

Recommandations sur les Pratiques de **l'Aérosolthérapie** en Pneumologie

Travail soutenu et validé par le Groupe Aérosolthérapie (GAT) de la Société de Pneumologie de langue Française (SPLF)

**Extrait du Rapport d'étude de la Société Européenne Respiratoire (ERS)
et de la Société Internationale sur les Aérosols en Médecine (ISAM)**

BL. Laube et al - ERS/ISAM TASK FORCE CONSENSUS STATEMENT
« What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. »
European Respiratory Journal, 2011, 37:1308-1331.

L'AÉROSOLTHÉRAPIE PAR DTF MEDICAL



DTF[®]
medical



DTF médical est heureux de mettre en version française les recommandations suivantes à disposition des professionnels de santé concernés par la prescription ou par la délivrance d'un dispositif d'aérosolthérapie.

SOMMAIRE

1. PREAMBULE	4
2. LES TRAITEMENTS INHALES, LIMITES ET TECHNIQUES	6
2.1. Les limites.....	6
2.2. Le dépôt des aérosols.....	7
2.3. L'influence de la pathologie	11
2.4. L'inhalation buccale et/ou nasale	12
2.5. Le comportement du patient	12
3. CHOISIR LE DISPOSITIF D'INHALATION.....	14
3.1. Les couples médicaments / dispositifs disponibles pour l'inhalation.....	14
3.2. Guide pour la prescription du dispositif d'inhalation adapté.....	15
4. LES RECOMMANDATIONS GENERALES POUR LES PRESCRIPTEURS	17
5. LES TRAITEMENTS NEBULISES.....	18
5.1. Chez les patients atteints de MUCOVISCIDOSE	18
5.2. Chez les patients ASTHMATIQUES ou atteints de BPCO	19
5.3. Chez les patients atteints de HTAP	21
5.4. Chez les patients atteints de pathologies INFECTIEUSES.....	21
5.5. Dans le cas des ENFANTS	22
5.6. Dans le cas des PERSONNES AGEES	23
5.7. Chez les patients MECANIQUEMENT ASSISTES.....	24
6. LES RECOMMANDATIONS SPECIFIQUES DES AUTEURS POUR LES TRAITEMENTS NEBULISES.....	28
7. CONCLUSIONS ET FUTURES CONSIDERATIONS.....	30
ANNEXES	31
Annexe 1 : Tableau des spécialités pharmacologiques disponibles en Europe pour l'inhalation classées selon les molécules et les générateurs d'aérosol	31
Annexe 2 : Les dispositifs d'inhalation	36
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ..	66

AVERTISSEMENT : Ce texte n'est pas une traduction exhaustive de l' « ERS/ISAM task force consensus statement ». Pour connaître l'ensemble de ces recommandations, le lecteur est invité à se reporter au texte original.

1. PREAMBULE

La prescription de traitements inhalés à visée pulmonaire se pratique quotidiennement par les pneumologues et par les médecins concernés par les pathologies des voies respiratoires.

Traiter les voies respiratoires par aérosolthérapie favorise l'action locale du médicament tout en réduisant les effets secondaires systémiques, permet un meilleur ciblage des zones anatomiques concernées par le traitement, délivre *in situ* une plus grande quantité de médicament et diminue son piégeage hépatique, consécutif des autres voies d'administration.

Les patients peuvent bénéficier ainsi de traitements efficaces avec des délais de réponse thérapeutique raccourcis par rapport aux traitements pris par voie orale, comme dans le cas des broncho-dilatateurs ou des aérosols de mucolytiques.

Aujourd'hui l'aérosolthérapie fait partie des recommandations internationales pour la prise en charge thérapeutique de l'asthme ⁽¹⁾, de la broncho-pneumopathie chronique obstructive ou BPCO ⁽²⁾ incluant ses différentes composantes comme la bronchite chronique et l'emphysème pulmonaire, ainsi que de la mucoviscidose ^(3, 4) plus ou moins associée à une dilatation des bronches (ou bronchectasies). Un référent sur les équivalences de dose de médicament utilisé dans la corticothérapie inhalée a été établi ⁽⁵⁾. L'hypertension artérielle pulmonaire, ou HTAP ⁽⁶⁾, et certaines pathologies infectieuses (bactérienne, virale ou due à un parasite) sont également traitées par aérosolthérapie.

