

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 14 septembre 2015 à POITIERS
par Mademoiselle MANTEAU Camille
née le 07/01/1989 à Poitiers

L'aérosolthérapie par nébulisation :
Enquête sur la prescription d'aérosols pneumatiques en officine

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur DUPUIS Antoine

Membres : Monsieur DELOFFRE Clément, Maître de conférences associé
Monsieur ZINGARETTI Paul, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur DELOFFRE Clément



Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2014-2015

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique (HDR)
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Chimie Analytique

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- PERKINS Marguerite,

REMERCIEMENTS

A M. Deloffre,

Merci d'avoir accepté de m'encadrer et merci pour votre disponibilité,

A M. Dupuis,

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury et je vous en remercie.

A M. Zingaretti,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci mon Paulo pour ta présence depuis le début de ces années pharma. Même si il y a pu y avoir quelques rares prises de tête (rapidement oubliées grâce à ton rire reconnaissable entre mille) ce ne fut que du bonheur. Pourvu que cela dure, des personnes de ta qualité sont rares.

A toutes les pharmacies ayant acceptées de fournir leurs ordonnances pour le recueil,

Je vous en remercie sincèrement.

A toutes les pharmacies où j'ai pu faire des stages ou travailler,

Toutes ces expériences ont été enrichissantes, et ont contribué à forger le pharmacien que je serai à partir d'aujourd'hui.

A Maman et Papa,

Ce grand jour est arrivé, vous allez enfin pouvoir respirer. Merci de votre soutien, je sais que les années pharma n'ont pas été faciles pour vous aussi.

A Petou,

Et oui, le rêve de toute une vie se réalise... J'ai fait plus d'années d'études que toi ! Tu peux être fier d'avoir été « un peu » mon modèle... Désolée pour toutes les fois où je t'ai fait porté à tort, les responsabilités de mes bêtises. ;) J'enterre aujourd'hui la hache de guerre, pour repartir sur de bonnes bases dans nos vie de grands !

A ma Chouchoute,

Je m'excuse de tous les traumatismes que tu as pu endurer pendant ces périodes de révisions intenses pré-partielles, mais tu resteras toujours ma boule antistress préférée. Merci sistah pour tous ces fous rires, je suis fière d'être ta grande sœur.

A Papy et Mamie,

Vous êtes des grands parents merveilleux. Les cracottes beurre-poulain ainsi que les devoirs fait chez vous à la sortie de l'école primaire, m'ont sûrement aidée pour ma réussite aujourd'hui !

A tout le reste de la famille,

Merci d'être là.

A tous mes amis :

Bobby, je te remercie de ce soutien sans faille pendant ces longues heures de révisions de sixième année et pendant le début d'écriture de cette thèse. Tu fais partie des personnes qui m'apportent énormément.

Jozy, ma fidèle copine de rattrapages, ce fut un plaisir de subir ces étés en ta compagnie. :)

Lucie, ma Lucarne, même si la distance nous éloigne un peu, et même si mes coups de fils sont rares, tu es une de mes plus belles découvertes de ces années pharmas. J'espère que l'on va arriver à se voir plus souvent ma copine.

Faf', le souvenir des Bisounours est gravé dans ma mémoire ! J'espère que l'on arrivera à en créer d'autres bientôt !

Clémentine, je continuerai à « te secouer les puces » comme tu dis. Je ne suis peut être pas facile à vivre, mais toi aussi je crois et c'est peut être pour cela que ça marche. Merci d'être là.

Ma Cacamou, mon acolyte de surnom ridicule, que de délires partagés ensemble ! Je te souhaite le meilleur, tu le mérites tellement.

Josie (voisine de rue des Carmes), merci de ta présence, nos cinés et BDM ont réussi à bien égayer ce début d'année !

Ma Choupie, ta petite bouille partie dans le chnord me manque. Merci pour toutes ces rigolades partagées !

A Lulu merci de ta présence sincère quand ce ne fut pas facile, merci aussi à : swaggy Martin, Gilax, Romaing, Axelle, Chachana, DallaCost', Elie, Ponz'...

Table des matières

INTRODUCTION.....	12
PARTIE I : PRINCIPES DE L'AEROSOLTHERAPIE.....	13
I. DEFINITION.....	14
II. HISTORIQUE.....	14
III. PROPRIETES PHYSIQUES, PENETRATION ET DEPOT DANS LES VOIES AERIENNES DES AEROSOLS.....	18
1. Anatomies des voies aériennes.....	18
1.1. Voies aériennes supérieures.....	18
1.1.1. Nez.....	18
1.1.2. Pharynx.....	19
1.1.3. Larynx.....	19
1.1.4. Trachée.....	20
1.2. Voies aériennes inférieures.....	20
1.2.1. Arbre bronchique.....	20
1.2.2. Poumons.....	21
2. Caractéristiques physiques des aérosols destinés à la thérapie	22
2.1. Granulométrie	22
2.2. Densité.....	24
2.3. Hygroscopie.....	24
2.4. Coagulation et attraction électrostatique	24
3. Mécanismes de dépôt des aérosols dans les voies respiratoires.....	25
3.1. Impaction.....	25
3.2. Sédimentation.....	26
3.3. Diffusion.....	27
4. Pharmacocinétique des médicaments nébulisés.....	28
4.1. Résorption.....	28
4.2. Clairance mucociliaire.....	30
4.3. Métabolisme pulmonaire.....	30
4.4. Influence des pathologies pulmonaires.....	31

IV. MATERIEL.....	32
1. Généralités.....	32
1.1. Définitions.....	33
1.2. Normes.....	33
2. Générateur.....	34
2.1. Générateur pneumatique.....	34
2.2. Générateur ultrasonique.....	36
2.3. Générateur à membrane ou à tamis.....	37
2.4. Cas particulier des indications ORL.....	38
2.4.1. Aérosol sonore.....	38
2.4.2. Aérosol manosonique.....	38
2.4.3. Fonctions supplémentaires.....	38
2.4.3.1. Humidification.....	38
2.4.3.2. Réchauffage.....	39
2.4.3.3. Double venturi.....	39
2.4.3.4. Nébulisation intermittente.....	39
2.4.3.5. Appareils dosimètres.....	40
2.4.3.6. Visualisation du débit inspiratoire.....	40
3. Nébuliseur.....	41
4. Interface.....	41
V. RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES SUR LES PRINCIPALES PATHOLOGIES NECESSITANT UN TRAITEMENT PAR AEROSOL	43
1. Explorations fonctionnelles respiratoires.....	43
1.1. Volumes et capacités respiratoires.....	43
1.2. Le volume expiratoire maximal seconde (VEMS).....	44
1.3. Le débit expiratoire de pointe (DEP).....	45
2. Pathologies.....	46
2.1. Localisation bronchopulmonaire.....	47
2.1.1. L'asthme.....	47
2.1.1.1. L'asthme aigu grave.....	47
2.1.1.2. L'asthme chronique de l'adulte.....	48
2.1.1.3. L'asthme de l'enfant.....	49
2.1.2. Les bronchopneumopathies chroniques obstructives et les dilatations des bronches.....	50

2.1.2.1. La bronchite chronique obstructive.....	50
2.1.2.2. L'emphysème.....	50
2.1.3. La mucoviscidose.....	51
2.1.4. La pneumocystose.....	51
2.2. Localisation ORL.....	52
2.2.1. Sinusite.....	52
2.2.2. Otites séromuqueuses et otites chroniques.....	52
VI. DELIVRANCE A L'OFFICINE.....	53
1. Médicaments nébulisables en ville.....	53
1.1. Avec AMM.....	53
1.2. Hors AMM.....	56
1.2.1. Antibiotiques.....	57
1.2.1.1. Amikacine.....	57
1.2.1.2. Gentamicine.....	58
1.2.2. Corticoïdes.....	59
1.2.2.1. Methylprednisolone.....	60
1.2.2.2. Bétaméthasone.....	60
2. Bonnes pratiques à l'officine.....	61
2.1. Prescription médicale.....	61
2.2. Séance de nébulisation.....	62
2.2.1. Préparation de la substance à inhaler.....	62
2.2.2. Déroulement d'une séance.....	65
2.2.2.1. Nettoyage des fosses nasales.....	65
2.2.2.2. Position.....	65
2.2.2.3. Mode respiratoire.....	65
2.2.2.4. Interface.....	66
2.2.3. Conduite à tenir en cas de problèmes.....	66
2.2.3.1. Toux.....	66
2.2.3.2. Absence d'aérosol.....	66
3. Maintenance et tarification.....	67
3.1.1. Désinfection.....	67
3.2. Tarification.....	73
3.3.3. Choix de l'appareil.....	73

PARTIE II : ENQUETE SUR LA PRESCRIPTION D'AEROSOLS PNEUMATIQUES A L'OFFICINE	76
I. PRESENTATION DE L'ENQUETE.....	77
1. Objectifs.....	77
2. MATERIEL ET METHODES.....	77
2.1. Recueil d'ordonnances.....	77
2.2. Catégorisation des erreurs.....	78
II. RESULTATS DE L'ENQUETE.....	79
1. Généralités.....	79
2. Proportion d'erreurs.....	81
III. DISCUSSION.....	82
1. Volume d'erreur.....	82
2. Détails des erreurs.....	84
2.1. Erreurs rectifiables par le pharmacien seul.....	84
2.1.1. Absence d'ordonnances séparées pour la délivrance de l'appareillage et des médicaments.....	84
2.1.2. Appareil non précisé.....	85
2.1.3. Interface non précisée.....	86
2.1.4. Dilution imposée.....	87
2.2. Erreurs nécessitant un appel au prescripteur.....	88
2.2.1. Dose du médicament insuffisamment précise (durée de la séance ou nombre de séances non précisé).....	88
2.2.2. Prescripteur non habilité à prescrire le médicament.....	89
2.2.3. Médicament avec absence d'AMM pour la nébulisation.....	90
2.2.4. Mélange incompatible	91
2.2.5. Prescription avec préparation d'un même mélange pour plusieurs séances.....	92
2.2.6. Prescription incorrecte de la location.....	93
2.2.7. Âge du patient non conforme à la RCP du produit.....	94
IV. LIMITES DE L'ETUDES.....	95
V. FICHE CONSEIL DE DELIVRANCE D'UN AEROSOL A L'OFFICINE.....	96
CONCLUSION.....	99

Table des figures

Figure 1 : Courbe de distribution d'un aérosol.....	14
Figure 2 : Relation entre le MMAD et le lieu de dépôt des particules.....	14
Figure 3 : Mécanisme de l'impaction.....	16
Figure 4 : Mécanisme de la sédimentation.....	16
Figure 5 : Mécanisme de la diffusion.....	17
Figure 6 : Voies aériennes supérieures.....	19
Figure 7 : Anatomie de l'appareil respiratoire.....	21
Figure 8 : Fonctionnement d'un aérosol à générateur pneumatique.....	29
Figure 9 : Fonctionnement d'un aérosol à générateur ultrasonique.....	30
Figure 10 : Aérosol à tamis EFlow®.....	31
Figure 11 : Nébuliseur et tubulure.....	35
Figure 12 : Embout buccal.....	35
Figure 13 : Masque buco-nasal.....	36
Figure 14 : Embout nasal.....	36
Figure 15 : Embout narinaire.....	36
Figure 16 : Volumes et capacités respiratoires.....	38
Figure 17 : Mélanges médicamenteux autorisés et testés.....	52
Figure 18 : Table de compatibilités entre les différentes méthodes de stérilisation et les différentes parties de l'aérosol extraite de la notice du nébuliseur C28P d'OMRON.....	61
Figure 19 : Tarification de la location des aérosols extraite de la LPPR.....	62

Table des abréviations

ADME : Absorption Distribution Métabolisme Excrétion

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPCO : Broncho Pneumopathies Chroniques Obstructives

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

CI : Capacité Inspiratoire

CNHIM : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

CRF : Capacité Résiduelle Fonctionnelle

CSP : Code de la Santé Publique

CV : Capacité Vitale

Dae : Diamètre aérodynamique équivalent

DEP : Débit Expiratoire de Pointe

MMAD ou **DAMM** : Diamètre Aérodynamique Massique Médian

ORL : Oto-Rhino-Laryngologique

SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

VR : Volume Résiduelle

VRE : Volume de Réserve Expiratoire

VRI : Volume de Réserve Inspiratoire

VT : Volume courant

INTRODUCTION

L'aérosolthérapie par nébulisation est une thérapeutique relativement peu utilisée au regard de ses nombreux avantages. Elle permet de délivrer localement au niveau ORL une dose importante de médicament, en court-circuitant le compartiment sanguin. En permettant ainsi l'application directe de médicaments au niveau de la muqueuse des voies aériennes supérieures avec une action in situ directe, elle minimise la survenue d'effets indésirables généraux.

Cette voie d'administration gagnerait à être davantage reconnue, du fait de son indication dans le traitement des BPCO dont l'augmentation épidémiologique est constante, ainsi que dans le traitement de l'asthme, même si son utilisation n'est ici reconnue qu'en cas de crise d'asthme grave.

Mais la complexité relative de sa mise en œuvre, ainsi que le peu de littérature et d'études concernant ce sujet peuvent aboutir à une utilisation inadéquate de cette forme médicamenteuse.

Cependant le groupe d'aérosolthérapie GAT de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) a proposé en 2006 une nouvelle version des recommandations obtenues en 1997 lors des premières assises de la nébulisation. Ces recommandations permettent de fournir une base raisonnable sur ce qu'il faut faire compte tenu des connaissances et contraintes actuelles, définissant ainsi au mieux le cadre d'usage de cette thérapeutique.

Dans une première partie, nous aborderons les généralités concernant la voie ORL ainsi que la galénique de cette forme médicamenteuse pour aboutir aux bonnes pratiques de l'aérosolthérapie.

La seconde partie présentera les résultats d'une enquête officinale sur la prescription des aérosols à générateur pneumatique, simple et sonique.

PARTIE I : PRINCIPES DE L'AÉROSOLTHÉRAPIE

I. DEFINITION

Les aérosols sont formés de suspensions dans l'air, ou dans un autre gaz, de particules liquides ou solides dont les tailles sont trop faibles pour être immédiatement soumises à la sédimentation.

Ils peuvent être d'origine naturelle (nuages d'eau et de sels marins...) ou être générés par les activités humaines (automobile, foyers, industries...). (1)

Dans le domaine médical, les aérosols sont utilisés à visée diagnostique ou thérapeutique grâce à la nébulisation de médicaments, sous forme liquide ou poudre, au moyens de générateurs plus ou moins complexes (pneumatiques, ultrasoniques, à tamis). (2)

II. HISTORIQUE

Les aérosols médicamenteux dans la Pharmacopée française étaient définis comme « des dispersions dans l'air de très fines gouttelettes de liquide, de diamètre moyen inférieur à 5 μm et contenant un ou plusieurs principes actifs ». Cette définition pose les limites d'une pratique âgée de plusieurs millénaires. (3)

Tout commence pendant l'époque des pharaons, où dans les temples l'encens brûle toute la journée dans le but d'attirer les croyants décrits comme tels : « l'homme qui semblait alors dans un rêve semi-transparent, soumis à cette entreprise, croyait avoir eu le privilège d'entrevoir le divin et son âme restait marquée à jamais par ce séjour dans ce paradis [...] qui n'était qu'artificiel ». Ces fumigations de parfum, vont vite être exploitées pour devenir des fumigations thérapeutiques, comme le recommandait alors Hippocrate, au troisième siècle avant JC. Les produits utilisés étaient très divers tels que des substances d'origine végétale (ombellifères, solanacées, labiées...), d'origine minérale (ammoniacale, chlore, iode...) ou plus surprenant d'origine animale (corne, fiente, urine, graisse, poils...), dans le but de traiter un grand panel de maladies ne touchant pas forcément la sphère ORL, comme les problèmes de peau ou les troubles mentaux. Ces substances sont alors projetées sur une plaque ou dans un récipient chauffé puis les vapeurs obtenues sont ensuite dirigées sur la partie à soigner à l'aide d'un entonnoir ou avec un cône de papier (méthode Ambroise Paré).

Les premières fumigations pulmonaires elles, sont recommandées par Galien au deuxième siècle avant JC. Ce médecin grec conseille aux malades souffrant de toux grasse de respirer les vapeurs sulfureuses du Vésuve, pour diminuer la viscosité des sécrétions bronchiques. (2)

Puis Billard (1770), Rush (1787), Beldoes (1795) et Neuman (1818) utilisent des plantes aromatiques en fumigation dans le traitement de la tuberculose (ou phtysie à cette époque).

Pour l'asthme, Trousseau recommande au dix-neuvième siècle l'usage de cigarettes médicinales. Elles pouvaient être constituées d'un papier imbibé d'arsenic, entourant un « tabac » contenant des plantes séchées comme la belladone, le datura et autres solanacées riches en alcaloïdes atropiniques bronchodilatateurs. Ces cigarettes médicamenteuses ne seront retirées du marché qu'en août 1992, suite à de nombreuses affaires d'usage toxicomane. Les cigarettes étaient en effet détournées de leur usage premier, et consommées sous forme de décoction ou infusion, pour leurs effets hallucinogènes, mais pouvant entraîner le décès de l'utilisateur.

Les propriétés antiasthmiques de ces plantes étaient également exploitées dans des poudres utilisées par d'autres voies.

Néanmoins, on pouvait s'interroger sur l'efficacité de l'aérosol. En effet les particules médicamenteuses arrivaient-elles réellement jusqu'aux bronches ? Rapidement on s'aperçut, que les particules administrées s'impactaient et se condensaient au niveau des muqueuses de la partie haute de l'arbre aérien voire même au niveau du pharynx, ou de la bouche. Seules les particules inhalées pendant des cures thermales (suffisamment fines) notamment au Mont-Dore semblaient susceptibles d'avoir une action au niveau bronchique.

Ces particules de diamètre naturellement fin, inspirèrent l'idée d'appareils pulvérisateurs. Les goutelettes étaient obtenues en faisant se briser un jet liquide sur une lentille métallique constituée d'un réseau de fils de fer. Jean Sales Giron en 1859, fut alors un des premiers créateurs des dispositifs d'aérosolisation médicamenteux tels qu'on les connaît aujourd'hui, mais son idée fut remise en cause par l'Académie de Médecine présidée par Poggiale dans les années 1860. Une expérience permit alors de conforter l'idée de l'efficacité de cette voie d'administration : « on pulvérisa dans les voies aériennes d'un lapin une solution de chlorure ferrique. La présence du fer dans les petites bronches fut mise en évidence par la réaction au ferrocyanure de potassium, ce qui était la preuve de la pénétration des pulvérisations. » (5)

Cependant il faut attendre les travaux de Tiffeneau (aidé notamment de M. Beauvallet) concernant tant les appareils que les pathologies, pour que l'aérosolthérapie sorte des laboratoires, et soit enfin réellement acceptée par le corps médical.

En 1949 aux USA sortent les premiers aérosols ultrasoniques, utilisés pour humidifier l'air puis les médecins y additionneront des substances médicamenteuses. La publication des premières courbes de fixation des aérosols au niveau broncho-pulmonaire par le Task Lung Group, permettent ensuite de formuler des aérosols médicamenteux plus efficaces.

A la fin des années 50, les premiers aérosols doseurs sont mis au point, ils rendent alors obsolètes les nébuliseurs très bruyants, par leur usage simple et leur faible bruit.

En 1958, l'anglais B.M Wright met au point le premier nébuliseur pneumatique avant d'inventer son célèbre Peak-Flow Meter permettant de mesurer les débits respiratoires, un an plus tard. (6)

L'émergence du SIDA dans les années 80 corrélée à l'augmentation des cas de pneumonies à *Pneumocystis carinii*, relance ainsi l'intérêt pour l'aérosolthérapie par nébulisation. L'américain Montgomery met au point une technique relativement compliquée pour nébuliser la pentamidine dans ces cas de pneumonies.

La nébulisation permet aussi une meilleure prise en charge de la mucoviscidose, en nébulisant de l'amiloride (diurétique) rapidement abandonné car finalement inefficace, au profit de la rh-DNase afin d'augmenter la viscosité du mucus.

La nébulisation dans les années 80 de corticoïdes chez des patients asthmatiques représente également une avancée majeure dans la prise en charge de cette maladie. Tiffeneau, cinquante ans auparavant, avait certes déjà utilisé de l'hydrocortisone mais celle-ci avait une action systémique après passage sanguin, alors que la béclo méthasone et le budesonide ont une action ici locale, au niveau pulmonaire. Les laboratoires mettent alors sur le marché des spécialités unidoses prêtes à l'emploi, telles que la Terbutaline (BRICANYL®) et le Salbutamol (VENTOLINE®) appartenant à la classe des β_2 mimétiques, ainsi que l'Ipratropium bromure (ATROVENT®) de la classe des parasympatholytiques, simplifiant considérablement leur utilisation. La nébulisation associée d'atropiniques et de β_2 mimétiques, dans le traitement aigu de l'asthme permet une augmentation du VEMS considérable. (7)

Actuellement, l'administration par nébulisation est étudiée pour son action systémique. En effet le poumon de par son large réseau vasculaire, permettrait d'avoir une action systémique non limitée au niveau broncho-pulmonaire. Les substances actives actuellement étudiées sont l'hormone de croissance, la calcitonine, l'héparine et l'insuline.

Des nébuliseurs d'insuline sont déjà commercialisés pour le traitement du diabète aux Etats-Unis, permettant de supprimer les effets indésirables de la voie sous cutanée comme les lipodystrophies. (8)

III. PROPRIETES PHYSIQUES, PENETRATION ET DEPOT

DANS LES VOIES AERIENNES DES AEROSOLS

Le dépôt d'un aérosol est régi par trois paramètres principaux :

- l'anatomie de l'arbre bronchique et ORL
- les caractéristiques physico-chimiques des substances nébulisées
- la technique de nébulisation.

1. ANATOMIES DES VOIES AÉRIENNES

La principale fonction du système respiratoire est de fournir l'oxygène à l'organisme et de le débarrasser du gaz carbonique.

D'un point de vue anatomique on peut diviser les voies aériennes en « voies inférieures » et « supérieures ». Mais d'un point de vue fonctionnel, les voies aériennes sont divisées en « zone de conduction » formée de conduits relativement rigides chargée d'amener l'air aux poumons et d'organes chargés de préparer l'air en le purifiant, l'humidifiant et le réchauffant ; et en « zone respiratoire » qui est le siège des échanges gazeux.

