitre II : Absorption pulmonaire des médicaments

2.1. Anatomie du système respiratoire

Le système respiratoire joue un rôle prépondérant dans la fourniture de l'oxygène aux tissus du corps, pour la respiration cellulaire, l'élimination du dioxyde de carbone et les déchets, et le maintien de l'équilibre acide-base [23].

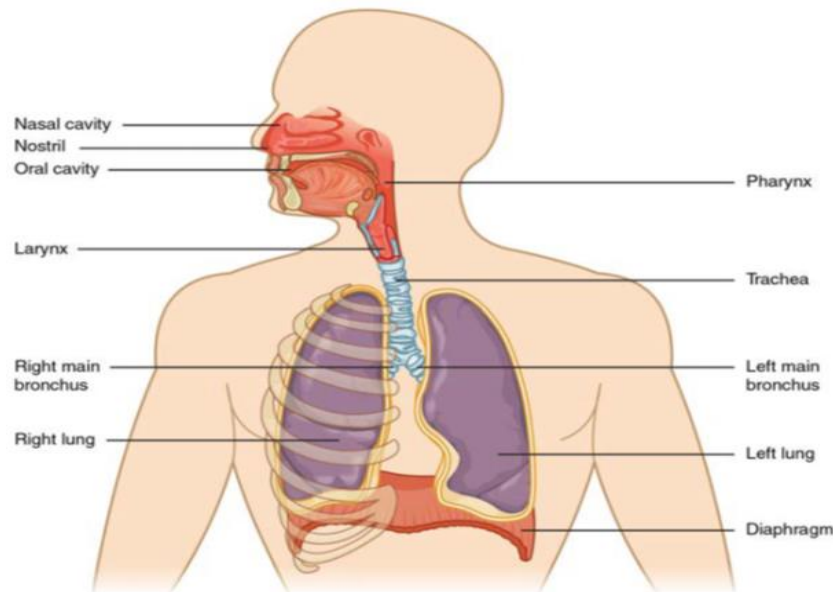


Figure 2: Les principales structures respiratoires s'étendant de la cavité nasale au diaphragme [23].

L'appareil respiratoire est divisé en deux parties : les voies respiratoires supérieures et les voies respiratoires inférieures :

2.1.1. Voies respiratoires supérieures

Les voies respiratoires supérieures comprennent le nez, les fosses nasales, le pharynx et le larynx.

L'air entre dans l'organisme par la bouche et le nez, puis il se dirige vers les cavités nasales et le pharynx, et finalement vers le larynx [24].

2.1.2 Voies respiratoires inférieures

Les voies respiratoires inférieures (figure 3), commencent par la trachée située juste après le larynx, elle se divise ensuite en deux bronches, qui pénètrent chacune dans un poumon au niveau du hile, la région dans laquelle les structures (bronche souche, artères pulmonaires, veines pulmonaires, artères bronchiques, veines bronchiques, nerfs et vaisseaux lymphatiques) qui constituent la racine du poumon entrent et sortent [24].

Au total, les voies respiratoires inférieures sont composées de 23 divisions, depuis la trachée jusqu'aux plus petites unités pulmonaires « les alvéoles », avec les bronches et les bronchioles comme état intermédiaire [25].

Le système respiratoire humain est divisé en deux régions fonctionnelles :

La région conductrice des voies respiratoires, qui est généralement constituée de système de cavités et des tubes interalliés de générations 0 (trachée) à 16 (bronchioles terminales) [26].

La région respiratoire où les échanges gazeux ont lieu, elle comprend les générations 17 à 23, et elle se compose des bronchioles respiratoires, des canaux alvéolaires et des sacs alvéolaires [26].

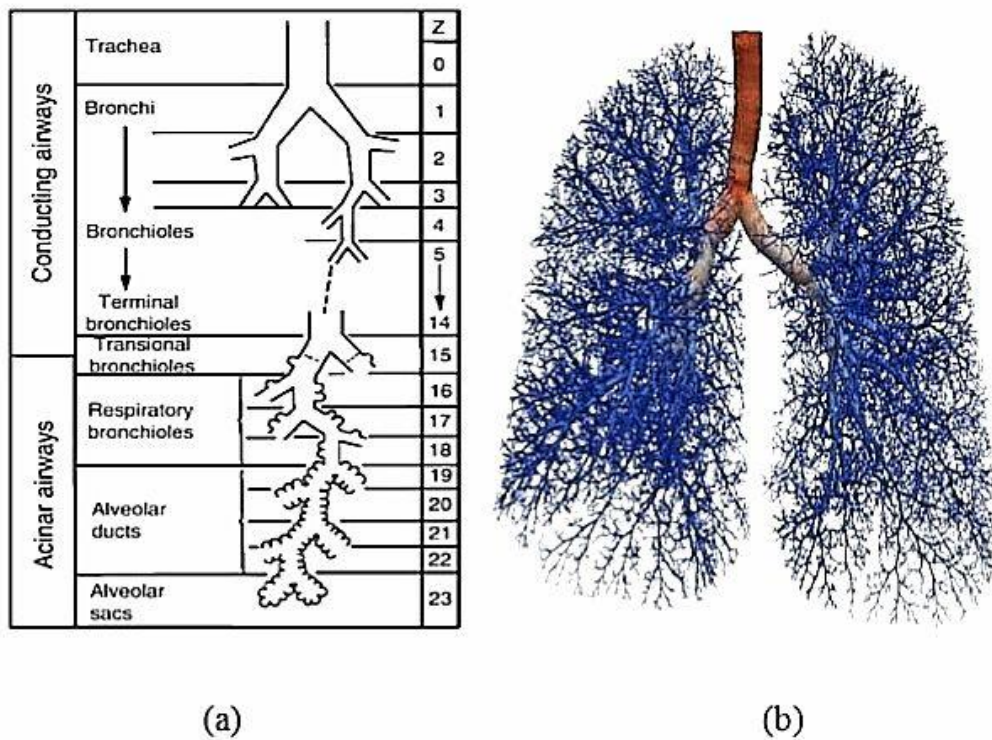


Figure 3: Les voies respiratoires inférieures. (a) Représentation des 23 divisions de l'appareil respiratoire de la trachée aux alvéoles. (b) Reconstruction 3D des voies respiratoires pulmonaires [27].

Les alvéoles sont des petits sacs situés à la terminaison des voies aériennes (figure 4). La paroi alvéolaire est extrêmement fine et vascularisée, et sa grande surface totale disponible permet des échanges gazeux efficaces ; les gaz diffusent à travers la paroi alvéolaire de l'air alvéolaire vers les capillaires sanguins pour apporter l'O₂ et inversement pour chasser le CO₂ [24].

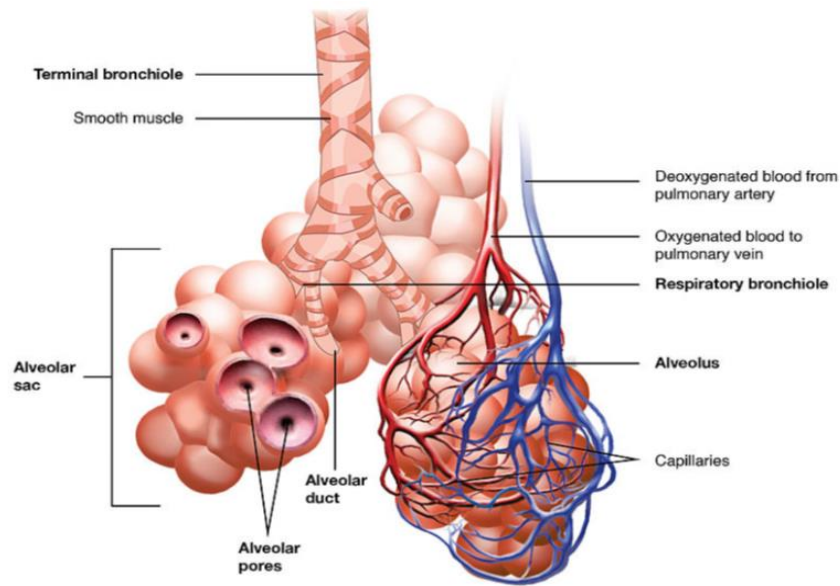


Figure 4: Schéma de la zone respiratoire composée d'un ensemble d'alvéoles [23].

2.1.3. Systèmes circulatoires

Il existe deux systèmes circulatoires différents, le bronchique et le pulmonaire qui alimentent les poumons en sang. La circulation bronchique fait partie de la circulation systémique qui alimente les voies respiratoires conductrices, les vaisseaux sanguins pulmonaires et les ganglions lymphatiques, elle est importante pour la distribution des médicaments administrés par voie systémique aux voies respiratoires et aux ganglions lymphatiques. La circulation pulmonaire comprend un vaste réseau vasculaire à basse pression, qui reçoit la totalité du débit cardiaque pour assurer un échange gazeux efficace et pour fournir des nutriments aux parois alvéolaires [28].

2.1.4. Principales barrières pulmonaires

2.1.4.1. Épithélium

L'épithélium des voies aériennes joue le rôle d'une barrière physique et fonctionnelle entre l'hôte et l'environnement. Celui des voies respiratoires trachéo-bronchiques est composé de plusieurs types de cellules : cellules basales, cellules caliciformes, cellules ciliées, cellules séreuses, cellules de Clara, cellules neuroendocrines et cellules migratrices (les lymphocytes, les leucocytes et les mastocytes) [29].

Dans les bronchioles terminales, l'épithélium est composé de cellules ciliées et de cellules de Clara. Quatre types de cellules dans la région alvéolaire sont présentes: les cellules de type I et de type II, les cellules en brosse (type III) et les macrophages alvéolaires, ses caractéristiques morphométriques sont favorables au transport des médicaments [29].

Le maintien de l'intégrité de cette barrière épithéliale est assurées par un système de jonctions intercellulaires ; des jonctions serrées au niveau apical de la membrane basolatérale des cellules, elles sont des structures très dynamiques qui bloquent la circulation des fluides et contrôlent le transport des ions et des solutés à travers l'espace intercellulaire. Et des jonctions adhérentes et desmosomes au niveau des membranes latérales [29].

2.1.4.2. Endothélium

Environ 40% de la composition cellulaire totale des poumons est de l'endothélium capillaire, qui est la plus grande surface endothéliale capillaire du corps, elle est spécialisée de fournir une barrière particulièrement mince pour l'échange gazeux [26].

2.1.4.3. Macrophages alvéolaires

Ces cellules phagocytaires jouent un rôle important dans les mécanismes de défense contre les bactéries et les particules inhalées, elles sont évacuées des alvéoles vers les bronchioles par le liquide de la muqueuse, et puis à partir des voies respiratoires par l'escalator mucociliaire [26].

2.1.4.4. Interstitium et membrane basale

L'interstitium pulmonaire est l'espace extracellulaire et extravasculaire entre les cellules du tissu. Son rôle principal est de séparer et lier l'ensemble des couches cellulaires spécifiques du tissu. Leur limite extérieure est définie par les membranes basales épithéliales et endothéliales, qui modulent les mouvements des fluides, des molécules, des particules et des cellules de l'espace aérien et du sang vers l'interstitium [28].

2.1.4.5. Système lymphatique

Le système lymphatique pulmonaire contribue à l'élimination des liquides et des protéines, qui ont été filtrés du compartiment vasculaire vers l'interstitium du tissu pulmonaire, et aide à prévenir l'accumulation de liquide dans les poumons. Il est présent dans l'interstitium à proximité des petites voies aériennes et des vaisseaux sanguins, mais il n'est pas présent dans les parois alvéolaires [26].

2.1.4.6. Fluide de la muqueuse pulmonaire et surfactants

Bien que le poumon soit un organe rempli d'air, la muqueuse est recouverte d'un film de liquide du revêtement, le volume total de ce liquide est faible, mais il couvre une grande surface et génère une humidité de près de 100 % dans le poumon. Les fluides de revêtement des voies aériennes et des alvéoles sont recouverts d'au moins une monocouche de surfactant pulmonaire qui est synthétisée et sécrétée par les cellules alvéolaires de type II, et comprend un mélange unique de phospholipides et de protéines spécifiques du surfactant, qui stabilise la vaste interface air-liquide alvéolaire, favorise l'expansion pulmonaire à l'inspiration et empêche le collapsus pulmonaire à l'expiration [28].

2.1.4.7. Clairance mucociliaire

Grâce aux mouvements coordonnés des cils, le mucus est balayé hors de la cavité nasale et des poumons, vers le pharynx où il est avalé ou expectoré. Le mucus est sécrété principalement à partir des cellules séreuses des glandes sous-muqueuses et des cellules en gobelet [30].

2.2. Voie pulmonaire

L'administration des médicaments par voie pulmonaire est principalement utilisée pour traiter les affections des voies respiratoires, en délivrant des principes actifs à action locale directement au niveau de leur site d'action. Cette voie peut être également utilisée comme voie d'administration des médicaments à action systémique [31].

2.2.1. Modes d'administration des médicaments par voie pulmonaire

Pour délivrer un médicament dans les voies respiratoires, il faut l'introduire sous forme d'aérosol [32].

Un aérosol est défini comme un système biphasé de particules solides ou de gouttelettes liquides dispersées dans l'air ou dans une autre phase gazeuse, ayant des tailles suffisamment petites pour présenter une stabilité considérable comme une suspension. Leur administration se fait par deux méthodes, dont la première est l'inhalation nasale, et la deuxième c'est l'inhalation orale [32].

L'inhalation orale est généralement considérée comme la méthode la plus utilisée, parce que le rétrécissement de la lumière des voies respiratoires limite l'inhalation nasale [32].

2.2.2. Dispositifs d'administration de médicaments par voie pulmonaire

Les formulations et le choix du dispositif d'administration peuvent modifier la quantité du médicament qui atteint les voies respiratoires et absorbé par la voie systémique [33].

Il existe quatre principaux types d'appareils utilisés pour administrer un médicament par inhalation :

- Les aérosols-doseurs pressurisés (PMDIs) ;
- Les aérosols-doseurs à poudre sèche (DPIs) ;
- les nébuliseurs ;
- les inhalateurs à brume souple (SMIs) [34].



Figure 5: Dispositifs d'administration des médicaments par voie pulmonaire actuellement disponibles [34].

2.2.3. Disposition pulmonaire des médicaments

2.2.3.1. Déposition des médicaments

Après l'inhalation, le dépôt du médicament dans le poumon dépend de nombreux facteurs tels que la morphologie du poumon, la vélocité et la géométrie de l'aérosol, la taille et la densité des particules, le type de respiration, etc [35]. Les mécanismes les plus importants de dépôt des particules dans les voies respiratoires sont l'impaction inertielle, la sédimentation et la diffusion (figure 6).

L'impaction inertielle se produit principalement dans les voies aériennes extrathoraciques, et dans l'arbre trachéobronchique. En général, les particules d'un diamètre supérieur à 10 μm sont très probablement déposées dans la région extrathoracique, tandis que les particules de 2 à 10 μm se déposent dans l'arbre trachéobronchique par impaction inertielle. Un long temps de résidence de l'air inspiré favorise le dépôt de particules par sédimentation et par diffusion. La sédimentation est plus importante dans les petites voies respiratoires et dans les alvéoles, et elle est plus prononcée pour les particules d'un diamètre de 0,5-2 μm [26].

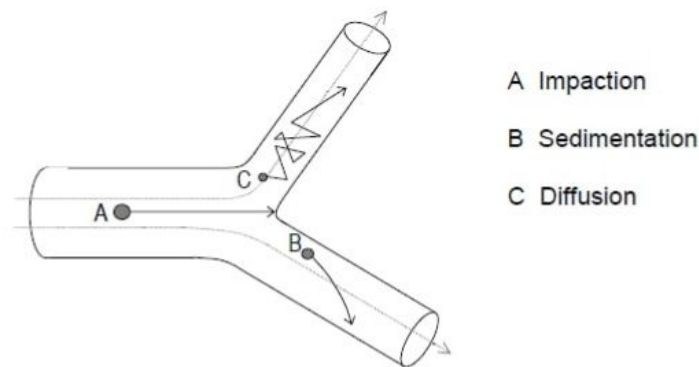


Figure 6: Mécanismes de dépôt des particules dans les voies respiratoires [26].

2.2.3.2. Absorption pulmonaire

Les médicaments inhalés doivent franchir certaines barrières dans les poumons afin d'être absorbés dans la circulation systémique. Ces médicaments après avoir été déposés sur la muqueuse, le soluté médicamenteux interagit d'abord avec le surfactant pulmonaire, qui peut augmenter la solubilité des petites molécules médicamenteuses lipophiles (par exemple, les glucocorticostéroïdes), il améliore ainsi la vitesse et l'étendue de l'absorption, en plus, il peut induire l'agrégation de grosses molécules (par exemple, un peptide ou une protéine), et compromettre potentiellement la dissolution du médicament ou favoriser leur digestion par les macrophages [35].

Immédiatement, sous la couche moléculaire du surfactant pulmonaire, il va se trouver le fluide de revêtement, à travers lequel le médicament doit diffuser pour atteindre l'épithélium, et puis il va traverser la membrane basale, l'interstitium et finalement l'endothélium [36].

La contribution de l'endothélium en tant que barrière à l'absorption des médicaments est incertaine et doit faire l'objet de recherches plus approfondies [36].

2.2.3.2.1. Mécanismes de transport des médicaments à travers la barrière pulmonaire

L'absorption des médicaments à travers l'épithélium comprennent plusieurs mécanismes de transport :

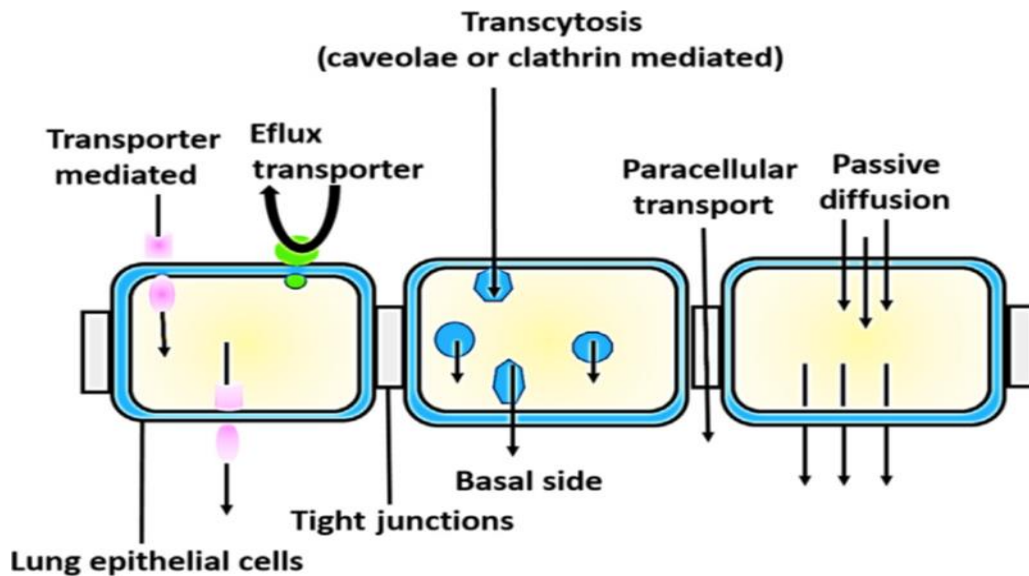


Figure 7: Mécanismes de transport épithélial des drogues [32].

2.2.3.2.1.1. Transport paracellulaire

Il s'agit d'un mécanisme de diffusion passive guidée par un gradient de concentration, empruntée par les petites molécules hydrophiles [31].

2.2.3.2.1.2 Transport transcellulaire

Le transport transcellulaire est une voie d'absorption importante qui suit généralement la diffusion passive. Cependant, cette voie implique des vésicules non couvertes (appelées cavéoles) et des molécules de transport [37].

Les mécanismes d'absorption par la membrane transcellulaire sont expliqués ci-dessous :

- Diffusion passive : également appelée diffusion non ionique, est le transport de médicaments à travers les bicouches lipidiques de la membrane, avec la direction des concentrations supérieures vers les concentrations inférieures, se produisant des deux côtés des membranes cellulaires. C'est un processus qui ne nécessite pas une source d'énergie.

Les médicaments hydrophobes sont fortement absorbés par ce mécanisme [37], [38].

