Adaptations des recommandations de l'*European Respiratory Society* (ERS) sur l'aérosolthérapie par nébulisation par le Groupe Aérosolthérapie (GAT) de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)

J. Boe[1], J.H. Dennis[2], B.R. O'Driscoll[3], T.T. Bauer[4], M. Carone[5], B. Dautzenberg[6], P. Diot[7], K. Heslop[8], L. Lannefors[9]

[1] Rikshospitalet, Oslo, Norvège.
[2] University of Bradford, Bradford, Royaume-Uni.
[3] Hope Hospital, Salford, Manchester, Royaume-Uni.
[4] Bergmannsheil-Universitätsklinik, Bochum, Allemagne.
[5] Fondation Salvatore Maugeri, Veruno, Italie.
[6] Hôpital Pitié-Salpétrière, Paris, France.
[7] Hôpital Bretonneau, CHU Tours, France.
[8] Royal Victoria Infirmary, Newcastle Upon Tyne, Royaume-Uni.
[9] Hôpital universitaire de Lund, Lund, Suède.

Voir éditorial page 889.

Recommandations élaborées par un groupe de travail de l'ERS

Version française : H. Carteau

Adaptation et validation : M.H. Becquemin et J.-P. Chaumuzeau (GAT)

Toute citation de ce chapitre doit renvoyer impérativement à l'édition *princeps*, sous la référence :

Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, Diot P, Heslop K, Lannefors L; European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001 ; 18 : 228-242.

L'*European Respiratory Society* (ERS) a pris acte de la multiplication des recommandations nationales et internationales portant sur la prise en charge de l'asthme, des bronchopneumopaties chroniques obstructives (BPCO) et autres maladies pulmonaires. Certaines de ces recommandations préconisent le recours à la nébulisation dans des circonstances spécifiques, avec un appareil pneumatique ou ultrasonique, afin d' administrer dans les voies aériennes et les poumons un médicament sous forme d'un aérosol composé de fines gouttelettes. Bien que de nombreux patients souffrant de pathologies pulmonaires sévères soient traités par nébulisation médicamenteuse, à l'hôpital comme à domicile, il est admis que l'efficacité de la plupart de ces traitements pourrait ne pas être formellement démontrée. Les fabricants d'aérosols-doseurs doivent se conformer à des normes draconiennes particulièrement dans le domaine de la reproductibilité d'une dose à l'autre. En revanche, les systèmes d'aérosolthérapie par nébulisation étant vendus indépendamment des médicaments utilisés, la dose parvenant au poumon peut être multipliée par un facteur dix et plus en remplaçant un nébuliseur inefficace par un modèle performant. Pour toutes ces raisons, l'E.R.S. a mandaté un groupe de travail pour étudier les principes scientifiques et cliniques de l'aérosolthérapie par nébulisation et rédiger des recommandations (basées sur des preuves chaque fois que c'est possible) destinées à tous les utilisateurs de l'aérosolthérapie par nébulisation en Europe.

Objectifs des recommandations de l'ERS sur la nébulisation et public destinataire

Les recommandations de l'ERS se basent sur des preuves médicales et scientifiques et ont pour but de proposer des conseils pratiques à la majorité des utilisateurs concernés.

©2004 SPLF, tous droits réservés

Les objectifs de ces recommandations sont résumés ainsi :
– améliorer la pratique clinique ;
– accroître la sécurité et l'efficacité de l'aérosolthérapie par nébulisation ;
– servir de base scientifique et éducative aux professionnels de la santé.

Conception et présentation

La méthodologie employée pour rédiger ces recommandations est décrite dans une série d'articles détaillés publiés dans l'*European Respiratory Review* [1, 2]. Les preuves et les recommandations ont été libellées selon le système du Réseau Ecossais Inter-Universitaire des Recommandations (SIGN) et de l'Agence pour la Politique et la Recherche de Santé Publique (AHCPR) [3].