Les médicaments ayant actuellement une autorisation de mise sur marché pour une administration en tant que traitements inhalés sont des **broncho-dilatateurs bêta-2 stimulants** (ou antagonistes) d'action brève, des broncho-dilatateurs bêta-2 stimulant d'action prolongée (ou LABAs = Long-acting bronchodilators pour la dénomination anglo-saxonne), des **broncho-dilatateurs anticholinergiques**, des **corticoïdes** (nommés dans ce cas, corticoïdes inhalés), des **antibiotiques** et autres **anti-infectieux**, des **mucolytiques**, des **agents vasodilatateurs** (analogues de la prostacycline) et **des anti-inflammatoires non stéroïdiens**.

Les médicaments sont délivrés à l'aide de dispositifs d'inhalation ou générateurs d'aérosol, classiquement distingués en deux catégories : les **aérosols doseurs** (ou inhalateurs) de liquide ou de poudre sèche pré-conditionnés ou non avec le médicament, et les **appareils de nébulisation** (ou nébuliseurs). Les aérosols doseurs sont communément dénommés « dispositifs prêts à l'emploi », nécessitant moins de préparation qu'un appareil de nébulisation. La prescription des nébuliseurs devient nécessaire dès lors que certaines spécialités médicamenteuses sont utiles au traitement, c'est le cas des antibiotiques, ou lorsqu'une grande quantité de médicament doit être délivrée ^(7, 8).

* * *

Le **consensus international** récemment rédigé et publié par BL. Laube, pédiatre de l'Université Johns Hopkins de Baltimore (Maryland, EU) et par ses collaborateurs¹, fait une **mise au point sur l'utilisation des dispositifs d'inhalation par les patients et sur les méthodes (ou techniques) d'inhalation nécessaires à la bonne utilisation de ces dispositifs.**

Des recommandations générales et spécifiques informent et guident le prescripteur pour choisir le dispositif d'inhalation qui sera le plus adapté à son patient, qu'il soit traité à son domicile ou en milieu hospitalier.

* * *

Le présent dossier rapporte les différents points abordés par le consensus sur l'ensemble des thérapies inhalées à visée pulmonaire, ainsi que les recommandations générales et plus spécifiquement celles concernant les thérapies nébulisées.

¹ HM. Jamsens, FHC. de Jongh, SG. Devadason, R. Dhand, P. Diot, ML. Everard, I. Horvath, P. Navalesi, T. Vooshaar and H. Chrystyn, spécialistes internationaux en pédiatrie, pneumologie, médecine interne, pharmacie pharmacologie, anesthésie, médecine d'urgence et réanimation médicale. La référence complète de l'article se situe en page de couverture.

2. LES TRAITEMENTS INHALES, LIMITES ET TECHNIQUES

Rappelons que la voie inhalée est la voie d'entrée logique pour administrer des médicaments à visée pulmonaire dès lors que l'on souhaite favoriser l'action locale du médicament. Comparés à la voie orale, les effets thérapeutiques sont plus rapides, comme par exemple la broncho-dilatation obtenue avec les bêta-2 stimulants d'action brève, et peuvent être maintenus, comme avec les bêta-2 d'action prolongée (LABAs). Quant à la voie systémique, elle s'accompagne généralement de beaucoup plus d'effets secondaires. Inhalé, le médicament est directement déposé sur la région à traiter sans avoir besoin d'être absorbé et/ou transporté pour agir.

2.1. Les limites

Néanmoins, la voie inhalée est une voie d'administration très **technique**. C'est même **la plus technique** des voies d'administration. Elle impose l'utilisation de dispositifs d'inhalation (ou générateurs d'aérosol) permettant de transformer le médicament initialement conditionné sous forme de solution, de suspension ou de poudre sèche en une forme aérosol qui pourra être inhalée.

Afin que le traitement soit efficace, l'utilisation du dispositif par le patient doit être optimale, et doit se conformer à la technique d'inhalation recommandée par le fabricant du dispositif concerné. Ainsi, avec une utilisation correcte, les patients peuvent bénéficier des mêmes effets thérapeutiques quel que soit le dispositif, pour des doses médicamenteuses employées parfois différentes, c'est le cas en particulier avec les aérosols doseurs^(9, 10).

