

## **Le trou d'ozone, l'asthme, la pharma et la formulation**

Tanja Pott

UMR CNRS 6052, Av. Général Leclerc, 35700 Rennes

22.12.2004

---

Cet article décrit un enchaînement d'événements et de découvertes, en commençant par le trou d'ozone, qui a conduit à une révolution dans la formulation d'aérosols pharmaceutiques. Au début, il y a les CFC et les mesures environnementales qui ont contraint l'industrie pharmaceutique à reformuler toute une classe de médicaments utilisés en routine pour le traitement de l'asthme. A la grande surprise de tous, ces nouvelles formulations montraient, à dose égale, une efficacité thérapeutique nettement supérieure aux formulations traditionnelles. La compréhension des phénomènes en jeu dans la délivrance pulmonaire de ces médicaments a permis dans la suite de rationaliser le développement de ces produits, de diversifier leurs formulations et d'entrer dans une nouvelle ère de l'administration pulmonaire par inhalation.

---

Aujourd'hui, tout le monde connaît l'existence du trou d'ozone centré sur le pôle sud, qui correspond à une absence totale d'ozone dans la stratosphère. Les conséquences néfastes de ce trou d'ozone, c'est-à-dire l'absence de filtration des UV dangereux par l'atmosphère, font partie des connaissances populaires. Mais suite à la lecture du titre de cet article, on se pose quasi instantanément la question : Qu'est-ce que le trou d'ozone a à voir avec la formulation pharmaceutique ou encore avec l'asthme ? Pour y répondre, il faut tout d'abord s'intéresser aux molécules qui sont à l'origine de la création du trou d'ozone, les CFC (chlorofluorocarbones), un terme que même les non-chimistes connaissent.

### **L'industrie pharmaceutique et les CFC**

L'industrie pharmaceutique utilise depuis longtemps les CFC (Figure 1) comme gaz propulseur. Leur intérêt pharmaceutique est basé sur leur non-toxicité ainsi que leur simplicité moléculaire qui se traduit par un faible coût. Ces gaz propulseurs sont principalement utilisés dans les médicaments destinés à une administration topique pulmonaire (*angl.* topical pulmonary applications), c'est-à-dire pour des médicaments que

#### **Encart 1 : Destruction de l'ozone par les CFCs dans la stratosphère**

- La radiation UV clive les molécules d'oxygène (O<sub>2</sub>) en atomes d'oxygène (O)
- Les atomes libres d'oxygène se combinent avec des molécules d'oxygène pour former l'ozone (O<sub>3</sub>)
- Les CFCs sont photolysés en HCl et ClONO<sub>2</sub>
- Une partie des HCl et ClONO<sub>2</sub> se décompose en libérant des atomes de chlore (Cl) qui réagissent avec l'ozone en formant du ClO et de O<sub>2</sub>
- Le ClO de courte durée de vie, réagit avec un atome d'oxygène libre pour former une molécule d'oxygène et un atome de chlore libre
- L'atome de chlore libre décompose une autre molécule d'ozone et ainsi de suite...