- Molécules de transport : l'influence des transporteurs sur l'absorption des médicaments est particulièrement importante pour les médicaments qui ne peuvent pas diffuser passivement à travers les cellules [36].

Deux familles de transporteurs (la superfamille des transporteurs de solutés (SLC) et la cassette de liaison à l'ATP (ABC)) ont été signalées [39]. Les transporteurs SLC peuvent absorber la molécule active dans la cellule, et à l'extérieur des cellules également. Ces transporteurs comprennent les transporteurs de cation organique/carnitine (OCT/OCTN), les transporteurs d'anions organiques (OAT) et les polypeptides de transport d'anions organiques (OATP). Les transporteurs de la famille ABC sont des protéines transmembranaires qui dépendent de l'énergie, et ils sont responsables de l'efflux de substrats et de substances chimiques [40]. Ils sont classés en sept sous-familles (ABCA à ABCG), qui influent sur le temps de résidence des molécules actives dans les poumons, sur leur concentration intracellulaire, et sur les taux d'absorption, affectant finalement l'efficacité pharmacologique et la toxicité des molécules actives [41].

2.2.3.2.1.3 Transcytose

Le mécanisme de transcytose ou transport vésiculaire désigne le transport de molécules actives directement à travers la membrane du cytoplasme cellulaire (cavéoles). La protéine structurale appelée la cavéoline-1 présente dans les cellules épithéliales de type 1 du poumon est importante pour le transport de macromolécules dépendant de la taille, comme l'albumine, l'insuline et la lipoprotéine de faible densité par les cellules endothéliales [37].

Un autre type de transport vésiculaire est par clathrine-médiation (semblable à caveolae). Elle transporte des molécules actives en fusionnant avec la membrane cible [42]. Le transport des molécules actives par la caveolae ou la clathrine dépend de la taille des particules. Les particules dont la taille varie de 150 à 200 nm sont prises en charge par la clathrine et celles <120 nm par les caveoles [43].

2.2.3.2.2. Facteurs influençant l'absorption pulmonaire

2.2.3.2.2.1. Géométrie des voies aériennes

Le dépôt des médicaments dans les poumons est fortement influencé par l'architecture des voies aériennes de l'arbre respiratoire. La forme du pharynx et du larynx influence le flux d'air dans la trachée et les bronches [1].

2.2.3.2.2.2. Mode d'inhalation

Le mode d'inhalation influence considérablement l'étendue et la région du dépôt des particules dans l'arbre respiratoire. La respiration par le nez augmente la possibilité de dépôt de particules fines (Taille de particule $\leq 10 \mu\text{m}$) dans la région alvéolaire périphérique du poumon, car les particules plus grosses sont retenues dans le nez et dans le pharynx, tandis que la respiration par la bouche augmente les chances de dépôt de particules grossières (Taille de particule $\geq 10 \mu\text{m}$) dans la région trachéobronchique supérieure [1].

2.2.3.2.2.3. Taux d'écoulement de l'air

La variation du débit d'air inspiratoire influence de manière significative le dépôt régional d'aérosol dans l'arbre respiratoire. Un flux d'air rapide et turbulent réduit le temps de résidence des particules dans les voies respiratoires, en favorisant le dépôt de l'aérosol dans la région de l'oropharynx et des voies respiratoires supérieures, alors que l'inhalation lente entraîne un dépôt dans les voies aériennes périphériques inférieures, pour cela il est conseillé aux patients de respirer lentement et profondément et de retenir leur souffle lorsqu'ils inhalent un médicament [44].

2.2.3.2.2.4. États pathologiques

Dans les maladies respiratoires, l'accumulation de mucus et l'inflammation provoquent l'obstruction des bronches et le rétrécissement des voies respiratoires. Cette modification de la géométrie des voies respiratoires entraîne une variation des vitesses d'écoulement, de la résistance et des turbulences, qui pourrait entraîner une perte de l'efficacité du médicament [33].

2.2.3.2.2.5 Effet de la différence d'âge et de sexe

L'âge du sujet influence le dépôt d'aérosol dans le poumon humain, en raison des changements anatomiques qui se produisent à des âges progressifs, entraînant des différences dans la géométrie des voies respiratoires [1].

Les différences anatomiques dans le larynx et les voies respiratoires entre les hommes et les femmes sont liées aux disparités entre les sexes dans les modèles de dépôt d'aérosols, les femmes ayant un dépôt plus important dans les voies aériennes supérieures par rapport aux hommes [1].

2.2.3.2.3. Rétention pulmonaire des médicaments inhalés

Parfois, les médicaments sont absorbés par les poumons et éliminés du sang d'une manière si rapide jusqu'à ce que leur efficacité locale dans le tissu pulmonaire ou leur durée de vie systémique devienne très courte, ce qui nécessite alors une administration très fréquente du médicament. Dans la plupart des cas, on aimerait avoir un médicament qui ne soit inhalé qu'une ou deux fois par jour [45].

L'absorption des agents thérapeutiques à partir des poumons peut être prolongée par une variété de mécanismes : diminution de la solubilité, encapsulation dans des particules à libération contrôlée, charges positives et augmentation de la masse moléculaire [45].

2.2.3.3. Distribution (séquestration)

Le poumon semble jouer un rôle minime dans le métabolisme des médicaments, mais il joue un rôle important dans la distribution et l'accumulation de divers composés endogènes et exogènes. Le médicament accumulé crée un pool lentement effluible et déplaçable, et il peut avoir des implications dans la thérapie médicamenteuse. Le mécanisme déterminant la distribution dans le tissu pulmonaire serait une simple diffusion suivie d'une association avec des composants tissulaires, comme la répartition dans les membranes et les organites subcellulaires. L'implication des macrophages alvéolaires a été également suggérée. Le taux et l'ampleur de l'absorption pulmonaire dépendent des propriétés physicochimiques du médicament, comme le degré d'ionisation (PK_a) et la lipophilie, ainsi que de l'affinité du médicament pour les protéines plasmatiques et les macromolécules tissulaires [26].

2.2.3.4. Métabolisme

Dans les voies respiratoires humaines, il existe plusieurs types de cellules tel que les cellules de Clara, les cellules alvéolaires de type II et les macrophages qui sont impliqués dans le métabolisme des médicaments inhalés. De nombreuses isozymes de la famille du cytochrome P-450 ont été identifiées dans les voies respiratoires. Les systèmes enzymatiques non dépendants du cytochrome P-450, notamment les estérases, les peptidases, monooxygénase contenant des flavines, la catéchol-O-méthyl transférase, les UDP-glucuronosyl transférases, les sulfotransférases et la glutathion-S-transférase, sont

également présents dans le poumon. Leur activités sont beaucoup plus élevées que celles des systèmes P-450 [31].

La contribution du métabolisme pulmonaire à la disposition des médicaments inhalés est relativement faible par rapport à l'activité du métabolisme dans le foie [46].

2.2.3.5. Elimination

L'élimination des médicaments inhalés des voies respiratoires humaines s'effectue via la clairance mucociliaire (MC) et la phagocytose par les macrophages alvéolaires [47]. La clairance mucociliaire est importante pour l'élimination des sécrétions et des particules étrangères qui se sont déposées dans les voies respiratoires. Le principe général du système est simple; les cellules ciliées de l'épithélium transportent le mucus et les particules déposées, avec une direction proximale, et finalement le mucus est expectoré ou avalé. Les médicaments à dissolution lente déposés dans la région alvéolaire ont tendance à être phagocytés par les macrophages alvéolaires, qui se débarrassent lentement des particules, soit en les transportant le long de la surface alvéolaire vers l'escalator mucociliaire, soit par translocation vers la lymphe trachéobronchique ou par dégradation enzymatique interne [36].

2.2.4. Avantages et inconvénients de la voie pulmonaire

L'administration des médicaments par voie pulmonaire recense plusieurs avantages, mais aussi des inconvénients, qui sont présentés dans le tableau II:

Tableau II: Avantages et les inconvénients de la voie pulmonaire[31], [48].

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plus perméables aux macromolécules que toute autre porte d'entrée dans l'organisme. ▪ Non invasive. ▪ Plus perméables aux petites molécules que le tractus gastro-intestinal (GI). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le dépôt oropharyngé peut donner des effets indésirables locaux. ▪ Les patients peuvent avoir des difficultés à utiliser correctement les dispositifs d'administration. ▪ L'efficacité de l'administration des particules est réduite chez les

- Elle a une grande biodisponibilité.
 - Les poumons ne présentent qu'une petite fraction de l'activité de métabolisation et de transport d'efflux des médicaments de l'intestin et du foie.
 - La molécule inhalée ne subit pas l'effet de premier passage hépatique.
 - Aucune voie d'administration non invasive n'offre la rapidité d'action d'un médicament inhalé.
 - Une absorption rapide ; les molécules petites, en particulier les molécules hydrophobes, sont absorbées en quelques secondes après l'inhalation.
 - Sa grande surface de contact permet une grande absorption.
- patients ayant une capacité respiratoire inférieure, par exemple, enfants, personnes âgées ou adultes souffrant de certaines maladies.
- L'imprécision de dosage.

2.2.5. Avenir de la voie pulmonaire

La voie pulmonaire représente une voie très prometteuse, jusqu'à récemment, grâce à ces nombreux avantages. Les défis liés à l'administration fiable des aérosols ont été largement surmontés, grâce à des nouvelles formulations et de nouveaux dispositifs, parce que l'absorption peut se produire si rapidement après l'inhalation de petites molécules et de peptides, les technologies permettant de ralentir l'absorption ou de retenir les médicaments dans les poumons pour prolonger l'action thérapeutique deviendront de plus en plus importants à l'avenir [45].

Chapitre III:

Etude de l'absorption pulmonaire des
médicaments

Chapitre III: Etude de l'absorption pulmonaire des médicaments

L'évaluation et la prédiction de l'absorption et de la disposition pulmonaires constituent une tâche préclinique essentielle pour la découverte et le développement des médicaments inhalés pour l'administration locale et systémique. *in vivo*, *in vitro*, *ex vivo* et *in silico* sont les modèles actuellement disponibles pour l'étude de l'absorption pulmonaire et de la disposition des molécules thérapeutiques inhalées [3].

3.1. Modèles *in vitro*

Au cours des dernières décennies, les modèles de culture cellulaire sont de plus en plus utilisées comme alternatives aux modèles animaux en raison d'un certain nombre de facteurs tels que le coût réduit par rapport aux animaux intacts, la capacité de prédire et de simuler, et la rapidité d'exécution ainsi que pour des considérations éthiques. Les modèles *in vitro* allant de monocultures à des co-cultures de cellules doubles/triples représentant des modèles tridimensionnels (3D) simples ou plus réalistes du tissu pulmonaire développé. L'épithélium, qui recouvre les voies respiratoires et les régions alvéolaires, constitue la principale barrière à l'absorption des médicaments après une administration par voie pulmonaire. Des tentatives ont donc été faites pour développer des lignées cellulaires qui modélisent l'épithélium des voies respiratoires et des alvéoles [49].

Quelque soit le modèle, il est important que les cellules épithéliales forment une monocouche étanche afin de représenter la barrière épithéliale naturelle. L'étanchéité et l'intégrité de la monocouche sont classiquement évaluées par la mesure de la résistance électrique transépithéliale (TEER) [50].

3.1.1 Calu-3 cultivées en interface air-liquide (ALI)

Les cellules Calu-3 ont été initialement dérivées d'un adénocarcinome bronchique humain chez un patient de 25 ans. Calu-3 est devenu l'une des lignées les plus utilisées pour l'administration des médicaments. Elles ont la capacité de former des barrières électriquement et hautement restrictives, ce qui suggère qu'elles conviennent pour les études d'absorption [2]. Lorsqu'elles sont cultivées dans des conditions d'ALI, ces cellules sont capables de construire une couche de mucus, imitant la situation physiologique *in vivo* [51]. Les cellules Calu-3 cultivées en immersion présentent une différenciation altérée et la perméabilité aux substances, par rapport aux cultures ALI [52].

Les valeurs de la perméabilité apparente (Papp) dans Calu-3 semblent être prédictives de l'absorption à partir de poumons intacts. Les applications d'administration de médicaments, telles que l'amélioration de l'absorption et les effets des excipients des préparations inhalées sur la perméabilité ont été également étudiées en utilisant ces lignées cellulaires [28].

3.1.2. Lignée alvéolaire A549

Les cellules A549 dérivés d'un adénocarcinome d'un homme caucasien de 58 ans, sont une lignée cellulaire ressemblant à certaines caractéristiques morphologiques et biochimiques des cellules alvéolaires pulmonaires humaines de type II. Les cellules A549 ont été utilisées pour étudier l'expression et la fonction des transporteurs alvéolaires [2]. Cependant, le plus grand inconvénient des cellules A549 est probablement leur incapacité à former des jonctions serrées appropriées, ce qui compromet leur fonction de barrière [53], [54]. Alors ils ne doivent pas être utilisées pour les études de perméabilité [55].

3.1.3. 16HBE14o-

La lignée cellulaire 16HBE14o- est basée sur des cellules épithéliales bronchiques humaines normales, et elle a été transformée par le groupe de Dieter Gruenert en utilisant un plasmide SV40. Les cellules forment des couches cellulaires électriquement étanches et polarisées avec des microvillosités, mais sans cils, et peuvent être cultivées sur des inserts de filtre et utilisées pour l'absorption de ou le transport des médicaments. Les cellules 16HBE14o- sont encore fréquemment utilisées malgré plusieurs inconvénients, tels que l'absence de cils et l'incapacité à obtenir des couches cellulaires polarisées lorsqu'elles sont cultivées à l'interface de l'air [2].

3.1.4. NCI-H441

Les cellules NCI-H441 sont des adénocarcinomes pulmonaires humains présentant des caractéristiques de cellules épithéliales alvéolaires de type II et de cellules Club (anciennement nommées Clara). Ils sont parmi les différentes lignées cellulaires actuellement disponibles comme modèles de la barrière épithéliale du poumon distal humain, les cellules NCI-H441 sont toutefois l'une des rares capables de former des monocouches électriquement étanches de cellules polarisées. Des études récentes utilisant

les cellules NCI-H441 dans un contexte d'administration pour le transport d'ions et de médicaments, ainsi que des études portant sur la disposition des nanoparticules [2].

3.1.5. hAELVi

Les cellules hAELVi sont des cellules épithéliales alvéolaires humaines immortalisées par un lentivirus [56]. La lignée cellulaire était basée sur des cellules de type II humaines fraîchement isolées, mais là encore, aucune information sur l'âge, le sexe et les éventuelles maladies du donneur de tissu d'origine n'est actuellement disponible. Bien qu'elles soient dérivées de cellules de type II, les cellules hAELVi sont présentées comme une lignée cellulaire ayant des propriétés de cellules de type I. Ce modèle a été utilisé dans des essais toxicologiques, des études de transport, en co-culture et dans des études de dépôt des particules [2].

3.1.6. Modèles de barrière cellulaire pulmonaire en 3D cultivée en ALI

Les modèles 3D se composent d'un échafaudage ressemblant à la situation physiologique du poumon, à savoir ils contiennent plusieurs types de cellules et permettent le mouvement et l'interaction des cellules. Cependant, la plupart des modèles dits 3D, en réalité, doivent être considérés comme des cultures "2,5D" [57]. Ce terme a été récemment inventé pour désigner les cultures de cellules qui sont cultivées au-dessus d'une épaisse couche de protéines de la matrice extracellulaire (MEC) ou d'une couche nourricière de fibroblastes, ce qui permet une différenciation spécifique des tissus. Néanmoins, ces cultures ne représentent pas nécessairement un environnement *in vivo* aussi proche que les véritables modèles 3D [57].

Les systèmes MucilAir, SmallAir et EpiAirway sont des modèles de barrière cellulaire trachéale/bronchique, différenciés avec ou sans fibroblastes pulmonaires dans le cadre d'une culture ALI (Fig.8-A ~ C). Notamment, les fournisseurs affirment que ces cellules des voies respiratoires peuvent être dérivées non seulement de donneurs en bonne santé mais aussi de donneurs atteints de maladies pulmonaires telles que l'asthme et la BPCO. En revanche, le système EpiAlveolar (Fig.8-D) est un modèle de barrière alvéolaire, différencié pour former les trois couches cellulaires de cellules épithéliales alvéolaires, des fibroblastes pulmonaires et des cellules endothéliales en co-culture ALI [3].

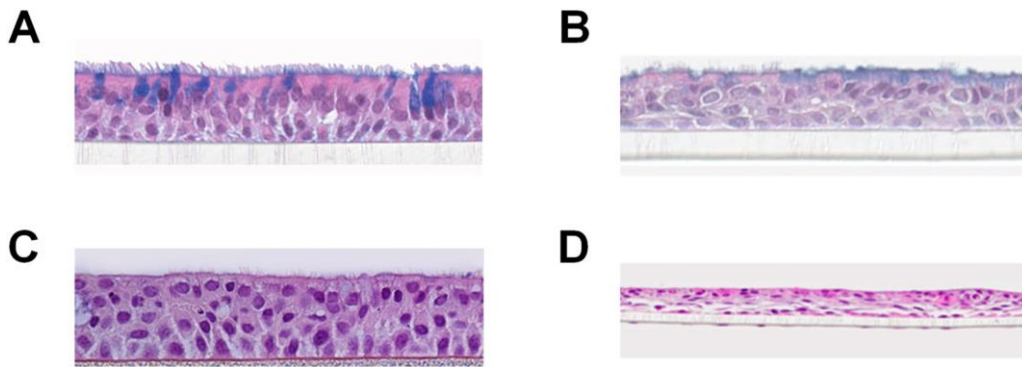


Figure 8: Modèles de barrière cellulaire pulmonaire 3D cultivée en ALI : A. MucilAir ; B. SmallAir ; C. EpiAirway ; et D. EpiAlveolar. Alors que les barrières des voies respiratoires (A-C) sont sans co-cultures de fibroblastes, la barrière alvéolaire (D) est cultivée sur les couches de fibroblastes et de cellules endothéliales [3].

Les inconvénients sont le prix, et bien que possible dans une certaine mesure, l'adaptabilité du modèle à des besoins spécifiques. De plus, seuls trois modèles bronchiques et un modèle alvéolaire complexe sont actuellement disponibles [2], mais leur applicabilité et leur pertinence pour la recherche biopharmaceutique par inhalation sont encore à l'étude [3].

3.1.7. Modèle de "poumon sur puce"

Le modèle de " poumon sur puce " (Figure 9 -A B) est un dispositif micro-fluidique avec deux canaux d'écoulement séparés par une fine membrane poreuse recouverte de matrice extracellulaire. Les cellules épithéliales alvéolaires et les cellules endothéliales vasculaires forment chacune la monocouche sur la membrane dans les canaux "apical" et "basolatéral", respectivement (figure 9 -B) [3]. Pour imiter l'espace aérien alvéolaire de manière plus réaliste, les cellules épithéliales alvéolaires sont exposées à l'air, créant une interface air-liquide, tandis que les milieux de culture s'écoulent par le canal "basolatéral" (figure 9 -B) [56]. Ce système a été appliqué pour tester l'efficacité et la toxicité des médicaments [58].

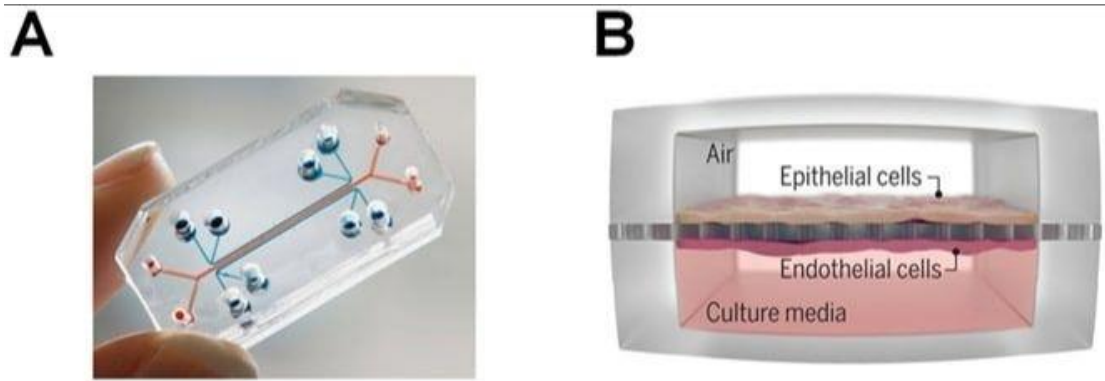


Figure 9: Les modèles de " poumon sur puce ". A. Configuration du dispositif microfluidique ; B. Structure schématique en coupe transversale de la couche cellulaire et du canal [3].