Il est recommandé qu'au minimum les informations suivantes figurent dans toute description d'un traitement par nébulisation dans une publication scientifique :
– médicament utilisé et dose administrée ;
– type de nébuliseur (en détaillant les interfaces, comme l'embout buccal ou le masque) ;
– spécifications CEN (Comité Européen de Normalisation) de ce nébuliseur, si elles sont disponibles ;
– source de gaz moteur/modèle de compresseur employé et débit ;
– volume de remplissage du nébuliseur ;
– durée de la séance de nébulisation (par exemple jusqu'à l'assèchement) ; caractéristiques spécifiques du matériel, par exemple modèle à débit constant, à double venturi, à déclenchement manuel ou inspiratoire, etc. ;
– formation des patients au bon emploi du système de nébulisation.

Responsabilité des fabricants

Dans la plupart des pays, la vente de matériel médical tel les nébuliseurs n'est pas aussi étroitement réglementée que celle des médicaments et les patients peuvent acheter du matériel de nébulisation sans aucun conseil médical. De plus, de nombreux nébuliseurs sont actuellement vendus sans notice d'instruction, ou avec une notice très succincte. La norme européenne devrait régler ce problème.

Il est recommandé que tous les nébuliseurs ou systèmes de nébulisation ne soient vendus qu'avec des instructions complètes quant à leur utilisation, leur entretien et leur nettoyage.

Responsabilité des prescripteurs

Il est recommandé que la personne prescrivant une nébulisation médicamenteuse prenne la responsabilité de s'assurer que ce médicament sera bien utilisé et que le patient aura reçu les instructions suffisantes.

Aspects techniques de la nébulisation

Qu'est-ce qu'un nébuliseur ?

Dans le cadre de ces recommandations, un nébuliseur est défini comme un appareil qui transforme un liquide en aérosol composé de gouttelettes propres à être inhalées par un patient. Pour éviter toute confusion entre les nébuliseurs et la gamme des aérosols-doseurs pressurisés, ces recommandations ne traitent que des nébuliseurs que l'utilisateur doit remplir de médicament avant chaque séance. Les nébuliseurs pneumatiques sont les plus utilisés, bien que les nébuliseurs ultrasoniques se multiplient. Les nébuliseurs pneumatiques, les plus répandus en Europe, serviront de modèle pour décrire les aspects techniques de l'utilisation des nébuliseurs en général. Il ne faut cependant pas oublier que de nouveaux modèles apparaissent et que les nébuliseurs ultrasoniques pourraient devenir de plus en plus répandus à domicile.

Qu'est ce qu'un système de nébulisation ?

Ces recommandations insistent sur l'importance de tous éléments annexes du nébuliseur modifiant ses performances tels que la pression et/ou le débit du gaz moteur, la tubulure de connexion, l'interface-patient (embout buccal ou masque), etc. Si l'un de ces composants est remplacé par un autre, les performances du nébuliseur et toute l'efficacité du traitement s'en trouvent modifiées. Il devient alors nécessaire de redéfinir les caractéristiques de tout le système de nébulisation.

Solutions et suspensions de médicaments

La plupart des médicaments nébulisés appartiennent à deux catégories physicochimiques. Les solutions contiennent un médicament dissout dans le sérum physiologique ou parfois un autre liquide (par exemple la cyclosporine est diluée dans l'alcool). Les suspensions contiennent un médicament insoluble dans l'eau ou un autre liquide susceptible d'être inhalé. Il s'agit d'un mélange de petites particules de médicaments en suspension dans le liquide. Les suspensions sont par nature plus difficiles à caractériser car elles constituent une masse de particules suspendues pouvant se trouver ou non incluses dans les gouttelettes nébulisées, ce qui est cliniquement important. Dans le cas des solutions, on part du principe que tout le médicament est réparti dans les gouttelettes de manière homogène. Les nébuliseurs ultrasoniques conventionnels ne peuvent pas être employés pour délivrer des suspensions comme le budésonide.