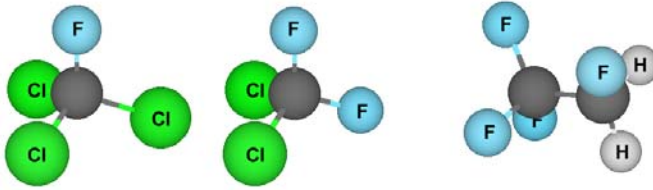


Figure 1 : Les CFCs (chlorofluorocarbones) comme le  $\text{CFCl}_3$  (à gauche) et le  $\text{CF}_2\text{Cl}_2$  (au milieu), sont actuellement de "vieilles" molécules qui ont été inventées dans les années 1890. Le développement industriel des CFC a commencé sérieusement à partir de 1920, comme réfrigérant dans les réfrigérateurs et s'est intensifié plus tard, avec leur utilisation large dans les systèmes de climatisation, de production des mousses et comme solvant. Du fait de leur stabilité, de leur non-toxicité et de leur caractère non-inflammable, ils étaient considérés comme inoffensifs. Ce n'est que dans les années 1980 que l'effet néfaste des CFC sur la couche d'ozone a été reconnu. En septembre 1987, l'arrêt progressif de la production (*angl.* out-phasing) des CFCs à partir de janvier 1989 a été décidé dans le protocole de Montréal [2], signé aujourd'hui par 161 nations. Les HFAs (hydrofluoroalcanes) et tout particulièrement le HFA-134a (à droite) ont été identifiés comme alternative aux CFCs dans les formulation pharmaceutiques nécessitant un gaz de propulsion.

l'utilisateur inhale et qui se déposent à la surface des poumons (application topique). Le gaz propulseur sert à pulvériser la formule du médicament dans l'air et donc à disperser le principe actif formant ainsi un aérosol qui peut être inhalé. Ce sont les asthmatiques qui sont les principaux utilisateurs de ce genre de formulation pharmaceutique. L'asthme est une pathologie dont le part de la population concernée ne cesse d'augmenter. En France, 3,5 millions de personnes sont asthmatiques [1]. On estime qu'environ 10% des jeunes enfants sont asthmatiques. Il s'agit donc d'une pathologie majeure et pour l'industrie pharmaceutique d'un vaste marché. En anglais, on appelle l'outil qui sert à administrer ces médicaments à l'aide d'un gaz propulseur, un MDI (*angl.* metered-dose inhaler). Introduits depuis 1950, leurs avantages sont multiples. Ils délivrent le médicament directement dans les bronches ; ils délivrent une dose uniforme ; ils sont compacts et portables et ils sont relativement peu coûteux. Mondialement, 450 à 500 millions de MDI sont vendus par an. En 1987, l'arrêt progressif de la

## Encart 2 : Administration pulmonaire par MDI

- Le MDI émet le médicament sous forme d'aérosol à l'aide du gaz de propulsion
- Le gaz en expansion ainsi que le gicleur propulse l'aérosol à grande vitesse ( $> 30 \text{ ms}^{-1}$ )
- La taille des particules et la vitesse de propulsion résultent dans le dépôt de 50 à 80% du médicament dans la région oropharyngale [3]
- Typiquement, seuls 10 à 20% du médicament sont effectivement délivrés aux poumons [4]
- Il a été démontré que 51% des utilisateurs de MDI ont des problèmes de coordination (déclenchement manuel – inspiration) conduisant à des taux de délivrance pulmonaire encore inférieurs [5]

commercialisation et de l'utilisation des CFCs a été décidé [2]. Pour les pays développés, cet arrêt progressif commença à partir de 1989 pour arriver à un arrêt complet en 1996. La seule dérogation temporaire concernait quelques produits essentiellement médicaux en l'absence d'alternative convenable (les MDI). Néanmoins la pression subie pour développer des produits de remplacement a été considérable, ce qui posait quelques problèmes à cette industrie des maladies.

Les alternatives aux CFCs étaient les hydrofluoroalcanes (HFAs) dont notamment le