3.2. Modèles ex vivo

Les modèles ex vivo fournissent un moyen d'évaluer différents paramètres dans un organe intact, ce qui ne serait pas possible chez des sujets intacts pour des raisons éthiques et pathologiques. L'un des modèles tissulaires ex-vivo bien établis est celui des tissus perfusés isolés, qui permettent d'étudier les mécanismes de transport, d'élimination et d'efficacité des médicaments dans un organe isolé tout en conservant l'intégrité structurelle et fonctionnelle de l'organe. Les modèles de tissus perfusés isolés offrent une corrélation plus réaliste avec les études in vivo par rapport aux modèles de monocouche cellulaire [49].

3.2.1. Poumon de rat isolé perfusé (IPRL)

Le modèle de poumon de rat isolé perfusé (IPRL) a été utilisé pour étudier l'absorption et le dépôt de formulations pharmaceutiques inhalées. Cette méthode implique l'ablation chirurgicale du poumon et son placement dans une chambre thoracique artificielle alimentée en air atmosphérique et en milieu de perfusion (figure 10). La procédure chirurgicale d'isolement des poumons est assez complexe et nécessite des précautions supplémentaires afin d'éviter toute lésion tissulaire [59].

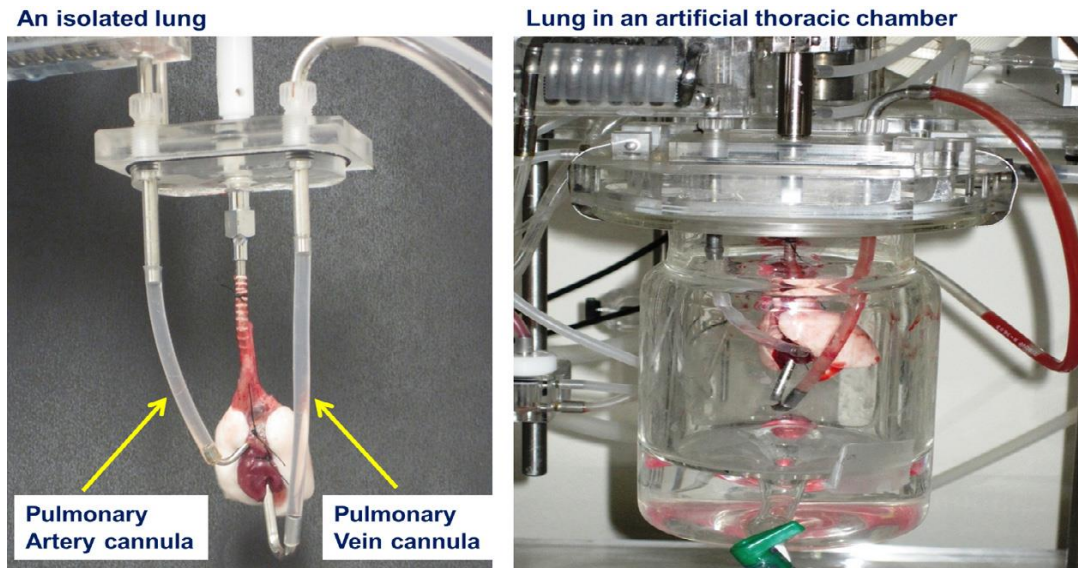


Figure 10: Étude du profil d'absorption des médicaments à l'aide du système IPRL. Canulation de l'artère et de la veine pulmonaires (à gauche), ventilation artificielle dans une chambre thoracique [49].

L'IPL représente un système moins complexe que l'animal entier, tout en préservant la plus grande partie de l'intégrité de l'organe, et offre plusieurs avantages par rapport aux études *in vivo*. Il présente l'avantage éthique de réduire le nombre d'animaux de laboratoire nécessaires, car de multiples échantillons de perfusat peuvent être prélevés après l'administration du médicament, permettant de déterminer les profils d'absorption des médicaments à différents moments dans une seule préparation pulmonaire. Les études sur l'animal entier peuvent également donner lieu à des différences interindividuelles, dues à des variations dans l'administration des médicaments et donc du dépôt et de l'absorption [28].

La période relativement courte (quelques heures) pendant laquelle la viabilité du poumon peut être maintenue dans un cadre *ex vivo* est un inconvénient évident des IPL. La dissolution et l'absorption du médicament peuvent ne pas être achevées à temps, en particulier lorsque les formulations à libération prolongée et les macromolécules de >40 kDa, qui sont lentement absorbées pendant plusieurs heures, sont étudiées [2]. Les niveaux de gaz dans le liquide perfusé sont une variable qui peut influencer les propriétés et les performances de l'IPL [60].

3.3. Modèles in vivo :

Les modèles animaux intacts in vivo sont principalement utilisés pour étudier l'absorption, la distribution et la pharmacodynamie des produits pharmaceutiques inhalés. Dans ces modèles, des animaux anesthésiés ou conscients reçoivent des formulations au moyen de divers dispositifs d'administration, avec ou sans intervention chirurgicale. Des animaux de petite et de grande taille sont utilisés pour étudier la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de divers agents thérapeutiques inhalés [49].

Dans la plupart des cas, des petits rongeurs tels que les rats et les cobayes sont utilisés en raison des quantités relativement faibles de matériel d'essai requises pour le dosage pulmonaire. Les souris, bien que plus petites que les rats et les cobayes, présentent des difficultés techniques pour la dosimétrie pulmonaire et les prélèvements sanguins multiples [61]. L'utilisation d'animaux plus grands tels que les lapins, les chiens, les moutons et les singes ont également été signalés, bien que leur utilisation ait été très limitée en raison du coût élevé et de la logistique nécessaire à l'hébergement et à la manipulation d'animaux plus grands [49].

3.3.1. Mode d'administration des médicaments in vivo

Il existe plusieurs méthodologies pour l'administration pulmonaire de médicaments. Les médicaments peuvent être administrés par inhalation passive ou directement dans les poumons, sous forme de liquide ou de poudre [50].

3.3.1.1. Inhalation passive

Pendant l'inhalation passive, les médicaments en aérosol sont administrés à l'aide d'une chambre d'aérosolisation dans des systèmes d'exposition du corps entier, de la tête seule ou du nez seul. Ces chambres permettent l'administration directe de médicaments à des animaux conscients, imitant ainsi une condition plus physiologique [62].

L'inhalation passive est principalement utilisée chez la souris et moins fréquemment chez des animaux plus grands (rat, cobaye, chien). Cette méthode est plus représentative de l'administration de médicaments dans les poumons humains que l'instillation intratrachéale [50]. Cependant, des pertes importantes de la dose de médicament se produisent dans le réservoir et la tubulure du générateur d'aérosol, dans les accessoires d'administration (chambre d'aérosolisation) à l'animal et pendant l'expiration de l'animal. Par conséquent,

l'inhalation passive n'est pas la méthode de choix pour les médicaments coûteux, pour les études de pharmacocinétique et de vaccination, car la dose délivrée n'est pas connue avec précision [63]–[65], et il y a une probabilité que les médicaments pénètrent dans le corps de l'animal par d'autres voies, y compris la voie orale et les voies percutanées [62].

3.3.1.1.1. Système d'exposition du corps entier

Dans le système d'exposition par aérosol du corps entier, les animaux sont placés dans une boîte en plastique scellée qui est connectée à un nébuliseur ou à un générateur d'aérosol de poudre sèche. Bien que ce système permette une administration pulmonaire de médicaments moins stressante à un nombre important d'animaux, L'atténuation du stress de l'animal est un avantage, car le stress a été lié à des changements physiologiques qui peuvent altérer les données expérimentales [50].

3.3.1.1.2. Systèmes d'exposition par la tête seule ou par du nez seul

Dans les systèmes d'exposition par la tête ou par le nez, l'animal est attaché à la chambre d'exposition et seule la tête ou le nez est en contact avec l'aérosol. Ces systèmes peuvent être conçus pour administrer des médicaments à un ou plusieurs animaux. Par rapport au système d'exposition du corps entier, les systèmes d'exposition de la tête ou du nez seulement offrent plusieurs avantages. L'exposition de la peau au médicament et son absorption par voie transdermique sont évitées. Le faible volume de la chambre d'aérosolisation réduit la quantité de médicament nécessaire pour générer l'aérosol. Des durées variables d'exposition des animaux sont possibles dans un seul test [66].

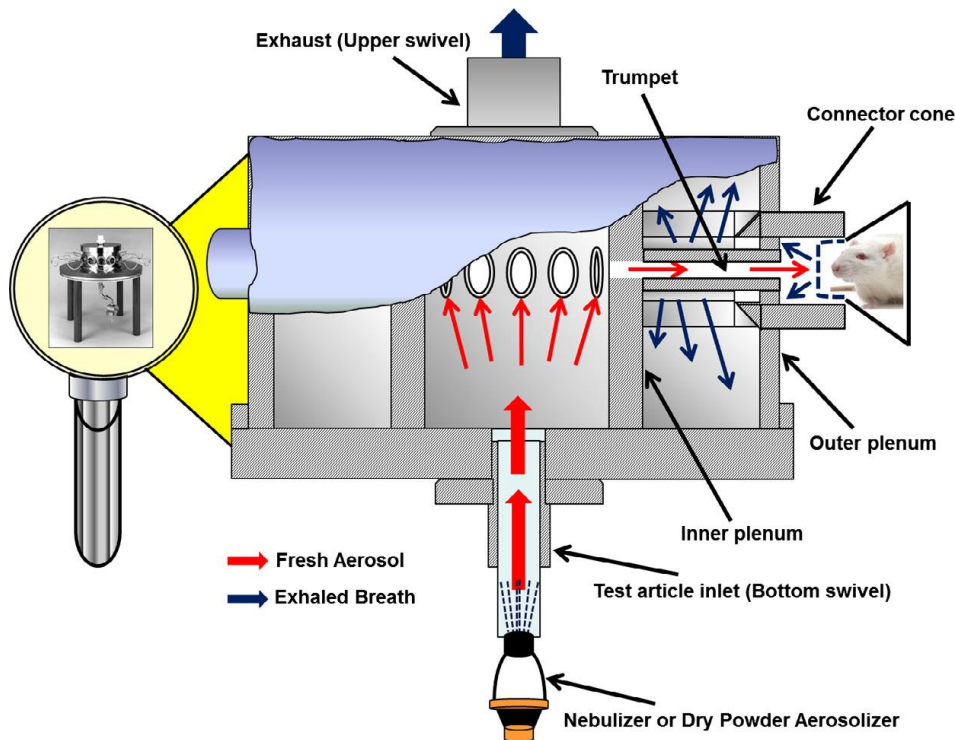


Figure 11: Schéma des chambres d'exposition utilisées pour l'exposition du nez seul du médicament/de la formulation aux rongeurs [49].

3.3.1.2. Administration intratrachéale directe

L'administration intratrachéale de médicaments est la méthode préférée lorsqu'un contrôle précis de la dose est nécessaire, car les médicaments sont administrés directement dans la trachée. En outre, ce mode d'administration permet d'éviter les dépôts nasaux et oropharyngés. Cette technique est la technique la plus utilisée dans les modèles de grands animaux tels que le lapin, le mouton et le chien. Elle est également fréquemment utilisée chez le cobaye et le rat, mais elle est moins fréquemment utilisée chez la souris [50].

Anciennement, l'administration intratrachéale de médicaments dans les poumons était effectuée après exposition chirurgicale de la trachée [49]. Récemment, cette méthode a été largement remplacée par une méthode non invasive qui utilise des aérosols ou des insufflateurs (figure 12) pour administrer des formulations liquides et en poudre sèche dans les poumons des petits animaux (des souris et des rats). Les deux dispositifs peuvent délivrer d'une manière reproductible une dose donnée dans les poumons des rats anesthésiés [67], [68]. Pour l'administration de médicaments à l'aide de ces dispositifs, la trachée des animaux anesthésiés est visualisée, en utilisant un laryngoscope afin d'insérer le

microsprayer de liquide ou l'insufflateur de poudre sèche dans la trachée. Cependant, cette méthode ne reflète pas les conditions physiologiques normales, car il est nécessaire d'administrer des médicaments à des animaux anesthésiés [69].

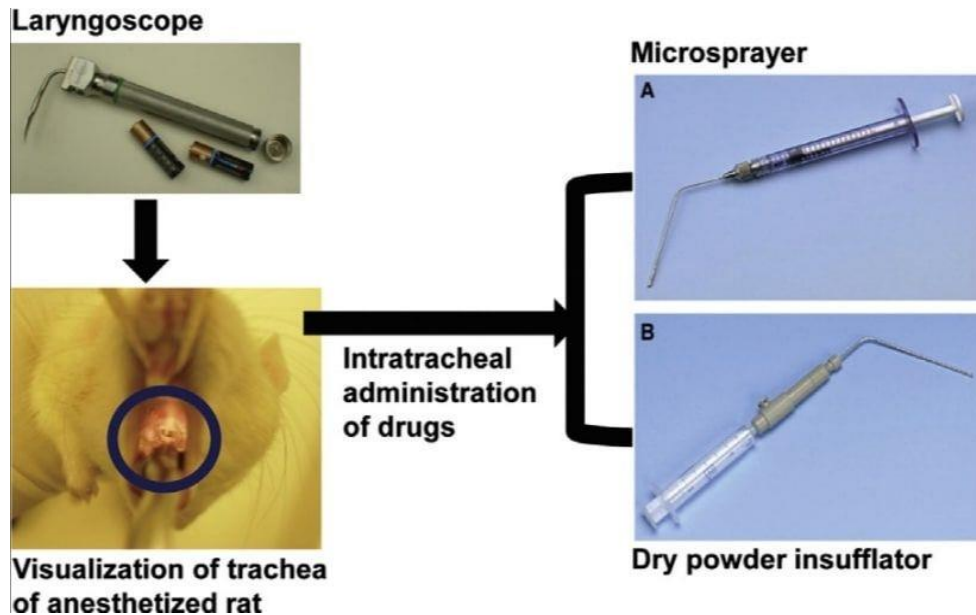


Figure 12: Modèle(s) in vivo pour l'étude du profil d'absorption du médicament après administration par voie pulmonaire. Après visualisation de la trachée à l'aide d'un laryngoscope, le médicament est administré à l'aide d'un microsprayer ou d'un insufflateur de poudre sèche [49].

3.3.1.3 Administration intranasale

L'administration intranasale est surtout connue pour l'administration locale de médicaments à la muqueuse nasale, mais elle peut également être utilisée pour l'administration intrapulmonaire de médicaments chez la souris. L'administration intranasale est réalisée sur une souris anesthésiée maintenue en position verticale. A l'aide d'une micropipette, la solution est déposée sur une narine et est simplement aspirée dans les voies respiratoires lors de la respiration. Cette méthode est techniquement plus facile que l'administration intratrachéale, mais elle présente la limitation d'administrer des médicaments principalement dans les voies respiratoires supérieures [50].

3.4. Corrélations ex vivo/in vitro - in vivo

La majorité des études ont corrélé les données in vitro et ex vivo avec les données in vivo provenant d'animaux (principalement des rats) , pour atteindre l'objectif ultime de prédire avec précision le profil d'absorption des médicaments inhalés chez l'homme [70].

La corrélations in vitro - in vivo (IVIVC) est définie par la FDA comme un modèle mathématique prédictif, décrivant la relation entre une propriété in vitro (généralement l'étendue ou la vitesse de libération du médicament) et une réponse in vivo pertinente (par exemple, la concentration plasmatique ou la quantité de médicament absorbée) [71].

Les simulations ex vivo basées sur les paramètres d'absorption pulmonaire obtenus dans l'IPL de rat pour un certain nombre d'ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) inhalés, présentant une gamme de propriétés physicochimiques et administrés sous forme de solutions, de suspensions ou de poudres sèches, étaient plus précises que les simulations basées sur la perméabilité in vitro. De même, les simulations basées sur des données ex vivo étaient meilleures que celles in vitro pour prédire les profils de concentration plasmatique chez l'homme après administration pulmonaire de ces médicaments, pour lesquels les données étaient tirées de la littérature [2].

Toutes les études de corrélation ex vivo étaient basées sur des modèles d'IPL des rongeurs et l'utilisation d'IPL dérivés d'animaux plus grands, comme le porc pourrait encore améliorer la corrélation ex vivo - in vivo [2].

Les études futures devraient se concentrer sur la corrélation des données in vitro et ex vivo avec les données cliniques de patients (ou de volontaires) [2].

3.5. Modèles in silico :

La méthode in silico, dans laquelle des modèles mathématiques d'un système physiologique ou pharmacologique sont développés et testés sur un ordinateur [72]. Cette méthode est basées sur des bases de données issues d'études in vivo ou in vitro, ou des observations d'études cliniques et les relier à des informations structurales par des corrélations statistiques [73].

Les modèles *in silico* peuvent être utilisés pour prédire et simuler l'absorption pulmonaire d'un médicament sur la base de ses propriétés physicochimiques et des données provenant d'études précliniques [28]. Une approche *in silico* couramment utilisée est la modélisation compartimentale, dans laquelle le corps est décrit par des compartiments et le transport du médicament entre les compartiments est décrit par des équations de transport de masse [74]. La modélisation pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) est un type de modélisation compartimentale, dans laquelle les entités physiologiques des différents tissus, telles que le plasma, l'espace intracellulaire et l'espace interstitiel, sont décrites par des valeurs physiologiquement pertinentes, pour le volume et la surface [75].

La modélisation *in silico* combine les avantages de l'expérimentation *in vivo* et *in vitro*, sans se soumettre aux considérations éthiques et au manque de contrôle associés aux expériences *in vivo*, contrairement aux expériences *in vitro*, qui existent de manière isolée, les modèles *in silico* permettent au chercheur d'inclure une gamme pratiquement illimitée de paramètres, ce qui rend les résultats plus applicables à l'organisme [72].

3.5.1 Modèle d'absorption pulmonaire *in silico*

3.5.1.1 Modèle d'absorption pulmonaire en *GastroPlus*®

Le module d'absorption et de transit compartimental nasal-pulmonaire de *GastroPlus*® est basé sur le modèle pulmonaire de Weibel et se compose de cinq compartiments : (1) nez facultatif, (2) extra thoracique (naso-oro-pharynx et larynx), (3) thoracique (trachée et bronches), (4) bronchiolaire (bronchioles et bronchioles terminales), et (5) alvéolo-interstitiel (bronchioles respiratoires, canaux alvéolaires, sacs alvéolaires et tissu conjonctif interstitiel). Comme une fraction du médicament peut être avalée, les compartiments pulmonaires sont liés au module gastro-intestinal ACAT (Advanced Compartmental Absorption and Transit) [56].

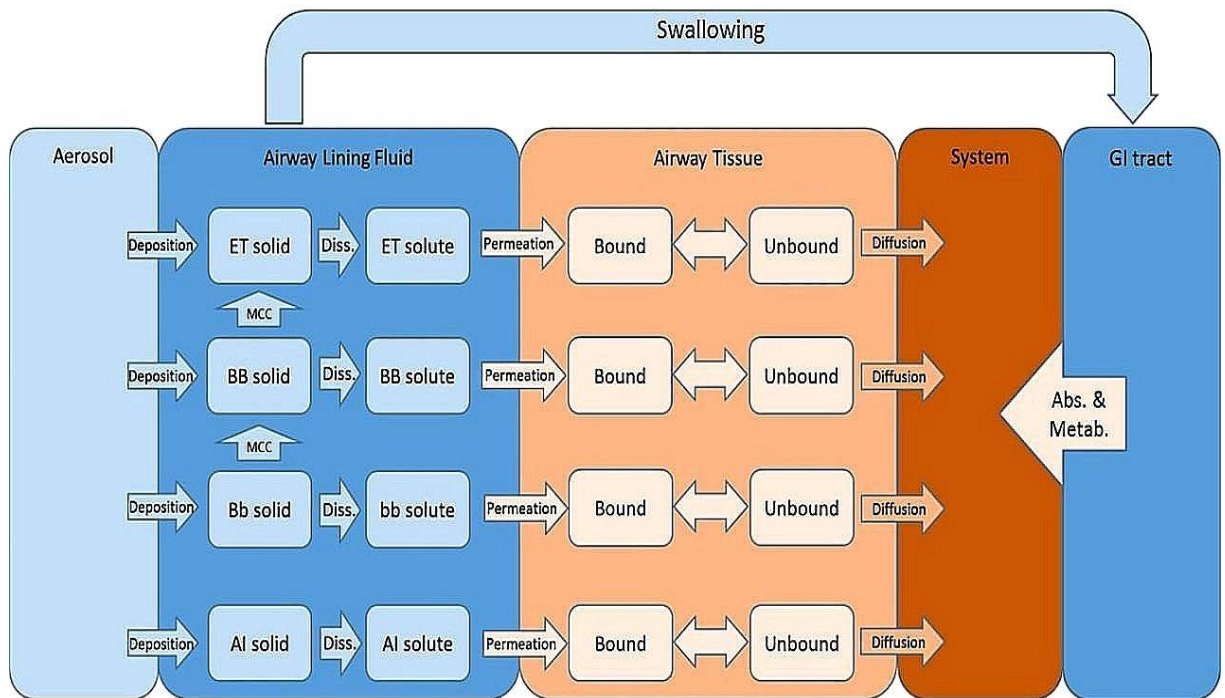


Figure 13: Schéma du modèle d'absorption nasale et pulmonaire *Gastroplus*®[56].

