

A ma famille,

A mes amis,

Aux patients,

« Tout donner n'est pas forcément suffire »

J.-J. Goldman

*« We will only understand the miracle of life fully when we
allow the unexpected to happen... If people really pay attention
to their everyday lives, they will discover that magic moment »*

Paulo Coelho

ACKNOWLEDGEMENTS

This will be the only part of this thesis in French. I apologize for that but I was afraid not to be able to express precisely my feelings.

Première page de ma thèse et paradoxalement la dernière écrite mais sans nul doute la plus agréable. Je tiens à remercier différentes personnes qui ont jalonné le début de ma carrière et contribué à la réalisation de cette thèse.

Ma famille toute entière, sans qui rien ne serait arrivé. Merci pour votre amour, l'éducation dont vous m'avez gratifié et pour tout le reste, bien trop long à énumérer. Iris pour avoir supporté les heures passées devant l'ordinateur et pour l'aide lors de la finalisation.

Le Professeur Liistro, mon promoteur, qui a accepté de diriger cette thèse et a su orienter mes recherches. Son approche scientifique empreinte de liberté m'a permis de prendre confiance en moi, de m'épanouir et d'élaborer un projet de thèse selon mes aspirations personnelles. Je le remercie aussi vivement pour sa confiance et son soutien inconditionnel sans lesquels rien n'aurait été possible, et pour m'avoir communiqué ses passions, notamment pour la physiologie et la mécanique respiratoires.

Les membres de mon comité d'encadrement qui m'ont toujours encouragé et soutenu dans l'avancement de la thèse. Le Professeur Daniel Rodenstein qui a montré pour le sujet un intérêt rassurant et m'a apporté un soutien logistique indispensable. Madame Teresinha Leal qui a éclairé mes nombreuses questions et ignorances dans le domaine de la pharmacocinétique. Sa simplicité, sa disponibilité de tous les instants, ses relectures pointilleuses, sa gentillesse et ses encouragements m'ont été précieux. Le Professeur André Keyeux qui m'a grandes ouvert les portes du service de médecine nucléaire. Il m'a guidé avec paternalisme et gentillesse dans ce domaine qui m'était inconnu. Le Professeur Marc Francaux en tant que président de ce comité d'encadrement et, à travers lui, l'Institut d'Education Physique et de Réadaptation de l'UCL qui m'a offert une formation générale enviée de beaucoup. Monsieur Pierre Delguste qui m'a montré la voie à suivre lors de mes premiers pas dans la profession avant de m'offrir son amitié, et qui m'a apporté bien plus.

Quelques rencontres « fortes » ont forgé mon approche et ma perception de la kinésithérapie et m'ont enrichi de nouvelles amitiés. Le Professeur Xavier Sturbois qui m'a donné une ouverture scientifique dès mes études en me permettant d'être étudiant-chercheur. Pour leur complicité, Christine Corrier, Frédéric Maldague et Jean-Bernard Michotte qui m'ont en outre donné le goût pour notre belle profession. Jean Roeseler pour sa passion, son énergie débordante et ses encouragements. Michel Toussaint pour le partage de nos interrogations. Enfin Laurent Pitance pour les heures passées à discuter, desquelles l'idée initiale de cette thèse est née et Jean-Christophe Marot, ainsi qu'à leurs familles respectives, pour leur amitié à jamais qui m'est très précieuse.

La thèse m'a offert également des rencontres « magiques » d'un point de vue professionnel. Le Professeur Patrice Diot qui m'a accueilli dans son laboratoire INSERM à Tours, cadre privilégié pour le passionné de nébulisation que je suis devenu.

Les membres du jury composé du comité d'encadrement auquel se sont ajoutées trois personnes. Les Professeurs Marc Estenne et Jean-Louis Thonnard et plus particulièrement Monsieur Laurent Vecellio qui m'a consacré, sans la moindre retenue, de son temps précieux lors des mesures effectuées à Tours, m'a éclairé lors de mes interrogations nébuleuses et m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury. Il représente pour moi un modèle de rigueur et de connaissances.

Le Professeur Rita Vanbever qui m'a autorisé à utiliser son laboratoire de l'Ecole de Pharmacie. Monsieur Claude Veriter qui m'a abreuvé de conseils. Madame Rita Cafmeyer pour sa contribution indispensable au laboratoire de toxicologie.

Je m'en voudrais de ne pas citer, Catherine, Ghislaine et Valérie dont l'aide permanente et combien efficace a été inestimable, les Professeurs Patrick Lebecque, Catherine Behets et Benoît Lengelé, Mesdames Véronique Godding et Anne Simon, les secrétaires, les infirmières et les médecins de la consultation de pédiatrie, les techniciens de spiromètre et les patients pour tout ce que chacun d'eux m'ont apporté et appris. J'en oublie certainement mais j'espère qu'ils ne m'en tiendront pas rigueur.