Cependant, la littérature dénonce la mauvaise utilisation des dispositifs, dont les principales causes seraient l'éducation insuffisante du patient à la technique d'utilisation de son dispositif, surtout lors d'un changement de prescription, et la non-observance de cette technique⁽¹¹⁾.

Ceci concerne principalement les aérosols doseurs. Par exemple, il est rapporté qu'environ 50 à 76 % des patients se trompent au moins une fois en utilisant ce type de dispositifs. En outre, de 4 à 94 % des patients ayant des inhalateurs de poudre ne les utilisent pas correctement, et enfin 25 % d'entre eux n'ont jamais été entraînés à utiliser ces dispositifs.

Le faible débit inspiratoire (i), la mauvaise synchronisation main-bouche (ii) et le refroidissement brutal du canister sont les principales causes de la non-observance des traitements inhalés, causes non rapportées aux prescripteurs puisque 50 à 80 % d'entre eux ne notent pas d'anomalie dans le suivi du traitement de leurs patients ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

(i) Certains dispositifs d'inhalation nécessitent une inspiration forcée pour déclencher la libération de la dose de médicament, et requièrent ainsi un débit inspiratoire minimal pour une utilisation optimale. (ii) Avec les aérosols doseurs de liquide pressurisé, le déclenchement manuel de la libération de la dose d'aérosol doit être parfaitement synchronisé avec le début de l'inspiration. Une mauvaise coordination entraîne la perte d'une part significative de la dose d'aérosol (impaction dans la bouche, gorge et/ou perte dans l'air ambiant). Se référer au paragraphe 3.2 et à l'annexe 2.

Ainsi, tous les dispositifs d'inhalation ne sont en effet pas appropriés à être utilisés par tous les patients. De conceptions très différentes, ils possèdent des techniques d'utilisation plus ou moins compliquées, et nécessitent, pour certains d'entre eux, d'avoir de bonnes facultés cognitives.

Aujourd'hui le patient doit être éduqué, par son prescripteur, à l'utilisation de son dispositif d'inhalation, et régulièrement contrôlé sur sa façon de prendre son traitement, surtout lors d'un changement de dispositif ^(1, 2, 5). Le prescripteur, lui-même, devra être en mesure de prescrire à son patient un dispositif adapté qu'il pourra être en mesure d'utiliser correctement. Une vigilance complémentaire peut être nécessaire par rapport à la délivrance par le pharmacien du bon dispositif prescrit ⁽¹⁵⁾.

Selon certaines spécialités médicamenteuses la prise de la dose thérapeutique peut ne pas être ressentie, soulignant l'importance de suivre scrupuleusement la méthode d'inhalation recommandée (pour éviter le sur- ou le sous dosage).

2.2. Le dépôt des aérosols

Le dépôt des aérosols est directement lié avec les caractéristiques physiques de l'aérosol et avec le patient qui inhale l'aérosol. Le tableau 1 donne une définition des termes habituellement employés pour décrire les aérosols. Ces termes concernent la granulométrie de l'aérosol et la dose de médicament impliquée. Mesurés *in vitro*, ces paramètres prédisent le dépôt dans le tractus respiratoire de l'aérosol inhalé par la bouche.

Termes	Définitions
Dose nominale (= charge)	Masse de médicament disponible dans le générateur d'aérosol. C'est une dose qui est calibrée.
Dose totale émise ou dose délivrée* (DTE)	Masse de médicament réellement disponible à la bouche du patient pour être inhalée.
Dose de particules fines (DPF)	Masse de particules de taille < 5 µm, au sein de la dose délivrée.
Fraction de particules fines (FPF)	DPF/DTE : Masse de particules de taille < 5 µm /Masse de médicament émise
Diamètre Aérodynamique Médian en masse (DAMM)	Le DAMM divise la distribution en taille de l'aérosol en deux moitiés également réparties de part et d'autre du DAMM.

* Le dépôt pulmonaire d'un aérosol peut être exprimé en pourcentage de la dose nominale (charge) ou de la dose délivrée (aérosol produit). Notons que ces deux paramètres sont différents. Dans le cas de certains aérosol-doseurs, c'est l'aérosol produit qui est renseigné par le fabricant et non la charge.