3.5.1.2 Modèle d'absorption pulmonaire en *PK-Sim*®

PK-Sim® est un logiciel de modélisation PBPK du corps entier. La modélisation PBPK est utilisée depuis décennies dans le domaine de l'évaluation du risque toxicologique et a été étendue ces dernières années à la recherche et au développement de médicaments [76]. *PK-Sim*® permet à l'utilisateur de définir les compartiments d'absorption pulmonaire et gastro-intestinale (GI) et de modéliser la pharmacocinétique après une administration par voie pulmonaire [56].

3.5.1.3 Modèle d'absorption pulmonaire en *MoBi*®

MoBi® est entièrement compatible avec *PK-Sim*®, c'est-à-dire qu'il peut charger et simuler n'importe quel modèle *PK-Sim*® [76]. La structure spatiale dans *PK-Sim*® consiste en un seul compartiment pulmonaire relié à la circulation pulmonaire, c'est-à-dire la modélisation de la région alvéolaire. Le compartiment pulmonaire (alvéolaire) est ensuite divisé en quatre sous-compartiments pour représenter l'espace intracellulaire, l'espace interstitiel, les cellules sanguines et le plasma. Cette structure spatiale a été modifiée par l'ajout de deux sous-compartiments supplémentaires au compartiment alvéolaire, afin de modéliser le fluide de revêtement épithélial (ELF) et la rétention/liaison des médicaments dans le tissu pulmonaire (Figure 14). Un compartiment supplémentaire représentant les bronches a été ajouté et

connecté à la circulation systémique. Ce compartiment bronchique comprend les mêmes sous-compartiments que le compartiment alvéolaire [70].

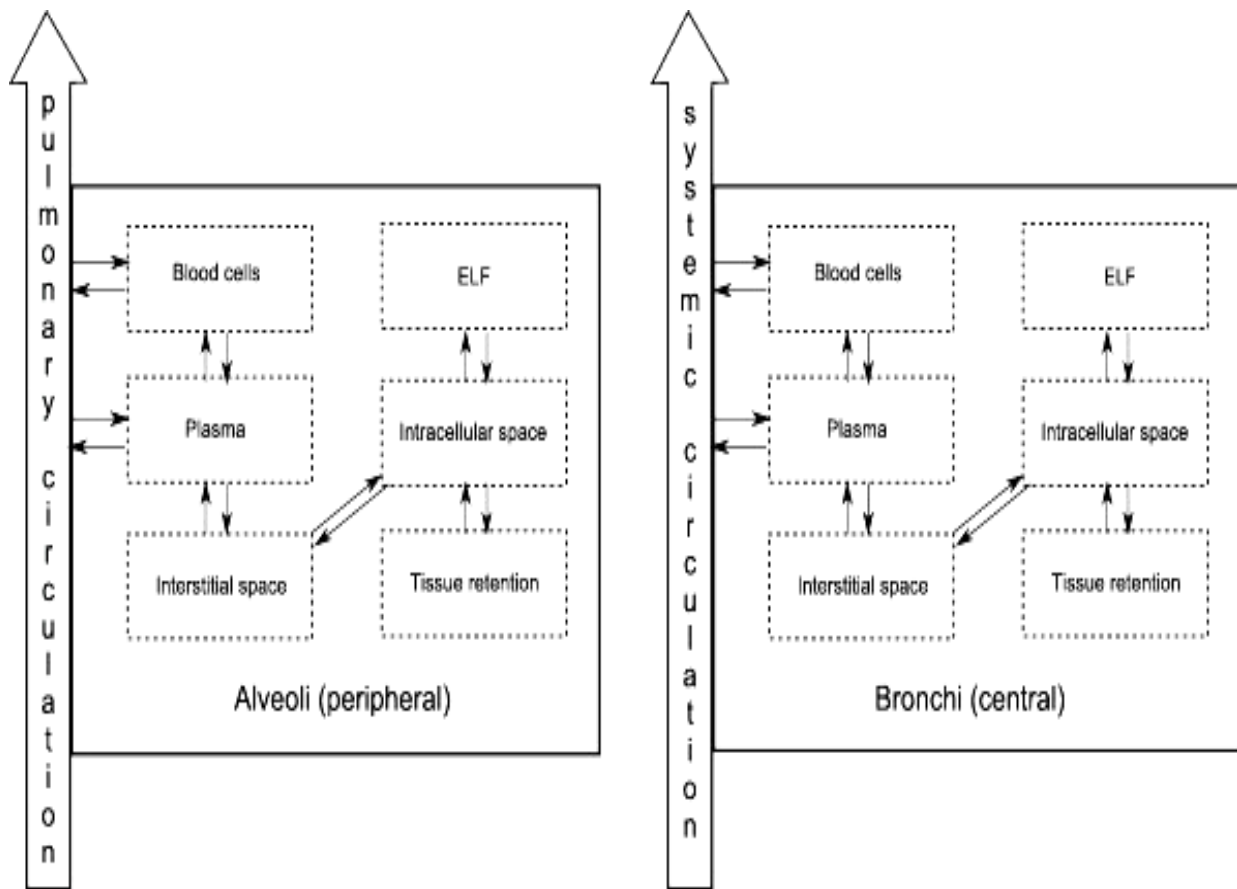


Figure 14: Illustration du compartiment et des sous-compartiments alvéolaires et bronchiques dans le modèle pulmonaire biopharmaceutique à base physiologique développé dans *MoBi*® [70].

Partie pratique

Partie pratique

1. Objectifs

L'efficacité d'un médicament inhalé est déterminée par son absorption à travers la barrière pulmonaire, ainsi que la localisation du site d'action pharmacologique. L'évaluation de l'absorption pulmonaire par une variété de méthodes *in vivo*, *in vitro* et *ex vivo*, constitue une tâche préclinique de plus en plus essentielle pour la découverte et le développement des médicaments inhalés pour une administration locale ou systémique.

L'objectif de notre travail est d'identifier, d'analyser, de comparer et d'évaluer la littérature scientifique traitant l'absorption pulmonaire des médicaments utilisant différents modèles expérimentaux *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* et *in silico*.

Pour atteindre nos objectifs, nous devons répondre aux questions suivantes :

- Quelles sont les méthodes les plus utilisées pour l'étude de l'absorption pulmonaire des médicaments ?
- Pourquoi ces méthodes sont-elles les plus utilisées ?

2. Matériel et méthode

Afin de répondre aux questions posées précédemment, nous avons opté pour la réalisation d'une revue systématique de la littérature scientifique qui traite le sujet de l'absorption pulmonaire des médicaments. Ce choix étant justifié par le fait que la revue systématique de la littérature constitue l'outil scientifique reconnu adéquat pour ce type de travaux.

Pour que les résultats de notre travail soit scientifiquement crédible et reconnu, nous avons opté pour la présentation du rapport de cette revue systématique de la littérature en suivant le guide PRISMA 2009. PRISMA est un protocole de conduite des revues systématiques composé d'une liste de contrôle en 27 points et d'un diagramme de flux, qui a été développé dans le domaine médical par un groupe de 29 chercheurs, dans le but d'accroître la transparence et la précision des examens de la littérature. Le choix de PRISMA par rapport à d'autres protocoles existants s'explique par la reconnaissance de son exhaustivité, son utilisation dans plusieurs disciplines dans le monde entier, au-delà du domaine médical [77].

2.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les études précliniques de l'absorption pulmonaire des médicaments sont incluses dans cette revue, si elles répondaient aux critères d'inclusion suivants :

- L'année de publication entre 2012 et 2022. Nous avons choisi les articles des 10 dernières années, car c'est la période au-delà de laquelle un article peut ne pas être considéré comme récent;
- Une rédaction en anglais, car la plupart des études dans le domaine de la recherche scientifique sont en anglais;
- Type d'article ; article de recherche. Notre revue est concernée par les études expérimentales originales.

Les études sont exclues si elles répondaient aux critères d'exclusion suivants :

- Les articles de revues, des commentaires, des thèses, des chapitres du livre et des livres ;
- Les études hors notre sujet de recherche (distribution, accumulation, des études cliniques.....etc);

2.2. Sources des données

Une recherche de littérature approfondie est menée à l'aide de deux bases d'indexations différentes : Google Scholar et ScienceDirect. Le choix de ces bases est orienté du fait de leur accessibilité gratuite et la facilité de la recherche.

La recherche bibliographique a été entamée le 24 avril 2022 sur les deux bases d'indexations. Par contre, la dernière recherche a été effectuée le 19 juin 2022 sur Google Scholar et le 22 juin 2022 sur ScienceDirecte.

2.3. Stratégie de recherche

2.3.1. Stratégie de recherche sur Google Scholar

L'utilisation de paramètres avancés de recherche sur Google Scholar permet de spécifier les résultats obtenus. Les mots-clés de la recherche avancée sont :

- Articles contenant tous les mots suivants : pulmonary preclinical drug absorption study ;
- Cette expression exacte : pulmonary absorption ;
- Au moins un des mots suivants : delivery, absorption, vivo, vitro, silico, lung ;
- Articles datés de : 2012-2022.

2.3.2 Stratégie de recherche sur ScienceDirect

Les mêmes mots-clés sont utilisés sur ScienceDirect avec précision de type d'article (les articles de recherche seulement).

2.4 Sélection des études

Les études identifiées sont téléchargées, et les doublons sont supprimés. Deux examinateurs sélectionnent les études à inclure, dans un processus en deux étapes. Tout d'abord, les études sont sélectionnées sur la base du titre et résumé. La deuxième étape, la sélection sur le texte intégral, également menée par les deux examinateurs. Toute incertitude sur l'inclusion est résolue par consensus. En l'absence de consensus entre les décisions des deux examinateurs, un troisième examinateur décide.

2.5 Extraction des données

Chaque article est lu attentivement, et les informations nécessaires pour l'étude systématique de chaque article sont enregistrées dans un fichier Excel. Les données extraites incluent (1) le titre de l'article, (2) le journal dans lequel l'article est publié, (3) l'année de publication, (4) les noms des auteurs de l'étude, (5) les méthodes utilisées (in vivo ,ex vivo , in vitro et in silico), (6) les matériels de chaque méthode utilisée, (7) les molécules étudiées, (8) le mode d'administration des médicaments in vivo, (9) l'objectif de chaque étude, et (10) les résultats obtenus de ces études.

2.6 Synthèse des résultats

Les informations recueillies, sont étudiées d'une manière statistique en utilisant le programme Microsoft Excel 2007. Les critères à étudier d'une manière statistique sont :

1. Objectifs de chaque étude :
 - Etude de l'absorption pulmonaire ;
 - Etude de la rétention médicamenteuse ;
 - Etude de la biodisponibilité ;
 - Etude de la perméabilité ;
 - Etude de la déposition.
2. Les méthodes utilisées :
 - In vitro ;
 - Ex vivo ;
 - In vivo ;
 - In silico.
3. Année de publication :
 - 2012-2014
 - 2015-2018
 - 2019-2022
4. L'espèce animale utilisée in vivo :
 - Rats ;
 - Souris ;
 - Chiens beagle ;
 - Moutons ;
 - Porcs.
5. Le mode d'administration in vivo :
 - Inhalation ;
 - Intratrachéale ;
 - Inhalation par nez seul ;
 - Intranasale ;
 - Intraveineuse.
6. Les modèles utilisées in silico :
 - ADMETlab ;
 - GastroPlus® ;
 - MATLAB® ;
 - Phoenix ;
 - Mobi® ;

- PKPDsim ;
 - Nouveaux modèles à étudier.
7. Les lignes cellulaires utilisées in vitro :
- Calu-3 ;
 - A549 ;
 - RL-65 ;
 - hAELVi ;
 - Cellules humaines primaires isolées des bronches ;
 - Macrophages alvéolaires humains primaires.
8. Les molécules selon leurs actions :
- Molécules à action systémique ;
 - Molécules à action locale.
9. Les molécules à action systémique selon leurs classes thérapeutiques :
- Cardiologie ;
 - Anti inflammatoire ;
 - Antibiotique ;
 - Neurologie ;
 - Antidiabétique ;
 - Autres.
10. Les molécules à action locale selon leurs classes pharmacologique :
- Bronchodilatateurs ;
 - Glucocorticoïdes ;
 - Autres.

3. Résultats

3.1. Sélection des études

Au total, 58 études ont été incluses dans cette revue. La recherche dans les bases d'indexations Google Scholar et ScienceDirect a fourni un total de 710 articles. Après ajustement des doublons, il en restait 679. Parmi celles-ci, 604 études ont été écartées, car après examen des titres et résumés, il est apparu que ces articles ne répondaient pas aux critères, ou que le texte intégral de l'étude ne pouvait pas être téléchargé. Le texte intégral des 75 articles restants a été examiné plus en détail. Il est apparu que 17 études ne répondaient pas aux critères d'inclusion décrits. 58 études répondaient aux critères d'inclusion et ont été incluses dans la revue systématique. (Voir le diagramme de flux PRISMA de la figure 15).

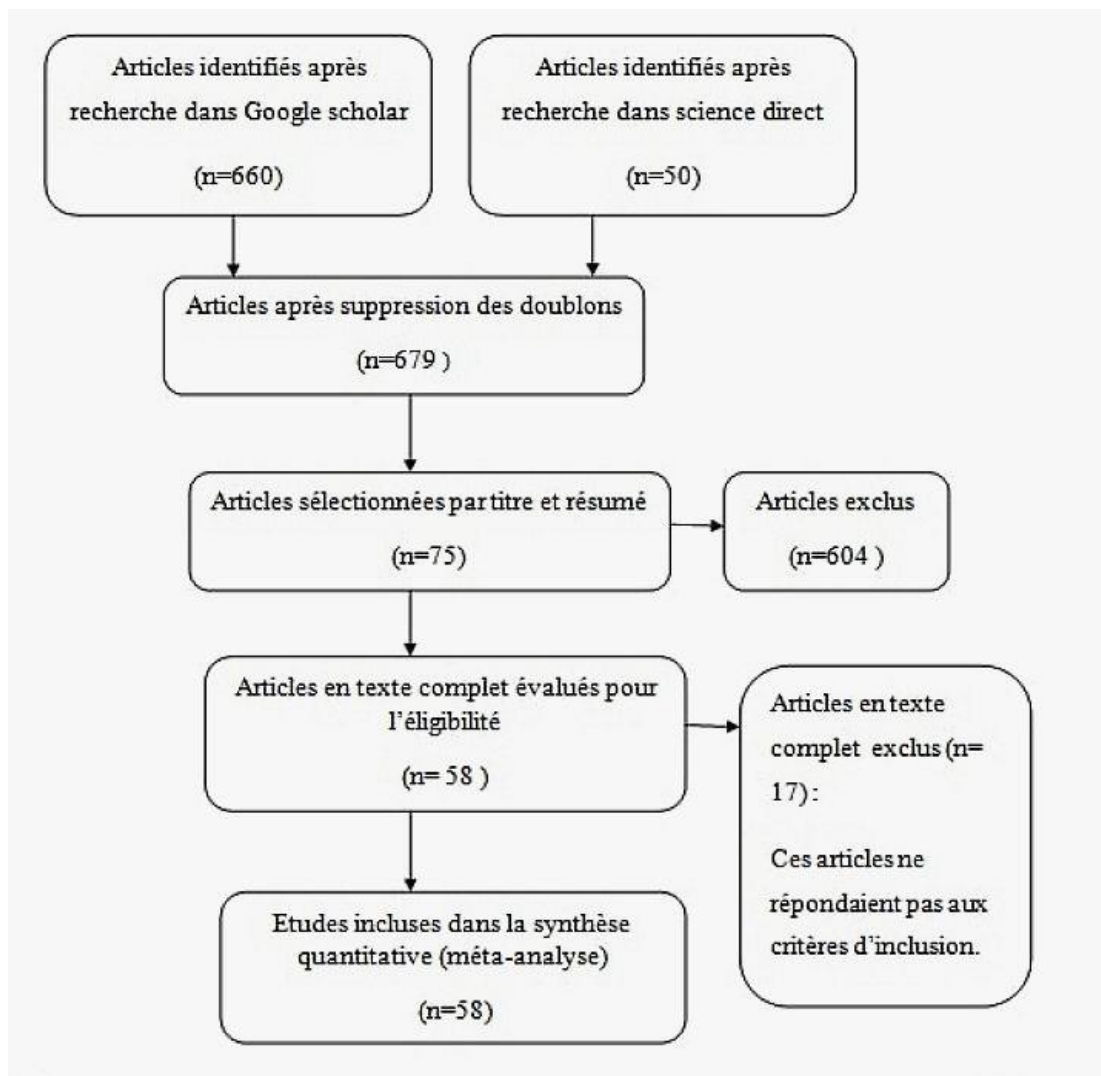


Figure 15: Diagramme de flux PRISMA montrant la sélection des articles.

Les données extraites ont été résumées dans le tableau suivant :

Tableau III: Les données extraites des articles.