## **Contributions libres**

HFA-134a (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>F) qui est caractérisé par une très faible réactivité chimique et une très faible toxicité (Figure 1). De plus, il est non-inflammable, n'a évidemment pas d'effet sur la couche d'ozone, l'eau et les lipides y étant faiblement soluble. On pourrait penser "ça y est, le remplaçant des CFC en pharma est vite trouvé". Mais en pharma, ce n'est pas aussi simple, ce n'est même pas simple du tout... Si le HFA-134a est utilisé comme gaz propulseur dans les MDI, chaque asthmatique sera exposé chroniquement à cette substance, qui n'est rien d'autre qu'un excipient, c'est-à-dire une substance faisant partie d'une formulation pharmaceutique mais qui n'a aucun effet thérapeutique elle-même. Comme on peut aisément l'imaginer, les contraintes de sécurité d'un tel produit sont énormes. Mais on a du mal à réaliser que ces contraintes ont été si pesantes qu'aucune de ces gigantesques multinationales pharmaceutiques a osé se lancer seule dans l'aventure. A la place, elles ont préféré se regrouper pour se partager les frais liés aux nombreux tests nécessaires pour obtenir éventuellement l'autorisation d'utiliser le HFA-134a comme gaz propulseur dans les MDI. C'est ainsi que le consortium international sur les aérosols pharmaceutiques (IPACT-1) s'est formé et qu'il a commencé à étudier le profil toxicologique du HFA-134a. La toxicologie génétique (aberration chromosomique, mutation cellulaire...) a dû être étudiée pour exclure d'éventuels effets cancérigènes, aussi bien que la toxicologie du HFA-134a sur le système de reproduction (rats et lapins). Les conséquences d'inhalation aiguë (dose maximale tolérée pour les rats, souris et chiens) ont dû être étudiées, notamment pour définir une dose maximale jusqu'à laquelle le HFA-134a est bien toléré. D'autres études portaient sur l'inhalation subchronique (14 jours, 90 jours, 6 mois sur rats, souris et chiens) ainsi que chronique (étude d'oncogénicité de 2 ans sur rats et souris, et d'une année sur chien). L'absorption du HFA-134a, sa distribution, son métabolisme ainsi que son excrétion ont été déterminés (ADME). Quelques études spécialisées comme par exemple le pouvoir de sensibilisation cardiaque sur chiens ont également été menées. Comme on peut le constater, il s'agit d'un travail extraordinaire avant même d'arriver à l'étape ultime des tests de toxicologie, les études cliniques sur l'homme (*angl.* single and multiple rising dose studies). Cette multitude de tests a démontré l'innocuité du HFA-134a et il a donc été approuvé comme gaz propulseur dans les MDI.

D'autres problèmes non liés à la toxicité devaient être résolus. Le HFA-134a pouvait éventuellement interagir avec les différents joints et la valve des MDI et augmenter la fuite passive ou encore faire gonfler les élastomères des joints, voire en extraire des composés. Comment interagir ce gaz propulseur avec le principe actif, voire avec les excipients tels que les tensioactifs ? De plus, la température d'ébullition du HFA-134a est différente de celle des CFCs avec comme conséquence un changement des propriétés de projection de l'aérosol. En bref, plein de questions mais l'industrie pharmaceutique profite de l'occasion et améliore les MDI. Mais plus important, il s'est avéré que la solubilité de certains principes actifs était profondément affectée par ce changement du gaz propulseur. C'était le cas des corticostéroïdes ou ICS (*angl.* inhaled corticosteroids). Dans les CFCs, ces molécule actives sont insolubles et l'aérosol est généré à partir d'une dispersion de particules. C'est la raison pour laquelle il faut bien agiter les MDI avant toute administration. Par contre, dans le HFA-134a, les corticostéroïdes sont solubles et l'aérosol est par conséquent généré à partir d'une vraie solution. Bien entendu, ceci est pratique, éliminant ainsi l'ennuyeuse étape d'agitation du MDI avant inhalation. Mais la grande surprise venait du constat que ce changement de solubilité du principe actif avait des implications thérapeutiques importantes et *a priori* non-prévisibles. Avec une molécule active inchangée, un corticostéroïde, l'efficacité de cette même molécule augmente spectaculairement

quand elle est administrée avec le HFA. Intuitivement on ne peut pas comprendre cela. Peu importe si l'aérosol du principe actif est généré à partir d'une dispersion de particules solides ou à partir d'une vraie solution moléculaire, l'aérosol inhalé est toujours composé de particules solides dispersées dans l'air qui se forment suite à la vaporisation du gaz propulseur liquéfié. Ce n'est pas non plus un effet thérapeutique caché du HFA qui est en cause. Comment ce changement de formulation pharmaceutique peut mystérieusement avoir des implications thérapeutiques majeures ? Pourtant l'explication est finalement simple, mais pour bien la comprendre il faut avoir quelques connaissances de la pathologie de l'asthme.