Dépôt dans les voies respiratoires des médicaments nébulisés

Trois facteurs principaux déterminent le site où une gouttelette de médicament nébulisé va se déposer dans les voies respiratoires : la taille de la gouttelette, les paramètres ventilatoires pendant l'inspiration, ainsi que l'âge du patient et l'état de ses poumons. Parmi ceux-ci, la taille des gouttelettes est le plus facile à contrôler. En entrant dans les poumons,

les gouttelettes nébulisées peuvent se déposer sous l'effet de trois mécanismes. Les plus grosses gouttelettes se déposent par impaction lors de leur passage sur les bifurcations des voies aériennes. Les plus petites particules d'aérosol se déposent plus par sédimentation et par diffusion dans les voies aériennes plus étroites et dans les alvéoles. La *figure 1* présente la relation générale entre la taille des particules et le site de dépôt dans les voies respiratoires, pour une inhalation correspondant à un volume courant dans des poumons d'adulte sain. Il apparaît clairement dans ce graphique qu'il n'existe pas de site unique où une gouttelette d'une taille donnée (par exemple 1 micromètre) va se déposer à coup sûr. Cependant il apparaît probable qu'une gouttelette d'un tel diamètre se déposera dans le poumon périphérique plutôt que dans les voies respiratoires supérieures.

Les nébuliseurs, tout comme les aérosols-doseurs, ne produisent pas des gouttelettes de taille unique (aérosol monodispersé). La taille de ces gouttelettes varie en fait d'un à dix ; on peut déduire de cette dispersion plusieurs éléments descriptifs de l'aérosol. La mesure la plus simple, la plus répandue et la plus utile est peut-être le diamètre aérodynamique massique médian (DAMM), qui est indépendant de la distribution (log-normale). La moitié de la masse de l'aérosol nébulisé se compose de gouttelettes plus grosses que le DAMM et l'autre moitié de gouttelettes plus petites. Comparer le DAMM d'un nébuliseur avec la courbe de dépôt *(fig. 1)* donne une indication générale du site de dépôt de l'aérosol dans les voies respiratoires. Il peut également être utile de mesurer l'écart-type géométrique du DAMM car c'est un indicateur pour caractériser la dispersion des tailles de particules. Le débit d'inhalation est aussi un facteur important pour déterminer le site où une particule d'une taille donnée s'impactera : plus le débit sera élevé, plus la particule aura de chance de s'impacter dans les voies aériennes supérieures. L'âge du patient ainsi que l'état de ses voies respiratoires influent aussi sur le site de dépôt.

En outre, il existe de nombreuses méthodes pour mesurer la taille des particules nébulisées et chacune produit des résultats différents, ce qui rend difficile leur interprétation tant par l'expert que par le non-spécialiste. Pour simplifier cette interprétation, ces recommandations ont adopté la mesure de la taille des particules définie par la norme européenne EN 13544-1 et préconisent que cette méthode soit utilisée en première intention. Ceci facilitera la comparaison des résultats entre les différents systèmes de nébulisation. La *figure 2* indique comment les mesures conformes à la norme européenne sont effectuées. Le *tableau I* donne le résumé des tailles de particules les mieux adaptées en pratique clinique courante.

Des systèmes de nébulisation dont les performances varient d'un à dix !

Les variations caractérisant les aérosols produits par les systèmes de nébulisation disponibles en Europe sont importantes ; elles peuvent atteindre ou dépasser un écart d'un à dix. Les facteurs déterminants qui influent sur la dose effectivement inhalée incluent le volume initial de remplissage, la masse inhalable et le volume résiduel. La dose est un concept mal défini en matière de nébulisation médicamenteuse. Il est rare de voir prescrire une « dose à administrer dans les poumons », les prescripteurs spécifiant plutôt d'habitude la quantité de médicament à placer dans le nébuliseur. Le plus souvent les prescriptions ne mentionnent pas le système de nébulisation à utiliser. Le choix du nébuliseur est très variable et dépend souvent d'une autre personne que du prescripteur, comme par exemple les services économiques de