1.1. Voies aériennes supérieures

1.1.1. Nez

Il est la porte d'entrée de l'air dans les voies respiratoires et abrite les récepteurs olfactifs. Il permet à l'air inspiré d'être :

- réchauffé par contact avec les veines minces parcourant la muqueuse nasale
- humidifié grâce à la condensation de l'air expiré, et à la présence du mucus sécrété par des glandes séreuses et muqueuses
- purifié par l'action des vibrisses (poils) filtrant les grosses particules, et par l'action de l'épithélium pseudoprismatique cilié ramenant les particules les plus fines piégées par le mucus, au niveau de l'oropharynx.

De par son épithélium cilié et ses poils, le nez est un excellent filtre pour les particules dont le diamètre est supérieur à 5 μm .

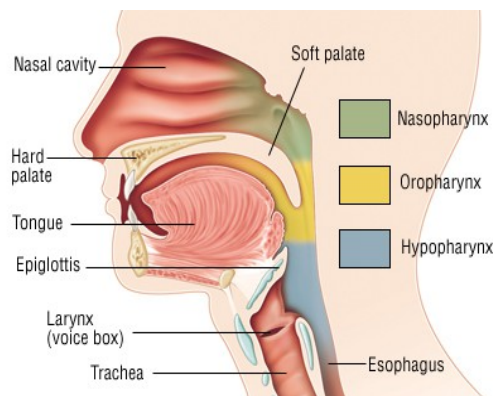
1.1.2. Pharynx

Le pharynx relie les cavités nasales et buccales, au larynx débouchant sur l'œsophage. Il est divisé en trois parties :

- le *nasopharynx* communique avec les cavités nasales, mais aussi avec l'oreille interne par l'intermédiaire de la trompe d'Eustache
- l'*oropharynx* en arrière de la cavité buccale
- le *laryngopharynx* (ou *hypopharynx*) situé à l'arrière de l'épiglotte et assurant la liaison jusqu'à l'œsophage.

Le pharynx présente un épithélium pseudo-stratifié cilié au niveau du nasopharynx, permettant de poursuivre la propulsion du mucus amorcée par la muqueuse nasale. Puis l'épithélium évolue progressivement en épithélium squameux et stratifié pour mieux résister à l'irritation chimique accompagnant le passage des aliments.

A l'endroit où le laryngopharynx s'unit à l'œsophage, l'épiglotte en se baissant fait son rôle d'aiguilleur entre l'œsophage pour les aliments, et la trachée pour l'air.



*Figure 1: Voies aériennes supérieures
(source : Wikipédia)*

1.1.3. Larynx

Le larynx s'étend de la quatrième à la sixième vertèbre cervicale, il communique avec le laryngopharynx dans sa partie supérieure et avec la trachée dans sa partie inférieure.

Quand les aliments sont propulsés dans le pharynx, le larynx lors de la déglutition se ferme par l'abaissement de l'épiglotte, pour permettre le passage des aliments jusqu'à l'œsophage. Mais lorsque le pharynx ne livre le passage qu'à de l'air, le larynx s'ouvre en grand pour permettre le passage de l'air dans les voies respiratoires inférieures.

Le larynx intervient aussi dans la phonation car il abrite les cordes vocales.

1.1.4. Trachée

Elle fait suite au larynx, et débute au niveau de la cinquième vertèbre cervicale pour s'étendre jusqu'au médiastin. La trachée se finit au milieu du thorax, en se divisant en deux conduits : les deux bronches principales, ou bronches souches.

Ce conduit fibro-musculo-cartilagineux est constitué d'un empilement d'anneaux de cartilage en forme de fer à cheval, et est recouvert d'une muqueuse ciliée avec des cellules caliciformes. Comme la majorité des épithéliums des cavités respiratoires, il présente des cils propulsant continuellement le mucus chargé de débris vers le pharynx.

1.2. Voies aériennes inférieures

1.2.1. Arbre bronchique

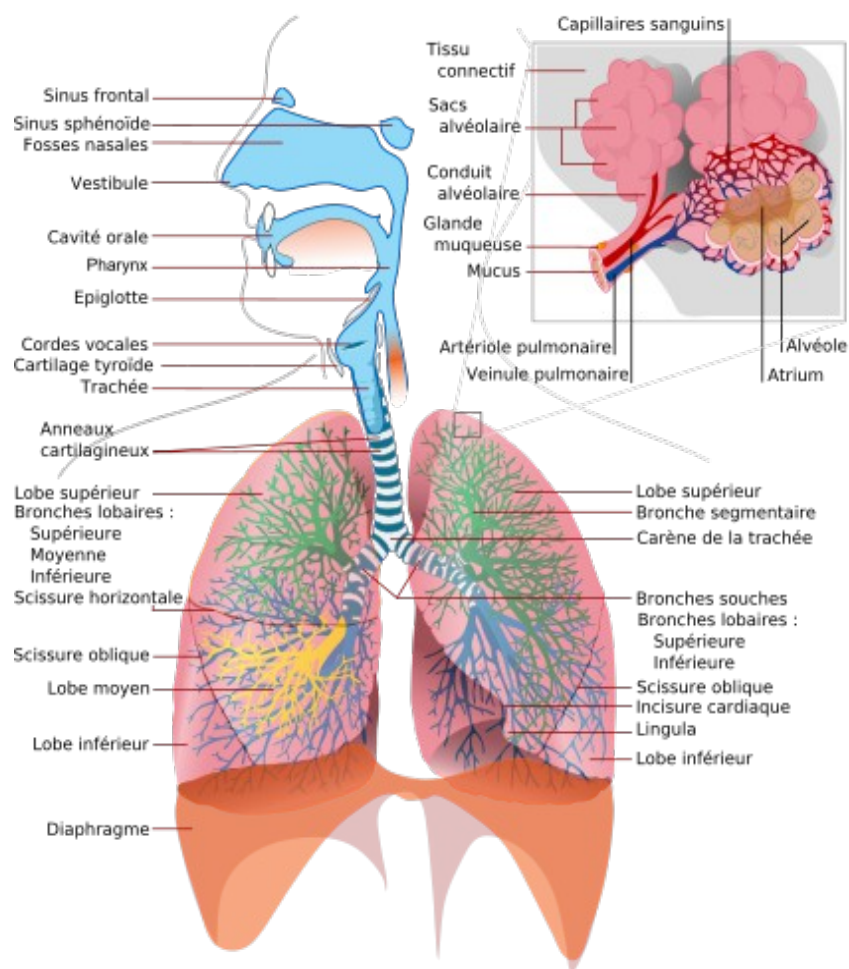


Figure 2: Anatomie de l'appareil respiratoire (source : Wikipédia)

Les deux bronches principales s'enfoncent dans les poumons au niveau du hile et se ramifient de façon dichotomique en bronches lombaires, segmentaires, bronchioles et bronchioles terminales.

Les bronchioles terminales constituent la fin de la zone de conduction, et mènent au début de la zone respiratoire constituée par les conduits alvéolaires, les sacs alvéolaires ainsi que les alvéoles. Les échanges gazeux entre l'air et le sang s'effectuent dans les alvéoles au travers de la membrane alvéolocapillaire.

Cette membrane extrêmement fine est composée à 95 % d'une couche unique de cellules appelées pneumocytes de type I. Une trame dense de capillaires pulmonaires recouvre les alvéoles pulmonaires et la fusion de la membrane des capillaires de cette dernière avec celles des pneumocytes et de leurs lames basales respectives, forme la membrane alvéolocapillaire (ou barrière air-sang). Les échanges gazeux s'y produisent alors par diffusion simple, le dioxygène passant des alvéoles au sang, et le dioxyde de carbone du sang aux alvéoles.

Le deuxième type de cellules constituant cette membrane sont des pneumocytes de type II. Ces cellules possèdent un organe particulier, « les corps lamellaires » ou granules permettant la synthèse du surfactant pulmonaire. Ce surfactant fluidifie le mucus, et contribue à la facilité des échanges gazeux en diminuant la tension de surface du mucus pulmonaire. On retrouve aussi dans cette membrane des macrophagocytes alvéolaires apportés par les capillaires, circulant librement à la surface interne des alvéoles pour garantir la stérilité des surfaces alvéolaires.

1.2.2. Poumons

Les deux poumons occupent la partie de la cavité thoracique laissée libre par le médiastin. Chaque poumon est suspendu dans sa cavité pleurale et rattaché au médiastin par des liens vasculaires et bronchiques formant ainsi la racine du poumon. Toutes les divisions faisant suite aux bronches principales sont enfouies dans la substance des poumons.

Les poumons sont divisés en lobes puis en lobules (plus petite division observable à l'œil nu) et enfin en acini. Les acini constituent les unités fonctionnelles du poumon. Ils prennent naissance au niveau d'une bronchiole terminale et sont formés :

- des bronchioles respiratoires
- des canaux et des sacs alvéolaires. (9)

2. CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES DES AÉROSOLS DESTINÉS À LA THÉRAPIE

2.1. Granulométrie

La taille des particules a une importance majeure, car elle influe sur leur site de dépôt dans les voies aériennes, en déterminant le mode de dépôt de l'aérosol suivant trois phénomènes : l'impaction, la sédimentation ou la diffusion.

Le diamètre géométrique des particules est exprimé en μm . La notion la plus utilisée pour l'étude des aérosols est cependant la notion de Dae (Diamètre aérodynamique équivalent). Ce diamètre est équivalent à celui d'une sphère de densité égale à 1 et ayant la même vitesse que la particule étudiée; il permet d'étudier la seule influence de la taille des particules sur les caractéristiques d'un aérosol.

Les aérosols utilisés en thérapeutique sont constitués de particules de tailles et de formes différentes, ou aérosol polydispersé. Pour permettre une meilleure étude globale de l'effet de l'aérosol, les particules sont caractérisées par leur MMAD (Mass Median Aerodynamic Diameter). Le MMAD permet d'intégrer dans une même valeur le diamètre géométrique, la forme et la densité des particules.

$$\begin{aligned}\text{Le MMAD} \\ &= \text{Mass Median Aerodynamic Diameter} \\ &= \text{MMD} \times \sqrt{\text{densité du liquide}}\end{aligned}$$

Dans cette formule le MMD (Mass Median Diameter) est la valeur du diamètre de particule qui sépare la masse de l'aérosol en deux parties égales, comme montré dans le schéma ci-dessus.

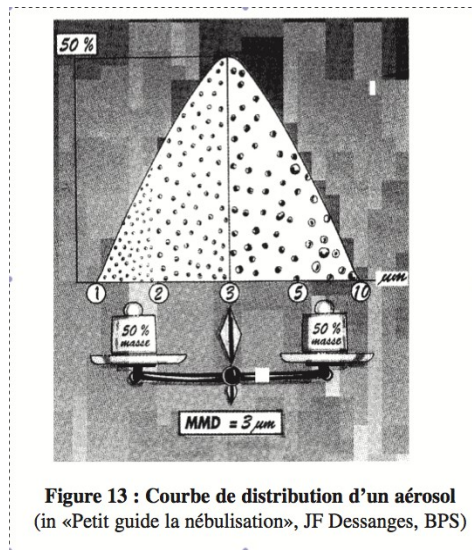


Figure 3: Courbe de distribution d'un aérosol (source : site du CNHIM)

Ainsi la valeur optimale du MMAD pour un dépôt dans les voies aériennes d'une solution médicamenteuse est comprise entre $1\mu\text{m}$ et $10\mu\text{m}$. (10) (11) Des particules plus fines auront tendance à s'évaporer dans l'air et des plus grosses à s'agglomérer entre elles.

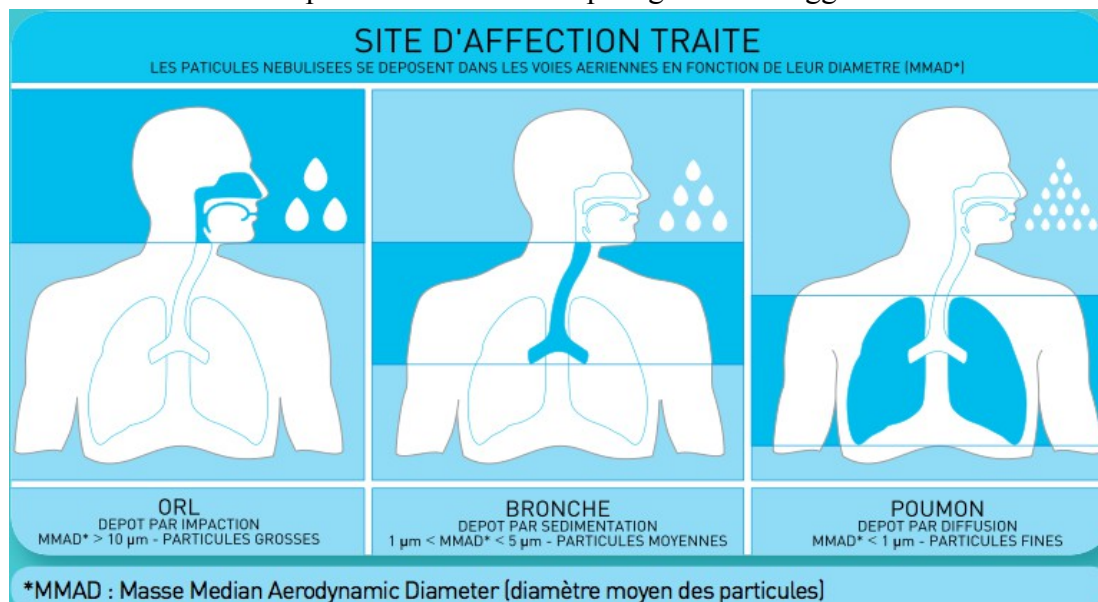


Figure 4: Relation entre le MMAD et le lieu de dépôt des particules (source : Le guide de la nébulisation à l'officine, Arrow)

2.2. Densité

La densité des substances en suspension influe sur leur masse et leur déplacement. Cet effet est surtout valable pour les particules avec une densité importante.

Elle est d'influence mineure dans le cas des aérosols médicamenteux. En effet la densité d'un liquide s'exprime par rapport à celle de l'eau qui est égale à 1, et les solutions médicamenteuses nébulisées sont des solutions majoritairement aqueuses.

2.3. Hygroscopie

Dans un aérosol, les substances solubles dans l'eau sont hygroscopiques à des degrés différents. Ces particules lorsqu'elles arrivent dans un milieu riche en vapeur d'eau vont alors voir leur taille augmenter.

Ainsi lorsque des particules médicamenteuses atteignent les voies respiratoires où l'humidité relative est proche de 100 %, elles peuvent tripler de volume en quelques secondes. Cette augmentation est d'autant plus importante que la taille de particule est fine. (12)

2.4. Coagulation et attraction électrostatique

Les particules en suspension ont tendance à se réunir, en étant soumises au phénomène de coalescence, dès qu'elles se déplacent et rentrent en collision avec d'autres particules. La taille des particules augmente donc avec le temps. Ce phénomène est particulièrement à prendre en compte pour les particules les plus fines (diamètre inférieure à $0,1\mu\text{m}$).

La coagulation entre en compétition avec l'attraction électrostatique. Lors de la génération de l'aérosol, les particules possèdent une charge électrostatique inhérente majoritairement aux frottements. Les particules de charges contraires vont s'attirer et fusionner, en accélérant leur coagulation. De plus lorsqu'elles rentrent en contact avec les tuyaux et les parois du dispositif chargés négativement, elles ont tendance à y adhérer ce qui peut appauvrir l'aérosol de façon significative. L'utilisation de matériaux isolants est donc conseillée afin de maintenir une concentration médicamenteuse suffisante. (13)

Tous ces paramètres sont à prendre en compte pour la formulation des spécialités médicamenteuses, afin qu'elles puissent atteindre leur lieu de dépôt souhaité.

3. MÉCANISMES DE DÉPÔT DES AÉROSOLS DANS LES VOIES RESPIRATOIRES

3.1. Impaction

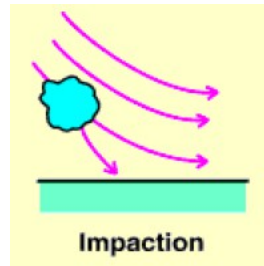


Figure 5: Mécanisme de l'impaction (source : <http://www.radiation-scott.org>)

Les grosses particules (diamètre $> 5 \mu\text{m}$), entraînées par leur masse au sein du courant gazeux, sont projetées contre les parois dans les courbures ou les croisements des voies respiratoires. Ce phénomène a majoritairement lieu dans le haut de l'appareil respiratoire au niveau de l'oropharynx.

L'impaction est proportionnelle au diamètre et à la vitesse de la particule transportée. Plus sa taille et sa vitesse sont grandes, plus elle a de chance de percuter les parois dans le haut de l'appareil respiratoire ; ainsi des particules plus petites pénétreront plus profondément dans l'arbre bronchique.

Ce phénomène est à privilégier pour une administration au niveau ORL et sera favorisé par une respiration nasale ou buccale rapide, associé à une position assise.

3.2. Sédimentation

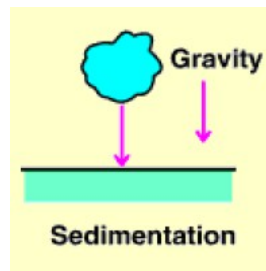


Figure 6: Mécanisme de la sédimentation (source : <http://www.radiation-scott.org>)

La sédimentation est le mode de dépôt des particules de taille moyenne (de diamètre compris entre 1 et 5 μm). Ces particules « chutent » sous l'action de leur poids et sont entraînées dans un mouvement de descente dans la zone trachéobronchique, sous l'action de la pesanteur.

Ce phénomène est indépendant du mouvement des particules mais favorisé par la masse des particules. Ainsi pour des particules de densité égale, la vitesse de chute verticale d'une particule de 5 μm est de l'ordre de 1mm/s alors que celle d'une particule de 0,5 μm n'est que de 10 $\mu\text{m/s}$. La sédimentation des particules est augmentée lorsque les flux d'air s'immobilisent lors de la pause respiratoire entre l'expiration et l'inspiration. Elle sera favorisée par une respiration buccale lente et profonde ainsi qu'une position demi-couchée, pour une déposition pulmonaire.

3.3. Diffusion

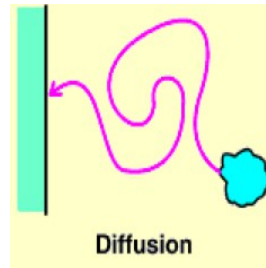


Figure 7: Mécanisme de la diffusion (source : <http://www.radiation-scott.org>)

La diffusion résulte du mouvement désordonné (mouvement brownien) sous l'action de l'agitation thermique des particules les plus fines (diamètre inférieur à $1\mu\text{m}$), en entrant en collision avec les molécules de gaz transporteur. Ce mode de dépôt ne se retrouve qu'au niveau des voies aériennes de faibles calibres et permet d'atteindre les bronchioles et les alvéoles.

La diffusion est favorisée par une inspiration lente et profonde suivie d'une apnée respiratoire. Cependant la quantité de particules déposée par diffusion est négligeable. En effet de par leur finesse, seules 20 % des particules exercent une action au niveau des bronchioles car le reste se maintient en suspension et est expulsé lors de l'expiration. (11)

4. PHARMACOCINÉTIQUE DES MÉDICAMENTS NÉBULISÉS

L'étude de la pharmacocinétique d'un médicament destiné à la nébulisation permet de définir la dose à administrer pour obtenir une efficacité thérapeutique optimale tout en minimisant les effets indésirables.

Les quatre étapes du devenir d'un médicament (nébulisé ou non) dans l'organisme sont résumées dans l'abréviation ADME :

- l'absorption (ou résorption)
- la diffusion
- le métabolisme
- l'élimination.

Pour les médicaments administrés par nébulisation l'étape cruciale à étudier est l'absorption du médicament. L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale.

Actuellement, l'effet recherché lorsque l'on utilise cette voie d'administration est principalement un effet local au niveau ORL ainsi qu'au niveau broncho-pulmonaire, mais non général. Le plus important est donc d'analyser la dose d'aérosol résorbée au niveau pulmonaire ou nasal, avant d'atteindre la circulation générale et donc d'entraîner de potentiels effets indésirables.

4.1. Résorption

La résorption (ou absorption) se définit comme le processus par lequel le médicament passe dans la circulation générale depuis son site d'administration.

Les médicaments nébulisés arrivent dans la circulation générale par l'intermédiaire des alvéoles au niveau pulmonaire, ou par l'intermédiaire de la muqueuse nasale au niveau des voies aériennes supérieures.

Le médicament peut être dégluti au niveau de la bifurcation entre la trachée et l'œsophage , après :

- dépôt au niveau de l'oropharynx pendant la séance
- dépôt au niveau des fosses nasales puis drainage postérieur à la séance jusqu'à l'oropharynx (phénomène de clairance mucociliaire).

Pour l'énorme majorité des médicaments commercialisés actuellement, l'effet thérapeutique recherché est respiratoire. Il est donc important de déterminer pour chaque médicament administré par nébulisation, la fraction finale pulmonaire et la fraction digestive de la dose absorbée pour définir les posologies d'administration propres à chaque médicament.

Plusieurs situations sont envisageables selon le principe actif :

- Médicaments avec une absorption digestive nulle ou un effet de premier passage hépatique complet. Les concentrations plasmatiques ou urinaires mesurées sont alors uniquement fonction de la résorption respiratoire du médicament.

Ex : fluticasone, gentamycine, tobramycine

- Médicaments absorbés par voie digestive, mais avec une absorption digestive beaucoup plus lente que la résorption pulmonaire. Les concentrations plasmatiques ou urinaires mesurées pendant les vingt minutes suivant l'administration sont alors le reflet de la résorption respiratoire uniquement.

Ex : terbutaline et salbutamol.

- Médicaments absorbés simultanément par la voie digestive et respiratoire.

Pour étudier la résorption pulmonaire, on administre au patient du charbon actif bloquant ainsi le passage systémique du médicament par la voie digestive. Les concentrations plasmatiques mesurées sont alors comme le cas précédent, directement proportionnelles à l'absorption au niveau des voies aériennes.

Lors de sa résorption au niveau pulmonaire, le médicament traverse le film de mucus, l'épithélium, l'interstitium et l'endothélium vasculaire.