## **La pathologie de l'asthme**

Il est actuellement faux de parler de l'asthme au singulier. Les recherches récentes ont montré qu'il n'y a pas un seul asthme, mais des maladies d'hyper-réactivité bronchique ("asthmes") qui profiteront probablement dans le futur de traitements spécifiques. Aujourd'hui, cela n'est pas encore le cas et à la place, les deux composantes majeures des maladies de l'asthme sont traitées de façon quasi-uniforme. Les deux composantes en question sont (i) l'hyper-réactivité bronchique et (ii) l'inflammation chronique des bronchioles.

L'hyper-réactivité bronchique, (i), est une caractéristique que même Monsieur Tout-le-monde associe avec la pathologie de l'asthme, même s'il ne connaît pas ce terme-là. C'est en effet cette hyper-réactivité qui est en cause dans les crises d'asthme. Les muscles autour des voies respiratoires se contractent brutalement, diminuant ainsi le diamètre des bronches et des bronchioles, ce qui conduit à des difficultés respiratoires et cause ce sifflement aiguë si caractéristique de l'asthme. En fait, il s'agit d'un reflex qui doit nous empêcher de respirer ce qui pourrait être léthal pour nous, mais qui se déclenche chez les asthmatiques quand ils inhalent des choses inoffensives comme des pollens, de la poussière, etc... Dans le cas des crises d'asthme sévères, l'asthmatique est en danger de mort. En cas de petites crises d'asthme (exacerbation), il s'essouffle vite, a des difficultés à dormir, etc... Le traitement qui s'impose, peu importe s'il s'agit d'une petite ou d'une grande crise d'asthme, est l'inhalation d'un bêta-2-agoniste à action rapide [6] (*angl.* quick relief) administré à l'aide d'un MDI. Ce bêta-2-agoniste agit rapidement contre la contraction musculaire au niveau de l'arbre bronchique,

luttant ainsi contre la constriction bronchique et les difficultés respiratoires. Ce sont ces inhalations d'urgence qu'on connaît généralement, au moins à partir de films de cinéma divers et variés.

L'autre caractéristique de cette pathologie est l'inflammation chronique, (ii), qui encombre les bronchioles. Cet encombrement peut réduire considérablement le diamètre des bronchioles conduisant ainsi à des insuffisances respiratoires chroniques chez l'asthmatique. De plus cet encombrement s'ajoute à la constriction bronchique lors

### **Encart 3 : L'asthme & les corticostéroïdes inhalés (ICS)**

- les corticostéroïdes sont de puissants anti-inflammatoires (traitement de fond)
- ils agissent contre l'inflammation chronique (traitement de fond de l'asthme)
- effets secondaires très importants : hormonaux ("moon face", gonflement du visage caractéristique), rétention d'eau, retard de croissance, cataracte, ostéoporose, etc...
- asthme : administration des corticostéroïdes par voie topique pulmonaire plutôt que par voie orale (traitement permanent, moins d'effets secondaires, beaucoup plus efficace)
- un traitement efficace au niveau des petites bronchioles pourrait éliminer les pertes des fonctions pulmonaires

# **Contributions libres**

d'une crise d'asthme ce qui aggrave considérablement la situation. C'est le rôle des corticostéroïdes, de puissants anti-inflammatoires, d'agir contre cette inflammation chronique. Ils sont donc pris de façon régulière par l'asthmatique comme traitement de fond [6,7]. Son administration se fait aussi par inhalation d'un aérosol de corticostéroïde, ICS (voir aussi Encart 3), et donc à l'aide d'un MDI. Concernant la pathologie de l'asthme, cette inflammation chronique est présente dans la totalité de l'arbre trachéo-bronchique et concerne donc aussi bien les bronchioles à grand diamètre que celles tout près des alvéoles qui ont un diamètre très petit. A long terme, l'inflammation induit des changements irréversibles dans la structure du tissu bronchique (*angl.* airway remodeling). Le résultat de ce changement structurel est une perte progressive et irréversible des fonctions pulmonaires et donc une aggravation de la pathologie.