Tableau 1 : Définition de termes habituellement employés pour décrire les aérosols. Extrait et adapté de BL. Laube (2011).

Pour être inhalé et atteindre les poumons, l'aérosol produit par le dispositif doit se composer de particules de médicament (gouttelettes ou particules de poudre) de taille appropriée leur permettant de traverser la bouche, l'oropharynx, le larynx puis la trachée pour enfin se déposer dans les poumons (figure 1).

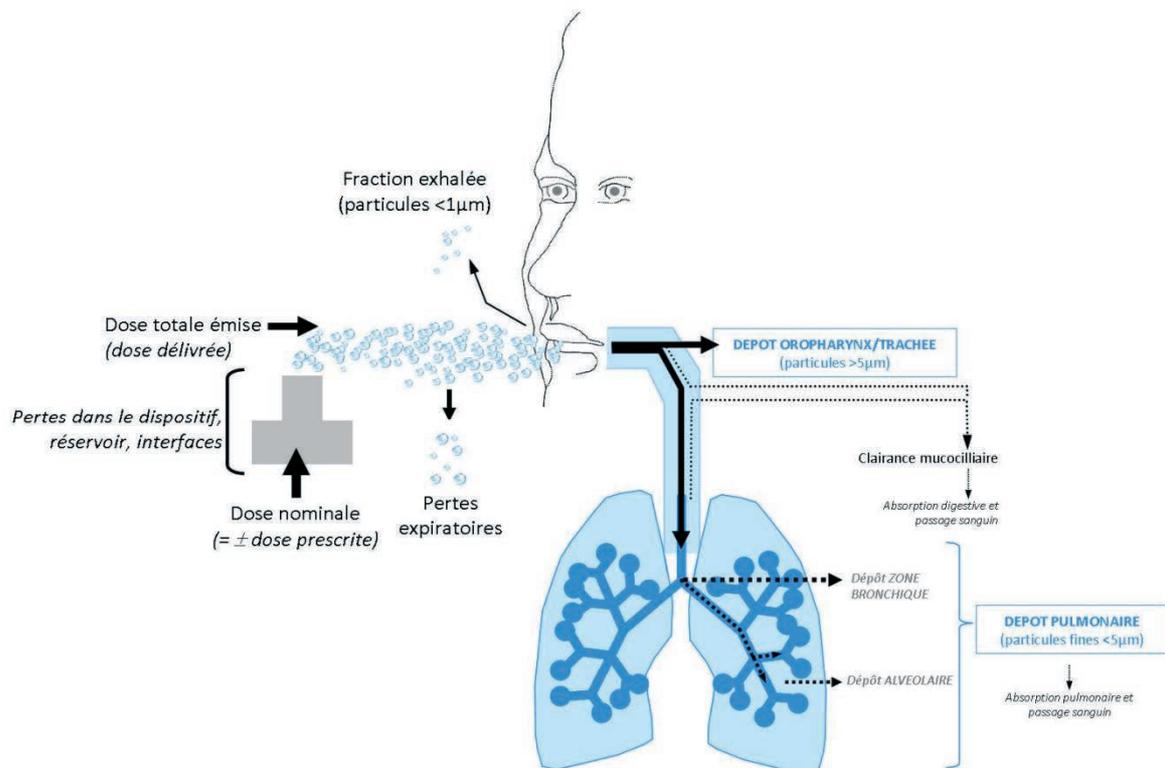


Figure 1 : Administration et dépôt d'aérosol. Schéma extrait et adapté à partir de la référence 16.

Le site de dépôt d'une particule dépendra principalement de sa taille (figures 1 et 2) qui elle-même caractérise son comportement physique et sa cinétique.