Auteurs	Année	Méthodes	Molécules	Mode d'administration	Objectif de l'étude
Erica Bäckström et al [78]	2018	In vivo	Salmétérol	Inhalation	Etude de la rétention (Rét)
Shalini W. S et al [79]	2013	In vivo	Colistine Méthanesulfonate de colistine (CMS)	Intratrachéale	Etude de l'absorption (Abs)
Hittinger, Marius et al [80]	2016	In vitro	Acide poly(lactique-co-glycolique)PLGA		Etude de la déposition (Dép)
Lydia A. Hanna et al [81]	2017	In vivo	Bosentan RCRPC	Intratrachéale	Etude de l'Abs
Shari Sellers1 et al [82]	2015	In vivo	Antimigraineux en cours de recherche (composé A et B)	Intratrachéale	Etude de l'Abs
Shengqian Wu et al [83]	2016	In silico	salbutamol		Prédiction de la Dép

Mehra Haghi et al [84]	2012	In vitro	Salbutamol base (SB) Salbutamol sulfate(SS)		Etude de la Dép
Per Gerde et al [85]	2017	In vitro	Budésonide (BD) Fluticasone (FP)		Etude de l'Abs
Wiebke Hoffmann et al [86]	2018	In vitro	30 molécules		Etude de la perméabilité(P)
Fu Tao-Tao et al [87]	2018	In vivo	Ciclesonide (CIC) Budésonide	Intratrachéale	Etude de l'Abs
Xiaojie Zhu et al [88]	2019	In vivo	Liposomes docétaxel conjugués à de l'acide folique	Intratrachéale	Etude de l'Abs
Antonio Cabal et al [89]	2016	In silico	Formétérol, Salbutamol Mométasone, Budésonide		Prédiction de l'Abs
Changzhi Shi et al [90]	2020	In silico	BD mélangé à du lactose Suspension de nanocristaux Nanocristaux BD incorporés dans des		Prédiction de l'Abs

			microparticules d'acide hyaluronique		
Pär Ewing, Steven Oag et al [91]	2020	In vivo	Fluticasone Xinafoate de salmétérol	Intratrachéale	Etude de l'Abs
Gemma M. Ryan et al [92]	2015	In vivo	Dendrimère PEGylé de 22 kDa	Intratrachéale	Etude de l'Rét
Chen Wei-Ya et al [93]	2021	In vivo	Acide chlorogénique Forsythiaside A Baicaline	Intratrachéale	Etude de la biodisponibilité (F)
Suhui Ni et al [94]	2017	In vitro	GOCMCS/N-2- HACC/siSurvivin nanoparticules		Etude de la Dép
Madathilparambi I.V et al [95]	2012	In vitro	Curcumin		Etude de la P
T.V.P. Doan et al [96]	2013	In vivo	Rifampicine- hydroxypropyl- bêta-cyclodextrine	Inhalation	Etude de l'Abs
Fu Tao-Tao et al [97]	2019	In vivo	Micro-propionate de fluticasone (micro-FP) Nano-FP	Intratrachéale	Etude de l'Abs

			Lipo-FP		
V. Hutter et al [98]	2012	In vitro	14C-mannitol,		Etude de la P
Liang Jin et al [99]	2016	In vivo	HsTX1[R14A] en solution et en poudre sèche	Intratrachéale	Etude de l’Abs et F
Astrid Bacle et al [100]	2021	In silico	77 composants,		Prédiction de la P
Tomás Sou et al [101]	2020	In vivo	Tobramycin (TOB)	Intratrachéale	Etude de l’Abs
Shohreh Alipour et al [102]	2016	In vivo	Paclitaxel	Intratrachéale	Etude de l’Abs
Kiran Prakash et al [103]	2014	In vivo	Insulin	Intratrachéale	Etude de l’Abs
Jahidur Rashid et al [104]	2018	In vivo	Particules de PLGA de rosiglitazone	Intratrachéale	Etude de l’Abs
Johanna Eriksson et al [70]	2020	In silico	Salbutamol , Trerbutaline Tiotropium, AZD5423, Budésonide		Prédiction de l’Abs

Shari Sellers et al [105]	2015	In vivo	Antagoniste du récepteur CXCR2	Inhalation par nez seul.	Etude de l'Abs
Neil A. Miller et al [106]	2022	In silico	Nemiralisib		Prédiction de l'Abs
Nadine Schaefer et al [107]	2018	In silico	THC JWH-210 RCS-4		Prédiction de la P
E Boger et al [108]	2016	In silico	Propionate de fluticasone		Prédiction de l'Abs
Anneke Himstedt et al [109]	2020	In vivo	Salmétérol, Propionate de fluticasone, Linézolide,	Intravineuse	Etude de la Rét
		In silico	Indométhacine		Prédiction de l'Abs
M. Dong, T.E et al [110]	2012	Ex vivo	OMR OMR-nonoplexes	Intratrachéale	Etude de la Rét
Mitsutaka Murata et al [111]	2012	In vitro	Elcatonine (eCT) OligoCS PVA-R		Etude de l'Abs
		In vivo		Intratrachéale	
Lucas A. Rigo et al [112]	2016	In vitro	NC-DFZ DFZ non-encapsulé		Etude de la P

			Nanocapsules (NC)		
Elin Boger, and Oskar Wigström [113]	2018	In silico	Particules de petites taille,		Prédiction de l’Abs
Eliram Nof et al [114]	2022	In vitro	Fluorescéine sodique		Etude de la P
Simone R et al [115]	2013	In vivo	Rapamycine cristallin Rapamycine amorphe	Inhalation par nez seul.	Etude de l’Abs
Sharareh Salar-Behzadi et al [116]	2017	In silico	Budesonide		Prédiction de la P
Salome Juliette et al [117]	2014	In vivo	Fragments d'anticorps PEGylés	intranasale	Etude de la Rét
Johanna Eriksson et al [118]	2017	Ex vivo	Aclidinium, AZD5423, budésone, furoate de fluticasone, propionate de fluticasone, olodatérol, salbutamol, salmétérol,		Etude de la P et Rét

			terbutaline.		
Johanna Eriksson et al [119]	2019	Ex vivo	AZD5423, Budésonide Furoate de fluticasone, Propionate de fluticasone		Etude de l'Abs
Yun Zhao Yue-Xing et al [120]	2016	In vivo	Nanoparticules lipidiques solides (SLN) chargées d'huile essentielle de Yuxingcao	Intratrachéale	Etude de la Rét
Kiran Prakash Amancha, Alamdar Hussain [121]	2015	In vivo	Leuprolide, Calcitonine l'insuline, Leptine Gonadotrophine, chorionique humaine.	Intratrachéale	Etude de la F
Ewa Selg et al [122]	2013	In vivo	Fluticasone Furoate	Intratrachéale	Etude de la Rét
		Ex vivo			
Chris D. Edwards et al [123]	2016	Ex vivo	15 composés		Etude de l'Abs
Masatoshi Karashima et al	2017	In vivo	Itraconazole (ITZ),	Intratrachéale	Etude de l'Abs

[124]					
Jahidur Rashid et al [125]	2017	In vivo	Sildénafil	Intratrachéale	Etude de l’Abs
Moritz Beck-Broichsitter et al [126]	2013	Ex vivo	5(6)-carboxyfluorescéine		Etude de l’Abs
Ghaith Al-Jayyousia et al [127]	2015	Ex vivo	la L-carnitine . Ipratropium .		Etude de l’Abs
Chetan Rathia et al [128]	2019	In vivo	Spectinamide 1599	Intratrachéale	Etude de l’Abs
Alessandro Fioni et al [129]	2017	In vivo	CHF6001	Intratrachéale	Etude de la Dép
		Ex vivo			Etude de la Rét
Michael M. Lipp et al [130]	2016	In vivo	Levodopa	inhalation	Etude de l’Abs
Tojan BRahhal et al [131]	2016	In vivo	Butyrylcholinestér ase	Intratrachéale	Etude de l’Abs
Cornelia B et al [132]	2016	In vivo	Colistine Méthanesulfonate de colistine(CMS)	Intratrachéale	Etude de l’Abs

Xiao Hu et al [133]	2017	In vivo	Acétate de curcumine Curcumine	Intratrachéale	Etude de l'Abs
Yuan Hea et al [134]	2019	In vivo	nanocristaux de curcumine: NC-S (petite taille) NC-M (moyenne) NC-L (large) Curcumine	Intratrachéale	Etude de l'Abs et de la Rét

3.2 Caractéristiques des études incluses

Toutes les études finales sélectionnées pour la revue ont traitées les méthodes préclinique ; in vitro, in vivo, ex vivo et in silico.

Les objectifs visés par les études incluses sont : (1) l'absorption pulmonaire des médicaments, (2) la perméabilité, (3) la biodisponibilité, (4) la rétention, (5) la déposition.

3.3 Interprétation des résultats statistiques

3.3.1 Répartition des études selon l'objectif

Tableau IV: Répartition des études selon l'objectif.

Objectif	Nombre d'étude	Pourcentage (%)
Etude de l'absorption	36	57,14
Etude de la rétention	10	15,87
Etude de la biodisponibilité	3	4,76
Etude de la perméabilité	9	14,29

Etude de la déposition	5	7,94
Totale	63	100

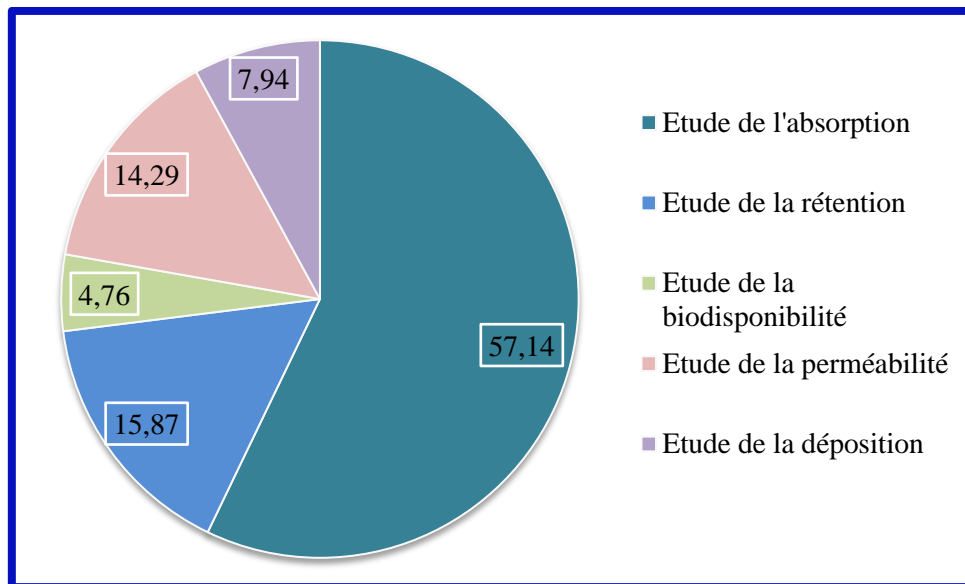


Figure 16: Répartition des études selon l'objectif des études.

Commentaire :

La majorité des études visent à étudier l'absorption pulmonaire, avec 57.14%, environ 15.87% visent la rétention médicamenteuse, le reste visent la perméabilité (14.29%), la déposition (7.94%), la biodisponibilité (4.76%).

3.3.2 Répartition des études selon la méthode utilisée

Tableau V: Répartition des études selon la méthode utilisée.

Méthodes	In vitro	Ex vivo	In vivo	In silico	Totale
Nombre d'étude	10	8	33	11	62
Pourcentage (%)	16.13	12.90	53.23	17.74	100

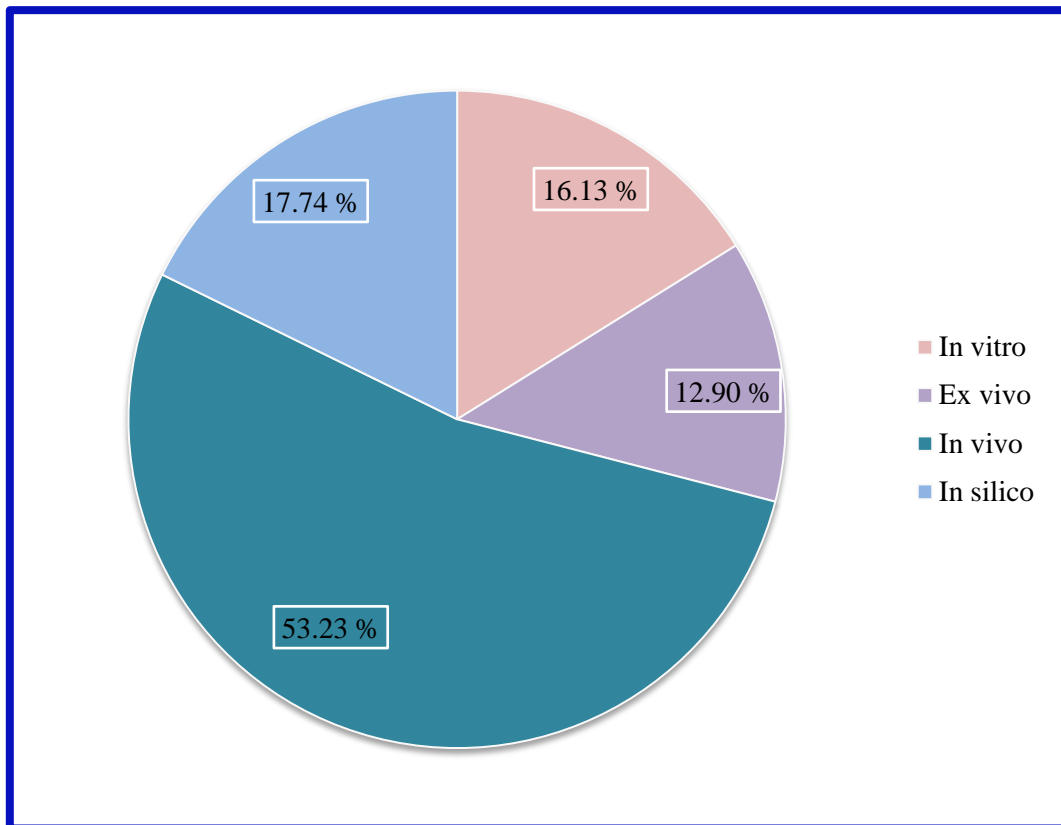


Figure 17: Pourcentage des méthodes précliniques utilisées.

Commentaire :

Parmi les méthodes utilisées dans les études précliniques de l'absorption pulmonaire durant les 10 dernières années, plus de la moitié sont des méthodes in vivo (53.23%) et le reste est réparti d'une manière presque équitable entre les 3 types restants : in silico (17.74%), in vitro (16.13%) et ex vivo (12.90%).

3.3.3 Répartition des études selon l'année de publication

Tableau VI: Répartition des études selon l'année de publication.

Année	2012-2014	2015-2018	2019-2022
Nombre d'étude	14	33	15
Méthode in vitro	4	5	1
Méthode ex vivo	3	4	1

Méthode in vivo	7	18	8
Méthode in silico	0	6	5

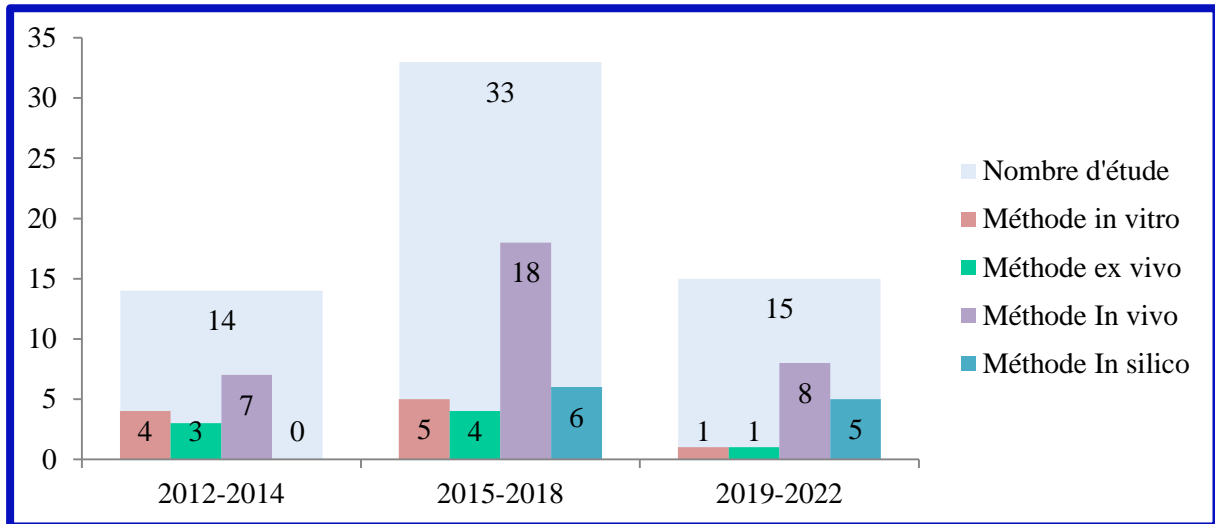


Figure 18: Répartition des études selon l'année de publication.

Commentaire :

Ces dix dernières années (2012-2022), la période qui était la plus active dans la recherche et l'étude préclinique de l'absorption pulmonaire est entre 2015 et 2018 avec un effectif de 33 articles publiés.

Selon le tableau VI et la figure 18, on observe que :

- La méthode in vitro et ex vivo sont plus utilisées de 2012 à 2018, mais à partir de 2018 ces deux méthodes deviennent moins utilisées.
- L'utilisation de la méthode in vivo est remarquable entre 2015 et 2018.
- L'utilisation des méthodes in silico n'a commencé que depuis 2015. Cependant, le nombre d'études a dépassé celui des méthodes in vitro et ex vivo.

3.3.4 Répartition des études selon l'espèce animale utilisée in vivo

Tableau VII: Répartition des études selon l'espèce animale utilisée in vivo.

Espèces utilisée		Nombre d'étude
Rats	Rats Wistar	11
	Rats Sprague-Dawley	15
Souris		5
Chiens beagle		2
Moutons		2
Porcs		1

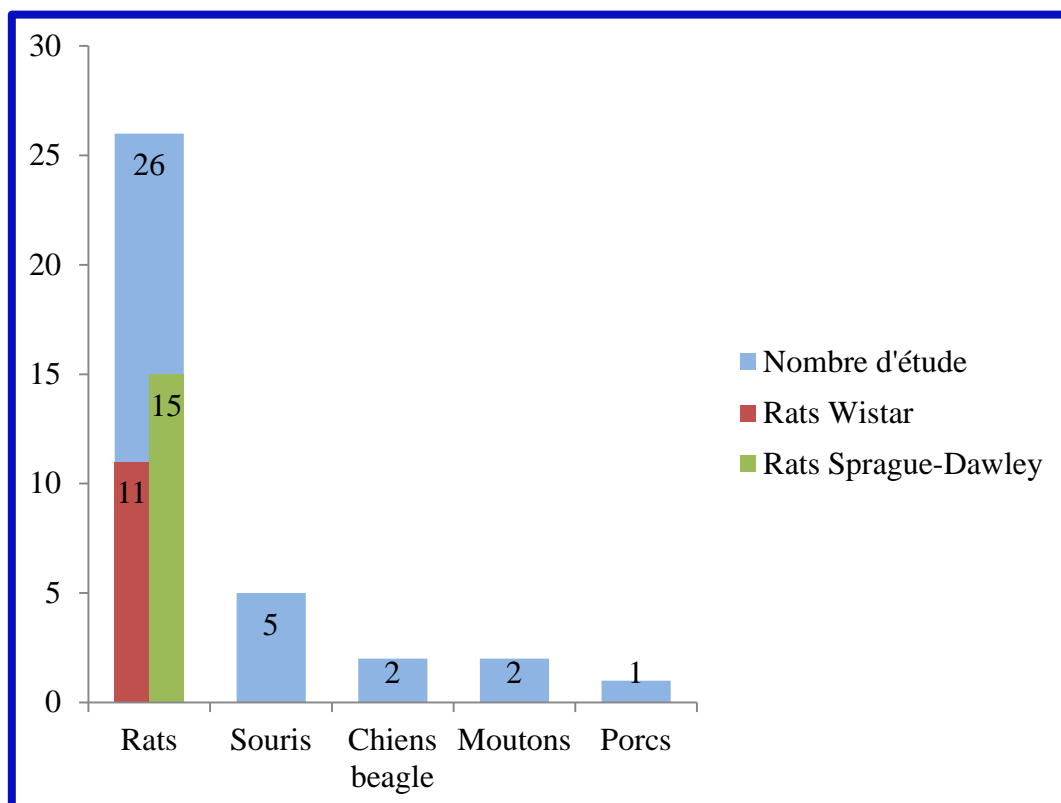


Figure 19: Répartition des études selon l'espèce animale utilisée in vivo.

Commentaire :

D'après le tableau VII et la figure 19, on observe que l'espèce animale la plus utilisée dans les études in vivo est le rat, plus fréquemment le rat Sprague-Dawley que le rat Wistar. Ensuite vient la souris et à un degré beaucoup moindre le chien beagle, le mouton et le porc.

3.3.5 Répartition des études selon le mode d'administration des médicaments in vivo

Tableau VIII: Répartition des études selon le mode d'administration des médicaments in vivo.