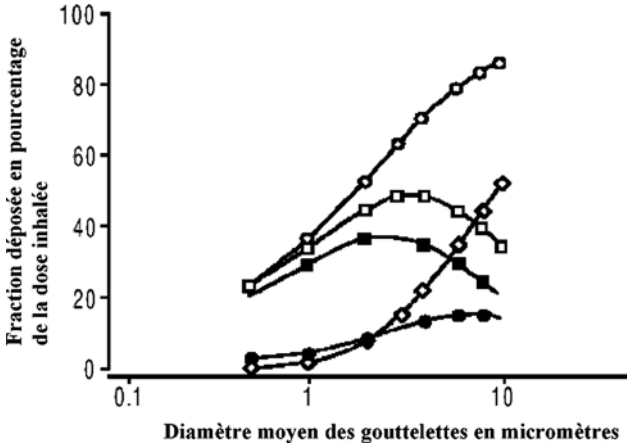

Fig. 1.
Relation entre diamètre aérodynamique d'un aérosol et déposition dans les poumons d'un adulte sain (basé sur un modèle *in vitro*) cercle : corps entier/carré : poumons entiers/losange : sphère oropharyngée/cercle noir : voies aériennes centrales/carré noir : voies aériennes périphériques. Reproduit avec autorisation [5].

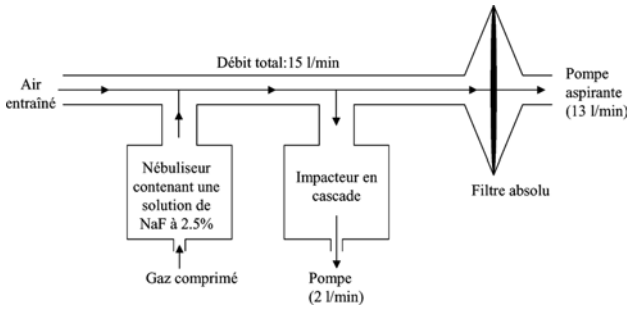

Fig. 2.
Schéma de la méthodologie du C.E.N. (Comité Européen de Normalisation) employée pour mesurer la taille des particules d'un aérosol. Un flux constant de 15 litres. minute^{-1} est envoyé dans le circuit inspiratoire du nébuliseur. Un aérosol de fluorure de sodium (NaF) se mélange à l'air. Un impacteur en cascade à bas débit (Marple Series 296/8X) en prélève un échantillon à un débit de 2 litres.minute^{-1}. L'aérosol impacté à chaque étage peut être élué et analysé pour chaque fraction de taille particulaire. La distribution des gouttelettes en fonction de leur taille peut être ainsi calculée.

©2004 SPLF, tous droits réservés

l'hôpital. La nébulisation médicamenteuse est habituellement poursuivie jusqu'à ce que le volume restant soit si faible que le nébuliseur cesse de fonctionner en continu et commence à « crachoter ». Ce volume est souvent d'environ 1 ml, mais peut varier entre 0,5 et 1,5 ml. Ce volume résiduel est très élevé par rapport au volume de remplissage courant (par exemple 2,5 ml). Ainsi, la durée de la séance dépend non seulement du débit d'aérosol et du volume de remplissage initial, mais aussi du volume minimum dont a besoin le nébuliseur pour fonctionner. La quantité de médicament déposée dans les poumons augmente aussi significativement avec les nébuliseurs à déclenchement inspiratoire (avec les autres, la moitié de la production d'aérosol est perdue pendant l'expiration).

Comme pour la granulométrie, ces recommandations proposent que les méthodes fixées par la norme européenne soient employées pour déterminer :
– le débit d'aérosol ;
– la quantité totale d'aérosol émise par un système de nébulisation donné ;
– le volume minimum de remplissage.

Ce dernier point est particulièrement important car il est essentiel pour déterminer la durée de la séance et l'efficacité du nébuliseur, définie par la proportion du volume de remplissage initial susceptible d'être administrée au patient. La *figure 3* illustre comment ces mesures sont effectuées selon les méthodes fixées par la norme européenne à l'aide d'un appareil simulant les paramètres ventilatoires.