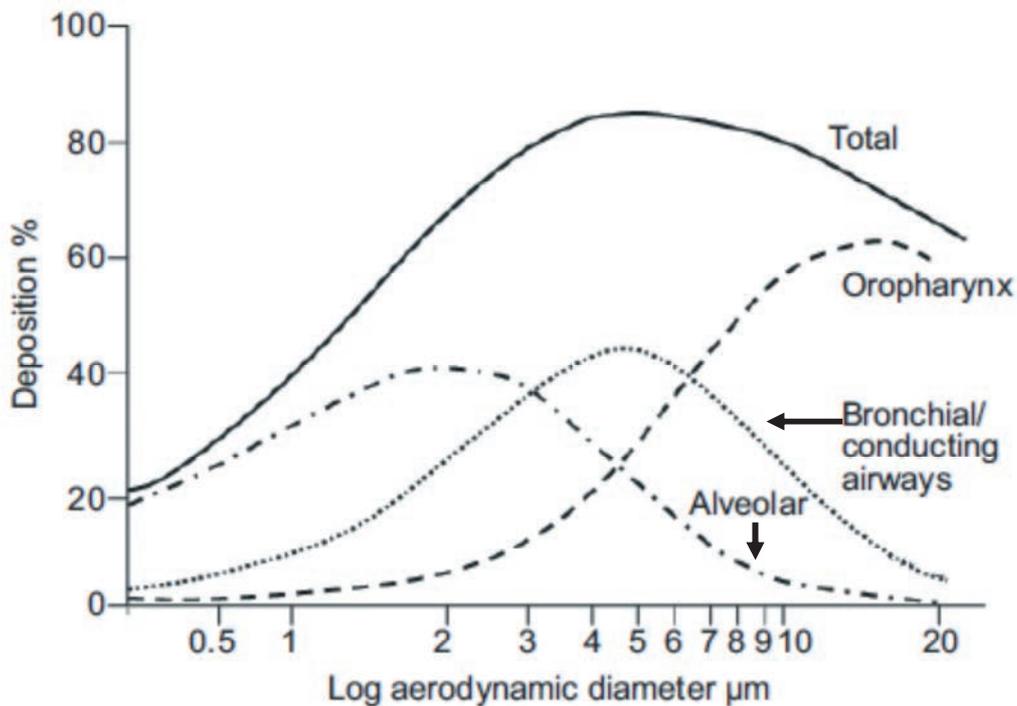


Figure 2 : Modèle de prédiction de dépôt de la commission internationale de radioprotection (ICRP, International Commission on Radiological Protection) illustrant la relation entre le diamètre des particules et le dépôt dans le tractus respiratoire ⁽¹⁷⁾.

Ainsi, le diamètre des particules conditionne directement leur mode de dépôt : par impaction, par sédimentation ou par diffusion ^(7, 18). La figure 3 schématise les trois modes de dépôt des particules dans les voies respiratoires.

- Les **particules > 5 μm** possèdent une masse et une inertie importantes. Elles ne suivent pas les lignes de courant d'air entrant dans la trachée et s'impactent dans l'oropharynx pour y être finalement dégluties. Les aérosols de corticoïdes doivent comporter le moins possible de particules > 5 μm afin de minimiser le risque d'apparition d'effets secondaires locaux comme les candidoses buccales ou les dysphonies ⁽¹⁹⁾.
- Les **particules < 5 μm** peuvent potentiellement se déposer dans les poumons. C'est cette fraction de particules < 5 μm, ou FPF (Fraction de Particules Fines), et plus particulièrement la fraction de particules comprises entre 1 et 5 μm produite par un dispositif d'inhalation qui caractérise son efficacité à cibler les poumons. Cette fraction

est aussi appelée la fraction respirable. La plupart des générateurs d'aérosol commercialisés produisent une part significative de particules respirables.

- **Parmi les particules $< 5 \mu\text{m}$, celles de $4 \text{ à } 5 \mu\text{m}$ vont principalement se déposer dans la zone bronchique, dite zone de conduction, des poumons. Les plus petites sont portées par le courant d'air jusqu'à la zone périphérique des poumons constituée des alvéoles. De par la réduction du flux d'air dans cette partie du poumon, les particules sédimentent sous l'effet de la gravité. Enfin les petites particules d'environ $0,5 \text{ à } 1 \mu\text{m}$ diffusent dans les alvéoles selon des mouvements browniens.**

Un temps de résidence prolongé de ces dernières particules au niveau de cette zone périphérique alvéolaire favorise les phénomènes de sédimentation et de diffusion des particules, et par conséquent favorise le dépôt périphérique de médicament. Il est recommandé au patient de faire une pause inspiratoire en retenant sa respiration, après avoir inspiré son aérosol et avant de procéder à l'expiration. Le but étant d'améliorer le dépôt des particules très fines ; celles non déposées seront exhalées ⁽¹⁸⁾.