Mode d'administration in vivo	Nombre d'étude	Pourcentage (%)
Inhalation	3	9.09
Intratrachéale	26	78.79
Inhalation par nez seul	2	6.06
Intranasale	1	3.03
Intraveineuse	1	3.03
Totale	33	100

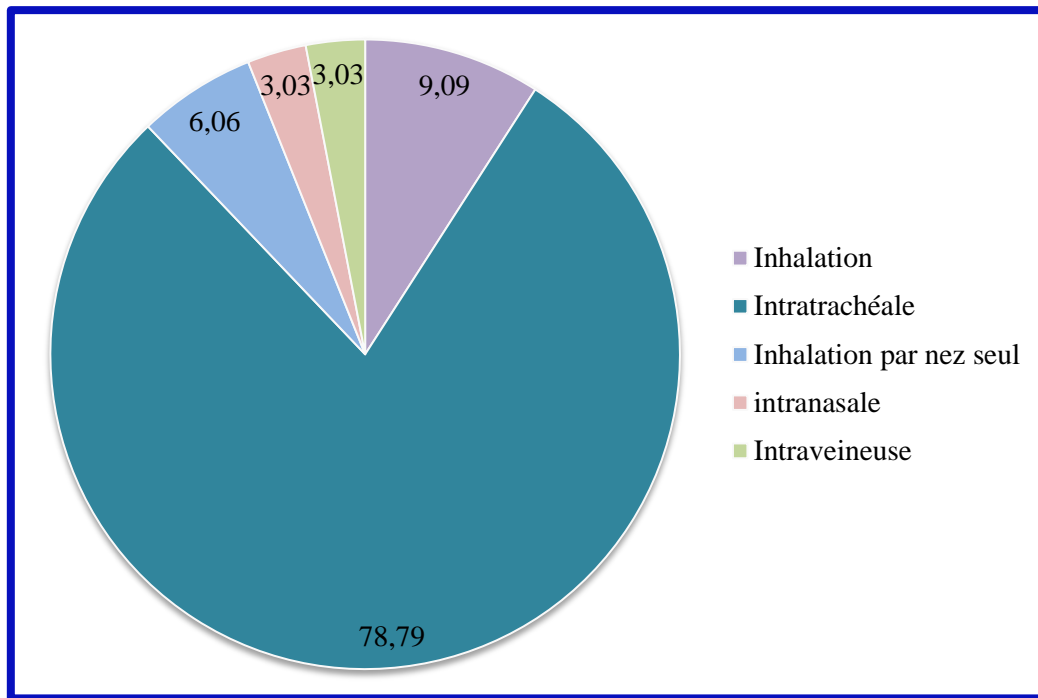


Figure 20: Mode d'administration des médicaments in vivo.

Commentaire :

Le mode d'administration des médicaments pour étudier leur absorption pulmonaire joue un rôle important dans les résultats. Le mode le plus utilisé in vivo est par voie intratrachéale avec 26 travail publié (78.79%) utilisant cette voie, en deuxième lieu, viens l'administration par inhalation (3 articles publiés avec un pourcentage de 9.09%).

3.3.6 Répartition des études in silico selon les modèles utilisées

Tableau IX: Répartition des études in silico selon les modèles utilisées.

Modèle	ADMETlab	GastroPlus®	MATLAB®	Phoenix	MoBi®	PKPDsim	Nouveaux modèles à étudier
Nombre d'étude	1	4	1	1	1	1	2
Pourcentage (%)	9,09	36,36	9,09	9,09	9,09	9,09	18,18

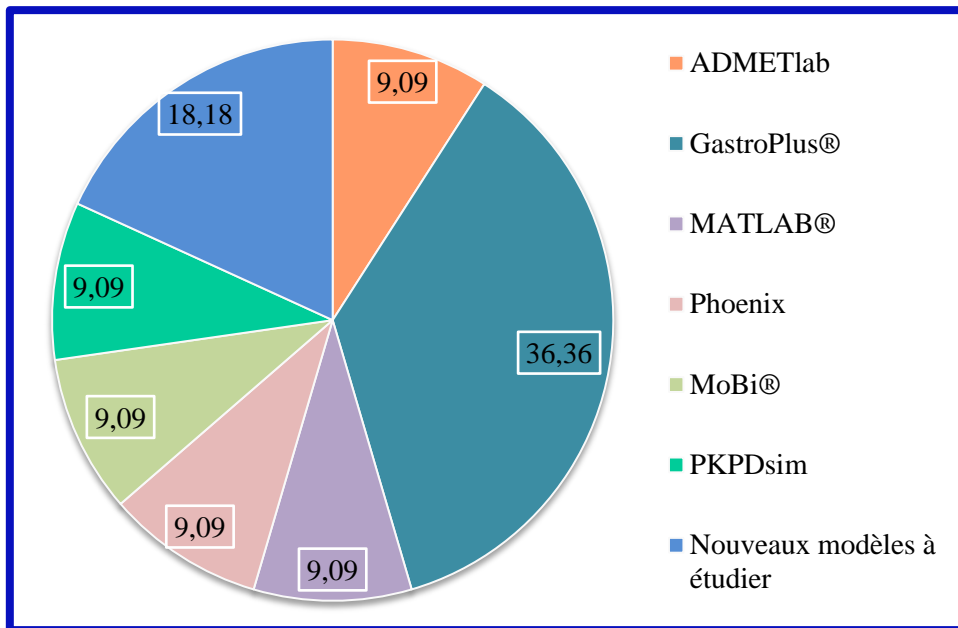


Figure 21: Répartition des études in silico selon les modèles utilisées.

Commentaire :

On observe que le logiciel le plus utilisé est GastroPlus® (4 études) suivi des nouveaux modèles développés (2 études). Les autres sont présents avec une étude pour chaque logiciel de simulation.

3.3.7 Répartition des études in vitro selon la ligne cellulaire utilisée

Tableau X: Répartition des lignées cellulaires in vitro.

Les cellules	Calu-3	A549	RL-65	Macrophages alvéolaires humains primaires	hAELVi	Cellules humaines primaires isolées des bronches
Nombre d'article	5	1	1	1	1	1
Pourcentage (%)	50	10	10	10	10	10

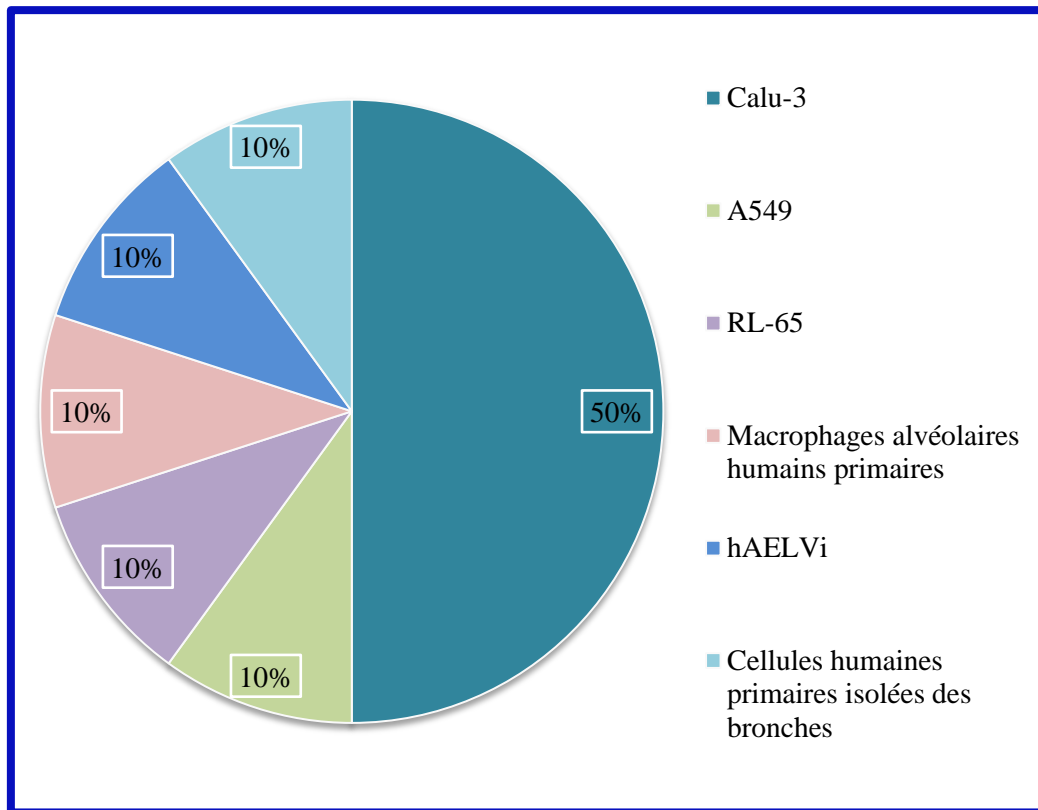


Figure 22: Pourcentage des lignées cellulaires utilisées in vitro.

Commentaire :

La ligne cellulaire Calu-3 est utilisée majoritairement in vitro, tandis que les restes A549, RL-65, Macrophages alvéolaires humains primaires, hAELVi, Cellules humaines primaires isolées des bronches peuvent utiliser en proportions égales (10%).

3.3.8 Répartition des molécules étudiées selon leur action

Tableau XI: Répartition des molécules étudiées selon leur action.

Molécules	Molécules à action systémique	Molécules à action locale	Totale
Pourcentage	55.22	44.78	100
Nombre de molécule	37	30	67

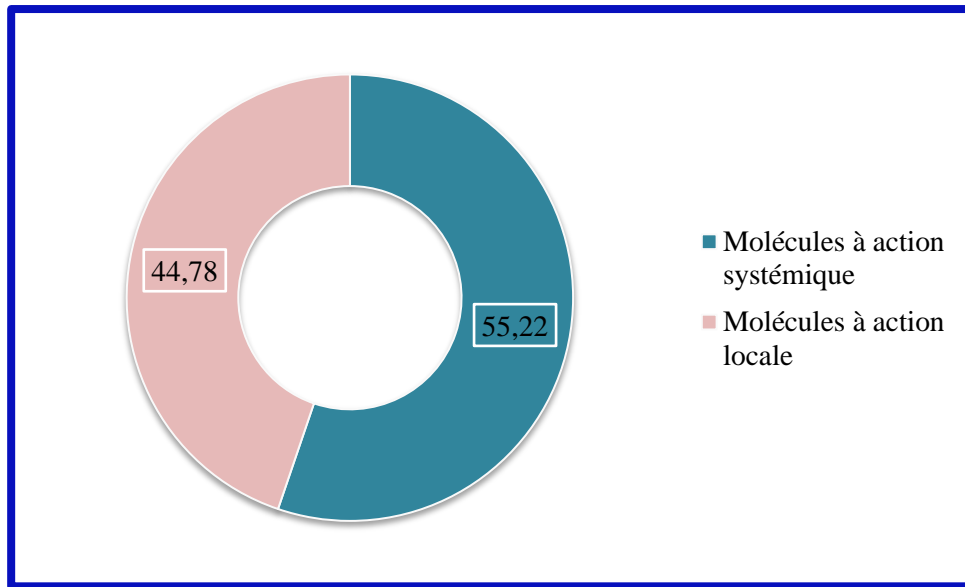


Figure 23: Répartition des molécules étudiées selon leur action.

Commentaire :

Plus de la moitié des molécules étudiées (55.22%) ont une action systémique, 44.78% sont réagis localement.

3.3.9 Répartition des molécules à action systémique selon leurs classes thérapeutiques

Tableau XII: Répartition des molécules à action systémique selon leurs classes thérapeutiques.

Classes thérapeutiques	Nombre des molécules	Pourcentage (%)
Cardiologie	11	29.73
Anti inflammatoire	6	16.22
Antibiotique	7	18.92
Neurologie	5	13.51
Antidiabétique	2	5.4
Autres	6	16.22
Totale	37	100

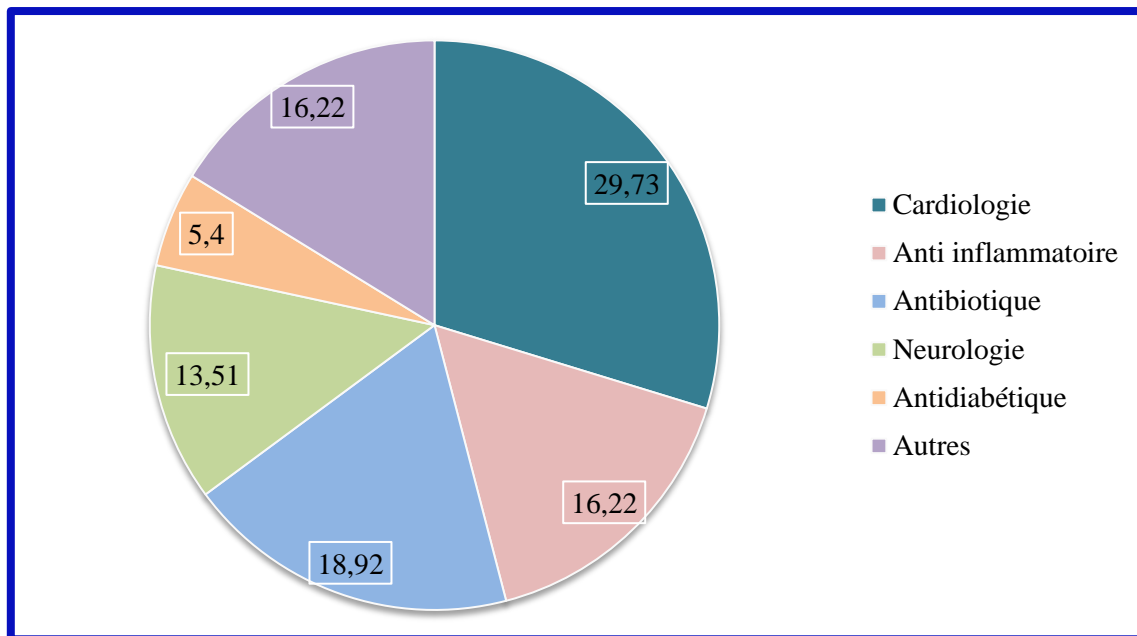


Figure 24: Répartition des molécules à action systémique selon leurs classes thérapeutiques.

Commentaire :

La classe thérapeutique des molécules à action systémique la plus examinée est la cardiologie (29.37%), ensuite les antibiotiques (18.92%) et puis les anti-inflammatoires avec un pourcentage de 16.22%.

3.3.10 Répartition des molécules à action locale selon leurs classes pharmacologique

Tableau XIII: Répartition des molécules à action locale selon leurs classes pharmacologique.

Classes pharmacologiques	Nombre des molécules	Pourcentage (%)
Bronchodilatateurs	16	53,33
Glucocorticoïdes	5	16,67
Autres	9	30
Totale	30	100

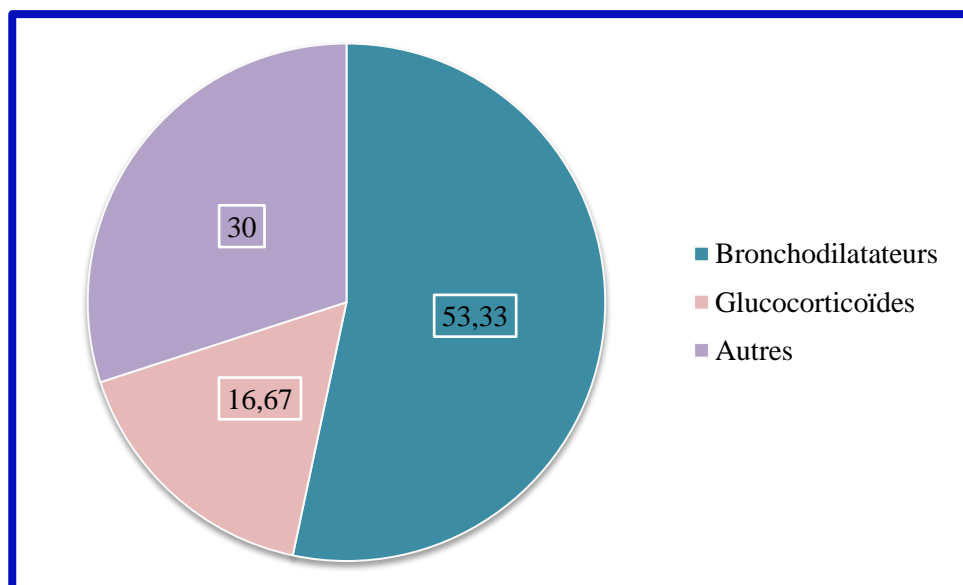


Figure 25: Répartition des molécules à action locale selon leurs classes pharmacologique.

Commentaire :

Plus de la moitié des molécules à action locale sont des bronchodilatateurs (53.33%), et 16.67% sont des glucocorticoïdes.

Discussion

L'objectif principal de cette revue systématique est d'étudier les méthodes précliniques de l'absorption pulmonaire des médicaments (*in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* et *in silico*). Afin d'atteindre cet objectif, nous avons passé en revue 710 articles de journaux scientifiques, et selon les critères de choix 58 articles ont été sélectionnés. Les résultats de la présente étude suggèrent que : (1) la plupart des études visant à étudier l'absorption pulmonaire; (2) *in vivo* c'est la méthode de choix pour étudier l'absorption pulmonaire des médicaments ; (3) toutes les études utilisant la méthode *in silico* sont publiées ces 7 dernières années ; (4) l'espèce animale la plus utilisée *in vivo* est le rat plus spécifiquement Rat Sprague-Dawley ; (5) l'administration intratrachéale est le moyen le plus courant d'administrer les molécules ; (6) la majorité des études sont sur des molécules à action systémique ; (7) les molécules de la classe thérapeutique cardiologie sont les plus étudiées.

Plusieurs types de revue ont été réalisés pour étudier les méthodes précliniques de l'absorption des médicaments dans les poumons, mais à nos connaissances aucune étude n'a comparé entre eux. Notre travail est une étude originale qui vise à comparer ces méthodes. Par conséquent, afin de discuter les résultats de notre étude, nous les comparons avec d'autres articles dont le sujet de recherche.

Comme il ressort de la section des résultats, et selon **Nahar et al, 2013** l'utilisation de la voie inhalée en dehors du domaine thérapeutique respiratoire a attiré l'attention des chercheurs ces dernières années, grâce à ses multiples avantages, et pour atteindre l'action systémique des médicaments par voie pulmonaires, l'étude de l'absorption est cruciale, ce qui est compatible avec notre résultat, qui confirme que l'étude de l'absorption pulmonaire des médicaments est l'objectif le plus ciblé dans la plupart de ces études. Ce résultat est obtenu après l'extraction des objectifs de chaque étude. La sélection est principalement basée sur des études dont leur objectif est l'étude de l'absorption pulmonaire, mais le choix des articles avec des objectifs autre que l'absorption est raisonnable puisque :

- La perméabilité et la biodisponibilité sont des paramètres importants représentant l'absorption ;
- La rétention médicamenteuse est la prolongation de l'absorption ;
- La déposition est la clé de l'absorption pulmonaire des médicaments.

Beaucoup d'efforts ont été déployés pour développer des modèles qui imitent les poumons humains, et permettent l'évaluation de l'absorption des formulations inhalées. Notre étude met donc en évidence que la méthode *in vivo* est préférée pour l'étude de l'absorption pulmonaire, car les modèles animaux utilisés *in vivo* ont une anatomie et une physiologie très similaires à celles des humains d'après **Fernandes et al, 2009**.

Une augmentation remarquable de l'utilisation de la méthode *in silico* à partir de 2015, ce qui peut s'expliquer par le fait que les modèles *in silico* visant à simuler l'absorption et la disposition des médicaments dosés par la voie pulmonaire, sont apparus plus récemment comme **Changzhi Shi et al, 2021** a rapporté, ainsi que selon **Upham et al, 2013** les modèles *in silico* peuvent parfois fournir des prédictions plus précises que les données expérimentales, ce qui rend cette méthode intéressante, pour l'utiliser par les chercheurs ces dernières années.

En raison des complexités anatomiques et des différences entre les espèces dans les poumons, le choix approprié de l'espèce et du mode d'administration du médicament est vital lors de la conception de l'étude. Notre résultat montre que les rats, sont fréquemment utilisés comme modèles animaux, en raison des quantités relativement faibles de médicaments nécessaires pour le dosage pulmonaire, et par ce qu'ils peuvent être utilisés en grand nombre. Ainsi que les études pharmacocinétiques après administration par voie pulmonaire de médicaments à action systémique ont souvent été réalisées chez les rats, car il est possible de prélever des échantillons de sang à tous les moments de l'échantillonnage chez un seul rat, ce qui a été rapporté par **Fernandes et al, 2009** et **Upham et al, 2013**.

En ce qui concerne le mode d'administration, nos résultats suggèrent que l'administration intratrachéale est la méthode privilégiée pour l'administration pulmonaire du médicament dans les études sur les petits rongeurs, en raison de sa simplicité, de son contrôle précis de la dose, de sa capacité à contourner les voies nasales, et à cibler différentes régions des voies respiratoires, ce qui concorde avec l'étude de **Sakagami, 2020**.

Nos données sur les molécules étudiées montrent que les poumons ont fait l'objet de recherches approfondies, en tant que voie d'administration d'agents thérapeutiques produisant des effets systémiques, plutôt que des actions localisées dans les poumons, en raison de la grande surface d'absorption du poumon, de la minceur de la barrière air-sang et d'une faible activité enzymatique, ce qui a été rapporté par **Nahar et al, 2013** et **Upham et al, 2013**.