Tableau I.
Site d'action des médicaments communément administrés par aérosolthérapie par nébulisation et taille idéale des particules pour un bénéfice clinique maximum.

Médicament	Lieu de déposition souhaité	Remarques
Béta2-agoniste/aigu (adultes et enfants)	Central et périphérique	Utiliser l'oxygène comme gaz moteur sauf si danger de rétention de CO_2.
Béta-2 agoniste/ chronique (adultes et enfants)	Central et périphérique	Réduire la durée de la nébulisation pour améliorer l'observance du traitement.
Anticholinergique (adultes et enfants)	Central	Embout buccal (ou masque facial hermétique) obligatoire pour patients avec glaucome.
Corticostéroïdes (enfants et adultes)	Central et périphérique	Embout buccal (ou masque facial hermétique). Minimiser l'exposition des yeux et de la peau.
Amino-glycosides/ colymicine (adultes)	Central et périphérique	Embout buccal. Pré-traiter avec Béta2 nébulisé au besoin. Filtrer vapeurs exhalées.
Pentamidine	Périphérique	Embout buccal. Pré-traiter avec Béta2 (adultes) nébulisé. Filtrer vapeurs exhalées.
Amphotericine (adultes)	Central	Diluer avec de l'eau, pas du NaCl. Filtrer vapeurs exhalées.
rhDNAse	Central	Embout buccal

Essais des matériels en utilisant la norme européenne

Dans un proche avenir, les fabricants de nébuliseurs devront tester chacun de leurs systèmes de nébulisation selon la norme européenne 13544-1, avec une solution de référence. Il en résultera une information standardisée fournie pour tous les nébuliseurs. Cette information devra inclure les éléments suivants :
– la description du système incluant le débit du générateur et le volume de remplissage avec lesquels ont été réalisés les essais ;
– le débit d'aérosol et quantité totale d'aérosol produite ;
– la courbe de répartition granulométrique à partir de laquelle peuvent être déduits le diamètre médian (DAMM), la dispersion de l'aérosol (écart géométrique) et le pourcentage de la masse d'aérosol pour une gamme de taille donnée (par exemple > 5 micromètres, 2 à 5 micromètres, < 2 micromètres).

Les méthodes sur lesquelles se base la norme européenne ont été conçues pour s'approcher le plus près possible de la réalité clinique. Ces méthodes de mesure standardisées dans toute l'Union Européenne permettront de disposer d'une méthodologie-type pour chaque système de nébulisation. Cela permettra d'effectuer des comparaisons pertinentes entre les performances des différents modèles, ce qui devrait optimiser l'utilisation des nébuliseurs dans la pratique clinique.

Il y a plusieurs limites importantes à l'interprétation des résultats des essais fournis par les fabricants qui se conforment à la norme européenne. La première est que ces renseigne-

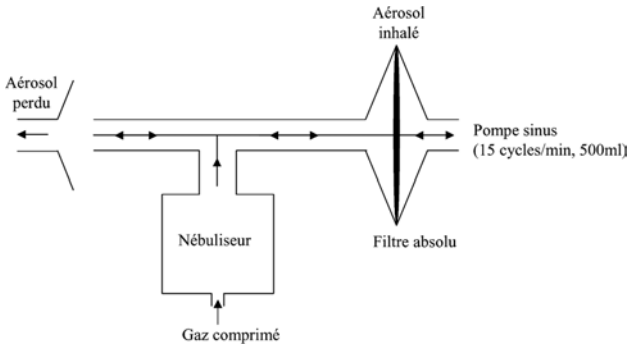

Fig. 3.
Schéma de la méthodologie utilisée par le C.E.N. (Comité Européen de Normalisation) pour mesurer le débit d'aérosol. Le débit d'aérosol « inhalé » est soumis à une respiration de type sinusoïdal et l'aérosol est recueilli sur des filtres électrostatiques à faible résistance. L'aérosol contient de faibles quantités de fluorure de sodium qui peuvent être alors éluées et quantifiées par méthode électrochimique. (le schéma n'est pas à l'échelle).