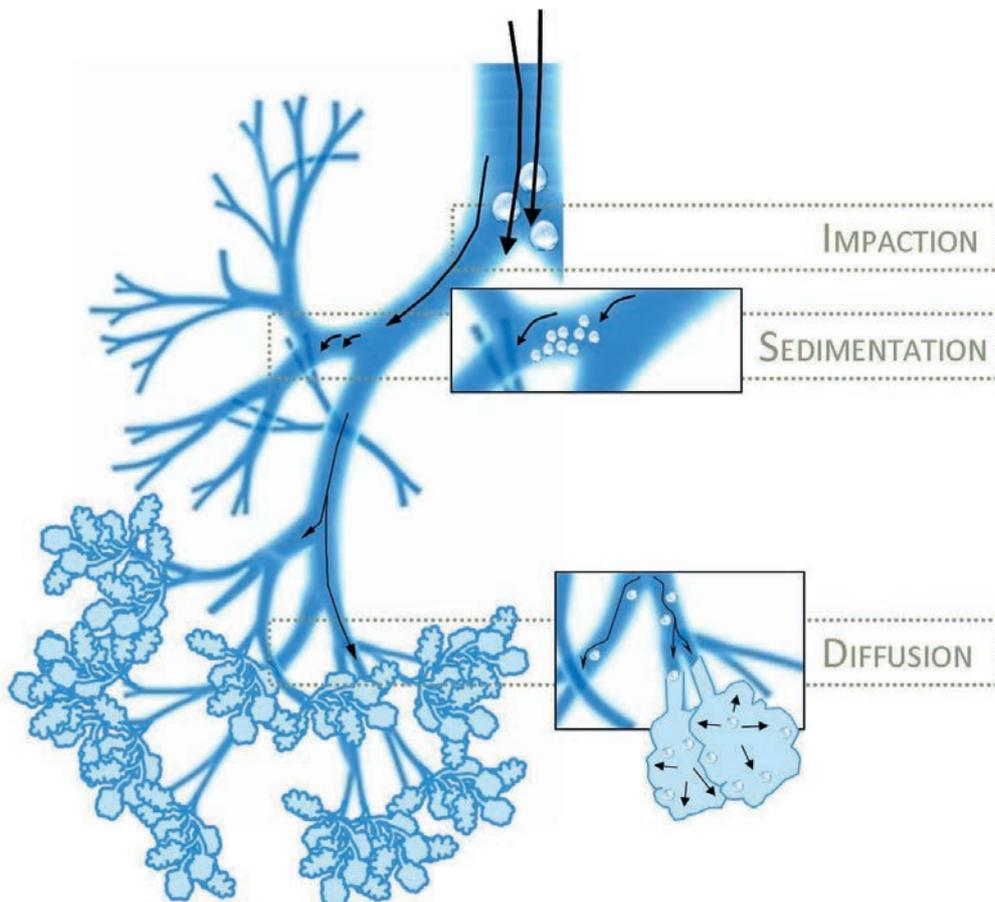


Figure 3 : Schématisation des trois modes de dépôt des particules d'aérosol pénétrant dans les voies respiratoires.

Pour le cas particulier des enfants, la taille optimale des aérosols destinés à traiter leurs voies respiratoires plus minces que celles des adultes, n'est à ce jour pas connue. Il est admis par hypothèse que les intervalles granulométriques sont numériquement en dessous de ceux définis pour les adultes.

Le patient lui-même influe physiquement sur le dépôt de l'aérosol qu'il inhale. Les facteurs impliqués sont l'anatomie de son oropharynx et de son larynx, et ses capacités respiratoires, en particulier son volume inspiratoire et son débit inspiratoire.

Un débit inspiratoire trop fort accentuera le risque d'impaction du médicament dans l'oropharynx. C'est le cas des aérosols doseur de liquide pressurisé. L'inspiration de la bouffée d'aérosol produite par ces dispositifs doit se faire lentement, après une profonde expiration, pendant plusieurs secondes (2 à 3 secondes pour un enfant, 4 à 5 secondes pour un adulte), assurant ainsi un débit inspiratoire optimal et régulier d'environ 30 L/min ⁽²⁰⁾ pendant toute la durée de l'inspiration. De la même manière avec les nébuliseurs, les phases d'inspiration et d'expiration doivent être profondes (longues), lentes et régulières.