Enfin, je termine en encourageant tous ceux qui hésitent à se lancer dans cette aventure que représente une thèse, aventure magnifique et enrichissante que, pour ma part, je renouvellerais sans hésitation.

TABLE OF CONTENTS

Chapter 1 - Concerns on nebulizations.....	7
A. Introduction	7
B. Historical aspects of nebulization.....	8
C. Jet nebulizers and their design principles	10
1. Sidestream	14
2. Intrapulmonary percussive ventilation	14
D. Assessing performance of nebulizers	16
1. Doses: concerns and definitions	16
2. Residual volume: concerns and definition.....	17
3. Lung deposition	18
4. Aerodynamic properties	21
a. Cascade impaction.....	26
b. Laser diffraction	30
E. Methods of evaluation of lung deposition	32
1. Imaging techniques.....	32
2. Pharmacokinetic	35
3. Residual gravimetric technique	37
F. Relationship between <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> data.....	37
G. Influencing parameters on nebulization	39
1. Interface	40
2. Breathing Patterns	42
3. Duty cycle.....	43
4. Age and sex	43
5. Disease.....	44
6. Diluent (or fill) volume, flow and pressure of driving gas.....	45
7. Hygroscopy and temperature.....	46
8. Impact of these influences on studies	46
Chapter 2 - An <i>in vitro</i> comparison of the aerodynamic properties of two types of nebulization by cascade impaction and laser diffraction technique	47
A. Introduction	47
B. Study of the aerodynamic properties of the IPV by the cascade impaction	47
1. Material and Method	47

2. Results	49
3. Discussion.....	50
C. Study of the aerodynamic properties of the IPV by the laser diffraction	52
1. Material and Method	52
2. Results	52
D. Global discussion on comparative <i>in vitro</i> studies	53
Chapter 3 - A comparison of the lung deposition of two types of nebulization :	
Intrapulmonary percussive ventilation vs Jet nebulization	57
A. Introduction	57
B. Materials and Methods	58
1. Subjects.....	58
2. Nebulizers.....	58
3. <i>In vitro</i> measurements	58
4. <i>In vivo</i> measurements	59
5. Data acquisition and treatment	60
6. Radioactivity deposition parameters	62
7. Statistical methods.....	62
C. Results	63
1. Lung function tests	63
2. Aerodynamic particle size analysis	63
3. Pattern of breathing during nebulization	63
4. Scintigraphy.....	64
5. Gravimetric measurements	66
D. Discussion.....	67
Chapter 4 - Comparison of lung deposition of amikacin by intrapulmonary percussive ventilation and jet nebulization by urinary monitoring	
A. Introduction	71
B. Material and methods	72
1. Subjects.....	72
2. Nebulization	73
3. <i>In vitro</i> measurements	73
4. Nebulized drug solution	74
5. Protocol.....	74

6. Measurements.....	75
7. Residual gravimetric measurement	76
8. Statistical methods.....	77
C. Results	77
D. Discussion.....	80
Discussion.....	87
Conclusions and Perspectives.....	91
Addenda.....	93
Results of the in vitro study evaluating the aerodynamic properties of both devices by cascade impaction.....	93
1. Sidestream with an entraining flow of 28.3 L.min ⁻¹	93
2. Sidestream with an entraining flow of 60 L.min ⁻¹	95
3. IPV with an entraining flow of 28.3 L.min ⁻¹	97
Additional results of the in vivo study evaluating lung deposition obtained with both devices by scintigraphy	99
Publications	100
List of figures	101
References	103

ABBREVIATIONS

CD	Central deposition
Cu	Excreted amount at each micturition
Cu max	Total daily amount of amikacin excreted in the urine
ED	Emitted dose
EW	Emitted weight
FEV1	Forced expiratory volume in one second
FPD	Fine particle dose
FPF	Fine particle fraction
FVC	Forced vital capacity
ID	Initial dose
IPD	Global lung activity
IPD/WBD	Global lung activity/Whole body deposition
IPV	Intrapulmonary percussive ventilation
Ke	Constant of elimination
MMAD	Mass median aerodynamic diameter
PD	Peripheral deposition
PET	Positron emission tomography
PI	Penetration index
PS	Preseparator
RF	Respiratory frequency
ROI	Regions of interest
RW	Residual weight
σ	Geometrical standard deviation
SPECT	Single photon emission computed tomography
SST	Sidestream
Ti	Inspiratory time
Ti/Ttot	Inspiratory/total time
TLC	Total lung capacity
VC	Vital capacity
VE	Minute ventilation
Vt	Tidal volume
WBD	Whole body deposition