ments ne concernent que les solutions médicamenteuses dont les propriétés sont voisines de celles du sérum physiologique. Ils ne peuvent être facilement assimilés aux suspensions (comme le budésonide) ou aux solutions nettement plus visqueuses (comme certains antibiotiques). La seconde est que les chiffres de débit et de quantité d'aérosol produit ont été obtenus sur la base de la respiration simulée d'un adulte sain, et qu'ils ne peuvent être extrapolés à des adultes malades ou à des applications pédiatriques.

Il est recommandé, si nécessaire, de demander aux fournisseurs des renseignements supplémentaires sur des médicaments donnés en solution ou en suspension, et avec des paramètres de simulation respiratoire différents.

Caractéristiques des bons et des mauvais systèmes de nébulisation

Les systèmes de nébulisation peuvent offrir une vaste gamme de performances, et la qualité d'un appareil dépend des objectifs de conception. Par exemple, voici les caractéristiques d'un modèle performant conçu pour nébuliser la plus grande proportion d'aérosol inhalable (particules entre 0,5 et 5 micromètres de diamètre) avec un minimum de temps et de contraintes :
– un débit de nébulisation élevé, ce qui implique que pour un temps donné, la plus grande quantité d'aérosol nébulisé soit disponible ;
– une perte d'aérosol limitée au minimum, ce qui implique que la plus grande quantité d'aérosol nébulisé soit inhalée par le patient et non rejetée dans l'atmosphère ;
– un volume résiduel faible, ce qui implique que l'essentiel du volume de remplissage soit administré au patient sous forme aérosolisée ;
– une répartition granulométrique adéquate.

Ces recommandations soulignent qu'il est important d'adapter les performances du système de nébulisation au médicament à nébuliser. Cette exigence variera en fonction des pathologies et de la gravité de la maladie.

Les deux principaux facteurs à considérer sont :
– quelle est la dose idéale de médicament à nébuliser ?
– quelle est la taille nécessaire des particules pour qu'elles atteignent le site d'action souhaité ?

Les petites particules (< 5 micromètres) se déposent dans les voies aériennes distales, alors que les particules d'environ 5 micromètres se déposent surtout dans les voies aériennes centrales.

Ces recommandations reconnaissent qu'il existe peu de preuves cliniques pour répondre à ces questions et qu'il est donc difficile de choisir le système de nébulisation idéal pour une indication donnée.

Choix du matériel de nébulisation

Pour les bronchodilatateurs, n'importe quel nébuliseur répondant à la norme EN 13544-1 peut être utilisé en respectant les instructions du fabricant. Cependant, les utilisateurs devraient éviter les nébuliseurs susceptibles d'entraîner une perte trop importante de la charge médicamenteuse initiale. On privilégiera les systèmes s'accommodant de plus faibles doses avec des temps de traitement plus courts, ce qui est plus pratique pour les patients et plus économique.

Comment choisir le matériel optimal pour un patient ou une utilisation spécifique ?

Il est recommandé de mettre en place une procédure standard d'utilisation pour chaque système de nébulisation. Les paramètres à prendre en compte sont les suivants : modèle de nébuliseur, nature, pression et débit du gaz moteur, choix du médicament et de sa présentation, volume de remplissage du nébuliseur (selon les préconisations du fabricant), temps de nébulisation, interfaces employées (embout buccal ou masque), volume résiduel (quantité de médicaments restant dans le nébuliseur).