Certaines caractéristiques d'une molécule peuvent alors maximiser son passage au niveau pulmonaire :

- *Une masse faible*

Les médicaments de masse inférieure à 40 kDa sont absorbés beaucoup plus rapidement que ceux de masse supérieure.

- *La lipophilie*

Les molécules les plus lipophiles traverseront plus facilement l'épithélium par diffusion passive que les hydrophiles (nécessitant un transport cellulaire actif), mais elles seront aussi retenues plus longtemps dans les bicouches lipidiques au niveau des tissus pulmonaires.

4.2. Clairance mucociliaire

La clairance mucociliaire permet l'évacuation des xénobiotiques (substances étrangères à l'organisme) ayant pénétré dans le poumon. Elle résulte de l'action conjuguée du mucus pulmonaire piégeant les particules étrangères et du mouvement des cils les faisant progressivement remonter le long des bronchioles, bronches et trachée. Ce phénomène sera d'autant plus lent que le médicament est déposé profondément au niveau distal des voies aériennes inférieures.

Les médicaments initialement déposés au niveau trachéobronchique sont alors entraînés jusqu'à l'oropharynx pour être déglutis puis pénètrent dans le tube digestif, et subissent une résorption digestive retardée.

4.3. Métabolisme pulmonaire

Les poumons sont le lieu d'une grande activité métabolique. Les principaux acteurs de cette machinerie sont le cytochrome P450, ainsi que diverses enzymes comme les transférases, les oxydases et les estérases.

Cependant le métabolisme est ici rarement responsable de l'inactivation des médicaments administrés, mais il participe plutôt à leur efficacité thérapeutique en assurant l'activation de certaines pro-drogues en molécules actives. C'est le cas par exemple pour le dipropionate de béclo méthasone métabolisé en 17-monopropionate de béclo méthasone, molécule vingt-cinq fois plus active.

D'autres études ont permis de révéler que sous l'action d'estérases, certains corticoïdes sont conjugués à des acides gras pour donner des formes inactives, sous la forme d'esters d'acides gras. Ces formes sont alors retenues plus longtemps au niveau des membranes pulmonaires, pour être progressivement libérées sous l'action des lipases. Les corticoïdes sont alors relargués progressivement sous forme active, permettant ainsi une action anti-inflammatoire prolongée au niveau local.

4.4. Influence des pathologies pulmonaires

Les pathologies pulmonaires peuvent modifier la pharmacocinétique des médicaments inhalés en agissant sur la quantité et la localisation du dépôt pulmonaire, sur la clairance mucociliaire voire sur le métabolisme local.

L'obstruction bronchique rencontrée dans certaines pathologies est principalement responsable de la diminution du dépôt pulmonaire profond du médicament, au profit d'une augmentation du dépôt bronchique en amont de l'obstruction.

Au niveau de la dose résorbée de médicament, la fraction digestive par clairance mucociliaire peut être augmentée au détriment de la fraction pulmonaire résorbée. Ces modifications de résorptions observées chez certains patients atteints de troubles obstructifs, doivent être prises en compte dans les études pharmacocinétiques visant à établir les posologies d'administration. Il a été établi que chez les patients asthmatiques ou atteints de BPCO, la résorption pulmonaire du fluticasone est diminuée, alors que celle du budésonide reste inchangée. Tandis que pour les patients tabagiques, la résorption pulmonaire de la terbutaline et de l'insuline est accélérée et augmentée. (7)

La clairance mucociliaire peut également être diminuée, comme c'est le cas chez les patients atteints de mucoviscidose ou du syndrome des cils immobiles. Mais étonnement, la résorption pulmonaire reste le plus souvent inchangée, une des hypothèses retenue pour l'expliquer est que le médicament serait retenu dans le mucus. (1)

IV. MATERIEL

1. GÉNÉRALITÉS

Les systèmes de nébulisation destinés à générer les aérosols, appartiennent à la catégorie des dispositifs médicaux. Selon l'article L5211-1 du CSP, « On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »

Ces systèmes de nébulisation comprennent toutes les parties nécessaires à la conversion d'un liquide en aérosol afin de le rendre propre à l'inhalation, pour son administration dans les voies aériennes.

Il existe différents dispositifs d'inhalation :

- Aérosol *doseur ou spray*
- Aérosol *doseur pressurisé auto-déclenché*
- Aérosol *doseur pressurisé avec chambre intégrée*
- Aérosol « vrai » *administré par nébulisation*

Seuls les aérosols dits « vrais » seront abordés dans cette thèse. Ils présentent comme avantages par rapport aux aérosols doseurs de :

- pouvoir délivrer en une séance une quantité importante d'aérosol (supérieure à une bouffée)
- permettre une observance facilitée du traitement (absence de besoin de la coordination main-poumon souvent propre aux aérosols doseurs)
- pouvoir choisir le médicament à nébuliser, sans changer de dispositif.

En contrepartie, les inconvénients de ces générateurs d'aérosols sont :

- leur taille importante
- le bruit de certains appareils
- la manipulation relativement complexe pour le patient, pouvant entraîner plus facilement des erreurs d'observance. (1) (14)

1.1. Définitions

Les appareils de nébulisation permettent la délivrance de quantités importantes de médicaments directement dans la sphère ORL et bronchique, en obtenant ainsi l'action la plus sélective possible au cœur de la pathologie.

La norme EN 13544-1 (développée ultérieurement), définit les termes suivants :

- système de nébulisation : « dispositif comprenant toutes les parties nécessaires à la conversion d'un liquide en aérosol pour le rendre propre à l'inhalation »
- nébuliseur : « dispositif permettant de convertir un liquide en aérosol ».

Le système de nébulisation comprend alors trois parties :

- l'appareil apportant l'énergie nécessaire à la nébulisation, ou générateur
- le nébuliseur ou chambre de nébulisation contenant le médicament liquide
- l'interface nébuliseur patient, généralement un embout buccal ou un masque, élément final de la délivrance.

1.2. Normes

Les systèmes de nébulisation sont désormais soumis à une norme européenne spécifique permettant de définir clairement et efficacement les dispositifs.

Cette norme est la norme NF EN 13544-1 (ou ISO 13544-1, S95-180-1 de février 2002). Elle oblige les fabricants à soumettre leurs appareils à différents tests en utilisant le fluorure de sodium comme étalon, pour définir ces valeurs propres à chaque appareil :

- les données de distribution granulométrique
- la charge du nébuliseur, correspondant à la masse du produit actif introduit en début de test, proportionnel à la future dose prescrite
- la fraction inhalable correspondant à la dose nébulisée calculée lors de la nébulisation du produit test, cette valeur est un bon indicateur de l'efficacité thérapeutique de l'appareil
- la masse inhalable qui se définit par le produit de la charge du nébuliseur et de la fraction inhalable.

Chaque nébuliseur doit être livré avec une notice présentant :

- Le nom du système de nébulisation (couple nébulisateur-compresseur pour les pneumatiques et nébulisateur-kit de nébulisation pour les ultrasoniques).
- L'utilisation médicale prévue (pulmonaire, bronchopulmonaire ou ORL)
- Les volumes de remplissage minimum et maximum (définissant la fourchette optimale pour le bon fonctionnement de l'appareil)
- Le volume mort (ou volume résiduel restant piégé dans l'appareil après la séance de nébulisation)
- La pression d'utilisation (pression de l'air nécessaire au bon usage de l'appareil)
- Le débit d'aérosol produit par minute (débit de liquide supposément inhalé par le patient dans des conditions standards)
- Le niveau sonore.

Il doit également être apposé sur le matériel le marquage CE, indiquant que le système de nébulisation est conforme aux directives européennes concernant la sécurité, la santé et la protection du consommateur. Ce marquage doit également être accompagné de l'identité de l'organisme certificateur. (15)

2. GÉNÉRATEUR

Trois principes de nébulisation sont utilisés pour produire un aérosol médicamenteux : la nébulisation pneumatique, la nébulisation ultrasonique et plus récemment la nébulisation à tamis (encore marginale et peu utilisée en ville).

2.1. Générateur pneumatique

La génération pneumatique fut la première méthode utilisée pour produire des aérosols et reste la plus répandue actuellement.

Les générateurs pneumatiques sont constitués de quatre parties :

- une cuve où se trouve le médicament à nébuliser
- un gicleur muni d'un fin orifice
- un système permettant l'aspiration du liquide au niveau du gicleur
- un déflecteur où se brise le jet en gouttelettes.

Principe de fonctionnement :

La génération de l'aérosol se décompose en quatre étapes : l'aspiration du liquide, la génération primaire, la sélection et le transport des gouttelettes produites.

L'élément déclenchant la production de l'aérosol est la formation de gaz comprimé, celui-ci est dirigé par le gicleur au nébuliseur à travers un venturi (orifice étroit) en entraînant *l'aspiration du liquide* à nébuliser à travers un fin conduit capillaire de la cuve. Ce mécanisme est justement nommé « effet venturi », le passage du gaz entraînant une dépression aspirant le liquide médicamenteux dans le gicleur. (16)

Le liquide est ensuite expulsé à grande vitesse sous la forme d'un jet composé de gouttelettes de différentes tailles, c'est la *génération primaire*. Ce jet se brise alors sur un obstacle qui est le déflecteur, c'est la *génération secondaire*.

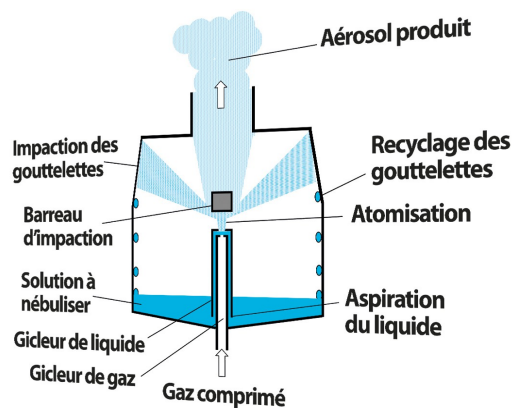


Figure 8 : Fonctionnement d'un aérosol à générateur pneumatique (source : www.jle.com)

À ce stade, les gouttelettes obtenues vont se séparer, les plus petites sortiront de l'appareil à nébuliser et constitueront alors la dose administrée au patient, tandis que les plus grosses viennent s'impacter au niveau de la paroi du nébuliseur pour être recyclées en solution médicamenteuse et donc retourner dans la cuve initiale.

Ces appareils sont relativement bruyants, mais ont l'avantage d'être compatibles avec la majorité des médicaments ayant l'AMM dans la nébulisation, ainsi que d'être robustes et faciles à désinfecter.

2.2. Générateur ultrasonique

Le principe de la nébulisation sonore est totalement différent de celui de la nébulisation pneumatique.

Les générateurs ultrasoniques se composent d' :

- un cristal ou quartz piézoélectrique
- une cuve contenant le médicament à nébuliser, posée directement sur le quartz (appareil à cuve unique) ou sur une cuve intermédiaire contenant de l'eau (appareil à double cuve)
- un ventilateur ou non.

Principe de fonctionnement :

Le quartz convertit les oscillations électriques produites par un oscillateur électronique en oscillations mécaniques (ultrasons).

Le signal électrique modifie la forme du cristal, entraînant des vibrations transmises à la solution médicamenteuse directement ou par l'intermédiaire d'une interface (le plus souvent de l'eau). L'interface permet d'éviter le réchauffement de la solution médicamenteuse parfois vulnérable à la chaleur.

Lorsque l'intensité de vibration est suffisante, la solution médicamenteuse forme une « fontaine de cavitation », d'où se détachent les particules formant l'aérosol.

Le débit de l'aérosol est ici facilement modulable, en fonction de l'amplitude des vibrations transmises au quartz, et donc au liquide ensuite. Pour les enfants on privilégiera un débit plus faible que celui des adultes et donc plus adapté à leur rythme et capacité respiratoire.

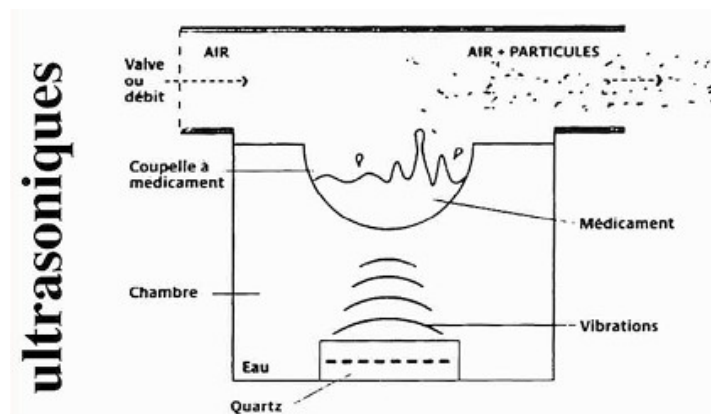


Figure 9 : Fonctionnement d'un aérosol à générateur ultrasonique (source : www.jle.com)

L'aérosol produit est ensuite :

- soit aspiré par le patient, les particules n'étant délivrées que pendant l'inspiration, grâce à l'appel d'air produit
- soit délivré en continu par un système de ventilation intégré au nébuliseur .

Ce type d'appareil n'est pas compatible avec les solutions huileuses (risque de pneumopathie huileuse), les suspensions (Budésonide PULMICORT® et Cromoglycate sodique LOMUDAL®), les molécules thermosensibles (surtout pour les appareils à simple cuve). De plus il est plus complexe à nettoyer, et est moins robuste qu'un appareil pneumatique. En revanche, il est relativement silencieux, son débit est élevé (durée de nébulisation réduite) et est facilement modulable. (17)

2.3. Générateur à membrane ou à tamis

Les générateurs à membrane représentent la dernière génération des nébuliseurs.

Principe de fonctionnement :

Il est simple, une solution médicamenteuse est poussée au travers d'une membrane percée de milliers d'orifices microscopiques, entraînant la division de celle-ci en aérosol. (18) Soit le liquide à nébuliser est en contact direct avec un cristal piézoélectrique, le mouvement transmis au liquide faisant passer le liquide au travers du tamis. On parle alors d'un appareil à membrane fixe.

Soit c'est le tamis qui est couplé au cristal piézoélectrique, on parle alors d'appareil à membrane vibrante. (19)



Figure 10 : Aérosol à tamis Eflow® (source : www.pulmomed.com)

Ces appareils sont silencieux, compatibles avec tout produit (pas d'échauffement de la solution), et existent en format de poche. Ils sont donc très adaptés pour un usage ambulatoire mais ne sont pris en charge à la LPPR que dans le cas de la mucoviscidose.

2.4. Cas particulier des indications ORL

Des fonctions peuvent être rajoutées au nébuliseur classique, pour atteindre les voies ORL (cavités tubotympaniques et cavités sinusiennes).

2.4.1. Aérosol sonore

Elle est ajoutée à un générateur pneumatique.

La fonction sonore consiste en l'adjonction d'un son intense à la fréquence de 100Hz sur les particules de 1 à 5 μm , à la sortie de l'aérosol. Ce son va modifier la diffusion des particules de l'aérosol, en forçant leur passage dans les sinus au travers des fosses nasales. En agissant seulement à la sortie de l'aérosol et non au moment de la production, cette fonction n'entraîne pas de modification de la granulométrie des particules.

Les aérosols soniques sont utilisés pour le traitement des pathologies ORL, le plus souvent des sinusites, et doivent donc être utilisés avec un embout nasal ou un masque, pour pouvoir passer au travers du nez, et non un embout buccal excluant le passage nasal. (20)

2.4.2. Aérosol manosonique

La fonction sonore rajoute une surpression à l'aérosol sonore, dans le but de créer une pression positive pour forcer le passage des particules dans les trompes d'Eustache. Cette pression supplémentaire favorise lors de la déglutition du patient, le passage des particules du fond des fosses nasales au travers des trompes d'Eustache, jusqu'aux cavités tympaniques. Cette fonction n'est pas permanente mais est le plus souvent déclenchée soit automatiquement (par un signal sonore), ou manuellement par obturation d'un tuyau.

De par son action, cet aérosol doit être exclusivement utilisé avec un embout nasal. (21)

2.4.3. Fonctions supplémentaires

2.4.3.1. Humidification

Certains appareils ultrasoniques de par leur fort débit d'aérosol offre la possibilité d'être utilisés comme humidificateurs.

Ils sont utilisés chez les patients présentant une muqueuse bronchique asséchée (nourrissons avec bronchiolite, patient en fin de vie ou laryngectomisés...).

L'aérosol peut être utilisé sans interface, il est alors simplement émis à une dizaine de centimètres du patient en continu et véhiculé sous l'effet d'un ventilateur. Cela est permis par l'utilisation d'appareils avec une cuve de grande capacité avec un réservoir annexe, permettant le remplissage de la cuve avec de l'eau stérile ou du sérum physiologique de façon ininterrompue durant plusieurs heures.

2.4.3.2. Réchauffage

Le réchauffage est utilisé pour accroître le confort du patient lors d'une séance d'humidification, en permettant la nébulisation de la solution à une température physiologique voisine de 37°C. L'aérosol n'est chauffé qu'à la sortie du nébuliseur pour permettre un meilleur contrôle de la température.

Le réchauffage doit être strictement réservé pour l'humidification, et exclu pour les séances de nébulisation de médicaments dans le but d'éviter une détérioration des médicaments thermosensibles.

2.4.3.3. Double venturi

Ce système est utilisé pour minimiser la perte de médicament nébulisé lors de l'utilisation d'un aérosol pneumatique, en utilisant l'énergie respiratoire pour optimiser les séances d'aérosol.

Si le débit inspiratoire du patient est supérieur à celui du compresseur, il y a ouverture d'un deuxième orifice ou « venturi » créant un appel d'air à la sortie du nébuliseur, cet air supplémentaire est alors amené au niveau du gicleur, pour être utilisé pour la génération de l'aérosol. Le débit de l'aérosol augmentera alors avec le débit respiratoire du patient.

En revanche le double venturi sera inactivé lors de l'expiration du patient, la quantité de médicament délivrée se limitant donc à la capacité de débit du compresseur.

Il y a donc une diminution de la durée des séances et une diminution des pertes de médicament inutilement délivré dans l'air ambiant lors de la phase expiratoire. (22)

2.4.3.4. Nébulisation intermittente

Ce système permet l'interruption de la génération de l'aérosol lors de l'expiration du patient, pour éviter le gaspillage du médicament.

Soit le système est activé manuellement par le patient, mais nécessite une bonne coordination « main-respiration » difficile à obtenir chez les plus jeunes, soit le système est géré par un capteur de pression qui calque la nébulisation sur les inspirations du patient.

Pour cette fonction, l'interface doit être étanche, l'embout buccal sera donc privilégié. En permettant l'arrêt de la nébulisation lors de la phase expiratoire, on évite le rejet dans l'atmosphère de substances nuisibles comme les antibiotiques, ainsi que la formation de mousse chez les médicaments sensibles en diminuant la pression inutilement exercée sur le médicament. (23)

2.4.3.5. Appareils dosimètres

Les appareils dosimètres permettent la délivrance de bouffées d'aérosol calibrées, indépendamment du débit respiratoire. Ce système permet de mesurer facilement la dose de médicament délivrée pendant la séance, en multipliant le nombre de bouffées inhalées par la quantité de médicament par bouffée (valeur fixe inhérente à l'appareil). Ces appareils de fonctionnement complexe, sont réservés pour la nébulisation de médicaments à visée systémique ou de médicaments avec une marge thérapeutique étroite, nécessitant un contrôle strict de la dose délivrée.

2.4.3.6. Visualisation du débit inspiratoire

Le contrôle du débit respiratoire du patient permet de mieux gérer l'impaction nuisible à la dose délivrée. (24) En effet, un débit respiratoire supérieure à 0,5 L/s favorisera une impaction importante au niveau du pharynx et des premières divisions bronchiques au détriment d'une déposition pulmonaire efficace du principe actif.

En pratique, un système de mesure permet l'affichage du débit respiratoire au patient, le poussant à s'autocontrôler lors de l'inspiration, pour produire un flux inspiratoire dans les valeurs conseillées.

Cette fonction est réservée pour les médicaments pour lesquels un dépôt pulmonaire est requis. (1)

3. NÉBULISEUR

Il est formé de la cuve dans laquelle est introduite la préparation médicamenteuse (médicaments avec éventuellement le diluant adéquat). Il est soit intégré directement dans l'appareil (générateur ultrasonique ou à tamis vibrant), ou alors relié au générateur par une tubulure conduisant l'air comprimé (générateur pneumatique).

Puis le nébuliseur est rattaché à l'interface nébuliseur/patient pour permettre l'administration du médicament.



Figure 11: Nébuliseur et tubulure (source : www.distrimed.com)

4. INTERFACE

Elle est le dernier intermédiaire entre le patient et le médicament, et son choix impactera sur l'efficacité du traitement engagé. Les paramètres à prendre en compte pour choisir l'interface sont la pathologie à traiter (selon le lieu de dépôt du médicament souhaité), et le patient (selon son aptitude pour une respiration buccale ou nasale).

Les interfaces utilisées en ville sont :

- l'embout buccal
- le masque bucco-nasal
- l'embout nasal
- l'embout narinaire
- le tuyau ouvert (dans le cas de l'humidification).



Figure 12 : Embout buccal (source : www.distrimed.com)



Figure 13: Masque bucco-nasal (source : www.distrimed.com)



Figure 14: Embout nasal (source : www.distrimed.com)



Figure 15: Embout narinaire (source : www.distrimed.com)

L'embout buccal est recommandé pour un dépôt pulmonaire et bronchique profond, alors que l'embout nasal ou le narinaire sont utilisés pour un dépôt sinusal ou otologique.

V. RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES SUR LES PRINCIPALES PATHOLOGIES NECESSITANT UN TRAITEMENT PAR AEROSOL

1. EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES

L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) est indispensable pour évaluer le degré d'atteinte dans une pathologie respiratoire.

1.1. Volumes et capacités respiratoires

Volumes

- Le *volume courant* (VT) est le volume d'air mobilisé lors d'une inspiration et une expiration normale (environ 500 mL dont 150 mL de volume résiduel).
- Le *volume de réserve inspiratoire* (VRI) est le volume maximal d'air inspiratoire mobilisable après une inspiration normale (entre 2 et 3 L).
- Le *volume de réserve expiratoire* (VRE) est le volume maximal d'air expiratoire mobilisable après une expiration normale (entre 1 et 1,2 L)

Ces trois volumes forment le groupe des volumes pulmonaires statiques mobilisables, en s'opposant au volume pulmonaire statique non mobilisable formé par le VR.