L'implication des petites bronchioles (*angl.* small airways) dans l'asthme n'est reconnue que depuis peu et elle semble être à l'origine des pertes progressives des fonctions pulmonaires chez l'asthmatique [8-12]. Ces petites bronchioles sont les bronchioles ayant des diamètres inférieurs à 0.2 mm et leur obstruction est une caractéristique persistante dans cette pathologie. A cause des faibles diamètres en jeu, l'obstruction des petites bronchioles n'est pas audible comme celle des grandes bronchioles qui conduit au sifflement si caractéristique de l'exacerbation de l'asthme. Elle n'est également pas facilement accessible à la mesure. Pour la mettre en évidence il faut prendre des mesures à l'intérieur des poumons et non à l'extérieur et on comprend aisément que de telles mesures ne se font qu'exceptionnellement. Cependant, le petit diamètre de ces conduits en combinaison avec l'inflammation chronique résulte dans des rétrécissements importants du diamètre interne aggravant ainsi les problèmes respiratoires même en absence d'exacerbation (fonction pulmonaire réduite, problème nocturne etc...). L'obstruction des petites bronchioles facilite aussi l'arrivée de la crise et l'aggrave. Dans des crises d'asthme fatales, l'obstruction étendue et quasi-complète des petites bronchioles est caractéristique lorsqu'il s'agit d'un asthmatique chronique. Et suite à une crise d'asthme, il faut des semaines pour rétablir la fonction pulmonaire au niveau des petites bronchioles. Il est évident qu'un traitement efficace de l'inflammation chronique au niveau des petites bronchioles est fortement souhaitable car il pourrait éliminer des pertes de fonctions pulmonaires progressives et irréversibles. Les corticostéroïdes, très efficaces contre l'inflammation chronique et traitement standard de l'asthme, sont naturellement les principes actifs de premier choix pour le traitement au niveau des petites bronchioles, d'autant plus que la densité des récepteurs de stéroïdes augmente avec la diminution du diamètre des bronchioles. Encore faut-il être en mesure d'amener ces corticostéroïdes inhalés au niveau des petites bronchioles !

## **Déposition pulmonaire des particules d'aérosol**

Les corticostéroïdes sont inhalés sous forme d'aérosol, c'est-à-dire d'une dispersion de particules solides dans l'air. Les particules sont des agrégats supramoléculaires de molécules de corticostéroïde. La déposition pulmonaire des particules dépend de plusieurs facteurs, dont (i) la géométrie du trac respiratoire, (ii) le flux d'air, (iii) le diamètre et la densité des particules et (iv) le temps d'arrêt respiratoire. Autrement dit, les phénomènes mis en jeu sont l'impaction des particules d'aérosol (collision avec les parois), leur sédimentation et leur diffusion. Un paramètre critique concernant la déposition pulmonaire est le diamètre aérodynamique des particules qui, pour les sphères dures, est proche du diamètre réel comme pour le diamètre hydrodynamique. Il s'agit d'une notion que les

**Tableau 1 : Taille des particules dans l'environnement**

<b>Diamètre aérodynamique</b>	<b>Type de particule</b>
5-50 µm	Pollen & Spores fongiques
2-50 µm	Brouillards
1-50 µm	Poussières
0.5-10 µm	Bactéries
0.1-1 µm	Fumées
0.05-50 µm	Gaz d'échappement
0.05-2 µm	Smog
0.05-0.5 µm	Fumées de tabac
0.05-0.3 µm	Virus

Les particules d'un diamètre aérodynamique inférieur à 4.7 µm sont généralement considérées comme respirables.

chimistes connaissent généralement dans le contexte des poussières fines et "inertes" qui deviennent toxiques quand elles deviennent respirables, c'est-à-dire que leur taille permet la déposition pulmonaire. Typiquement, des particules d'un diamètre aérodynamique de 10 µm sont inhalables au sens strict, mais elles restent essentiellement confinées dans la trachée. Les particules de diamètre aérodynamique de 1 µm par contre se comportent *grosso modo* comme un gaz avec un taux de sédimentation minimal. Elles diffusent et se déposent donc jusqu'au niveau des conduits alvéolaires (voir aussi Tableau 1). Les particules d'un diamètre aérodynamique inférieur à 4.7 µm sont généralement considérées comme respirables.