Questions relatives à l'entretien du matériel

Nettoyer un système de nébulisation implique de le débarrasser des résidus médicamenteux ainsi que des salissures et des micro-organismes. La méthode idéale pour un tel nettoyage, ainsi que sa fréquence optimale, n'ont pas encore été bien standardisées. Il est important de ne pas réutiliser les cuves, les tubulures et les masques chez plusieurs patients sans avoir stérilisé le matériel (si celui-ci est stérilisable). Tout usage devrait se limiter à un patient unique et comprendre un nettoyage et une désinfection soigneux et effectués régulièrement. Le compresseur devrait être nettoyé et vérifié selon les préconisations du fabricant (en terme de sécurité et d'efficacité) au moins une fois par an ; il faut remplacer les filtres périodiquement selon les indications du fabricant. Les nébuliseurs, masques et tubulures doivent être régulièrement remplacés.

Il est recommandé que le prestataire gérant la nébulisation donne des conseils (y compris sur le démontage et le nettoyage) aux patients afin que ceux-ci utilisent et entretiennent le matériel de manière appropriée et en toute sécurité.

Éducation des professionnels de santé et des patients

Il est recommandé de désigner un « référent pour l'aérosolthérapie » (médecin, infirmier ou kinésithérapeute) qui serait responsable de la rédaction, de la mise en place et du respect des procédures en matière d'aérosolthérapie. Ceci améliorerait sans coût supplémentaire excessif l'efficacité des traitements et la sécurité des patients. Un tel référent mènerait également une action éducative auprès des autres professionnels de santé et des patients et offrirait un service d'évaluation et de conseils.

Remerciements

Les auteurs des recommandations voudraient remercier les consultants suivants : J. Denyer (Medic Aid), M. Knoch (Pari), M.T. Lopez-Vidriero (Boehringer Ingelheim), O. Nerbrink (Astra Zeneca), J. Pritchard (Glaxo Wellcome).

©2004 SPLF, tous droits réservés

En plus des membres du groupe de travail et des consultants, les experts suivants ont participé à la préparation des recommandations ou à la rédaction des documents sur lesquels le guide s'est basé : M. Bainbridge, P.W. Barry, T. Benfield, H. Bisgaard, P. Bonfils, G. Braunstein, P.H. Brown, A. Bush, G. Chantrel, H. Chrystyn, G. Crenona, G.K. Crompton, D.W. Denning, C.F. Donner, A. Dyche, J. Efthimiou, R. Escamilla, F. Faurisson, B. Fouroux, G.A. Ferron, D. Geddes, R. Harkawat, C. Hermant, A. Hopkins, C. Janson, E. Lemarié, L. Lores, R. Miller, M.F. Muers, S.P. Newman, K. Nikander, C. O'Callaghan, J. Pagels, M. Partridge, D. Pavia, M.G. Pearson, S. Pederson, C.A. Pieron, J.N. Pritchard, C. Roussos, I. Sampablo-Lauro, P.L. Sayers, R.K. Sharma, E. Sommer, S.C. Stenton, C.J.P.M. Teirlinck, A. Torres, J.A. Wedzicha, A.M. Wilson, B. Zierenberg.

ANNEXE

Applications cliniques de la nébulisation : utilisation de la nébulisation selon la pathologie (asthme de l'adulte et de l'enfant, BPCO, mucoviscidose, bronchectasies, infections pulmonaires fungiques, après transplantation pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire, patients HIV+, diverses maladies pédiatriques, pathologie des voies aériennes supérieures, etc.) selon le médicament nébulisé (bronchodilatateurs, corticoides, antibiotiques, etc.), selon le lieu d'application (soins intensifs, soins palliatifs, lors d'une fibroscopie et chez les patients trachéotomisés), ou nébulisation à visée diagnostique.

Références

1 Boe J, Dennis JH : European Society Nebulizer Guidelines: Technical Aspects. *Eur Respir Review* 2000 ; 10 : 1-237.

2 Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR : European Respiratory Society Nebulizer Guidelines: Clinical Aspects. *Eur Respir Review* 2000 10 : 495-583.

3 Rudolph G, Kobrich R, Stahlhofen W : Modélisation et formulation algébrique de la déposition régionale d'un aérosol dans le corps humain. *J Aerosol Sci* 1990 ; 21 : 5306-406.