- Le *volume résiduel* (VR) est le volume d'air restant dans les poumons après une expiration maximale (environ 1,2 L).

Capacités

Les capacités sont constituées de l'addition des volumes pulmonaires précédemment présentés.

- La *capacité résiduelle fonctionnelle* (CRF), mesurée au repos est le volume d'air restant dans les poumons après une expiration normale. Il est donc formé du volume d'air résiduel (toujours présent dans les poumons) et du volume de réserve expiratoire :
$$CRF = VR + VRE$$

- La *capacité vitale* (CV) est le plus grand volume pulmonaire mobilisable :

$$CV = VT + VRI + VRE$$
 - La *capacité inspiratoire* (CI) est la quantité maximale d'air pouvant être inhalée à partir du niveau de la fin d'expiration du volume courant :

$$CI = VT + VRI$$
- La *capacité pulmonaire totale* (CPT) est le total de tous les volumes pulmonaires mobilisables :
- $$CPT = CV + VR = CI + CRF$$

Les volumes pulmonaires mobilisables seront mesurés par spirométrie. La valeur de la CRF sera obtenue par dilution gazeuse ou pléthysmographie corporelle, et permettra d'obtenir le VR, non mesurable directement (car $VR = CRF - VRE$).

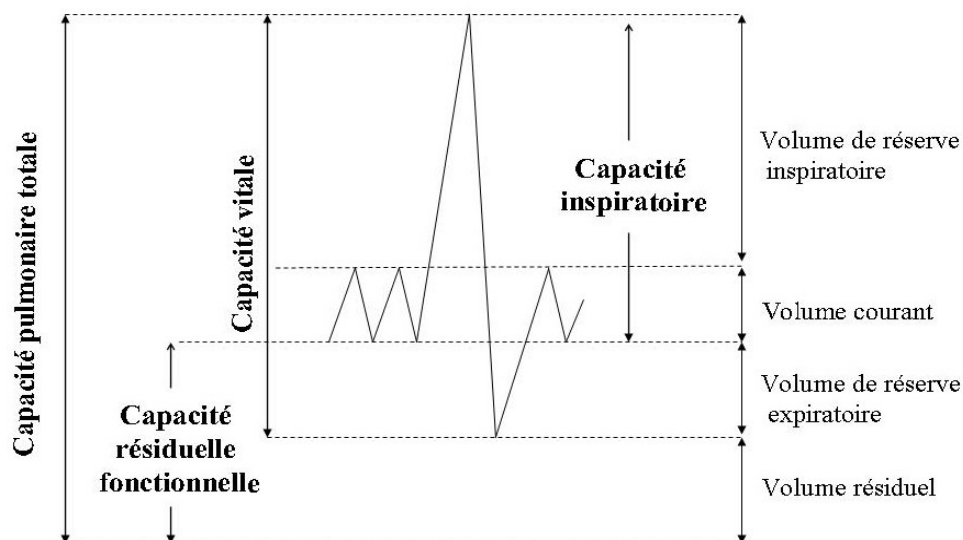


Figure 16 : Volumes et capacités respiratoires (source:Wikipédia)

1.2. Le volume expiratoire maximal seconde (VEMS)

Le VEMS est obtenu par spirométrie en demandant au patient d'expirer le plus puissamment et le plus rapidement possible, après avoir inspiré très profondément. Ce volume correspond donc à la quantité d'air expulsée lors de la première seconde de cette expiration forcée.

Le VEMS et la CV sont proportionnels, leur étude permet d'évaluer la santé respiratoire du patient. Chez un patient en bonne santé le VEMS sera égal à 70 ou 80 % de la CV, mais si le rapport de Tiffeneau (VEMS/CV) est inférieur à 70 % le patient est atteint de BPCO.

De plus le suivi du VEMS, permet d'observer l'évolution de la maladie et d'évaluer l'efficacité d'un médicament.

1.3. Le débit expiratoire de pointe (DEP)

Il est également mesuré après une expiration forcée, mais il caractérise cette fois-ci la vitesse (et non le volume).

Le DEP est mesuré à l'aide d'un débitmètre de pointe ou peak-flow, appareil pouvant être utilisé seul par le patient. Sa valeur est donc très variable selon la méthodologie de ce dernier. Mais s'il est pratiqué correctement et plusieurs fois par jour, il peut être un indicateur fiable sur l'évolution d'une pathologie obstructive. (25)

2. PATHOLOGIES

Les indications de l'aérosolthérapie par nébulisation en ville sont :

- Maladie asthmatique et hyperréactivité bronchique dans le cadre d'autres bronchopathies

- Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme allergique persistant léger : cromoglycate (molécule non préconisée en première intention dans les recommandations internationales)
- Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme allergique persistant de l'enfant après échec des autres traitements : budésonide ou bécloéthasone
- Traitement symptomatique des asthmes aigus sévères et des asthmes rebelles au traitement classique

- Mucoviscidose

- Fluidification des sécrétions bronchiques
- Antibiothérapie selon des protocoles standardisés pour les infections chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* en alternance ou en substitution de la voie systémique
- Bronchodilatateurs en cas d'hyper-réactivité bronchique selon les mêmes principes que pour les BPCO
- Corticoïdes en cas d'asthme associé

-BPCO

- Fluidification des sécrétions bronchiques au cours des poussées de BPCO après échec des autres traitements.
- Bronchodilatation dans les formes graves de BPCO après échec d'un traitement bien conduit par aérosol-doseur ou dispositifs multidoseurs à poudre.

-Pneumocystose

- Prévention primaire ou secondaire après intolérance ou échec d'un traitement par sulfaméthoxazole-triméthoprime

- Expectoration induite par nébulisation de sérum salé hypertonique

- État inflammatoire aigu ou chronique des voies aériennes supérieures (17)

2.1. Localisation bronchopulmonaire

2.1.1. L'asthme

2.1.1.1. *L'asthme aigu grave*

L'asthme aigu grave (AAG) est défini par une obstruction majeure des voies respiratoires pouvant engager à court terme le pronostic vital. (26)

En raison de l'importante difficulté à respirer du patient, les débits inspiratoires et expiratoires seront fortement diminués, entraînant une modification des conditions respiratoires à prendre en compte pour l'administration du médicament. Le patient a une durée d'expiration augmentée, du fait d'un effort expiratoire accru par contraction active des muscles abdominaux. L'effort inspiratoire est lui aussi supérieur à la normale, car la CRF est augmentée, et accroît la charge de travail du diaphragme, puisque l'inspiration est diminuée.

L'inspiration n'est donc plus lente et prolongée, comme elle peut être attendue dans la RCP des médicaments pour la nébulisation ; la prise des médicaments et leur pénétration sont donc modifiées.

Du fait de la difficulté d'obtenir ici une bonne coordination mains-poumons lors de l'utilisation d'un aérosol doseur, l'aérosolthérapie par nébulisation est ici une thérapeutique de choix.

Une étude en 1997 a comparé l'efficacité des trois modalités d'administration connues pour les antiasthmatiques (aérosol-doseurs avec chambre d'inhalation, aérosol-doseurs autodéclenchés et poudres sèches). Les patients retenus pour l'étude présentaient un VEMS inférieur à 30 % de la valeur théorique, et étaient en situation de détresse respiratoire. Il était administré aux patients 5mg de salbutamol nébulisé ou 400 µg de Salbutamol par aérosol doseur ; ce traitement était répété toutes les 30 min pendant les deux premières heures puis une fois par heure les 4 heures suivantes .

Les trois modalités d'administration, ont permis d'augmenter le VEMS moyen des patients de 1L en moyenne, et présentent une efficacité équivalente. Cependant les auteurs plaident en faveur de la nébulisation du fait d'une plus grande praticité d'emploi en cas d'urgence, et de son coût plus faible. (27)

Les bronchodilatateurs les plus utilisés dans ce cas sont les B2 agonistes (Salbutamol VENTOLINE®, Terbutaline BRICANYL®). Ils constituent le traitement de référence de l'asthme aigu en raison de leur effet quasi-immédiat (max en 5 min), la puissance de leur bronchodilatation et de leur relation dose-effet.

Les anticholinergiques (Bromure d'ipratropium ATROVENT®), ont une action bronchodilatatrice moins puissante que les β 2mimétiques, de plus la bronchodilatation obtenue n'est effective qu'à partir de 15-20 minutes. Cependant leur efficacité est reconnue dans le traitement de l'AAG en association avec les β 2 mimétiques. (28)

Une étude incluant des patients présentant à leur entrée aux urgences un AAG avec un DEP moyen de 147 L/min soit égal à 28,5 % de la valeur théorique. Après randomisation, les patients ont reçu 3 doses de médicaments séparées de 20 minutes :

- soit 0,5 mg de Salbutamol (VENTOLINE®)

- soit 0,5 mg de Salbutamol (VENTOLINE®) et 0,5 mg de Bromure d'ipratropium (ATROVENT®) pour la première dose, puis 0,5 mg de salbutamol (VENTOLINE®) pour les doses suivantes.

L'amélioration du VEMS et la diminution du taux d'hospitalisation pour AAG ont été significativement plus élevées, pour le groupe traité avec l'association B2 mimétiques et anticholinergiques. Cette association β 2mimétiques et anticholinergiques, est donc recommandée en première intention dans la prise en charge de l'AAG dès l'arrivée aux urgences. (29)

2.1.1.2. L'asthme chronique de l'adulte

L'administration de bronchodilatateurs par nébulisation, est plus onéreuse que l'utilisation d'aérosol-doseur ou d'inhalateur à poudre, et est difficilement adaptable au quotidien d'un patient sur le long cours. Le traitement de référence de l'asthme chronique chez l'adulte reste donc les aérosols doseurs ou les inhalateurs de poudre. (30)

La nébulisation apparaît comme une solution d'urgence dans le traitement de l'asthme, et il existe peu d'études documentant son utilisation dans l'asthme chronique.

L'utilisation de la nébulisation ne pourra se justifier que chez des patients asthmatiques ne répondant pas ou plus aux traitements conventionnels et devra être strictement encadrée. Les B2 agonistes sont délicats d'utilisation du fait des effets secondaires de leur surdosage (tremblements, hypokaliémie, arythmie...); les anticholinergiques pourraient alors être préférés.

2.1.1.3. L'asthme de l'enfant

La physiologie de l'enfant diffère de celle de l'adulte, c'est pourquoi sa réponse à la nébulisation varie selon son âge.

L'enfant possède :

- une respiration nasale au repos

Chez l'adulte la respiration nasale diminue de moitié le dépôt pulmonaire d'un aérosol. Cependant l'enfant possède des voies aériennes proportionnellement plus larges à celles de l'adulte, et de plus la pilosité du nez n'apparaît qu'à l'adolescence ; ce qui amènerait à penser que cette respiration nasale n'a qu'un faible impact sur le dépôt de l'aérosol. (31)

En fait le principal obstacle à la déposition de l'aérosol chez l'enfant reste les rhinites récurrentes à cet âge-là, la présence d'une hypertrophie adénoïdienne (végétations) et le faible diamètre des voies aériennes inférieures. Il est donc indispensable de faire un lavage nasal à un enfant avant d'administrer un aérosol.

- un cycle respiratoire différent

L'enfant présente une respiration irrégulière avec un faible volume courant et une fréquence rapide, il inhale donc une quantité d'aérosol proportionnellement à son poids plus importante qu'un adulte.

Le mode et le rythme de respiration, ont une importance cruciale pour la déposition de l'aérosol, et ces derniers ne peuvent être contrôlés chez un jeune enfant. (32)

Comme chez l'adulte, seule la nébulisation de β_2 mimétiques associé à un anticholinergique dans l'asthme aigu présente un bénéfice démontré, et peut être exceptionnellement utilisée au long cours chez les patients résistant aux traitements classiques.

2.1.2. Les bronchopneumopathies chroniques obstructives et les dilatations des bronches

La bronchite chronique obstructive et l'emphysème, réunis sous le terme de BPCO (Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive), sont des maladies pulmonaires entraînant une obstruction ou un blocage des voies respiratoires. Ces maladies pulmonaires surviennent souvent ensemble mais peuvent aussi être présentes séparément. (33)

Les médicaments à action bronchodilatatrice (Salbutamol VENTOLINE®, Terbutaline BRICANYL® et Bromure d'ipratropium ATROVENT®) sont les seuls médicaments ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM), pour une utilisation par nébulisation chez les patients atteints de BPCO.

2.1.2.1. La bronchite chronique obstructive

La bronchite chronique est l'inflammation chronique des bronches qui provoque des poussées de surinfection surtout en hiver. Mais à la différence de la bronchite aiguë, la structure de la bronche est atteinte, ce qui fait qu'en dehors des poussées infectieuses les lésions persistent.

La bronchite chronique est caractérisée par la production excessive de mucus bronchique, associée à une inflammation de la muqueuse à l'origine d'une expectoration chronique et d'un syndrome obstructif. Le terme " bronchite chronique " est employé pour tout sujet souffrant d'une toux productive au moins trois mois dans l'année pendant deux années consécutives. Les aérocontaminants (pollution atmosphérique, tabac...) jouent un rôle essentiel dans la genèse de la bronchite chronique.

2.1.2.2. L'emphysème

Il s'agit d'une maladie respiratoire chronique provoquant des lésions anatomiques irréparables. Les bronches deviennent irritées dans un premier temps, puis certaines bronchioles s'obstruent entraînant la stagnation de l'air dans les poumons. Les alvéoles se rigidifient de plus en plus et rendent alors la pénétration de l'air dans les poumons de plus en plus difficile.

La dyspnée et la toux chronique en sont les principaux symptômes. L'évolution de la maladie s'accompagne d'une dyspnée chronique. Quand l'emphysème est présent on ne peut que le traiter par l'administration de β_2 mimétiques et de corticoïdes nébulisés, sans espérer le guérir.

2.1.3. La mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie génétique létale. La mutation génétique touche le gène du canal CFTR, causant une inflammation de la muqueuse et un épaissement du mucus la recouvrant. Elle se caractérise par des sécrétions visqueuses au niveau de plusieurs organes, principalement les poumons et le pancréas. Au niveau respiratoire, l'épais mucus qui encombre les bronches épuise petit à petit les capacités respiratoires du patient, aboutissant à une insuffisance respiratoire accompagnée de pneumothorax (affection de la plèvre) et d'atélectasies (affaissement des alvéoles pulmonaires sur elles-mêmes).

Le traitement par nébulisation reposera sur l'administration d'antibiotiques précédée de kinésithérapie respiratoire pendant les épisodes de surinfection, et de fluidifiant bronchique.

(34)

2.1.4. La pneumocystose

La pneumocystose est une infection pulmonaire parasitaire due à *pneumocystis carinii*, germe présent dans l'air ambiant. Cette maladie était très rare il y a une quarantaine d'années, mais elle a connu une forte résurgence avec l'apparition du SIDA et l'intensification des traitements immunosuppresseurs dans les maladies inflammatoires et les greffes d'organes.

La nébulisation de Pentamidine (PENTACARINAT®) permet de diminuer la récurrence des épisodes de pneumocystose.

2.2. Localisation ORL

Il est à remarquer qu'aucun médicament ne possède d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la nébulisation en ORL, excepté le Melaleuca Viridiflora (GOMENOL®) dont l'utilisation reste marginale. Selon l'édition 2015 du VIDAL, le Melaleuca Viridiflora (GOMENOL®) doit être utilisé dans « le traitement d'appoint des états congestifs des voies aériennes supérieures ». (35)

2.2.1. Sinusite

La sinusite est une inflammation de la cavité sinusale. Elle peut être d'origines diverses telles qu'un problème dentaire, une maladie des muqueuses (défaut de motilité des cils, mucoviscidose, allergie...).

Pour le traitement des sinusites par nébulisation, il faut utiliser un nébuliseur sonore permettant par addition d'une onde sonore, le passage des particules médicamenteuses au travers des sinus.

2.2.2. Otites séromuqueuses et otites chroniques

La proximité des trompes d'Eustache avec les sinus, fait de la nébulisation un traitement possible en utilisant un aérosol manosonique permettant par surpression, l'accès aux trompes d'Eustache. (36)

VI. DELIVRANCE A L'OFFICINE

1. MÉDICAMENTS NÉBULISABLES EN VILLE

1.1. Avec AMM

Classe thérapeutique	Indications	Médicaments
Bronchodilatateurs	Asthme et BPCO	Terbutaline (BRICANYL®) Salbutamol (VENTOLINE®) Ipratropium bromure (ATROVENT®)
Anti-inflammatoires	Asthme	Budésonide (PULMICORT®) Béclométasone (BECLOSPIN®) Cromoglycate (LOMUDAL®)
Antibiotiques	Traitement des infections pulmonaires à <i>P.aeruginosa</i>	Tobramycine (TOBI®) Colistiméthate sodique (COLIMYCINE®)
Anti-infectieux	Prévention des infections à <i>P.carinii</i> chez les sujets séropositifs	Pentamidine iséthionate (PENTACARINAT®)
Mucolytique	Mucoviscidose	Dornase alpha (PULMOZYME®)
Dérivés terpéniques	Congestion des voies aériennes supérieures	Melaleuca viridiflora (GOMENOL®)

- Terbutaline BRICANYL®

Forme disponible : Unidoses pour nébulisation à 5mg/2mL

Indications : Traitement symptomatique des asthmes aigus graves

Traitement des poussées aiguës des bronchopneumopathies obstructives de l'adulte

Posologie : Adulte : 5 à 10 mg par séance, soit 1 à 2 doses

Enfant et nourrisson : 0,1 à 0,2 mg/kg par séance

La nébulisation peut être renouvelée toutes les 20 à 30 minutes, selon le résultat et la tolérance du traitement (3 à 6 fois par jour).

Restriction de prescription : Pneumologues, pédiatres et médecins en situation d'urgence

- Salbutamol VENTOLINE®

Formes disponibles : Unidoses pour nébulisation à 2,5 mg ou 5 mg /2,5mL

Indications : Traitement symptomatique des asthmes aigus graves

Traitement des poussées aiguës des bronchopneumopathies obstructives de l'adulte

Posologie : Adulte : 5 à 10 mg par séance soit 1 à 2 doses

Enfant et nourrisson : 50 à 150µg/kg sans dépasser 5 mg

La nébulisation peut être renouvelée toutes les 20 à 30 minutes, selon le résultat et la tolérance du traitement (3 à 6 fois par jour).

Restriction de prescription : Pneumologues, pédiatres et médecins en situation d'urgence.

- Ipratropium bromure ATROVENT®

Formes disponibles : Dosage adulte : Unidoses à 0,5 mg /2mL ou 0,5mg/1mL

Dosages enfant : Unidoses à 0,25 mg/2mL ou 0,5mg/2mL

Indications : Traitement symptomatique des asthmes aigus graves de l'adulte et de l'enfant

Traitement symptomatique des poussées aiguës des bronchopneumopathies obstructives de l'adulte

Posologie : Adulte : 0,5mg par nébulisation

Enfant : 0,25 mg par nébulisation

La nébulisation peut être renouvelée 3 fois par jour. Ce traitement doit être associé avec un B2 mimétique d'action rapide.

Restriction de prescription : Pneumologues, pédiatres et médecins en situation d'urgence.

- Budésonide PULMICORT®

Formes disponibles : Unidoses à 0,5 ou 1mg/2mL

Indications : Traitement continu de l'asthme persistant sévère de l'enfant uniquement en cas d'inaptitude à utiliser les autres modes d'inhalation (turbuhaler ou chambre d'inhalation)

Posologie : 0,5 à 2mg par jour en deux séances d'aérosolthérapie.

- Béclométasone BECLOSPIN®

Formes disponibles : Unidoses de 400µg/1mL ou 800µg/2mL

Indications : Traitement continu de l'asthme persistant sévère de l'enfant uniquement en cas d'inaptitude à utiliser les autres modes d'inhalation (turbuhaler ou chambre d'inhalation)

Posologie : 400 à 800µg deux fois par jour.

- Cromoglycate LOMUDAL®

Forme disponible : Unidoses de 20µg/2mL

Indications : Traitement continu de l'asthme persistant léger

Prévention de l'asthme d'effort

Posologie : 4 ampoules par jour en 4 séances.

- Pentamidine PENTACARINAT®

Forme disponible : Poudre pour solution 300mg

Indications : Prévention des infections à *Pneumocystis carinii* chez l'immunodéprimé, notamment chez les patients infectés par le VIH et à risque de pneumocystose, en cas d'intolérance ou de contre-indication au sulfaméthoxazole-triméthoprim

Posologie : 300 mg une fois par mois en 15 à 30 min.

- Tobramycine TOBI®

Forme disponible : Unidoses de 300mg/5mL

Indications : Traitement au long cours des infections pulmonaires à *P.aeruginosa* chez les patients âgés de plus de 6 ans atteints de mucoviscidose

Posologie : Une ampoule 2 fois par jour toutes les 12h pendant 28 jours, un mois sur deux.

Restriction de prescription : Prescription initiale hospitalière (six mois) avec renouvellement par tout médecin.

- Colistiméthate COLIMYCINE®

Forme disponible : Poudre et solvant pour nébulisation (3mL) : 1MUI

Indications : Traitement précoce de la primocolonisation à *P.aeruginosa* en relais de la voie parentérale

Traitement des infections pulmonaires

Posologie : 1 à 6 MUI/j en 1 à 3 prises, nébulisation de 5 à 10 min /MUI.

Restriction de prescription : Prescription initiale hospitalière (six mois) avec renouvellement par tout médecin.

- Dornase alpha PULMOZYME®

Forme disponible : Unidoses de 2500U/2,5mL

Indications : Traitement de l'encombrement bronchique chez les enfants de plus de 5 ans

Posologie : 1 ampoule de 2,5mL une fois par jour (jusqu'à 2 fois par jour chez le patient de plus de 21 ans).

Restriction de prescription : Prescription initiale hospitalière (six mois) avec renouvellement par tout médecin.