D'après nos résultats, les molécules de classe thérapeutique cardiologie sont les plus étudiées, ce qui s'explique par le fait que le poumon reçoit 100 % du débit cardiaque via un réseau de fins capillaires. Ce riche apport sanguin qui favorise un échange gazeux rapide est également bénéfique pour l'administration systémique de médicaments. Les médicaments absorbés dans les poumons passent directement au cœur en évitant le métabolisme de premier passage dans le foie, bien que certains médicaments soient soumis à un métabolisme de premier passage lors de leur absorption dans les poumons selon **Glyn Taylor and Ian Kellaway , 2005**.

Bien que notre étude ait pu être menée à bien, elle présente néanmoins certaines limites :

- le choix des deux bases de données peut limiter la sélection d'un plus grand nombre d'articles.
- Dans ces bases d'indexations sélectionnées, nous n'avons pas pu sélectionner certains articles, car nous n'avons pas accès à l'intégralité de ces articles.
- Une autre limitation est le temps, qui assez court (une période presque de 5 mois 24 avril – 05 septembre 2022).

CONCLUSION

L'administration de médicaments par voie pulmonaire est utilisée depuis longtemps pour traiter les maladies respiratoires, telles que l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)... etc. Plus récemment, le développement des médicaments inhalés destinés à traiter un large éventail d'affections non respiratoires, notamment le diabète de type 2, l'agitation psychotique et la migraine aiguë...etc.

La thérapie par voie pulmonaire offre de nombreux avantages potentiels par rapport aux autres voies d'administration, notamment la biodisponibilité systémique par absorption pulmonaire, la rapidité et la durée d'action du médicament, l'absence de métabolisme de premier passage hépatique, une plus faible expression des enzymes de métabolisation au sein des cellules respiratoires et une perméabilité élevée de la barrière air-sang. L'administration par voie pulmonaire peut constituer une voie alternative pour l'administration de médicaments à action systémique qui sont mal absorbés par le tube digestif, tels que les polypeptides, les protéines, les gènes, les vaccins et les agents de diagnostic.

L'étude de l'absorption pulmonaire des médicaments permet d'évaluer des formulations de médicaments et des systèmes d'administration qui permettent d'administrer le traitement locale ou systémique de manière reproductible et pratique.

Notre étude expérimentale a porté sur une revue systématique effectuée par l'analyse de 58 articles scientifiques publiés ces 10 dernières années et qui traitent l'absorption pulmonaire de différentes molécules médicamenteuses par la mise en œuvre des diverses méthodes *in vivo* et *ex vivo*, *in vitro* et *in silico*. En effet, notre étude a montré que la méthode *in vivo* est la plus utilisée avec une mode d'administration intratrachéal suivie par la méthode *in silico* qui ne cesse de gagner en importance surtout ces dernières années.

Dans une perspective d'avenir, dans les prochaines études, il, serait intéressant de :

- Mettre à jour périodiquement la revue d'article et analyser les nouveaux articles ;
- Elargir la recherche à plus de bases d'indexations ;
- Publier des articles scientifiques sur les études d'absorption pulmonaire.

Notre travail original permettra aux chercheurs d'examiner les études qui ont été réalisées sur l'absorption pulmonaire des médicaments, pour choisir la méthode appropriée pour leur recherche, afin d'obtenir de meilleurs résultats. Ces informations vont permettre un gain de temps, d'efforts et d'argent, ce qui est important pour tout chercheur.

Nous espérons que nos efforts serviront de début pour d'autres études futures qui viseront à compléter et continuer ce qu'on a entrepris et qu'on aimerait bien voir aboutir.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] L. G.-C. Rahul K. Verma, Mariam Ibrahim, “Lung Anatomy and Physiology and Their Implications for Pulmonary Drug Delivery,” in *Pulmonary Drug Delivery Advances and Challenges*, ALI NOKHODCHI AND GARY P. MARTIN, Ed. 2015, pp. 1–18.
- [2] M. A. Selo, J. A. Sake, K. J. Kim, and C. Ehrhardt, “In vitro and ex vivo models in inhalation biopharmaceutical research — advances, challenges and future perspectives,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 177, no. xxxx, p. 113862, 2021, doi: 10.1016/j.addr.2021.113862.
- [3] M. Sakagami, “In vitro , ex vivo and in vivo methods of lung absorption for inhaled drugs,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2020, doi: 10.1016/j.addr.2020.07.025.
- [4] G. Taylor, “The absorption and metabolism of xenobiotics in the lung,” vol. 5, pp. 37–61, 1990.
- [5] “Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé.,” *J. Off. LA Repub. Alger. N° 46*, 2018.
- [6] Claire Vilain, “De la molécule au médicament,” 2020. <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-organique/chimie-pharmaceutique/de-la-molecule-au-medicament> (accessed Aug. 21, 2022).
- [7] “Médicament : quelle différence entre le nom commercial et le nom générique ?” <https://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/divers-medicament-difference-nom-commercial-nom-generique-3919/> (accessed Aug. 21, 2022).
- [8] Emilie Guillouche, “Le nom de médicament : un casse-tête pour les entreprises pharmaceutiques,” 2021. <https://nell-associes.com/blog/le-nom-de-medicament-un-casse-tete-pour-les-entreprises-pharmaceutiques/>.
- [9] “CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS – TOUT SAVOIR.” <https://www.topsante.com/Landing-Pages/classification-des-medicaments-tout-savoir> (accessed Sep. 02, 2022).
- [10] YvanTouitou, *Pharmacologie*, 11e éditio. 2007.

- [11] “Comment classe-t-on les médicaments ?” <https://www.leem.org/presse/comment-classe-t-les-medicaments#:~:text=On distingue les médicaments « classiques,et via des processus industriels> (accessed Sep. 02, 2022).
- [12] M. P. Paul-Étienne BARRAL, Hélène MOYSE, Jean-Yves NAU, René Raymond PARIS, “Médicaments.” <https://www.universalis.fr/encyclopedie/medicaments/> (accessed Sep. 02, 2022).
- [13] J. DANGOUMAU, N. Nicholas Moore, M. Molimard, A. Fourrier-reglat, K. Latry, and F. Haramburu, *PHARMACO LOG I E GENERA L E*. 2006.
- [14] Jennifer Le, “Administration des médicaments,” 2020. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/medicaments/administration-des-medicaments-et-pharmacocinetique/administration-des-medicaments> (accessed Sep. 11, 2022).
- [15] “Voies d’administration et formes pharmaceutiques,” 2017. <https://clemedicine.com/voies-dadministration-et-formes-pharmaceutiques/> (accessed Sep. 11, 2022).
- [16] Rédigé par des auteurs spécialisés Ooreka, “Pharmacocinétique.” <https://medicament.ooreka.fr/astuce/voir/725845/pharmacocinetique>.
- [17] G. R. Talbert M, Willoquet G, *Guide pharmaco clinique*. 2009.
- [18] Nouredine Hamitouche, “Modélisation Pharmacocinétique / Pharmacodynamique de la Fludrocortisone par approche de population,” UNIVERSITÉ DE RENNES 1, 2017.
- [19] Abimbola Farinde, “Revue générale de la pharmacodynamie,” 2021. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacodynamie/revue-generale-de-la-pharmacodynamie> (accessed Sep. 11, 2022).
- [20] “Le cycle de vie du médicament.” <https://www.giroparm.fr/conseils-sante/le-cycle-de-vie-du-medicament> (accessed Sep. 11, 2022).
- [21] “Fabrication d’un médicament.” <https://toolbox.eupati.eu/resources/fabrication-dun-medicament-etape-10-gestion-du-cycle-de-vie/?lang=fr> (accessed Sep. 11, 2022).

- [22] Shalini S. Lynch, “Conception et développement du médicament,” 2019. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/médicaments/présentation-des-médicaments/conception-et-développement-du-médicament> (accessed Sep. 11, 2022).
- [23] J. G. BETTS *et al.*, *Anatomy & Physiology*. Openstax, 2013.
- [24] A. Desmoulière, “Les poumons,” 2021.
- [25] E. R. Weibel, B. Sapoval, and M. Filoche, “Design of peripheral airways for efficient gas exchange,” vol. 148, pp. 3–21, 2005, doi: 10.1016/j.resp.2005.03.005.
- [26] Ann Tronde, “Pulmonary Drug Absorption,” Uppsala, 2002.
- [27] R. Bordas, C. Lefevre, B. Veeckmans, J. Pitt-francis, and C. Fetita, “Development and Analysis of Patient-Based Complete Conducting Airways Models,” no. 270194, pp. 1–19, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0144105.
- [28] K. J. K. C. Ehrhardt, *Drug Absorption Studies In Situ, In Vitro and In Silico Models*. Springer, 2008.
- [29] C. G. Plopper, “Structure and Function of the Lung,” no. Table 6, 1996.
- [30] Y. Jouan, M. Si-Tahar, and A. Guillon, “Immunité de la muqueuse respiratoire : physiologie et implications en réanimation,” *Reanimation*, vol. 26, no. 1, pp. 11–20, 2017, doi: 10.1007/s13546-016-1245-9.
- [31] T. L. Whateley, *Drug Delivery and Targeting; for Pharmacists and Pharmaceutical Scientists*, 2005th ed., vol. 10, no. 8. 2002.
- [32] R. Deshmukh, N. Bandyopadhyay, S. N. Abed, S. Bandopadhyay, Y. Pal, and P. K. Deb, *Strategies for pulmonary delivery of drugs*. 2020.
- [33] M. Cazzola, F. Cavalli, O. S. Usmani, and P. Rogliani, “disease Ac ce pt cr t,” *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 0, no. 0, p. 1, 2020, doi: 10.1080/17425247.2020.1739021.
- [34] M. G. Matera, L. Calzetta, J. Ora, and P. Rogliani, “Expert Opinion on Drug Delivery Pharmacokinetic / pharmacodynamic approaches to drug delivery design for inhalation drugs,” *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 00, no. 00, pp. 1–16, 2021, doi: 10.1080/17425247.2021.1873271.

- [35] J. W. Upham and M. Roberts, “The development of models for the evaluation of pulmonary drug disposition The development of models for the evaluation of pulmonary drug disposition,” no. May 2016, 2013, doi: 10.1517/17425255.2013.754009.
- [36] B. Olsson *et al.*, “Pulmonary Drug Metabolism , Clearance , and Absorption,” doi: 10.1007/978-1-4419-9745-6.
- [37] M. N. Lavanya *et al.*, “Aerosol-based Pulmonary Delivery of Therapeutic Molecules from Food Sources : Delivery Mechanism , Research Trends , and the Way Forward Aerosol-based Pulmonary Delivery of Therapeutic Molecules from Food Sources : Delivery Mechanism , Research Trends , a,” *Food Rev. Int.*, vol. 00, no. 00, pp. 1–36, 2021, doi: 10.1080/87559129.2021.1888971.
- [38] M. Ibrahim, and L.Garcia-contreras, “Mechanisms of absorption and elimination of drugs administered by inhalation,” pp. 1027–1045, 2013.
- [39] H. Daniel and A. Fischer, “Distribution and function of the peptide transporter PEPT2 in normal and cystic fibrosis human lung,” pp. 55–61, 2002.
- [40] A. N. Zelikin, C. Ehrhardt, and A. M. Healy, “biological drugs,” *Nat. Publ. Gr.*, vol. 8, no. 11, pp. 997–1007, 2016, doi: 10.1038/nchem.2629.
- [41] M. Gumbleton, A. J. Hollins, Y. Omid, L. Campbell, and G. Taylor, “Targeting caveolae for vesicular drug transport,” vol. 87, pp. 139–151, 2003, doi: 10.1016/S0168-3659(02)00358-9.
- [42] H. Herd *et al.*, “Nanoparticle Geometry and Surface Orientation Influence Mode of Cellular Uptake,” no. 3, pp. 1961–1973, 2013.
- [43] S. Focaroli *et al.*, “A Design of Experiment (DoE) approach to optimise spray drying process conditions for the production of trehalose / leucine formulations with application in pulmonary delivery,” *Int. J. Pharm.*, vol. 562, no. March, pp. 228–240, 2019, doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.03.004.
- [44] M. F. Biddiscombe, “Inspiratory and expiratory aerosol deposition in the upper airway,” no. August 2014, 2011, doi: 10.3109/08958378.2010.547535.

- [45] J. S. Patton, “Inhaling medicines: Delivering drugs to the body through the lungs,” no. September 2014, 2007, doi: 10.1038/nrd2153.
- [46] G. I. Somers *et al.*, “A comparison of the expression and metabolizing activities of phase I and II enzymes in freshly isolated human lung parenchymal cells and cryopreserved human hepatocytes,” *Drug Metab. Dispos.*, vol. 35, no. 10, pp. 1797–1805, 2007, doi: 10.1124/dmd.107.015966.
- [47] S. Clarke and D. Pavia, “Lung mucus production and mucociliary clearance: methods of assessment,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 9, no. 6, pp. 537–546, 1980, doi: 10.1111/j.1365-2125.1980.tb01078.x.
- [48] M. G. Pollack, “Nanocarriers for pulmonary administration of peptides and therapeutic proteins,” vol. 11, no. 4, pp. 437–452, 2011.
- [49] K. Nahar *et al.*, “In vitro, in vivo and ex vivo models for studying particle deposition and drug absorption of inhaled pharmaceuticals,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 49, no. 5, pp. 805–818, 2013, doi: 10.1016/j.ejps.2013.06.004.
- [50] C. A. Fernandes and R. Vanbever, “Preclinical models for pulmonary drug delivery,” *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 6, no. 11, pp. 1231–1245, 2009, doi: 10.1517/17425240903241788.
- [51] M. Hittinger, J. Juntke, S. Kletting, N. Schneider-Daum, C. de Souza Carvalho, and C. M. Lehr, “Preclinical safety and efficacy models for pulmonary drug delivery of antimicrobials with focus on in vitro models,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 85, pp. 44–56, 2015, doi: 10.1016/j.addr.2014.10.011.
- [52] R. Fowler *et al.*, “Culture of Calu-3 Cells at the Air Interface Provides a Representative Model of the Airway Epithelial Related papers,” 2006, doi: 10.1007/s11095-006-0255-0.
- [53] T. Zerín, Y. Kim, S. Hong, and H. Song, “Protective effect of methylprednisolone on paraquat-induced A549 cell cytotoxicity via induction of efflux transporter , P-glycoprotein expression,” *Toxicol. Lett.*, vol. 208, no. 2, pp. 101–107, 2012, doi: 10.1016/j.toxlet.2011.10.019.

- [54] C. Ehrhardt, J. Fiegel, S. Fuchs, U. F. Schaefer, and J. Hanes, “Drug Absorption by the Respiratory Mucosa : Cell Culture Models and Particulate Drug Carriers,” vol. 15, no. 2, pp. 131–139, 2002.
- [55] K. Kim, Z. Borok, and E. D. Crandall, “A Useful In Vitro Model for Transport Studies of Alveolar Epithelial Barrier,” vol. 18, no. 3, pp. 253–255, 2001.
- [56] Nicole Schneider-Daum, Patrick Carius, Justus C. Horstmann, *Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology*, 3rd ed. 2019.
- [57] M. E. Smithmyer, S. E. Cassel, and A. M. Kloxin, “Bridging 2D and 3D culture : Probing impact of extracellular environment on fibroblast activation in layered hydrogels,” no. October, pp. 1–14, 2019, doi: 10.1002/aic.16837.
- [58] J. C. Nawroth *et al.*, “Stem cell-based Lung-on-Chips : The best of both worlds ? ☆,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2018, doi: 10.1016/j.addr.2018.07.005.
- [59] C. Chiang, C. Chuang, S. Liu, C. Chian, H. Zhang, and J. H. Ryu, “N-acetylcysteine attenuates ventilator-induced lung injury in an isolated and perfused rat lung model §,” *Injury*, vol. 43, no. 8, pp. 1257–1263, 2012, doi: 10.1016/j.injury.2011.12.026.
- [60] K. Noda *et al.*, “Optimal ex vivo lung perfusion techniques with oxygenated perfusate,” *J. Hear. Lung Transplant.*, pp. 1–9, 2016, doi: 10.1016/j.healun.2016.10.014.
- [61] M. Sakagami, “In vivo , in vitro and ex vivo models to assess pulmonary absorption and disposition of inhaled therapeutics for systemic delivery i,” vol. 58, pp. 1030–1060, 2006, doi: 10.1016/j.addr.2006.07.012.
- [62] G. O. F. Gases, “Exposing Animals to Oxidant Gases Nose Only vs . Whole Body,” vol. 7, pp. 264–268, 2010, doi: 10.1513/pats.201001-001SM.
- [63] V. Nadithe, M. Rahamatalla, W. H. Finlay, J. R. Mercer, and J. Samuel, “Evaluation of Nose-Only Aerosol Inhalation Chamber and Comparison of Experimental Results with Mathematical Simulation of Aerosol Deposition in Mouse Lungs,” vol. 92, no. 5, pp. 1066–1076, 2003.
- [64] G. S. Zijlstra, C. A. Brandsma, M. F. H. Harpe, and G. M. Van Dam, “Dry powder

- inhalation of hemin to induce heme oxygenase expression in the lung,” vol. 67, pp. 667–675, 2007, doi: 10.1016/j.ejpb.2007.03.021.
- [65] A. R. Martin, R. Thompson, and W. H. Finlay, “MRI Measurement of Regional Lung Deposition Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles,” no. October, 2008, doi: 10.1089/jamp.2008.0698.
- [66] J. Pauluhn and A. Thiel, “A simple approach to validation of directed-flow nose- only inhalation chambers,” pp. 160–167, 2007, doi: 10.1002/jat.
- [67] B. Patel, V. Gupta, and F. Ahsan, “PEG – PLGA based large porous particles for pulmonary delivery of a highly soluble drug , low molecular weight heparin,” *J. Control. Release*, vol. 162, no. 2, pp. 310–320, 2012, doi: 10.1016/j.jconrel.2012.07.003.
- [68] L. Garcia-contreras *et al.*, “Formulation and Pharmacokinetics of Self-Assembled Rifampicin Nanoparticle Systems for Pulmonary Delivery Formulation and Pharmacokinetics of Self-Assembled Rifampicin Nanoparticle Systems for Pulmonary Delivery,” no. November 2014, 2009, doi: 10.1007/s11095-009-9894-2.
- [69] L. G.-C. Sally-Ann Cryan, Neeraj Sivadas, “In vivo animal models for drug delivery across the lung mucosal barrier,” *Adv. Drug Deliv*, no. 919, pp. 2–66, 2007.
- [70] H. Lennernas, E. Sj, J. Eriksson, and H. Th, “Pulmonary drug absorption and systemic exposure in human: Predictions using physiologically based biopharmaceutics modeling,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 156, no. June, pp. 191–202, 2020, doi: 10.1016/j.ejpb.2020.09.004.
- [71] Y. Qiu and J. Duan, *Development Considerations , and Applications*. Elsevier Inc., 2017.
- [72] R. B. Colquitt, R. Anesthesiology, D. A. Colquhoun, M. B. B. Ch, R. H. Thiele, and R. Anesthesiology, “Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology In silico modelling of physiologic systems,” *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, vol. 25, no. 4, pp. 499–510, 2011, doi: 10.1016/j.bpa.2011.08.006.
- [73] N. Claude and F. Goldfain-blanc, “La place des méthodes Titre Titre in Titre dans l ’

évaluation de la sécurité des médicaments,” 2009.