Concernant les corticostéroïdes, Leach *et al.* ont démontré sans ambiguïté que la déposition d'un corticostéroïde très utilisé dans le traitement de l'asthme, le beclométhasone dipropionate (BDP, Figure 2), est fortement affectée par le gaz de propulsion [13]. La déposition pulmonaire chez des volontaires en bonne santé n'était que de 4 à 7 % de la dose administrée à l'aide de CFC (CFC-BDP)). L'administration de la même quantité de BDP mais en utilisant le HFA comme gaz de propulsion (HFA-BDP) résultait dans la déposition pulmonaire de 55 à 60% de la dose administrée. De plus, le HFA-BDP se disperse d'un bout à l'autre des poumons, même dans les petites bronchioles. Le CFC-BDP par contre reste confiné aux bronches centrales. Cette augmentation spectaculaire et inattendue de la déposition pulmonaire du BDP explique soudainement ce mystérieux gain d'activité thérapeutique observé suite au changement de la formulation.

Ce changement du profil de déposition pulmonaire du BDP en remplaçant la dispersion de BDP dans le CFC par une solution du BDP dans le HFA est lié à une modification de la taille des particules de l'aérosol qui se forment suite à l'évaporation du gaz de propulsion. Les particules de CFC-BDP ont une taille moyenne de 3.5 µm (*angl.* medium mass average diameter, MMAD) tandis que celle de HFA-BDP n'est que de 1.1 µm (MMAD). Dans ce contexte il est important de noter qu'il ne s'agit pas de particules monodisperses mais très hétérodisperses. Pour le CFC-BDP, la fraction massique des particules respirables et déposées en dessous du larynx est seulement de 77% (MMAD < 4.7 µm) contre 97% dans le cas du HFA-BDP [14]. La fraction massique des particules déposées en dessous du larynx et de taille inférieure à 1 µm est inférieure à 20% pour le CFC-BDP et proche de 50% pour le HFA-BDP. En utilisant le HFA, des doses plus faibles ont donc une meilleure efficacité, limitant ainsi

## **Contributions libres**

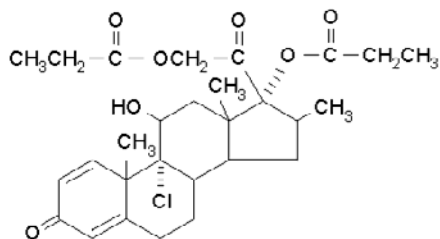


Figure 2 : Structure chimique du beclométhasone dipropionate (BDP), un corticostéroïde anti-inflammatoire dont le nom chimique est 9-Chloro-11b,17,21-trihydroxy-16b-méthylpregna-1,4-diène-3,20-dione 17,21-dipropionate.

la prise indirecte de corticostéroïdes par "voie orale" (avalés suite à la déposition au niveau du larynx) et diminuant donc les effets secondaires lourds. Un grand merci donc à la pollution et au trou d'ozone...

### **Nouvelles voies de développement des aérosols**

Il est clair que cette amélioration de l'efficacité thérapeutique par une nouvelle formulation (même molécule) a été accidentelle. Ce "choc" a initié un boom au niveau du développement des aérosols. Une fois admis que la dose réellement efficace chez le patient varie largement en fonction de la formulation et du dispositif utilisé, les producteurs des médicaments inhalés ont été obligés de démontrer la bioéquivalence, c'est-à-dire de fournir par exemple la dose du HFA-BDP qui est thérapeutiquement équivalente (biodisponible) à celle du CFC-BDP administré par MDI.