- Melaleuca viridiflora GOMENOL®

Forme disponible : Unidoses de 5ml concentrées à 82,5mg/5mL

Indications : Traitement d'appoint des états congestifs des voies aériennes supérieures

Posologie : 1 à 2 séances de 15 à 20 min par jour. (37)

1.2. Hors AMM

En officine, l'utilisation de médicaments ne possédant pas l'AMM pour la nébulisation est relativement présente. Les médicaments utilisés dans ce cas-là sont destinés à la voie injectable. Les laboratoires sont néanmoins conscients de ce détournement mais ne souhaitent pas établir un nouveau dossier d'AMM, pour une population de patients restreinte. Les professionnels de santé engagent alors leurs responsabilités lors de la prescription ou de la délivrance du médicament incriminé, et se basent sur le peu d'études publiées et sur la pratique.

Afin d'éviter tout risque de bronchospasme sévère, les médicaments nébulisés doivent :

- avoir *un pH proche de 7,4* (le pH du mucus pulmonaire est compris entre 7 et 8, un pH trop acide ou alcalin serait irritant pour la muqueuse bronchique)
- avoir une *osmolarité de 300 mOsm/L* (les solutions hypotoniques telles que l'eau distillée, l'eau ppi, ainsi que les solutions hypertoniques sont à l'origine de toux)
- être *stérile*

Les médicaments utilisés hors cadre de l'AMM, sont formulés pour la voie injectable et contiennent des excipients ou des conservateurs potentiellement dangereux. Les sulfites et les parabens en particulier, sont connus pour induire des réactions anaphylactiques ou asthmatiques chez les personnes allergiques.

Cette partie a principalement été rédigée à partir du dossier du CNHIM de 1999, se basant sur les études publiées pendant ces années et sur la pratique hospitalière, ainsi qu'à partir d'études disponibles sur PubMed. Il est à noter que le peu d'études disponibles ne concernent uniquement que le traitement de pathologies broncho-pulmonaires. Aucune ne concernent les pathologies ORL (sinusites), alors que les prescriptions de corticoïdes et/ou associés à des antibiotiques existent dans ces cas là.

Il ne sera abordé ici que le cas des principaux médicaments délivrés pour la nébulisation hors AMM en officine appartenant à la classe des antibiotiques ou des corticoïdes. (38)

1.2.1. Antibiotiques

Les antibiotiques injectables utilisés par nébulisation sont fréquemment utilisés chez des patients chroniques, comme les patients atteints de mucoviscidose.

L'administration de ces médicaments directement au niveau bronchopulmonaire permet au médicament d'agir plus rapidement, sans avoir à passer la barrière bronchovasculaire.

1.2.1.1. Amikacine

L'amikacine est un antibiotique de la famille des aminosides. Il est indiqué par voie injectable pour le traitement des infections à germes respiratoires sensibles.

L'administration par aérosol est ici très intéressante car elle permet la délivrance pulmonaire de quantités importantes de médicaments, sans obtenir de fortes concentrations sanguines d'antibiotiques. En effet, lorsque ces antibiotiques sont administrés par voie parentérale, ils sont utilisés à doses élevées pour obtenir une pénétration bronchique suffisante, ce qui favorise l'apparition d'effets indésirables (néphrotoxicité et ototoxicité).

Les spécialités susceptibles d'être administrés par aérosol, disponibles en officine en France sont :

- Amikacine Mylan® 50 mg/mL, solution injectable pour enfants et nourrissons
- Amikacine Mylan® 250mg, 500mg et 1g poudre pour solution injectables

Les excipients utilisés ici sont l'hydroxyde de sodium ainsi que l'eau ppi. Les médicaments (après avoir été éventuellement reconstitués) ont un pH compris entre 6,5 et 7,5. Ils ne présentent donc pas en théorie, de danger pour l'administration par nébulisation.

Le CNHIM en 1999, ne validait pas l'utilisation de l'amikacine par nébulisation, du fait du peu de publications disponibles. Depuis les études publiées ont permis de conclure sur l'efficacité de l'amikacine dans le traitement de pathologies particulières : infection pulmonaire mycobactérienne non tuberculeuse (39) (40) et pneumopathie acquise sous ventilation mécanique(41). Les études effectuées ici, ont cependant été faites sur des échantillons restreints (maximum de 20 personnes) ; des essais cliniques randomisés avec un plus grand échantillon apporteraient plus de valeur à ce jugement

Néanmoins, deux cas cliniques rapportent le fait que l'amikacine nébulisée peut avoir une efficacité supérieure à la voie IV dans certaines pathologies pulmonaires :

- un homme atteint de BPCO, maladie cardiaque chronique et ayant subi une néphrectomie a été guéri après administration de l'antibiotique par nébulisation alors que le traitement par voie IV n'avait pas donné de résultat.(42)

- une femme atteinte d'une infection pulmonaire résistante à *Mycobacterium* abscessus et ayant reçu de nombreux traitements par voie IV, a répondu positivement à la nébulisation d'amikacine associée à de la clarythromycine par voie orale. (43)

Même si l'utilisation d'amikacine par voie nébulisée n'a pas été validée scientifiquement elle paraît être efficace dans la pratique, et semble tolérée par les patients.

1.2.1.2. Gentamicine

La gentamicine est un antibiotique de la famille des aminosides, utilisé par voie intraveineuse dans le traitement des infections profondes à germes sensibles. Son administration par nébulisation permettrait comme pour l'amikacine de diminuer la survenue d'effets indésirables.

Les spécialités disponibles en officine susceptibles d'être administrées par aérosol en France sont :

- Gentalline MSD France® 80 mg, solution injectable (fabrication suspendue)
- Gentamicine PanPharma® (10mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg) solution injectable

La Gentalline® n'est plus disponible à ce jour en officine. La Gentamicine PanPharma® contient des sulfites (hydrogénosulfite de sodium) et des parabènes (parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle) comme la gentalline, pouvant provoquer une réaction de bronchoconstriction et ne semble pas adaptée à la nébulisation.

Le CNHIM ne valide pas l'utilisation de la gentamicine nébulisée, et est là aussi mitigé dans ses conclusions. Les études utilisées pour cette conclusion sont remises en cause par leur faible nombre, leurs effectifs trop faibles et les critères d'inclusion variables. Néanmoins l'utilisation de la gentamicine est bien tolérée de manière générale. Les cas de bronchoconstriction observés étaient causés par les excipients (parabènes et sulfites), également ici présents dans la Gentamicine PanPharma®, seule spécialité disponible en ville.

Son efficacité est reconnue dans le cas de la mucoviscidose selon le Pr Dautzenberg (pneumologue hospitalier à la Pitié Salpêtrière, et spécialiste de l'aérosolthérapie). Les études disponibles cependant, ne démontrent pas de bénéfice significativement supérieur à l'utilisation de la gentalline, par rapport à celle de la colymicine ou de la tobramycine (toutes les deux disponibles en formes médicamenteuses ayant l'AMM pour la nébulisation). Ces études incluaient de plus des échantillons d'effectifs réduits de vingt personnes, et l'administration de gentamicine était couplée à l'administration de ceftazidime. (44)

1.2.2. Corticoïdes

En France deux corticoïdes ont l'AMM pour la nébulisation : Budésonide (PULMICORT®) et Béclométhasone (BECLOSPIN®). Leurs AMM sont restreintes à l'usage des enfants dont l'asthme résiste aux traitements disponibles par aérosols-doseurs. En 1999, le CNHIM avertit que les corticoïdes injectables nébulisés exposeraient aux mêmes effets indésirables que par voie générale, lors d'une utilisation prolongée. En effet, ils passent en partie dans le compartiment sanguin alors que les corticoïdes ayant l'AMM pour la nébulisation sont formulés de façon à avoir un effet de premier passage hépatique quasi total.

1.2.2.1. Methylprednisolone

Elle est commercialisée en France sous le nom de SOLUMEDROL®, en poudre ou lyophilisat pour solution injectable.

On remarquera ici que le patient doit reconstituer lui-même la solution avant utilisation, ce qui augmente le risque de toxicité si la solution n'est pas assez diluée, ou le risque de contamination microbienne.

La recherche d'informations scientifiques sur l'utilisation nébulisée du SOLUMEDROL®, ne donne aucun résultat aussi bien sur la sécurité que sur l'efficacité du produit, l'utilisation inhalée est donc ici déconseillée.

1.2.2.2. Bétaméthasone

Les spécialités susceptibles d'être administrés par aérosol disponibles en officine en France sont :

- BETNESOL® 4mg/1mL solution injectable
- CELESTENE® 4mg/1L, 8mg/2mL

BETNESOL® contient un sulfite dans ses excipients (métabisulfite de sodium) et CELESTENE® possède un pH supérieur à 8 après reconstitution.

Il n'est mentionné aucune publication sur l'usage nébulisé de bétaméthasone dans le dossier du CNHIM et aucun article n'a été publié depuis.

L'utilisation de ces spécialités est donc déconseillée. Les corticoïdes prévus pour la voie injectable ne doivent pas être utilisés en nébulisation car ils passent en partie dans le sang et produisent ainsi les mêmes effets systémiques qu'une injection parentérale. Tandis que les corticoïdes adaptés à l'aérosolthérapie ont un effet de premier passage hépatique quasi total qui limite le risque d'effets secondaires systémiques.

2. BONNES PRATIQUES À L'OFFICINE

2.1. Prescription médicale

La prescription de séances de nébulisation est une prescription médicale. Une bonne prescription se compose d'une ordonnance comportant le traitement médicamenteux, et d'une autre avec la location de l'appareil. Pour être pris en charge par la Sécurité Sociale, la location de l'appareil doit se faire sur une ordonnance à part.

Les médicaments nébulisés devront être prescrits par un médecin spécialiste pour certaines spécialités (ex : pneumologue, pédiatre ou réanimateur-urgentistes pour les bronchodilatateurs). En dehors des mentions légales habituelles pour une ordonnance, avec notamment la date, l'identité du patient et l'identification du médecin (identité avec le numéro d'identification), la prescription devra comporter :

- Le ou les principes actifs (si le médicament n'a pas d'AMM pour la nébulisation, la prescription le précisera)
- La dose par séance
- Le nombre et la durée des séances d'aérosol
- Le nombre de jours de traitement
- La dilution au sérum physiologique si besoin est (volume indiqué)
- Les mélanges éventuels.
- Les conseils et recommandations d'utilisation (ex : séance de kinésithérapie avant un aérosol de PULMOZYME®, bouffée de bêta2mimétiques avant une nébulisation de pentamidine.)

L'ordonnance de l'appareil devra, elle préciser :

- Le type d'appareil de nébulisation souhaité (pneumatique, sonique, manosonique...)
- Le type de consommable (ORL, bronchique ou pulmonaire), et la nature de l'interface (masque, embout buccal ou nasal). (1)

2.2. Séance de nébulisation

2.2.1. Préparation de la substance à inhaler

La première étape d'une séance d'aérosol est la préparation de la solution qui sera nébulisée. Deux questions se posent alors : la dilution du médicament et le mélange des médicaments entre eux.

L'avantage du mélange est qu'il réduit la durée des séances d'aérosol et participe donc à une bonne observance du traitement. Seulement, le mélange de deux spécialités médicamenteuses ne doit être effectué que si la compatibilité physicochimique des deux médicaments est avérée. Le graphique suivant, présente les mélanges dont la stabilité et l'efficacité thérapeutique sont reconnues.

	Particularités		Salbutamol	Terbutaline	Tiotropium	Ipratropium	Cromoglycate	Budésonide	Béclométhasone	Pentamidine	Ribavirine	Colimycine	Aztréonam	Tobramycine	Dornase alfa	Iloprost	Goménol®	Aromasol®	Eau PPI	NaCl 0,9%
Bronchodilatateurs	PRS	Salbutamol (VENTOLINE®)																		
	PRS	Terbutaline (BRICANYL®)																		
		Tiotropium (SPIRIVA®)																		
	PRS	Ipratropium (ATROVENT®)	c	c																
Anti-inflammatoires		Cromoglycate (LOMUDAL®)	c	c																
		Budésonide (PULMICORT®)																		
		Béclométhasone (BECLOSPIN®)																		
		Pentamidine (PENTACARINAT®)																		
Anti-infectieux	ATU	Ribavirine (VIRAZOLE®)																		
	PH	Colimycine (COLISTINE®)																		
	PR + PIH	Aztréonam (CAYSTON®)																		
	PIH	Tobramycine (TOBI®)																		
Enzymes	PIH	Dornase alfa (PULMOZYME®)																		
Analogues prostacycline	PH + PRS	Iloprost (VENTAVIS®)																		
Indication ORL		GOMENOL®																		
		AROMASOL®																		
Autre		Eau PPI																		
		NaCl 0,9%	c	c		c	c	c	c		c	c	c	c	c	c	c			

PH : Prescription Hospitalière
 PIH : Prescription Initiale Hospitalière
 ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
 PRS : Prescription Réservées à certains Spécialistes :
 • Médecin hospitalier en pneumologie
 • Médecin hospitalier en pédiatrie
 • Médecin hospitalier en cardiologie

c = compatible
 = incompatibilité
 = compatible sous conditions
 = pas d'information

Sources :
 • CNHIM. L'aérosolthérapie par nébulisation. 1999, tome XX, 5-6
 • Vidal Hoptimal 2012
 • Dequin PF, Mercier E. Nébulisation de médicaments sous ventilation mécanique. Réanimation 12 (2003) 62-70
 • Dautzenberg B et coll. Bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation. Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 751-7
 • HAS, espace professionnel de santé, recherche. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr> [consulté le 26/03/2012]

Figure 17: Mélanges médicamenteux autorisés et testés (source : www.medqual.fr)

Sur ce diagramme, il est à remarquer que :

- AROMASOL® (Association d'HE) ne possède l'AMM que pour une utilisation par fumigation et non par nébulisation.
- Ribavirine (VIRAZOLE®) est seulement disponible en pharmacie hospitalière
- Aztréonam CAYSTON®, Iloprost VENTAVIS®, et Tobramycine TOBI® sont utilisés pour traiter des affections chroniques et n'ont donc pas été développés dans la thèse.

Pour résumer :

- la Colimycine COLISTINE®, la Pentamidine PENTACARINAT®, le Melaleuca viridaflora GOMENOL® et la Dornase alpha PULMOZYME® ne doivent jamais entrer dans la préparation de mélanges
- les corticoïdes et les antibiotiques, ainsi que les aminosides et les autres antibiotiques, ne doivent jamais être mélangés entre eux.

La dilution permet de maximiser la dose de médicament administrée en réduisant la proportion de médicament contenue dans le « volume mort » de l'appareil. Ce volume représente la quantité résiduelle non nébulisable et la fraction transformée en gouttelettes mais « piégée » dans le nébuliseur ainsi que dans les tuyauteries. Il est propre à chaque appareil et constant, indépendamment du volume de remplissage.

Ex :

Aérosol avec un volume mort de 1,5 mL

Volume de médicament de 2mL

Quantité de médicament nébulisée et donc inhalable : 0,5 mL (25 % du volume de médicament initial)

Dilution du médicament initial avec 2 mL de
sérum physiologique

Volume de médicament obtenu de 4 mL

Quantité finale de médicament nébulisée et donc inhalée : 2,5 mL (62 % de la charge initiale)

Cependant un plus gros volume de solution à nébuliser aboutira à une durée de séance augmentée, alors que la durée des séances d'aérosol est le frein majeur à la bonne acceptation du traitement par le patient. De plus, en dehors du facteur temps, certains médicaments doivent être manipulés avec précaution :

- la Pentamidine PENTACARINAT® forme un précipité avec le sérum physiologique (mais dilution avec l'eau ppi possible)
- l'AMM de la dornase alpha PULMOZYME® et de la tobramycine TOBI ®interdit toute dilution.

La dilution doit toujours être réalisée extemporanément avec des produits stériles et préférentiellement avec du sérum physiologique (se référer à la table des compatibilités si besoin), pour obtenir une osmolarité de la solution finale la plus physiologique possible.

La dilution doit être calculée pour arriver à une durée de nébulisation de :

- 10 minutes chez un enfant
- 15 à 20 minutes chez un adulte.

Pour calculer la dilution, il faut en plus comme information « le débit d'aérosol produit », et « le volume mort » caractéristiques de l'appareil, ainsi que le volume de la dosette de médicament prescrit.

Exemple :

- ➔ Prescription pour un adulte de séances d'aérosolthérapie avec des ampoules de IPRATROPIUM® 0,5 mg /2mL.

Débit du nébuliseur : 0,12 ml/min

Volume résiduel : 1mL

En 20 min l'aérosol nébulisera : $0,12 \times 20 = 2,4$ mL

1 mL de solution (volume mort) ne sera pas nébullisée, donc pour maximiser la quantité de médicament administrée, il faut dans la cuve un volume de produit de : $2,4 + 1 = 3,4$ mL

Le volume de sérum physiologique à rajouter est donc de : $3,4 - 2 = 1,4$ mL

2.2.2. Déroulement d'une séance

2.2.2.1. Nettoyage des fosses nasales

Pour optimiser l'action de l'aérosol, le patient doit avoir les fosses nasales désencombrées au maximum. C'est pour cela que le pharmacien peut conseiller un lavage de nez avec du sérum physiologique ou un produit décongestionnant, à effectuer avant la séance d'aérosol.

2.2.2.2. Position

La position à adopter durant une séance d'aérosol diffère en fonction de la pathologie traitée.

Si l'aérosol est à visée ORL, le patient devra adopter la position assise avec le dos bien droit. Pour un aérosol à visée bronchopulmonaire l'idéal est la position semi-assise (le buste légèrement en arrière) pour limiter le phénomène d'impaction.

2.2.2.3. Mode respiratoire

Le mode ventilatoire à préciser au patient dépend également de la pathologie traitée. La façon de respirer lors d'une séance d'aérosolthérapie a une influence considérable sur l'efficacité de l'aérosol, elle doit donc être respectée au maximum :

- pour un dépôt dans les voies aériennes supérieures, la respiration doit être nasale et rapide
- pour un dépôt dans les bronches, la respiration doit être lente et profonde pour diminuer le phénomène d'impaction
- pour un dépôt pulmonaire profond, la respiration doit également être lente et profonde, et elle peut comporter une pose en fin d'inspiration.

Ces consignes sont faciles à respecter pour un adulte, mais beaucoup moins évidentes à mettre en place pour un aérosol chez un enfant. Cependant un nourrisson ne possède pas de pilosité nasale et de plus ses voies aériennes sont proportionnellement plus larges que celles d'un adulte, le phénomène d'impaction y est donc moins présent.

2.2.2.4. Interface

En pratique, le prescripteur prescrit rarement un type d'interface, et c'est souvent au pharmacien qu'il incombe de choisir l'interface après avoir posé quelques questions au patient sur sa pathologie.

Chez un nourrisson et le jeune enfant, le *masque facial* sera le plus adapté car il est l'embout qui nécessite le moins de contrôle sur la respiration. Pour les adultes, l'*embout buccal* sera privilégié pour toutes les pathologies pulmonaires. Il favorise le dépôt trachéobronchique en court-circuitant la respiration nasale. Le *masque facial* devra être réservé aux pathologies respiratoires hautes (sinusite, laryngite, pharyngite) mais il peut aussi être conseillé pour les personnes âgées maîtrisant mal l'utilisation de l'embout buccal.

L'*embout nasal* est conseillé pour le traitement des rhinites et sinusites et l'*embout narinaire* doit être réservé au traitement des otites associé à un aérosol manosonique, pour maintenir une surpression permettant au médicament de pénétrer dans les trompes d'Eustache.

2.2.3. Conduite à tenir en cas de problèmes

2.2.3.1. Toux

En cas de toux anormalement importante, l'aérosol doit être arrêté et le patient doit prévenir le médecin prescripteur. La toux peut en effet traduire une allergie médicamenteuse, une dilution inadéquate, ou bien une intolérance aux excipients utilisés dans le médicament tels que les sulfites présents dans certaines formes injectables nébulisées.

2.2.3.2. Absence d'aérosol

En cas d'absence d'aérosol, il faut contrôler :

- l'aspect de la solution nébulisée

Elle doit être claire et limpide.

- Le volume de la solution

Le volume de la solution à nébuliser doit être supérieur au volume mort de l'appareil.

- Le bon branchement des tubulures et leur bon état (non obstruées)
- L'état des gicleurs (non obstrués). (17)

3. Maintenance et tarification

3.1.1. Désinfection

Le problème du nettoyage et de la désinfection se pose pour la sécurité du patient dans un premier temps, mais aussi pour le bon fonctionnement de l'appareil dans un second temps.

En effet concernant le fonctionnement de l'appareil, l'absence de nettoyage et de désinfection ont une mauvaise influence sur la qualité de l'aérosol produit. Merkus (45) a démontré que le débit médicamenteux d'un nébuliseur pouvait être doublé après un nettoyage, comparativement au débit mesuré après deux semaines sans entretien. Ce résultat confirmant la perte de débit si l'appareil n'est pas entretenu a été retrouvé dans les travaux de Standaert (46), où après dix nébulisations les nébuliseurs étaient lavés au lave-vaisselle.

Néanmoins, le véritable but du nettoyage et de la désinfection reste de garantir une sécurité d'utilisation pour le patient. La contamination bactérienne peut se faire à plusieurs niveaux :

- par le matériel servant à la reconstitution de la solution médicamenteuse à nébuliser comme les seringues
- les dosettes de médicaments
- les bactéries transmises par le patient et son environnement pendant l'utilisation de l'aérosol.

Dans le but de limiter la contamination bactérienne, il convient donc de favoriser l'utilisation de médicaments unidoses. Chaque dosette ne doit servir que pour une séance d'aérosolthérapie et le produit résiduel ne doit pas être utilisé pour une utilisation ultérieure. Si besoin de dilution, seules les dosettes de sérum physiologique paraissent adaptées. Toujours dans le même but, l'utilisation d'une nouvelle seringue sera recommandée pour chaque reconstitution de solution.

Le nébuliseur peut être source de contamination pour le patient traité, c'est pour cela que l'entretien de l'appareil fait partie intégrante de la thérapeutique du patient. La contamination du nébuliseur peut provenir de l'environnement ou de mauvaises conditions d'entretien de l'appareillage.

En 1993, Takigawa (47) a partagé l'expérience d'un service d'hématologie où les bronches de patients immunodéprimés ont été contaminées par la bactérie *Burkholderia cepacia*. Sur 36 patients, 11.1 % patients sont décédés des suites d'une pneumonie à *B.cepacia* et 44 % ont été atteints de pneumonie. Il a été avéré que la contamination bactérienne provenait du matériel à nébulisation.