- [74] T. N. Rowland, M.; Tozer, *Clinical pharmacokinetics/pharmacodynamics*. 2005.
- [75] H. M. Jones, “Basic Concepts in Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Drug Discovery and Development,” no. August, pp. 1–12, 2013, doi: 10.1038/psp.2013.41.
- [76] T. Eissing *et al.*, “A computational systems biology software platform for multiscale modeling and simulation : integrating whole-body physiology , disease biology , and molecular reaction networks,” vol. 2, no. February, pp. 1–10, 2011, doi: 10.3389/fphys.2011.00004.
- [77] A. Liberati *et al.*, “The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions : Explanation and Elaboration,” vol. 6, no. 7, 2009, doi: 10.1371/journal.pmed.1000100.
- [78] E. Bäckström *et al.*, “Uncovering the regional localization of inhaled salmeterol retention in the lung,” *Drug Deliv.*, vol. 0, no. 0, pp. 838–845, 2018, doi: 10.1080/10717544.2018.1455762.
- [79] S. W. S. Yapa, J. Li, C. J. H. Porter, L. Nation, K. Patel, and M. P. McIntosh, “for Targeting Respiratory Infections Population Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate in Rats : Achieving Sustained Lung Concentrations of Colistin for Targeting,” 2013, doi: 10.1128/AAC.01127-13.
- [80] C. Michael, M. Hittinger, J. Janke, H. Huwer, R. Scherließ, and N. Schneider-daum, “Autologous co-culture of primary human alveolar macrophages and epithelial cells for investigating aerosol medicines . Part I: model characterisation . Autologous Co-culture of Primary Human Alveolar Macrophages and Epithelial Cells for Investigating Aerosol Medicines . Part I: Model Characterisation,” 2022.
- [81] L. A. Hanna, E. B. Basalious, O. N. Elgazayerly, L. A. Hanna, E. B. Basalious, and O. N. Elgazayerly, “Respirable controlled release polymeric colloid (RCRPC) of bosentan for the management of pulmonary hypertension : in vitro aerosolization , histological examination and in vivo pulmonary absorption Respirable controlled release polymeric colloid (RCRPC) of bosentan for the management of pulmonary

- hypertension : in vitro aerosolization , histological examination and in vivo pulmonary absorption,” vol. 7544, no. February, 2017, doi: 10.1080/10717544.2016.1239661.
- [82] S. Sellers *et al.*, “The in vitro and in vivo investigation of inhaled migraine therapies using a novel aerosol delivery system consisting of an air pressurized capsule device (APCD) in combination with a pMDI spacer for endotracheal dosing into beagle dogs,” *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 00, no. 00, pp. 1–8, 2015, doi: 10.3109/03639045.2015.1029936.
- [83] S. Wu, S. Zellnitz, A. Mercuri, S. Salar-behzadi, M. Bresciani, and E. Fröhlich, “An in vitro and in silico study of the impact of engineered surface modifications on drug detachment from model carriers \$,” *Int. J. Pharm.*, vol. 513, no. 1–2, pp. 109–117, 2016, doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.08.064.
- [84] M. Haghi, D. Traini, M. Bebawy, and P. M. Young, “Deposition , Diffusion and Transport Mechanism of Dry Powder Microparticulate Salbutamol , at the Respiratory Epithelia,” 2012.
- [85] M. Malmlo and L. Havsborn, “DissolvIt: An In Vitro Method for Simulating the Dissolution and Absorption of Inhaled Dry Powder Drugs in the Lungs,” vol. 15, no. 2, pp. 77–88, 2017, doi: 10.1089/adt.2017.779.
- [86] W. Hoffmann *et al.*, “Establishment of a Human 3D Tissue-Based Assay,” vol. XX, no. Xx, pp. 1–10, 2018, doi: 10.1089/aivt.2017.0035.
- [87] F. Tao-tao, Z. Yun, Y. Fei-fei, W. Han, L. Chun-yu, and L. Yong-hong, “Ciclesonide and Budesonide Suspensions for Nebulization Delivery : An In Vivo,” *Int. J. Pharm.*, 2018, doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.07.048.
- [88] X. Zhu *et al.*, “Pulmonary Pharmacology & Therapeutics Inhalable dry powder prepared from folic acid-conjugated docetaxel liposomes alters pharmacodynamic and pharmacokinetic properties relevant to lung cancer chemotherapy,” *Pulm. Pharmacol. Therapeutics*, vol. 55, no. August 2018, pp. 50–61, 2019, doi: 10.1016/j.pupt.2019.02.001.
- [89] A. P. Antonio Cabal, Guido Jajamovich, Khamir Mehta1, Peng Guo, “In-Silico Lung Modeling Platform for Inhaled Drug Delivery,” *Drug Deliv. to Lungs*, 2016.

- [90] S. C. Changzhi Shi , Jelisaveta Ignjatovi , Tingting Liu , Meihua Han , Dongmei Cun , Jelena Đurišb , Mingshi Yang, “In vitro - in vivo - in silico approach in the development of inhaled drug products: Nanocrystal-based formulations with budesonide as a model drug,” *Asian J. Pharm. Sci.*, no. xxxx, pp. 1–13, 2021, doi: 10.1016/j.ajps.2020.12.001.
- [91] S. Oag *et al.*, “Airway Epithelial Lining Fluid and Plasma Pharmacokinetics of Inhaled Fluticasone Propionate and Salmeterol Xinafoate in Mechanically Ventilated Pigs,” vol. 34, no. 0, pp. 1–11, 2021, doi: 10.1089/jamp.2020.1637.
- [92] G. M. Ryan *et al.*, “RESEARCH PAPER A Comparison of the Pharmacokinetics and Pulmonary Lymphatic Exposure of a Generation 4 PEGylated Dendrimer Following Intravenous and Aerosol Administration to Rats and Sheep,” 2015, doi: 10.1007/s11095-015-1806-z.
- [93] C. Wei-ya, Y. Fei-fei, L. Cui, L. Wen-hui, H. Jie, and L. Yong-hong, “Comparison of plasma and pulmonary availability of chlorogenic acid , forsythiaside A and baicalin after intratracheal and intravenous administration of Shuang-Huang-Lian injection,” *J. Ethnopharmacol.*, vol. 274, no. March, p. 114082, 2021, doi: 10.1016/j.jep.2021.114082.
- [94] N. Suhui, X. Yuwen, T. Yue, L. Yun, C. Jing, and Z. Siyan, “N-2-hydroxypropyltimehyl ammonium chloride chitosan nanoparticles for siRNA pulmonary delivery: preparation, characterization and in vitro evaluation,” *J. Drug Target.*, 2017, doi: 10.1080/1061186X.2016.1278219.
- [95] M. V Suresh *et al.*, “Pulmonary Administration of a Water-Soluble Curcumin Complex Reduces Severity of Acute Lung Injury,” 2012, doi: 10.1165/rcmb.2011-0175OC.
- [96] T. V. P. Doan *et al.*, “European Journal of Pharmaceutical Sciences A preclinical pharmacokinetic modeling approach to the biopharmaceutical characterization of immediate and microsphere-based sustained release pulmonary formulations of rifampicin,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 48, no. 1–2, pp. 223–230, 2013, doi: 10.1016/j.ejps.2012.10.024.
- [97] F. Tao-tao *et al.*, “Fluticasone propionate nanosuspensions for sustained nebulization delivery: An in vitro and in vivo evaluation,” *Int. J. Pharm.*, p. 118839, 2019, doi:

- 10.1016/j.ijpharm.2019.118839.
- [98] V. Hutter, C. Hilgendorf, A. Cooper, V. Zann, D. I. Pritchard, and C. Bosquillon, “European Journal of Pharmaceutical Sciences Evaluation of layers of the rat airway epithelial cell line RL-65 for permeability screening of inhaled drug candidates,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 47, no. 2, pp. 481–489, 2012, doi: 10.1016/j.ejps.2012.07.007.
- [99] L. Jin *et al.*, “Pulmonary Delivery of the Kv1 . 3-Blocking Peptide HsTX1 [R14A] for the Treatment of Autoimmune Diseases,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 105, no. 2, pp. 650–656, 2016, doi: 10.1016/j.xphs.2015.10.025.
- [100] A. Bacle, G. Bouzill, A. Bruy, M. Cuggia, O. Fardel, and P. Le Corre, “European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Drivers of absolute systemic bioavailability after oral pulmonary inhalation in humans,” vol. 164, no. March, pp. 36–53, 2021, doi: 10.1016/j.ejpb.2021.04.014.
- [101] I. Kukavica-ibrulj, R. C. Levesque, L. E. Friberg, and C. A. S. Bergstro, “Model-Informed Drug Development in Pulmonary Delivery: Semimechanistic Pharmacokinetic – Pharmacodynamic Modeling for Evaluation of Treatments against Chronic Pseudomonas aeruginosa Lung Infections,” *Mol. Pharm.*, 2020, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00968.
- [102] S. Alipour *et al.*, “loaded alginate microparticles Non-invasive endotracheal delivery of paclitaxel-loaded alginate microparticles,” vol. 9478, no. July, 2016, doi: 10.1080/1120009X.2015.1105624.
- [103] K. Prakash, S. Balkundi, Y. Lvov, and A. Hussain, “Pulmonary sustained release of insulin from microparticles composed of polyelectrolyte layer-by-layer assembly,” *Elsevier B.V.*, vol. 466, no. 1–2, pp. 96–108, 2014, doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.02.006.
- [104] J. Rashid, A. Alobaida, T. A. Al-hilal, I. F. Mcmurtry, E. Nozik-grayck, and R. Kurt, “Repurposing rosiglitazone, a PPAR- γ agonist and oral antidiabetic, as an inhaled formulation, for the treatment of PAH Jahidur,” *J. Control. Release*, p. #pagerange#, 2018, doi: 10.1016/j.jconrel.2018.04.049.
- [105] S. Sellers, W. Horodnik, A. House, J. Wylie, and P. Mauser, “The in vitro and in vivo investigation of a novel small chamber dry powder inhalation delivery system for

- preclinical dosing to rats,” no. March 2016, 2015, doi: 10.3109/08958378.2015.1089959.
- [106] N. A. Miller *et al.*, “Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling of Inhaled Nemiralisib : Mechanistic Components for Pulmonary Absorption , Systemic Distribution , and Oral Absorption,” *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 61, no. 2, pp. 281–293, 2022, doi: 10.1007/s40262-021-01066-2.
- [107] N. Schaefer *et al.*, “Can toxicokinetics of (synthetic) cannabinoids in pigs after pulmonary administration be upscaled to humans by allometric techniques ?,” *Biochem. Pharmacol.*, vol. 155, no. May, pp. 403–418, 2018, doi: 10.1016/j.bcp.2018.07.029.
- [108] E. Boger *et al.*, “Systems Pharmacology Approach for Prediction of Pulmonary and Systemic Pharmacokinetics and Receptor Occupancy of Inhaled Drugs,” no. April, pp. 201–210, 2016, doi: 10.1002/psp4.12074.
- [109] A. Himstedt, C. Braun, S. G. Wicha, and J. M. Borghardt, “Towards a Quantitative Mechanistic Understanding of Localized Pulmonary Tissue Retention — A Combined In Vivo / In Silico Approach Based on Four Model Drugs,” pp. 1–19, 2020, doi: 10.3390/pharmaceutics12050408.
- [110] M. Dong *et al.*, “European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Pulmonary delivery and tissue distribution of aerosolized antisense 2 0 -O-Methyl RNA containing nanoplexes in the isolated perfused and ventilated rat lung,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 81, no. 3, pp. 478–485, 2012, doi: 10.1016/j.ejpb.2012.04.022.
- [111] M. Murata, K. Nakano, K. Tahara, Y. Tozuka, and H. Takeuchi, “European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Pulmonary delivery of elcatonin using surface-modified liposomes to improve systemic absorption: Polyvinyl alcohol with a hydrophobic anchor and chitosan oligosaccharide as effective surface modifiers,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 80, no. 2, pp. 340–346, 2012, doi: 10.1016/j.ejpb.2011.10.011.
- [112] L. A. Rigo *et al.*, “Drug Delivery (DDEL), Helmholtz-Institute for Pharmaceutical Research Saarland,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2017, doi: 10.1016/j.ejpb.2017.05.006.
- [113] E. Boger and O. Wigström, “ARTICLE A Partial Differential Equation Approach to

- Inhalation Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling,” no. July, pp. 638–646, 2018, doi: 10.1002/psp4.12344.
- [114] O. M. Eliram Nof, Hikaia Zidan, Arbel Artzy-Schnirman, A. O. and Margarita Beckerman, Saurabh Bhardwaj, Shani Elias-Kirma, Didi Gur, Adi Beth-Din², Shulamit Levenberg, Netanel Korin, and J. Sznitman, “Human Multi-Compartment Airways-on-Chip Platform for Emulating Respiratory Airborne Transmission: From Nose to Pulmonary Acini,” *Front. Physiol.*, vol. 13, no. March, pp. 1–18, 2022, doi: 10.3389/fphys.2022.853317.
- [115] S. R. Carvalho *et al.*, “Characterization and pharmacokinetics analysis of crystalline versus amorphous rapamycin dry powder via pulmonary administration in The University of Texas at Austin , College of Pharmacy , Division of Pharmaceutics , 1 The University of Texas at Austin , Drug Dynamics Institute , College of Pharmacy , 1 The University of Texas Health Science Center at San Antonio , Department of Rutgers , the State University of New Jersey , School of Engineering , Department of,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2014, doi: 10.1016/j.ejpb.2014.05.008.
- [116] S. Salar-behzadi, S. Wu, A. Mercuri, C. Meindl, S. Stranzinger, and E. Fröhlich, “Effect of the pulmonary deposition and in vitro permeability on the prediction of plasma levels of inhaled budesonide formulation,” *Int. J. Pharm.*, vol. 532, no. 1, pp. 337–344, 2017, doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.08.124.
- [117] S. Juliette *et al.*, “PEGylation of antibody fragments greatly increases their local residence time following delivery to the respiratory tract,” *J. Control. Release*, vol. 187, pp. 91–100, 2014, doi: 10.1016/j.jconrel.2014.05.021.
- [118] J. Eriksson, E. Sjögren, H. Thörn, K. Rubin, P. Bäckman, and H. Lennernäs, “Pulmonary absorption - estimation of effective pulmonary permeability and tissue retention of ten drugs using an ex-vivo rat model and computational analysis,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2017, doi: 10.1016/j.ejpb.2017.11.013.
- [119] J. Eriksson, H. Thörn, E. Sjögren, L. Holmstén, K. Rubin, and H. Lennernäs, “Pulmonary dissolution of poorly soluble compounds studied in an ex vivo rat lung model Pulmonary dissolution of poorly soluble compounds studied in an ex vivo rat lung model,” 2019, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00289.

- [120] Y. Zhao, Y. Chang, X. Hu, C. Liu, L. Quan, and Y. Liao, "Solid lipid nanoparticles for sustained pulmonary delivery of Yuxingcao essential oil : Preparation , characterization and in vivo evaluation," *Int. J. Pharm.*, 2016, doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.11.046.
- [121] K. P. Amancha and A. Hussain, "European Journal of Pharmaceutical Sciences Effect of protease inhibitors on pulmonary bioavailability of therapeutic proteins and peptides in the rat," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 68, pp. 1–10, 2015, doi: 10.1016/j.ejps.2014.11.008.
- [122] I. R. Lung, E. Vivo, I. Vivo, T. Pulmonary, and F. Furoate, "Dry Powder Inhalation Exposures of the Endotracheally," vol. 26, no. 4, pp. 181–189, 2013, doi: 10.1089/jamp.2012.0971.
- [123] C. D. Edwards, C. Luscombe, P. Eddershaw, and E. M. Hessel, "Development of a Novel Quantitative Structure-Activity Relationship Model to Accurately Predict Pulmonary Absorption and Replace Routine Use of the Isolated Perfused Respiring Rat Lung Model," *Pharm. Res.*, pp. 2604–2616, 2016, doi: 10.1007/s11095-016-1983-4.
- [124] M. Karashima *et al.*, "Enhanced pulmonary absorption of poorly soluble itraconazole by micronized cocrystal dry powder formulations," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2017, doi: 10.1016/j.ejpb.2017.02.013.
- [125] J. Rashid, B. Patel, E. Nozik-grayck, F. Ivan, K. R. Stenmark, and F. Ahsan, "Inhaled sildenafil as an alternative to oral sildenafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH)," *J. Control. Release*, no. 2016, 2017, doi: 10.1016/j.jconrel.2017.02.003.
- [126] M. Beck-broichsitter, M. Rieger, R. Reul, T. Gessler, W. Seeger, and T. Schmehl, "European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Correlation of drug release with pulmonary drug absorption profiles for nebulizable liposomal formulations," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 84, no. 1, pp. 106–114, 2013, doi: 10.1016/j.ejpb.2012.12.003.
- [127] G. Al-jayyousi *et al.*, "Absorption of ipratropium and L -carnitine into the pulmonary circulation of the ex-vivo rat lung is driven by passive processes rather than active uptake by OCT / OCTN transporters," *Int. J. Pharm.*, vol. 496, no. 2, pp. 834–841, 2015, doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.10.036.

- [128] C. Rathi *et al.*, “Comparative pharmacokinetics of spectinamide 1599 after subcutaneous and intrapulmonary aerosol administration in mice,” vol. 114, no. December 2018, pp. 119–122, 2019, doi: 10.1016/j.tube.2018.12.006.
- [129] Alessandro Fioni, PhD,¹ Ewa Selg, MD, PhD,² Valentina Cenacchi, BS,¹ Fernando Acevedo, PhD,² Giandomenico Brogin, BS,¹ Per Gerde, PhD,^{2,3} and Paola Puccini, “Investigation of Lung Pharmacokinetic of the Novel PDE4 Inhibitor CHF6001 in Preclinical Models: Evaluation of the PreciseInhale Technology,” *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.*, vol. 30, no. 0, pp. 1–10, 2017, doi: 10.1089/jamp.2017.1369.
- [130] P. S. Disease, M. M. Lipp, R. Batycky, J. Moore, M. Leinonen, and M. I. Freed, “Preclinical and clinical assessment of inhaled levodopa for OFF episodes in Parkinson’s disease,” pp. 1–11, 2016.
- [131] T. B. Rahhal *et al.*, “Pulmonary Delivery of Butyrylcholinesterase as a Model Protein to the Lung,” *Mol. Pharm.*, 2016, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00066.
- [132] C. B. Landersdorfer *et al.*, “Substantial targeting advantage achieved by pulmonary administration of colistin methanesulfonate: Insights from a large animal mode,” no. November, 2016, doi: 10.1128/AAC.01934-16.
- [133] Y.-H. L. Xiao Hu , Fei-Fei Yang Xiao-Lan Wei¹ , Guang-Yin Yao, Chun-Yu Liu¹, Ying Zheng, “Curcumin Acetate Nanocrystals for Sustained Pulmonary Delivery: Preparation ,” vol. 13, no. 1, pp. 99–109, 2017, doi: 10.1166/jbn.2017.2326.
- [134] Y. He *et al.*, “Colloids and Surfaces B: Biointerfaces Size effect of curcumin nanocrystals on dissolution , airway mucosa penetration , lung tissue distribution and absorption by pulmonary delivery,” *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 186, no. July 2019, p. 110703, 2020, doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.110703.

RESUME

L'administration des médicaments par les poumons est une méthode efficace pour le traitement d'affections locales et systémiques.

L'absorption de médicaments par voie pulmonaire peut être évaluée par des études de l'absorption, la rétention, la biodisponibilité, la perméabilité et de la déposition in vivo, ex vivo, in vitro et in silico.

L'objectif de cette étude est d'analyser la littérature scientifique traitant l'absorption pulmonaire des médicaments, comparé entre les conditions expérimentales utilisées et les résultats d'articles qui traitent la même molécule ou des molécules différents.

Les résultats ont montré que la méthode in vivo est la plus utilisée avec un pourcentage de 53.23%, en utilisant des modèles animaux qui simulent l'anatomie et la physiologie humaine. Ainsi que depuis 2015 la méthode in silico a pris une place importante dans les études précliniques de l'absorption pulmonaire des médicaments avec 17.74% dépassant en quelques années le nombre d'études des méthodes in vitro et ex vivo ce qui fait des méthodes in silico l'avenir de l'étude préclinique de l'absorption pulmonaire.

Mots clés : Absorption pulmonaire, administration, absorption, vivo, vitro et silico.

ABSTRACT

The administration of Drugs through the lungs is an effective method for the treatment of local and systemic affections.

Pulmonary drug absorption can be evaluated by studies of absorption, retention, bioavailability, permeability and deposition *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* and *in silico*.

The objective of this study is to analyze the scientific literature dealing with the pulmonary absorption of drugs, compared between the experimental conditions used and the results of articles that treat the same molecule or different molecules.

The results showed that the *in vivo* method is the most used with a percentage of 53.23%, using animal models that simulate human anatomy and physiology. Thus, since 2015, the *in silico* method has taken an important place in preclinical studies of pulmonary absorption of drugs with 17.74% exceeding in a few years the number of studies of *in vitro* and *ex vivo* methods which makes *in silico* methods the future of preclinical study of pulmonary absorption.

Key words: Pulmonary absorption, delivery, absorption, *vivo*, *vitro*, *silico*, lung