La recherche soutenue sur les aérosols pour l'administration pulmonaire s'intéresse depuis à la vectorisation efficace des médicaments vers les petites bronchioles (voir [15] et les références citées dans cet article très intéressant), notamment au niveau de la maîtrise de la taille des particules de l'aérosol ou plus précisément aux diamètres aérodynamiques, c'est-à-dire le diamètre qui compte pour l'inhalation. Les évolutions techniques récentes de la nébulisation de dispersions ou de solutions liquides ont permis d'acquérir une très bonne maîtrise de la taille des gouttelettes. Les dispersions aqueuses de liposomes encapsulant un principe actif peuvent être inhalées suite à la nébulisation et l'utilisation des liposomes pour la délivrance pulmonaire de divers médicaments contre l'asthme paraît prometteuse [16].

Dans les inhalateurs de poudres sèches (*angl.* dry powder inhaler, DPI) l'inspiration active du patient génère un flux d'air à travers la poudre qui, par création de turbulences, disperse la poudre et produit ainsi l'aérosol. Dans ce type de produits, la petite taille des particules nécessaire pour une délivrance pulmonaire donne des poudres cohésives montrant un mauvais écoulement et donc une faible délivrance pulmonaire. Pour surmonter ce problème, le principe actif est mélangé avec un "système porteur grossier" (*angl.* coarse carrier system) comme le lactose ( $\alpha$ -lactose monohydrate). Les particules du principe actif sont liées physiquement à la surface des particules porteuses bien plus grosses, ce qui préserve la petite taille des particules du principe actif en réduisant leur agrégation dans le dispositif et permet en même temps leur détachement des particules porteuses lors de la formation de l'aérosol.

Les grandes particules poreuses (*angl.* large porous particles) constituent un nouveau type de formulation innovatrice pour la délivrance pulmonaire [17]. Avec leur diamètre moyen de 8.5 µm et une densité  $\rho = 0.1 \text{ g/cm}^3$  elles ont un diamètre aérodynamique comparable à celui des particules dures d'un diamètre de 3.5 µm. Leur avantage est clairement lié à la grande taille effective qui réduit les phénomènes d'agrégation dans le dispositif. La combinaison de leur porosité et leur très faible densité conduit à une aérolisation efficace et à une bonne et profonde déposition pulmonaire. De plus, leur grande taille les rend quasi-inaccessible au "nettoyage" des poumons par les macrophages alvéolaires. Des particules poreuses à base de copolymères biodégradables (poly(lactic-co-glycolic)acid) ou d'une combinaison de lipides (dipalmitoylphosphatidylcholine, DPPC), de lactose et d'albumine ont été préparées [18] et sont actuellement en test clinique (Alkermes, Eli Lilly, phase II trials). L'encapsulation de l'insuline par des particules en "verre de sucre" pour la délivrance systémique (dans la circulation sanguine) de l'insuline par administration pulmonaire a été un des derniers développements particulièrement spectaculaires. Les études très récentes montrent que l'insuline inhalée (Exubera®, Nektar Therapeutics, San Carlos, CA), efficace et bien tolérée, peut être une réelle alternative aux piqûres sous-cutanées pour le traitement du diabète de type 1 [19]. Une demande de l'autorisation de mise sur le marché de Exubera® a été fait auprès des autorités européennes.