Les méthodes suivantes ont été étudiées et approuvées par divers comités scientifiques. Cependant il est impossible d'établir un classement de l'efficacité de ces méthodes car les protocoles de test étaient différents dans tous les cas.

Principales recommandations concernant la désinfection des nébuliseurs	
France	
Nettoyage à chaque usage	Démontage et nettoyage actif avec un détergent
Désinfection une fois par jour	Plusieurs méthodes possibles : - solution d'hypochlorite de sodium à 0,08% renouvelée tous les jours pendant 3 minutes - ébullition pendant 5 minutes - immersion dans l'alcool éthylique ou isopropylique à 70° ou 90° pendant 5 minutes - un cycle de lave-vaisselle à 70° - un cycle de désinfecteur thermique (NUK®)
Rinçage	Eau du robinet ou eau stérile
Séchage	Papier absorbant très propre jetable ou du linge propre non pelucheux pour l'intérieur et l'extérieur du matériel
Cystic Fibrosis Foundation	
Nettoyage à chaque usage	Eau et savon
Désinfection à chaque usage	Plusieurs méthodes possibles : - solution d'hypochlorite de sodium de 0,10 à 0,12 % pendant 3 minutes - alcool isopropylique entre 70 et 90 % pendant 5 minutes - peroxyde d'hydrogène à 3 % pendant 30 min - ébullition pendant cinq minutes - lave-vaisselle à plus de 70°C pendant 30 min au moins - micro-ondes pendant 5 minutes
Rinçage	Eau stérile ou filtrée (pas eau courante ni distillée)
Séchage	Air libre

Stockholm Cystic Fibrosis Centre	
Nettoyage à chaque usage	Démontage et nettoyage à l'eau chaude du robinet et au détergent
Désinfection une fois par jour ou à chaque usage si infection	Plusieurs méthodes : - solution d'acide acétique à 2 % pendant une heure - ébullition pendant 2 minutes
Rinçage	Non précisé
Séchage	Air libre
Center for Diseases Control	
Nettoyage	Non précisé
Désinfection à chaque usage	Stérilisateur ou pasteurisation pendant 30 minutes à plus de 70°C
Rinçage	Eau stérile ou alcool isopropylique
Séchage	Air comprimé
British Thoracic Society	
Nettoyage une fois par jour ou à chaque usage si antibiotiques	Désassemblage et nettoyage à l'eau savonneuse
Désinfection toutes les 30 séances si antibiotiques	Ébullition pendant 5-10 minutes dans l'eau savonneuse
Rinçage	Non précisé
Séchage	Air comprimé

On constate que les procédures de désinfection ne sont pas toujours claires et sont extrêmement variables selon les sociétés savantes. Ces protocoles reprennent cependant tous les mêmes étapes :

- Nettoyage
- Désinfection
- Rinçage
- Séchage.

Puisqu'il n'existe pas encore de consensus strict dans le domaine, le pharmacien se doit de conseiller le processus le plus facilement reproductible par le patient alliant efficacité et faible coût afin de favoriser son adhésion. Les notices fournies par les fabricants de nébuliseur (ici le nébuliseur NE-C28P OMRON®, et les nébuliseurs ATOMISOR® fréquemment utilisés en officine), apparaissent alors comme une bonne source d'information.

Les recommandations essentielles sont :

- Après chaque utilisation :

Rinçage et nettoyage à l'eau simple ou additionnée de liquide vaisselle, du nébuliseur ainsi que de l'interface (embout buccal, masque, embout nasal).

Laisser sécher à l'air libre, sur un linge propre.

Rq : La tubulure ne sera pas lavée, pour éviter que de l'eau stagnante lors du séchage, ne favorise la prolifération bactérienne. Néanmoins il faudra vérifier qu'il ne reste pas de solution médicamenteuse à la fin de la séance d'aérosol, et le cas échéant faire fonctionner l'aérosol à vide pour l'éliminer.

- Une fois par jour (et dans l'idéal après chaque utilisation) :

Le matériel (nébuliseur et interface) doit être stérilisé.

La solution la plus simple, et nécessitant le moins de matériel est la stérilisation par ébullition.

Le matériel sera plongé dans un grand volume d'eau bouillante pendant 5 minutes minimum.

Il est également possible d'immerger le matériel pendant 10 minutes minimum dans une solution d'hypochlorite de sodium ou « eau de javel » diluée (1 cuillère à soupe d'eau de Javel à 2,6 % de chlore actif dans 1L d'eau du robinet, solution réutilisable pendant 24h). Des solutions prêtes à l'emploi existent aussi, comme le liquide Milton®.

D'autres processus peuvent être envisagés mais il faut alors se référer aux notices du fabricant pour être sûr de la compatibilité du processus avec le matériel.

Ex : NE-C28P OMRON®

Utilisez le tableau ci-dessous pour choisir une méthode de désinfection.

O : applicable × : non applicable

Composants		Modèle	Matériaux	Ébullition	Alcool	Hypochlorite de sodium	Ammonium quaternaire	Chlorhexidine	Tensioactif amphotère
					Éthanol désinfectant	Milton* (0,1 %)	Osvan* (0,1 %)	Hibitane* (0,5 %)	Tego* (0,2 %)
Embout buccal		C28-3P-E	PP	O	O	O	O	O	O
Ensemble du kit de nébulisation		C801S-NSET3-E	Capsule : PP Partie supérieure du système d'inhalation : PP Tête du vaporisateur : PC Réservoir de médicaments : PP	O	O	O	O	O	O
Embout nasal		C28-7-E	PP	O	O	O	O	O	O
Filtre à air		C28-2-E	Polyester	×	×	×	×	×	×
Couvercle de filtre à air		C28-5-E	ABS	×	O	O	O	O	O
Masque pour adulte (PVC) Masque pour enfant (PVC)		C28-8-E C28-9-E	Masque : PVC (sans phtalates) Élastique : caoutchouc (sans latex)	×	O	O	O	O	O
Masque pour adulte (SEBS) (en option) Ensemble du masque pour enfant (SEBS) (en option)		U10-1P-E U10-2P-E	Masque : SEBS Élastique : caoutchouc (sans latex) Adaptateur : PP	O	O	O	O	O	O
Tube à air (PVC, 200 cm)		NEB-TP-L20E	PVC (sans phtalates)	×	×	×	×	×	×
Tube à air (silicone, 100 cm) (en option)		C28-6-E	Tube : silicone Connecteur : PP	O	O	O	O	O	O

* exemple de désinfectant disponible dans le commerce.

Figure 18: Table de compatibilités entre les différentes méthodes de stérilisation et les différentes parties de l'aérosol extraite de la notice du nébuliseur C28P d'OMRON

3.2. Tarification

L'achat d'aérosol ne fait pas partie des prestations remboursables dans la liste des produits et prestations remboursables (LPPR), seule la location d'aérosol est prise en charge par la Sécurité Sociale.

La location de l'appareil « générateur d'aérosol » sera facturée à la semaine à un tarif dégressif à la Sécurité Sociale, suivant cette grille tarifaire :

Code	Nomenclature	Tarif en euros	
	Il s'agit d'appareils pneumatiques ou à ultrasons.		
101C03.11	- Location hebdomadaire de courte durée discontinue pour un traitement inférieur ou égal à quatre semaines	9,30 €	
	Location hebdomadaire pour la longue durée, lorsque la prescription est supérieure à quatre semaines, la prise en charge est assurée dès la première semaine selon les tarifs suivants :		
101C03.121	- Location hebdomadaire pour la longue durée pendant la première période, jusqu'à la 65 ^{ème} semaine	4,57 €	
101C03.122	- Location hebdomadaire pour la longue durée pendant la deuxième période, au delà de la 65 ^{ème} semaine .	2,74 €	
101C03.13	- Achat du nébuliseur et du masque (pour les aérosols pneumatiques)	12,93 €	
101C03.14	- Renouvellement du masque .	2,62 €	

Figure 19 : Tarification de la location des aérosols extraite de la LPPR

Néanmoins le nébuliseur et le masque, eux seront achetés pour des raisons d'hygiène évidentes. Les caisses d'assurance maladie prennent en charge la délivrance d'un nébuliseur (et embout) par mois.

3.3.3. Choix de l'appareil

Le choix du matériel pour la nébulisation est un choix difficile car il existe énormément de combinaisons possibles de dispositifs médicaux pour la nébulisation. Cependant, la liste du matériel pris en charge par la Sécurité Sociale est restreinte au matériel listé dans la LPPR.

Le choix d'un système de nébulisation doit se faire en adéquation avec la pathologie du patient, les conditions et la fréquence de nébulisation, la motricité du patient, ainsi que le médicament nébulisé. (1)

Les avantages et les inconvénients des différents systèmes sont les suivants :

	Appareil pneumatique	Appareil ultrasonique	Appareil à tamis/membrane
Avantages	●Compatible avec tous les médicaments ●Entretien facile ●Volume de remplissage important et présence d'un volume résiduel en fin d'utilisation	●Débit élevé permettant la nébulisation de grandes quantités de médicaments ●Silencieux	●Silencieux ●Petit format ●Volume résiduel nul
Inconvénients	●Bruyant ●Encombrant	●Incompatibilité médicamenteuses : -produits huileux (ex :GOMENOL®) -suspensions (ex :corticoïdes) -médicaments sensibles (ex :tobramycine, dornase alpha) ●Plus fragile à l'entretien	●Coût élevé (prise en charge possible seulement dans le traitement de la mucoviscidose)

Depuis février 2002, les systèmes de nébulisation bénéficient d'une norme spécifique : la norme NF 13544-1. Pour être utilisés, les systèmes doivent posséder le marquage CE médical (comme tous les dispositifs médicaux), et les caractéristiques de l'appareil doivent être décrites dans un document joint, conformément aux exigences de cette norme. Elle permet de mieux évaluer l'efficacité des appareils (pour les aérosols pneumatiques et ultrasoniques), en permettant la comparaison entre les appareils de :

- la granulométrie des molécules selon une méthode normalisée
- la quantité de médicament que le patient est susceptible d'inhaler.

Il doit figurer sur la notice de l'appareil :

- la description du système incluant le débit du générateur et le volume de remplissage avec lesquels ont été réalisés les essais
- le débit et la quantité d'aérosol produite
- le volume minimum de remplissage
- la courbe de répartition granulométrique à partir de laquelle peut être déduite le diamètre aérodynamique médian en masse (DAMM), la dispersion de l'aérosol (écart géométrique et le pourcentage de la masse d'aérosol pour une gamme de taille donnée).

Le DAMM constitue un critère de choix primordial pour un générateur d'aérosol, puisque la taille des particules produites, détermine le mécanisme de dépôt et donc leurs sites d'action :

DAMM (μm)	Voies aériennes supérieures	Bronches	Poumon profond
10	++	--	--
10-7	++	--	--
6-4	+/-	++	--
3-2	--	++	+/-
1	--	--	++

++ : parfaitement
adéquat
+/- : acceptable
-- : non acceptable

Un débit d'aérosol élevé permet de diminuer le temps des séances d'aérosol ainsi que le volume de diluant.

De plus le volume mort (ou résiduel) de l'appareil se doit d'être le plus petit possible, pour minimiser la quantité de médicament non nébulisée, dans le cas des aérosols pneumatiques.

PARTIE II : ENQUÊTE SUR LA PRESCRIPTION D'AÉROSOLS PNEUMATIQUES EN OFFICINE

I. PRESENTATION DE L'ENQUETE

1. OBJECTIFS

Le pharmacien est confronté régulièrement à l'officine à des prescriptions d'aérosols, néanmoins la formation sur la délivrance de ces derniers est faible dans le cursus universitaire officinal comme dans celui des médecins généralistes, et de plus la documentation disponible sur le sujet est limitée. De ce fait la prescription et la délivrance des aérosols par les médecins et les pharmaciens se pratiquent le plus souvent de façon empirique.

Partant également du constat que les pharmaciens ont chacun une façon différente d'aborder la délivrance de ces produits, l'objectif de ce recueil d'ordonnance de prescriptions d'aérosols est de faire un état des lieux de la situation pour pouvoir évaluer les principaux problèmes rencontrés au comptoir face à une ordonnance d'aérosols, et de proposer une solution aux pharmaciens.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Recueil d'ordonnances

Il s'agit d'une enquête rétrospective à partir d'ordonnances de prescription d'aérosols pneumatiques, couvrant l'année 2014.

La première étape de cette étude a été de réfléchir au nombre d'ordonnances à recueillir afin d'obtenir des résultats *représentatifs de l'ensemble des problèmes rencontrés au comptoir et de pouvoir évaluer leur fréquence*. La valeur d'une centaine d'ordonnance apparut comme minimale pour fournir cet échantillon représentatif.

Quatre pharmacies ont été contactées, elles ont donné leurs accords pour participer à l'étude, et permis l'accès à l'historique des facturations des aérosols afin de réimprimer les ordonnances scannées lors de la facturation. Ces ordonnances ont ensuite été anonymisées pour permettre une étude en dehors de l'enceinte des pharmacies sans enfreindre le secret professionnel.

Les ordonnances ont été triées pour ne garder que celles concernant la prescription d'aérosols pneumatiques (pneumatiques simples et pneumatiques soniques) pour les traitements de courte durée (de deux semaines maximum) sur l'année 2014. Le choix d'exclure la prescription d'aérosols manosoniques et ultrasoniques a été fait car la prescription de ces deux appareils reste marginale, par rapport à la prescription globale d'aérosol en pharmacie. Le choix d'exclure les traitements chroniques a lui été fait, pour permettre d'avoir le maximum d'ordonnances différentes. En effet pour un traitement chronique, une même ordonnance peut être renouvelée plusieurs fois.

2.2. Catégorisation des erreurs

La lecture des ordonnances recueillies nous a permis de lister les différentes erreurs de prescription. Puis nous avons catégorisé ces erreurs selon deux critères.

- *les erreurs rectifiables par le pharmacien seul*
- *les erreurs nécessitant l'appel au prescripteur.*

Erreurs rectifiables par le pharmacien seul	Erreurs nécessitant un appel au prescripteur
- Absence d'ordonnances séparées pour la délivrance de l'appareillage (aérosol et interface patient) et les médicaments - Appareil non précisé - Interface non précisée - Dilution imposée	- Dose du médicament insuffisamment précise (durée de la séance ou nombre de séances non précisé) - Prescripteur non habilité à prescrire le médicament - Médicament avec absence d'AMM pour la nébulisation - Mélange incompatible - Prescription incorrecte de la location (absence de durée de location) - Age du patient non conforme à la RCP du produit

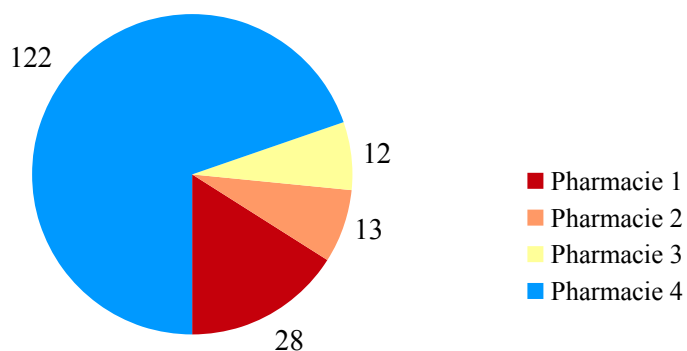
Les « *erreurs rectifiables par le pharmacien seul* » regroupent les erreurs que le pharmacien peut corriger sans avoir à appeler le prescripteur pour délivrer l'ordonnance. La prescription est suffisamment précise et respecte l'AMM du médicament prescrit. Le pharmacien peut alors résoudre ces problèmes seul, après avoir questionné le patient et d'après son expérience.

Les « *erreurs nécessitant un appel au prescripteur* », nécessitent elles, la consultation du prescripteur afin de préciser la prescription ou bien pour l'avertir d'une incohérence éventuelle pouvant justifier une nouvelle prescription. Ces erreurs peuvent aboutir à un refus de délivrance de l'ordonnance.

II. RESULTATS DE L'ENQUETE

1. GÉNÉRALITÉS

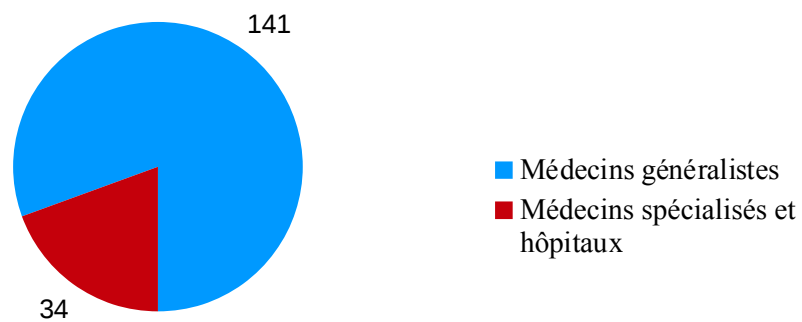
Au final, l'échantillon recueilli est de 175 ordonnances réparties de façon inégale dans les quatre pharmacies de l'étude.



Graphique 1 : Répartition des ordonnances selon les pharmacies

Les deux tiers des ordonnances recueillies proviennent de la « Pharmacie 4 ».

Le fait que cette pharmacie concentre la majorité des ordonnances du recueil peut s'expliquer car elle se situe dans une zone de fort passage et a un volume de clients journalier supérieur à celui des trois autres. En raison de cette grande affluence, la pharmacie 4 possède le plus grand pool d'aérosols, qui est d'une quinzaine d'appareils appartenant à l'officine et disponibles à la location.



Graphique 2 : Qualification des prescripteurs des ordonnances du recueil

Les ordonnances sont majoritairement issues de prescriptions de médecins généralistes (plus de 75% des ordonnances).

Les prescripteurs des ordonnances restantes sont des médecins ORL ou allergologues et des spécialistes hospitaliers exerçant le plus souvent en pneumologie.

2. PROPORTION D'ERREURS

Le tableau suivant présente les effectifs ainsi que les différents pourcentages obtenus.

		Effectifs	Total	Pourcentage d'ordonnances concernées par les erreurs
Erreurs rectifiables par le pharmacien seul	Absence d'ordonnances séparées pour la délivrance de l'appareillage et les médicaments	168	443	96
	Appareil non précisé	113		64,57
	Interface non précise	84		48
	Dilution imposée	78		44,57
Erreurs nécessitant un appel au prescripteur	Dose du médicament insuffisamment précise	11	159	6,29
	Prescripteur non habilité à prescrire le médicament	7		4
	Médicament avec absence d'AMM pour la nébulisation	26		14,86
	Mélange incompatible	18		10,29
	Prescription avec préparation d'un même mélange pour plusieurs séances	1		0,58
	Prescription incorrecte de la location de l'appareil et des séances d'aérosol (absence de durée)	5		2,86
	Age du patient non conforme à la RCP du produit	91		52
Total		602	602	

III. DISCUSSION

1. VOLUME D'ERREUR

Moyenne d'erreurs par ordonnance rectifiables par le pharmacien seul	Moyenne d'erreurs par ordonnance nécessitant un appel au prescripteur
2,58	0,91
Moyenne d'erreurs par ordonnance	
3,44	

Aucune des prescriptions analysées n'est exempte d'erreurs. La moyenne par ordonnance d' « *erreurs rectifiables par le pharmacien seul* » est de 2,58 et la moyenne par ordonnance d' « *erreurs nécessitant un appel au prescripteur* » est de 0,91.

C'est cette dernière valeur qui est la plus frappante, car elle illustre le fait que les ordonnances d'aérosol sont souvent incomplètes et peuvent donc être source d'erreur médicamenteuse.

La moyenne du nombre d'erreurs par ordonnance est de 3,44 erreurs. Cependant cette valeur est difficilement analysable du fait qu'elle ne prend pas en compte la gravité des erreurs.

	Ordonnances avec au moins une erreur nécessitant l'appel du prescripteur	Ordonnances sans erreur nécessitant l'appel du prescripteur	Total
Effectifs	109	66	175
Pourcentage	62,29	37,71	100

En hiérarchisant la gravité des erreurs, 62,29% des ordonnances contiennent au moins une « *erreur nécessitant l'appel au prescripteur* ». Cette valeur importante montre bien les difficultés des prescripteurs vis à vis de l'aérosolthérapie.

	Ordonnances avec plus de 2 erreurs rectifiables par le pharmacien seul	Ordonnances avec entre 1 et 2 erreurs rectifiables par le pharmacien seul	Ordonnance sans erreur	Total
Effectifs	100	75	0	175
Pourcentage	57,14	42,86	0	100

Si l'on ne s'intéresse qu'aux ordonnances contenant maximum deux « *erreurs rectifiables par le pharmacien seul* » (sans s'occuper des ordonnances nécessitant l'appel au prescripteur), seules 75 des ordonnances correspondent à ce critère, ce qui représente 42,86 % du recueil. Cent ordonnances contiennent plus de deux « *erreurs rectifiables par le pharmacien seul* », et représentent donc un travail important pour le pharmacien.

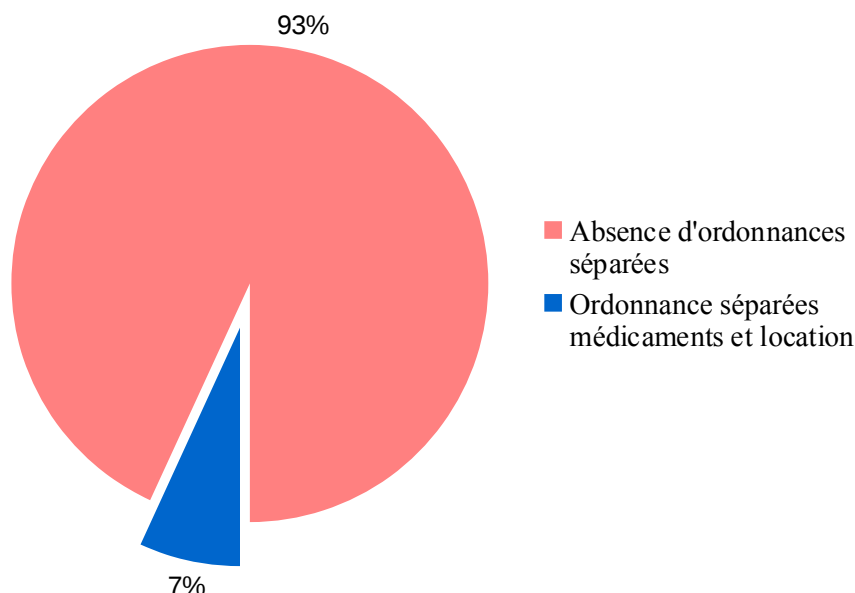
Si l'on associe les deux critères vus, c'est à dire les ordonnances ne contenant pas d'« *erreur nécessitant l'appel au prescripteur* » et contenant moins de deux « *erreurs facilement gérables par le pharmacien* », dans le but de catégoriser « l'ordonnance standard facilement délivrable par le pharmacien ». La valeur obtenue est de seulement 18 ordonnances, correspondant à 14,86% du recueil.

Cette valeur de 14,86% permet de constater que l'énorme majorité des ordonnances demande un temps d'analyse important au pharmacien. La prescription d'aérosol est donc une source de difficulté pour le médecin prescripteur et pour le pharmacien en charge de délivrer son ordonnance.

2. DÉTAILS DES ERREURS

2.1. Erreurs rectifiables par le pharmacien seul

2.1.1. Absence d'ordonnances séparées pour la délivrance de l'appareillage et des médicaments



Graphique 3 : Absence d'ordonnances séparées pour la location de l'appareil et les médicaments

Résultats :

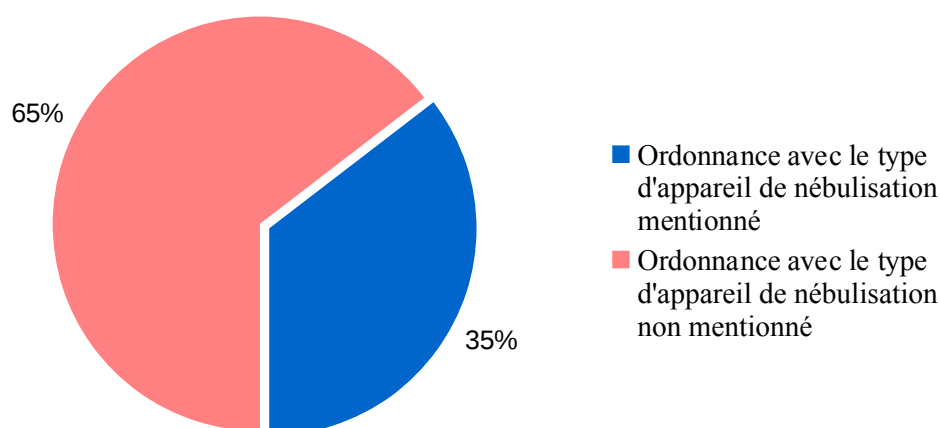
Seules 7 % des prescriptions comportent une ordonnance séparée pour la location de l'appareillage et les médicaments nébulisés.

Discussion :

Pour être prise en charge par la Sécurité Sociale, la prescription de la location de l'aérosol doit être rédigée sur une autre ordonnance que celle des médicaments.

Cependant, il existe apparemment une grande tolérance des caisses de remboursement dans la région Poitou-Charentes car toutes les ordonnances utilisées dans cette étude ont été facturées et remboursées par la Sécurité Sociale, d'où la classification de ce type d'erreur dans les « *erreurs rectifiables par le pharmacien seul* ».

2.1.2. Appareil non précisé



Graphique 4 : Prescription de l'appareil de nébulisation

Résultats :

64,57% des ordonnances analysées ne comportent pas l'identification précise du type d'appareil de nébulisation souhaité par le prescripteur.

Discussion :

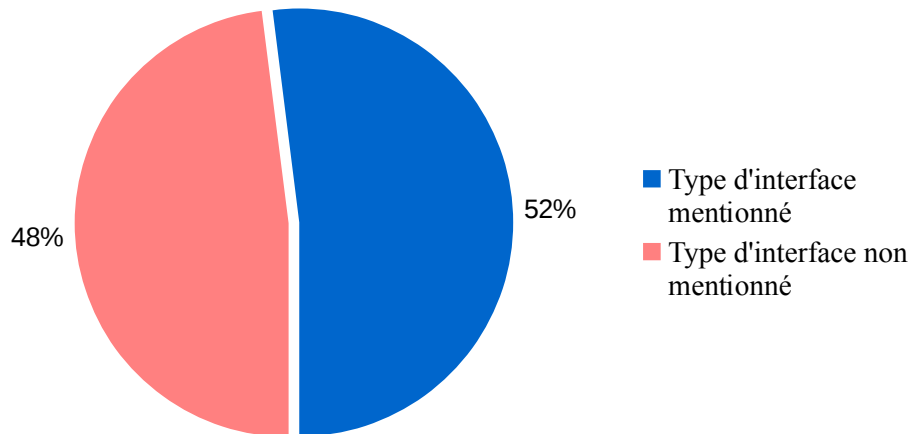
Les différents types d'aérosols existants sont :

- les aérosols pneumatiques
- les aérosols (pneumatiques) soniques
- les aérosols manosoniques
- les aérosols ultrasoniques.

L'étude ne concerne ici que la prescription d'aérosols pneumatiques (les pneumatiques simples et les pneumatiques soniques). Le pharmacien après questionnement du patient, (afin de savoir si la pathologie à traiter est localisée au niveau pulmonaire ou sinusal) délivrera l'appareil le plus efficace pour le traitement :

- pathologies bronchiques : délivrance d'un appareil pneumatique simple
- sinusites : délivrance d'un appareil pneumatique sonique.

2.1.3. Interface non précisée



Graphique 5 : Prescription de l'interface

Résultats :

55% des ordonnances analysées ne comportent pas l'identification précise du type d'interface souhaité par le prescripteur.

Discussion :

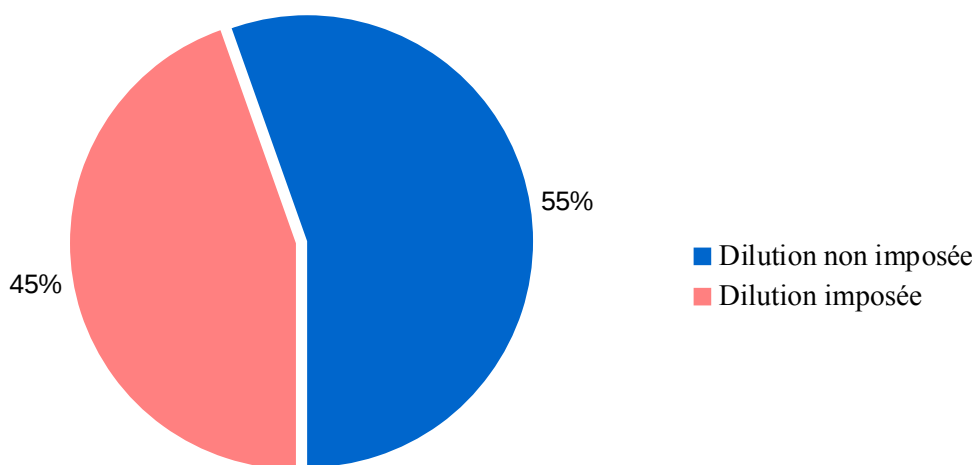
Il y a trois interfaces possibles associées à la délivrance d'un aérosol pneumatique :

- l'embout buccal
- le masque
- l'embout nasal.

Le choix de l'interface se fait en fonction de la pathologie traitée mais aussi en fonction des capacités respiratoires et de motricité du patient :

- ***Affections bronchiques :***
 - si le patient peut avoir une respiration buccale uniquement : *embout buccal*
 - sinon (personnes âgées et enfant) : *masque (en préférant une ventilation buccale)*
- ***Sinusites :***
 - *embout nasal*
 - si l'utilisation de l'embout nasal est impossible : *masque en préférant la respiration nasale.*

2.1.4. Dilution imposée



Graphique 6 : Prescription de la dilution

Résultats :

45 % des ordonnances analysées imposent une dilution, le volume de diluant étant alors clairement indiqué.

Discussion :

Comme vu précédemment la dilution est fonction des caractéristiques de l'appareil loué, elle ne peut donc pas être imposée par le prescripteur.

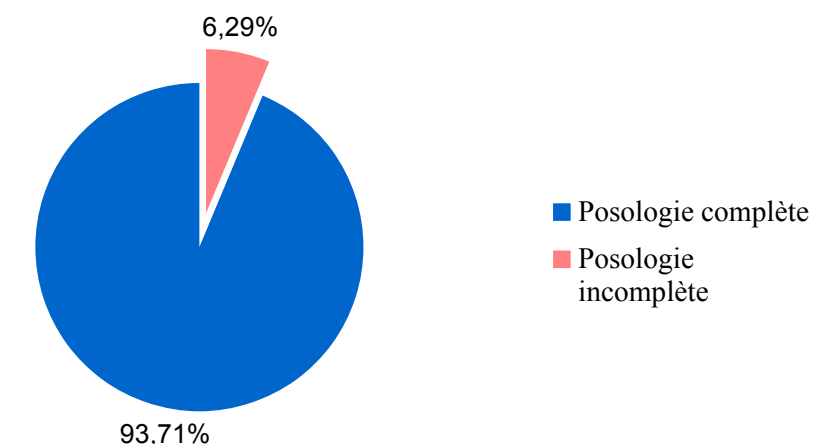
Le médecin peut cependant mentionner le besoin de diluer les dosettes de médicament à nébuliser, en prescrivant des dosettes de sérum physiologique à nébuliser en même temps que le médicament prescrit. Le pharmacien calculera alors le volume de sérum physiologique à ajouter à la dosette de médicament dans l'appareil, en fonction de la durée souhaitée de la séance d'aérosol, du volume résiduel et du débit de l'appareil délivré pour la location.

Néanmoins la majorité des médicaments ayant l'AMM pour la nébulisation ne nécessite pas de dilution avant utilisation, du fait de la forte concentration du médicament. Le pharmacien avant toute délivrance d'aérosol, vérifiera cependant que le volume de solution médicamenteuse permet une durée de séance en adéquation avec la prescription du médecin et le cas échéant avec les recommandations actuelles :

- 10 minutes chez l'enfant
- 15 à 20 minutes chez l'adulte.

2.2. Erreurs nécessitant un appel au prescripteur

2.2.1. Dose du médicament insuffisamment précise (durée de la séance ou nombre de séances non précisé)



Graphique 7 : Dose de médicament prescrite insuffisamment précise (durée de la séance ou nombre de séances non précisé)

Résultats :

6,29 % des ordonnances comportent une posologie incomplète.

Discussion :

La posologie d'un médicament définit la dose de médicament délivrée au patient. Dans le cas d'un aérosol, l'appareil délivre le médicament à un certain débit et ce débit ne peut être contrôlé par le prescripteur puisqu'il est variable en fonction de l'appareil loué en officine (même si les différences entre deux appareils pneumatiques sont minimales).

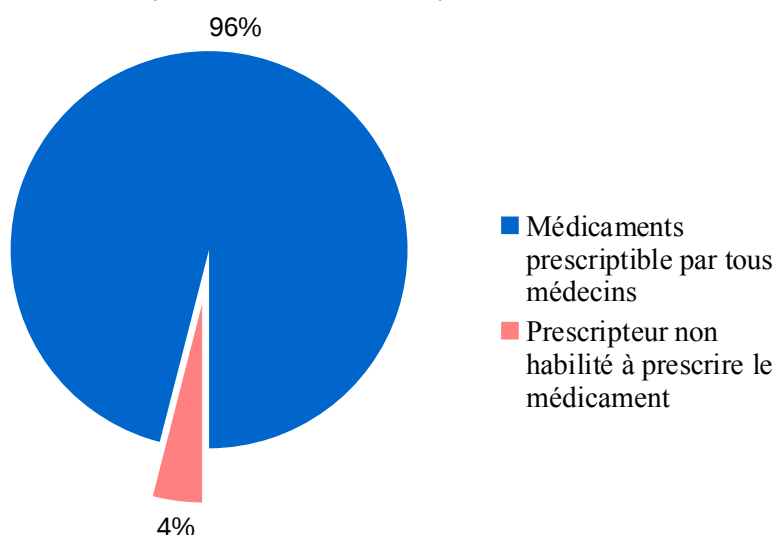
En effet dans la nébulisation, ce n'est pas le temps de nébulisation qui compte, c'est le volume inhalé qui importe. Le volume à inhaler conditionne dans un second temps la durée de la séance de nébulisation.

Le médecin doit donc prescrire, les dosettes de médicament (ou volume de solution médicamenteuse), et le pharmacien ajustera la dilution éventuelle de façon à ce que la durée d'une séance de nébulisation soit conforme à la volonté du médecin et aux dernières recommandations :

- 10 minutes chez l'enfant
- 15 à 20 minutes chez l'adulte.

La majorité des erreurs de posologies dans cette étude ne concerne pas la quantité de médicaments nébulisée pendant une séance mais plutôt, l'absence de prescription du nombre de séances quotidien.

2.2.2. Prescripteur non habilité à prescrire le médicament



Graphique 8 : Capacité du médecin à prescrire le(s) médicament(s)

Résultats :

4 % des ordonnances du recueil comportaient une prescription d'un médecin non habilité à prescrire le médicament à nébuliser.

Discussion :

Les trois médicaments incriminés dans ces ordonnances sont :

- BRICANYL® (Terbutaline)
- VENTOLINE® (Salbutamol)
- ATROVENT® (Bromure d'Ipratropium)

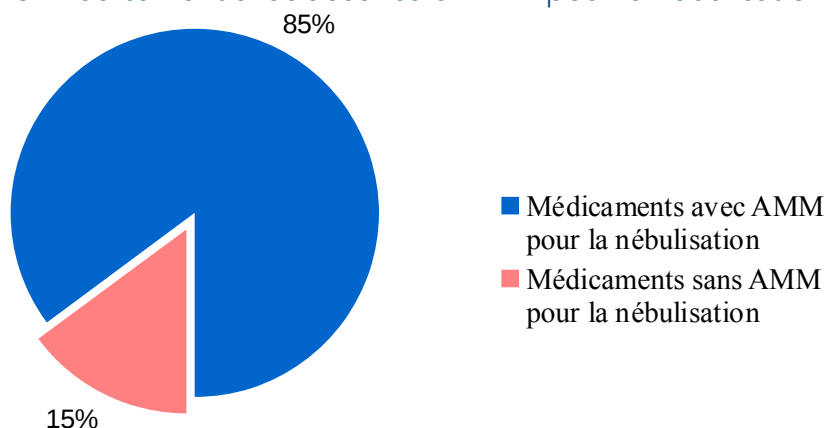
Ces trois médicaments de par leur AMM sont considérés comme «médicaments à prescription réservée aux spécialistes en pneumologie ou en pédiatrie, ne pouvant être prescrits par un médecin généraliste. Médicaments pouvant être administrés par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5143-5-8 du code de la Santé publique)». Il n'est pas mentionné qu'un médecin généraliste peut renouveler un traitement institué par un des spécialistes cités ci-dessus.

De plus une prescription pour être remboursée dans le cas de l'urgence doit comporter la mention «usage professionnel».

Les ordonnances incriminées dans l'étude sont rédigées par des médecins généralistes, elles ne peuvent donc pas être remboursées par la Sécurité Sociale, et doivent même donner lieu à un refus de délivrance par le pharmacien. Cependant les sept ordonnances émanant chacune de médecins généralistes ont été facturées à la Sécurité Sociale et délivrées en pharmacie.

La prescription de ces médicaments par des généralistes concerne le plus souvent des cas de patients âgés insuffisants respiratoires graves pour qui le transport chez le pneumologue est une lourde contrainte (et le prix du transport en ambulance une lourde charge pour l'Assurance Maladie) mais ces prescriptions ne donnent néanmoins pas droit au remboursement par la Sécurité Sociale.

2.2.3. Médicament avec absence d'AMM pour la nébulisation



Graphique 9 : AMM du médicament pour la nébulisation

Résultats :

14,86 % des ordonnances analysées contiennent une prescription de médicaments n'ayant pas l'AMM pour la nébulisation.

Discussion :

Une prescription de médicaments pour la voie injectable, dans le but d'être utilisés pour la nébulisation est relativement courante, cependant les médicaments dans ce cas-là sont à l'entière charge du patient, et le pharmacien prend la responsabilité de la délivrance. (Jurisprudence : arrêt du Conseil d'état du 11/05/2007).

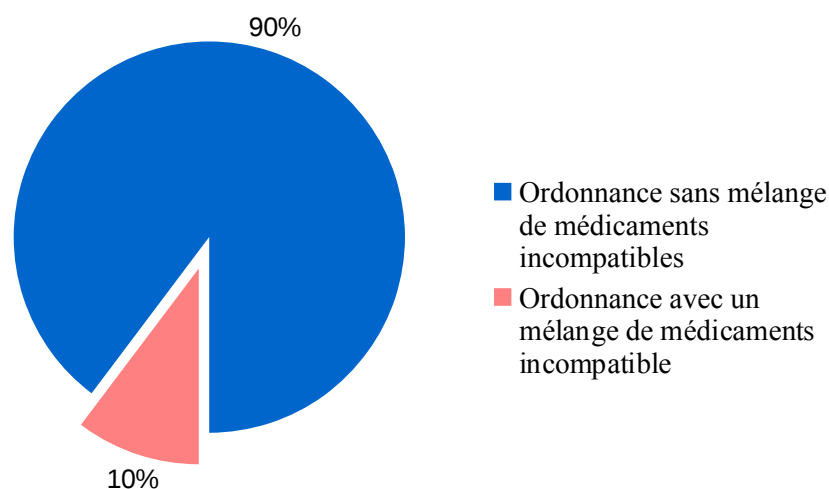
La non-utilisation de certains médicaments par nébulisation est spécifiée dans la majorité des AMM de ces spécialités, ici détournées de leur usage initial.

exemple :

- CELESTENE® injectable (bétaméthasone) et SOLUMEDROL® injectable (méthylprednisolone) : « Cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébulisateur »

- GENTALLINE® injectable (gentamycine) et NETROMYCINE® (nétilmicine) avec comme mentions respectives : « Ce produit contient des sulfites qui peuvent éventuellement entraîner ou aggraver des réactions de type anaphylactique » et « Ce médicament contient du sulfite de sodium (cf Composition) et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme ».

2.2.4. Mélange incompatible



Graphique 10 : Compatibilité du mélange médicamenteux prescrit

Résultats :

10 % des ordonnances analysées comportent ici une prescription de spécialités médicamenteuses incompatibles entre elles.

Discussion :

Certaines prescriptions comprennent plusieurs médicaments destinés à la nébulisation. L'utilisation en mélange de ces médicaments permettrait de diminuer la durée de chaque séance d'aérosol, et ainsi d'accroître l'observance au traitement.

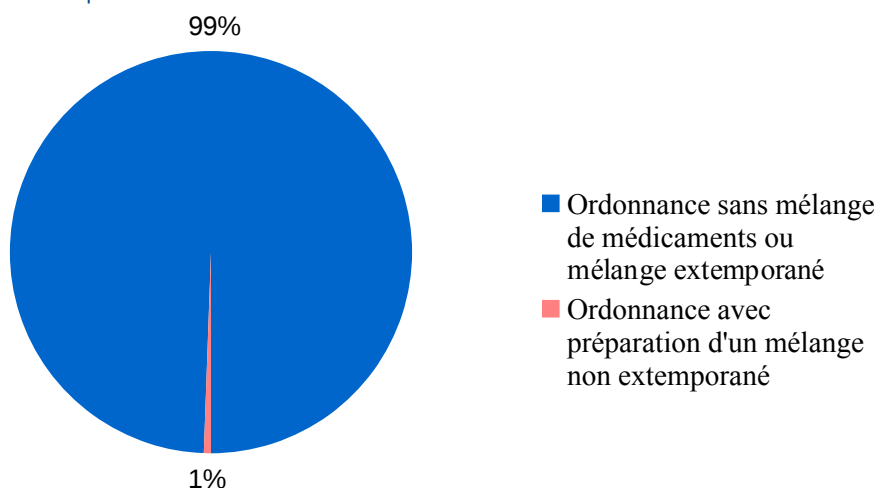
Cependant cela n'est pas sans risques car il existe des incompatibilités, comme par exemple, la formation d'un précipité ou des modifications des caractéristiques de l'aérosol formé. Cela peut aboutir à l'inefficacité du traitement et plus grave encore, à une toxicité. L'utilisation d'un seul médicament à la fois dans la cuve de nébulisation semble donc être la règle sauf si on utilise des mélanges ayant fait l'objet d'études de stabilité (comme développé précédemment).

Pour rappel, les principaux mélanges compatibles utilisés sont :

- les bronchodilatateurs entre eux (Bromure d'ipratropium ATROVENT®, Salbutamol VENTOLINE® et Terbutaline BRICANYL®)
- le Cromoglycate LOMUDAL® et les bronchodilatateurs.

Tout autre mélange est vivement déconseillé, notamment les mélanges de médicaments injectables (corticoïdes et antibiotiques) dont l'utilisation individuelle est déjà controversée.

2.2.5. Prescription avec préparation d'un même mélange pour plusieurs séances



Graphique 11 : Présence de mélange médicamenteux non extemporané

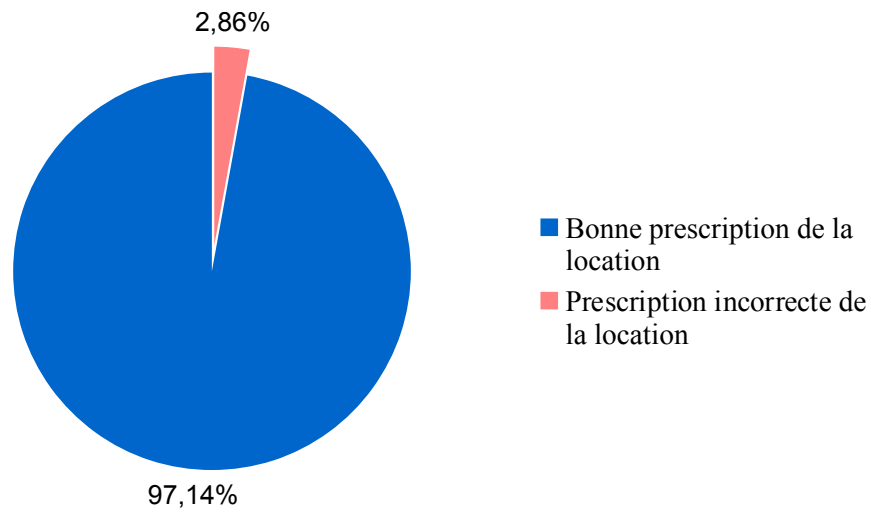
Résultats :

Seul 1 % des ordonnances comporte une prescription d'un même mélange préparé pour plusieurs séances.