## **Références**

- [1] Kouchner, B. (à l'époque Ministre Délégué A La Santé). Preface dans *Le programme d'actions, de prévention et de prise en charge de l'Asthme*, 2002 – 2005 (Document gouvernemental).
- [2] *The Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer* (1987) United Nations Environment Programme. <http://www.unep.org/ozone/Montreal-Protocol/Montreal-Protocol2000.shtml> (consulté en Décembre 2004)
- [3] Newman, S.P., Pavia, D., Moren, F., Sheahan, N.F. and Clarke, S.W. (1981) *Thorax* 52 (Suppl 6), 208.
- [4] Newman, S.P. and Clarke, S.W. (1992) in *Asthma* (Clark, T.J.H., Godfrey, S. and Lee, T.H., ed.), pp. 469-505, Chapman & Hall, London.
- [5] Crompton, G.K. (1982) *Eur J Resp Dis* 119 (Suppl), 101-104.
- [6] EPR-2 (1997) Guidelines for the diagnosis and management of asthma, NHI Publication No. 97-4051,
- [7] EPR-2 (2002) Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Update on selected topics, NHI Publication No. 02-5075,
- [8] Saetta, M., Di Stefano, A., Rosina, C., Thiene, G. and Fabbri, L.M. (1991) *Am Rev Respir Dis* 143, 138-143.
- [9] Kraft, M., Djukanovic, R., Wilson, S., Holgate, S.T. and Martin, R.J. (1996) *Am J Respir Crit Care Med* 154, 1505-1510.
- [10] Haley, K.J., Sunday, M.E., Wiggs, B.R., Kozakewich, H.P., Reilly, J.J., Mentzer, S.J., Sugarbaker, D.J., Doerschuk, C.M. and Drazen, J.M. (1998) *Am J Respir Crit Care Med* 158, 565-572.
- [11] Minshall, E.M., Hogg, J.C. and Hamid, Q.A. (1998) *J Allergy Clin Immunol* 101, 386-390.
- [12] Tuli, M.K. and Hamid, Q. (2003) *Chest* 123, 348S-355S.
- [13] Leach, C.L., Davidson, P.J. and Boudreau, R.J. (1998) *Eur Respir J* 12, 1346-1353.
- [14] Dolovich, M. (1999) *Can Respir J* 6, 290-295.
- [15] Labiris, N.R. and Dolovich, M.B. (2003) *Br J Clin Pharmacol* 56, 600-612.



- [16] Gonzalez-Rothi, R.J. and Schreier, H. (1995) Clin Immunother 4, 331-337.
- [17] Edwards, D.A., Hanes, J., Caponetti, G., Hrkach, J., Ben-Jebria, A., Eskew, M.L., Mintzes, J., Deaver, D., Lotan, N. and Langer, R. (1997) Science 267, 1868-1871.
- [18] Edwards, D.A., Ben-Jebria, A. and Langer, R. (1998) J Appl Physio 85, 379-385.
- [19] Quattrin, T., Bélanger, A., Bohannon, N.J.V. and Schwartz, S.L. (2004) Diabetes Care 27, 2622-2627.

## **Les systèmes colloïdaux dans le pétrole**

Arnaud Amiot

*E.I.3 Option MiDiFAB*

*Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, Av. Général Leclerc, 35700 Rennes*

*Soumis le 28.1.2005; accepté le 2.2.2005*

---

**Résumé : Les systèmes colloïdaux sont souvent des systèmes cinétiquement stables. Ils en existent 8 types différents que l'on retrouve dans de nombreux domaines tels que l'industrie pétrolière. A l'Institut Français du Pétrole, laboratoire reconnu mondialement, de nombreuses études sont réalisées pour comprendre ces systèmes afin d'améliorer la production et les risques liés au pétrole.**

---

L'Institut Français du Pétrole (IFP) est un centre indépendant de recherche et de développement industriel, de formation et d'information dans les domaines du pétrole, du gaz naturel et de l'automobile, dont les activités couvrent l'ensemble de la chaîne des hydrocarbures : (i) l'exploration, (ii) la production, (iii) le raffinage, (iv) la pétrochimie, (v) les moteurs et utilisation des produits pétroliers. Dans tous ces domaines, il y a des applications où les systèmes colloïdaux jouent un rôle important. La première partie de cet article introduit les différentes étapes de la production de pétrole vers le raffinage. Dans la seconde partie, l'ensemble des systèmes colloïdaux ainsi que leurs applications sont présentés. Enfin la troisième partie décrit l'application des systèmes colloïdaux lors du forage.

### **La genèse du pétrole**

#### **L'exploration**

La première étape pour produire du pétrole est de le trouver. Pour cela, les entreprises font appel à des géologues et géophysiciens pour réaliser des études géologiques et sismiques des sols qui permettront d'établir la probabilité de trouver du pétrole lors du forage. Le forage va permettre de vérifier la présence du pétrole à cet endroit. Lors de cette étape, on procède à des analyses en continu des différentes couches de terres que la foreuse rencontre pour ne pas endommager le réservoir que l'on