Discussion :

La prescription d'un même mélange de médicaments utilisé pour plusieurs séances reste très marginale, notamment car les spécialités utilisées pour la nébulisation sont toutes disponibles en unidoses. Dans le cadre de mélanges compatibles, il est impératif de préparer le mélange de manière extemporanée juste avant chaque séance pour limiter le risque de contamination bactérienne. La pratique de préparer pour la journée le mélange est donc fortement déconseillée, de plus certains mélanges ne sont stables que quelques heures.

2.2.6. Prescription incorrecte de la location



Graphique 12 : Prescription de la location

Résultats :

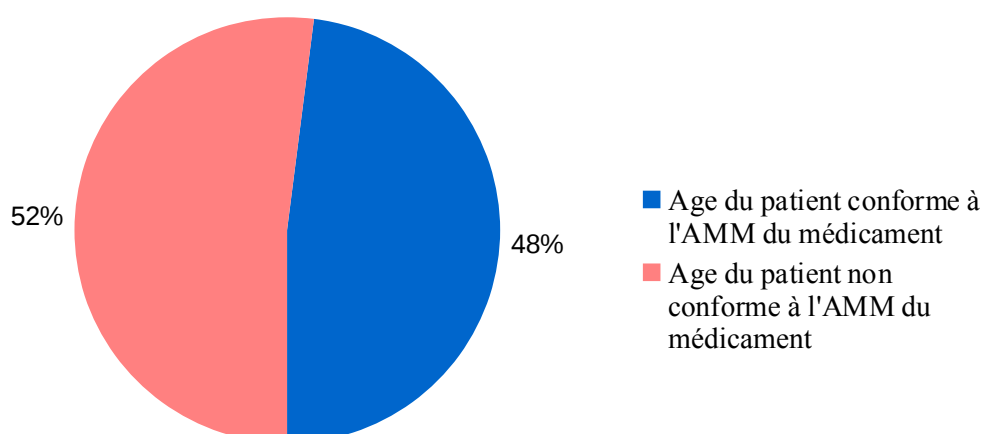
2,86 % des ordonnances présentent une prescription incorrecte de la location de l'aérosol.

Discussion :

La prescription de la location de l'aérosol doit comporter la durée de la location.

La durée de location se doit d'être précisée car la location de l'appareil est facturée à la semaine. Dès que la durée est supérieure à 7 jours une deuxième semaine est facturée à la Sécurité Sociale.

2.2.7. Âge du patient non conforme à la RCP du produit



Graphique 13 : Conformité de l'âge du patient avec l'AMM du médicament prescrit

Résultats :

52 % des ordonnances contiennent une prescription de médicaments où le patient a un âge différent de celui de l'AMM du médicament prescrit.

Discussion :

Les médicaments concernés ici sont :

- Budesonide PULMICORT®
- Béclométhasone BECLOSPIN®

Leurs AMM stipulent qu'ils sont réservés au « traitement continu de l'asthme persistant sévère de l'enfant uniquement en cas d'inaptitude à utiliser les autres modes d'inhalation (turbuhaler ou chambre d'inhalation) ».

En effet les médicaments nébulisables dans le traitement de l'asthme sévère de l'adulte (BRICANYL® Terbutaline, ATROVENT® Bromure d'ipratropium et VENTOLINE® Salbutamol) sont à prescription restreinte aux pneumologues, pédiatres chez les enfants et médecins en situations d'urgence. Les médecins généralistes sont alors dans une impasse thérapeutique lorsque des patients adultes traités au long terme par des corticoïdes en aérosol doseur ne sont plus soulagés.

De plus, la prise en charge de ces médicaments "remboursables" n'est possible que s'ils sont utilisés conformément à leur autorisation de mise sur le marché (AMM). En particulier, ils doivent être prescrits par un médecin autorisé, pour un patient d'âge conforme et par une voie d'administration prévue par cette même AMM.

IV. LIMITES DE L'ETUDES

La première limite de l'étude concerne l'échantillon. Il est constitué de 175 ordonnances ce qui est peu pour généraliser nos conclusions, mais néanmoins suffisant pour donner un aperçu des problèmes de prescriptions d'aérosols pneumatiques et de leurs fréquences. En dehors de la taille de l'échantillon, on peut s'intéresser à sa constitution. Les différentes officines ayant participé à l'étude sont situées dans un rayon de trente kilomètres autour de Poitiers, de ce fait la population forme un échantillon homogène où les mêmes prescripteurs se retrouvent. De plus, la grande majorité des ordonnances recueillies (plus de 75%) sont issues de médecins généralistes, connaissant moins l'aérosolthérapie et étant supposément moins à l'aise avec la prescription des aérosols, que des médecins spécialistes comme les pneumologues.

Concernant la hiérarchisation de la gravité des erreurs, le manque de recommandations officielles sur l'aérosolthérapie (utilisation des formes injectables, dilution...) ainsi que la variété des pratiques au sein des officines, ne nous ont permis de ne proposer qu'une catégorisation subjective des erreurs en deux catégories (« erreurs rectifiables par le pharmacien seul » et « erreurs nécessitant l'appel au prescripteur »).

Cette étude est basée de plus, sur les « erreurs de prescription » relevées sur les ordonnances. Il est à noter que le manque de recommandations et de consensus sur cette pratique limitent la bonne prescription de cette thérapeutique. Le but n'était en aucun cas de pointer les erreurs des médecins, mais plutôt de mettre en exergue le flou qui existe dans ce domaine, illustré par ces erreurs de prescription et mettant à mal la bonne délivrance de l'aérosolthérapie.

De plus notre étude montre les difficultés qu'ont les pharmaciens par rapport aux problèmes de prescription, mais n'illustre en rien le ressenti des pharmaciens face à la délivrance de ces ordonnances, ni même si ils sont à même d'identifier ces problèmes.

Nous pouvons donc envisager une étude plus large sur la base de cette première étude, y associant une enquête officinale sur le ressenti des pharmaciens concernant la délivrance des aérosols pneumatiques.

V. FICHE CONSEIL DE DELIVRANCE D'UN AEROSOL A L'OFFICINE

Les observations faites pendant l'analyse des ordonnances recueillies, ainsi que les connaissances théoriques acquises lors de la première partie ont abouti à la création de la « fiche » suivante, destinée à l'usage des pharmaciens.

Elle a pour but de faciliter l'analyse d'une ordonnance de prescription d'aérosol pneumatique, et de rappeler les conseils associés à la délivrance de l'appareil.

DELIVRANCE D'UN AEROSOL PNEUMATIQUE

1. Vérification de la recevabilité de l'ordonnance :

✓ **Ordonnances séparées pour la location de l'appareil et pour la délivrance des médicaments**

✓ **Médecin habilité à prescrire les médicaments :**

⚠ - Bronchodilatateurs à prescription restreinte aux pneumologues, pédiatres (pour les enfants) et médecins en cas d'urgence (mention « à usage professionnel » sur l'ordonnance):

Terbutaline BRICANYL®

Salbutamol VENTOLINE®

I Ipratropium bromure ATROVENT®

- Antibiotiques nécessitant une prescription initiale hospitalière de 6 mois (mais renouvelable par le généraliste) :

Colistiméthate sodique COLIMICYNE®

Tobramycine TOBI®

✓ **Médicament prescrit en adéquation avec l'AMM**

⚠ - Corticoïdes avec AMM pour le traitement de l'asthme chez l'enfant :

-Budésonide PULMICORT®

-Béclométhasone BECLOSPIN®

- Médicaments avec AMM pour la voie injectable

2. Questionnement du patient pour connaître la pathologie traitée et délivrer l'appareillage correspondant :

GENERATEUR D'AEROSOL	
Pathologie bronchique (ex :BPCO, asthme)	Pathologie sinusale
Aérosol pneumatique	Aérosol pneumatique avec fonction sonore

INTERFACE			
Pathologie bronchique		Pathologie sinusale	
Patient capable d'avoir une respiration buccale exclusive  Embout buccal	Patient avec une respiration difficile à maîtriser (enfants, personnes âgées)  Masque (en favorisant la respiration buccale)	Embout nasal en première intention	Usage de l'embout nasal impossible  Masque (en favorisant la respiration nasale)

3. Délivrance des médicaments :

- **Dilution ? :**

Elle est fonction de la durée maximale d'une séance d'aérosol :

- 10 min chez l'enfant
- 15 à 20 min chez l'adulte.

Calcul du volume de sérum physiologique à additionner dans le nébuliseur avant chaque séance :

$$\begin{array}{r} \text{Débit de l'aérosol} \times \text{Temps séance} + \text{Volume résiduel de l'aérosol} \\ - \\ \text{Volume des dosettes de médicaments} \\ = \\ \text{Volume de sérum physiologique} \end{array}$$

- **Mélange ?**

Vérification de la compatibilité des produits en fonction des données existantes :

- ✓ Colistiméthate sodique COLIMICYNE®, Pentamidine PENTACARINAT®, GOMENOL® et Dornase alpha PULMOZYME® ne doivent jamais entrer dans la préparation de mélanges.
- ✓ Les corticoïdes et les antibiotiques ne doivent jamais être mélangés entre eux.
- ✓ Mélange de deux bronchodilatateurs possible : Salbutamol VENTOLINE®, Terbutaline BRICANYL®, Ipratropium bromure ATROVENT®.

4. Conseils associés

- ✓ Nettoyage du nez avec un spray nasal pour favoriser le passage de l'aérosol (quand utilisation de masque ou d'un embout nasal, pour respiration nasale ou chez l'enfant).
- ✓ Position et rythme respiratoire à adopter :

Pathologie sinusale : inspiration rapide, position assise

Pathologie bronchique : inspiration lente et profonde, pause précédant l'expiration possible, position semi assise

- ✓ Se rincer la bouche après administration de corticoïdes (risque de voix rauque et candidose).
- ✓ Ne pas sortir à l'extérieur dans l'heure suivant l'aérosol (irritation par le froid, le pollen et la pollution).
- ✓ Si fumeur, ne pas fumer l'heure précédant et suivant l'aérosol. Rappeler les méfaits du tabac.
- ✓ Nettoyage/désinfection de l'appareil :

Après chaque séance :

Nettoyage du nébuliseur, de l'embout buccal/masque/embout nasal, à l'eau chaude et nettoyant vaisselle.

Laisser sécher à l'air libre sur un linge propre.

Ne pas nettoyer la tubulure, mais s'assurer qu'il ne reste pas de liquide à l'intérieur. Sinon faire fonctionner l'aérosol à vide pour la sécher.

Une fois par jour minimum : Stérilisation

Faire bouillir dans un grand volume d'eau le nébuliseur (et l'interface après avoir vérifié la compatibilité dans la notice).

Sinon utilisation d'éthanol désinfectant (éthanol à 70°C), Javel diluée (ex : Solution Milton)...

CONCLUSION

Actuellement l'aérosolthérapie est utilisée pour le traitement de pathologies broncho-pulmonaires ou ORL. En effet, l'aérosolthérapie par nébulisation présente de nombreux avantages par rapport aux autres voies d'administration comme une action rapide au niveau des bronches, une dose administrée faible par rapport à la voie parentérale (permettant ainsi de réduire les effets indésirables généraux). Les aérosols dits « vrais » étudiés ici en comparaison avec les aérosol doseurs, permettent une inhalation sans avoir à coordonner l'action des mains et de la respiration.

Pour que cette voie d'administration ait une efficacité optimale, trois paramètres doivent être réunis : l'utilisation de médicaments ayant une action prouvée par nébulisation, le choix d'un appareil produisant des particules d'une taille en adéquation avec le lieu d'action souhaité, et enfin une bonne observance du patient. Le rôle du pharmacien est primordial pour ce dernier critère. De part ses conseils, il complètera la prescription faite, en expliquant le fonctionnement de l'appareil délivré et en donnant les informations utiles au bon déroulement de la séance, ainsi que sur l'entretien du système de nébulisation.

Le pharmacien a également un rôle dans le contrôle de l'ordonnance. L'enquête de cette thèse montre la difficulté rencontrée au comptoir car la majorité des prescriptions d'aérosol pneumatiques sont incomplètes, ou incorrectes en regard de la législation existante. De plus le manque d'informations scientifiques n'aide pas le pharmacien dans son action, puisqu'il y a peu d'études sur l'utilisation des médicaments en mélange, sur ceux destinés à la voie injectable, sur la bonne dilution des médicaments et que les consensus autour des méthodes d'entretien des appareils sont flous.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Dautzenberg B., Diot P, *et al. L'aérosolthérapie par nébulisation*. Margaux Orange 2006
- (2) L'Europe, Conseil de. *Pharmacopée Européenne*. Strasbourg : s.n., 2002
- (3) Pharmacopée française
- (4) Aiache JM. *Aperçu sur les aérosols médicamenteux de leurs origines à nos jours*, Revue d'histoire de la pharmacie, 1979 ; Volume 67 ; n°241 ; pp.97-101
- (5) Pariente L. *Les aérosols médicamenteux. In : Naissance et évolution de quinze formes pharmaceutiques* 1996. 1 : 15-25
- (6) Wright BM. *A new nebulizer* .Lancet 1958; 2 : 24-5
- (7) Kalpakliogu AF, Demirel YS, Saryal S, *et al. Effect of pretreatment with heparin on pulmonary and cutaneous response*. J Asthma 1997 ; 34 : 337-43
- (8) Mallet JP, Diot P, Lemariée. *Voie inhalée pour l'administration à visée systémique*. Rev Mal Respir 1997 ; 14 : 257-67
- (9) Trigaud F., *Aérosolthérapie par nébulisation : bonnes pratiques et normalisations*, Thèse Pharmacie, Lille 2, 2011
- (10) Raabe OG. *Characterisation of radioactive airborne particles*. In : Raabe OG, eds. Internal radiation dosimetry Health Physic Society 1994 Summer School. Wisconsin, USA : Editions medical Physics Publishing Madison, 1994
- (11) Renoux A, Bouleau D. *Les aérosols. Physique et Métrologie*. Paris : Lavoisier TEC & DOC, 1998
- (12) Ferron GA, *The size of soluble aerosols particles as a function of the humidity of the air. Application to the respiratory human tract*. J. Aerosol Sci 1977 ; 8 : 251-67

- (13) Allen MD, Raabe OG. Slip correction measurements of spherical solid aerosol particles in an improved Milikan apparatus. *Aerosol Sci Technol* 1985 ; 4 : 269-86
- (14) Dubus J-C, Les dispositifs d'inhalation, <http://raban.fr/pdf/symposium/rs1.pdf>, consulté le 16 août 2015
- (15) Norme EN13544-1, 2002, Matériel respiratoire thérapeutique, partie 1 : systèmes de nébulisation et leurs composants
- (16) Wright BM, A new nebulizer. *Lancet* 1958 ; 2 : 24-5
- (17) Trigaut F, L'aérosolthérapie par nébulisation : bonnes pratiques et normalisations, Pharmacie, Université de Lille 2, 2011
- (18) Dhand R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol. *Respir Care* 2002 ; 47 : 1406-16
- (19) Schmidt D, Simon M, Flora M, *et al.* In vitro aerosol characteristics of the Aerodose inhaler. *J Aerosol Med* 2001 ; 10 : 389
- (20) Guillermin R, Badre R, Hee J. Les aérosols soniques. Mécanismes de leur action. 6E Congrès international sur les aérosols en médecine 1986
- (21) Dubreuil C, Martin C, Esteve D. Aérosoliseur manosonique automatique et pathologie tubaire. La trompe auditive. In : Blackwelle A, eds. Paris : Société française d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale, 1996 : 275-81
- (22) Nikander K. Drug delivery system. *J Aerosol Med* 1994 ; 7 : S19-24
- (23) O'Riordan TG, Amram JC. Effect of nebulizer configuration on delivery of aerosolized tobramycin. *J Aerosol Med* 1997 ; 10 : 13-23
- (24) Faurisson F, Prévot B, Just J *et al.* Respiratory monitoring of inhalation increases the deep deposition of aerosolized amikacin in cystic fibrosis patients. Congrès ATS 1994.

- (25) Boulet L-P, Physiopathologie respiratoire appliquée, De Boeck 2010
- (26) British guidelines on the management of asthma. Thorax 2003 ; 58 Suppl : S1-94
- (27) Raimondi AC, Schottlender J, Lombardi D, *et al.* Treatment of acute severe asthma with inhaled albuterol delivered via jet nebulizer, metered dose inhaler with spacer, or dry powder. Chest 1997 ; 112 : 24-8
- (28) Global Initiative for Asthma . Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH publication n°02-3659. January 2005
- (29) Lin RY, Pesola GR, Bakalchuk L, *et al.* Superiority of ipratropium plus albuterol over albuterol alone in the emergency department therapy of acute asthma : a randomised clinical trial. Ann Emerg Med 1998 ; 31 : 208-13
- (30) Finck JB. Flawed paradigms drive aerosol device selection. Chest 1997 ; 112 / 1447-9
- (31) Everard ML, Hardy JG, Milner AD. Comparison of nebulised aerosol deposition in the lungs of healthy adults following oral and nasal inhalation. Thorax 1993 ; 48 : 1045-6
- (32) Collis GG, Cole CH, Le Souef PN. Dilution of nebulized aerosol by air entrainment in children. Lancet 1990 ; 336 : 341-3
- (33) Pauwels RA, Buist AS, Calverley Pm, *et al.* Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2004 Update. www.goldcopd.org
- (34) Texte des recommandations (version courte) du thème 1 « pneumologie et infectiologie ». Conférence de consensus : prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Rev Mal Respir 2003 ; 20 : 3S7-3S13
- (35) Bonfils P. L'aérosolthérapie par nébulisation en oto-rhino-laryngologie. Revue de la littérature. Ann Otolaryngo Chir Cervicofac 1997 ; 114 : 147-56

(36) Aérosolthérapie par nébulisation. Le Moniteur des Pharmacies n°2805 du 28/11/2009

(37) VIDAL. 2015

(38) CNHIM, *L'aérosolthérapie par nébulisation*, <http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20-%20PDF/dossiers/DOSSIER%201999%20n%C2%B05-6.pdf>, consulté le 24 juillet 2015

(39) K. N. Olivier, P. A. Shaw, T. S. Glaser, D. *et al.*, « Inhaled amikacin for treatment of refractory 99 pulmonary nontuberculous mycobacterial disease », *Ann Am Thorac Soc*, vol.11, n°11, p. 30–35, janv. 2014

(40) K. K. Davis, P. N. Kao, S. S. Jacobs, *et al.*, « Aerosolized amikacin for treatment of pulmonary Mycobacterium avium infections: an observational case series », *BMC Pulm Med*, vol. 7, p. 2, 2007

(41) M. S. Niederman, J. Chastre, K. Corkery, *et al.*, « BAY41- 6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia », *Intensive Care Med*, vol.38, n2, p. 263–271, févr. 2012

(42) J. B. Standridge et C. L. Aliff, « Aerosolized amikacin in the treatment of Pseudomonas pneumonia in the nursing home setting », *South. Med. J.*, vol.94, n 2, p. 244–246, févr. 2001

(43) A. A. Colin, « Eradication of mycobacterium abscessus in a chronically infected patient with cystic fibrosis », *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 30, no 3, p. 267–268, sept. 2000

(44) D. Hubert, *Comment traiter l'infection bronchique chronique à Pseudomonas aeruginosa au cours de la mucoviscidose ?*
<http://www.emconsulte.com/rmr/module/displayarticle/article/143526/iconosup/RMR-04-2003-20-2-C2-0761-8425-101019-ART16-TAB2>, consulté le 3 août 2015

- (45) Merkus, PJ, et al. Change of nebulizer output over the years. *Eur respir.* 1992, 5 488-91
- (46) Standaert, TA., et al. Effects of repetitive use and cleaning techniques of disposable jet nebulizers on aerosol generation. 1998
- (47) Takigawa K, Fujita J, et al. *Nosocomial outbreak of Pseudomonas cepacia respiratory infection in immunocompromised patients associated with contaminated nebulizer devices. Kansenshogaku Zasshi* 1993 ; 67 : 1115-25.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

L'aérosolthérapie par nébulisation :

Enquête sur la prescription d'aérosols pneumatiques en officine

RESUME :

L'aérosolthérapie est utilisée depuis des millénaires, et a fortement évolué depuis son apparition. Récemment de nouveaux générateurs ont été mis au point, ainsi que de nouveaux médicaments adaptés à cette voie d'administration.

Son administration dans le traitement des pathologies bronchopulmonaires permet de traiter directement les maladies au niveau des bronches et poumons, et a une efficacité reconnue. Les chercheurs s'intéressent maintenant à l'aérosolthérapie pour une utilisation à visée systémique ; des nébuliseurs d'insuline ont déjà été mis au point et des recherches sont en cours sur les héparines, la calcitonine, l'hormone de croissance...

Néanmoins pour n'importe quelles indications, l'efficacité d'un traitement repose sur le respect des bonnes pratiques d'administration. Les derniers textes officiels les concernant sont la révision en 2006 du groupe d'aérosolthérapie GAT de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) des recommandations des premières assises de la nébulisation de 1997. Ces recommandations restent évasives, et sont peu connues.

Après une première partie théorique, explicitant les bases physiques et anatomiques nécessaires à la compréhension de ce mode d'administration, un résumé des bonnes pratiques de prescription et de délivrance des aérosols sera fait. L'enquête de cette thèse, analysant un recueil d'ordonnance sur quatre pharmacies de la Vienne permettra ensuite de mettre en évidence le flou autour de cette pratique (médicaments prescrits et délivrés hors AMM, ordonnances incomplètes...). Une fiche utilisable par le pharmacien pour la délivrance des aérosols pneumatiques a ainsi été créée, à partir des problèmes principalement rencontrés dans les ordonnances analysées.

MOTS CLES :

Aérosolthérapie, aérosol pneumatique, officine.