A l'opposé, les inhalateurs de poudre demandent une **inspiration forcée**, profonde et régulière pour contrer la résistance interne, désagréger la poudre et générer un aérosol avec une importante FPF.

2.3. L'influence de la pathologie

Le stade de la pathologie respiratoire du patient, au moment de la prise du traitement inhalé, influe directement sur le dépôt du médicament. En effet, l'accumulation de mucus, l'obstruction de voies respiratoires ou encore la turbulence du flux (qui peut être due à un stress ou un état d'urgence) sont des exemples de situations qui vont accentuer le dépôt central (bronchique) du médicament ⁽²¹⁻²⁵⁾. Dès lors que la sévérité de la pathologie augmente, de moins en moins de médicament est susceptible d'atteindre le poumon profond, ce qui est cliniquement non problématique si le traitement concerne la prise de broncho-dilatateurs à visée bronchique, mais ce qui peut être beaucoup plus problématique s'il s'agit par exemple de corticoïdes.

Les broncho-dilatateurs activent en effet la dilatation des bronches et agissent directement en se fixant sur leurs récepteurs, et plus particulièrement sur ceux situés au niveau des muscles lisses des voies aériennes conductrices ⁽²⁶⁾. Concernant les corticoïdes, bien que les récepteurs de ces molécules soient répartis sur l'ensemble du territoire pulmonaire et que l'inflammation décrite dans l'asthme ⁽²⁷⁾ ou dans la BPCO ⁽²⁸⁾ atteigne plusieurs zones pulmonaires, l'intérêt de déposer uniformément un aérosol de corticoïdes n'a pas été cliniquement démontré. A ce propos, le site de déposition des corticoïdes inhalés ne fait pas l'objet de recommandations particulières, leur rôle et leur efficacité clinique dans la BPCO ne sont pas totalement reconnus ^(2, 29).

2.4. L'inhalation buccale et/ou nasale

Le nez étant un filtre respiratoire très efficace, la prise du traitement inhalé à visée pulmonaire se fait préférentiellement par la bouche. La voie nasale comme voie d'entrée reste cependant une option intéressante pour administrer le traitement chez les enfants et les personnes âgées, patients pour lesquels on utilisera dans ce cas des masques faciaux. De manière absolue, l'inhalation buccale est plus efficace en termes de dose de médicament déposée dans les poumons que l'inhalation nasale. Cependant, la dose/Kg de médicament déposée dans les poumons est plus élevée chez des enfants inhalant par le nez que chez des patients plus âgés inhalant par la bouche et est ainsi probablement similaire à celle d'adultes inhalant par la bouche ⁽³⁰⁾.

2.5. Le comportement du patient

Rappelons que pour réussir son traitement inhalé, le patient doit utiliser son dispositif d'inhalation de façon efficace et optimale, et doit adhérer à son traitement. Il doit suivre scrupuleusement et de façon régulière la fréquence et la posologie de son traitement ⁽¹¹⁾.

L'adhésion au traitement est connue pour être faiblement respectée dans toutes les thérapies et n'est probablement pas inférieure dans l'aérosolthérapie comparée à la prise orale de médicaments. Dans le cas de l'aérosolthérapie, la bonne utilisation du dispositif d'inhalation est primordiale.

En effet, si un patient, même adhérent, ne possède pas la bonne technique d'inhalation, la dose de médicament disponible pour un dépôt pulmonaire peut être diminuée et le traitement être inefficace. La plupart des patients n'ont pas les capacités pour utiliser efficacement leur dispositif d'inhalation ⁽³¹⁾, car :

- ils n'ont reçu aucune démonstration ou entraînement à la technique ou,
- ils oublient ce qu'ils ont appris et/ou,
- ils n'appliquent pas la bonne technique une fois à domicile.

L'impact de l'éducation sur l'adhésion au traitement s'avère être peu significatif, et il semble très difficile d'influencer cet aspect du comportement du patient. Les situations suivantes ont un impact positif sur l'adhésion ⁽³²⁻³⁴⁾ comme :

- entretenir un bon rapport avec son patient (même transitoire) ;
- simplifier le traitement en limitant l'utilisation de plusieurs dispositifs : un même dispositif qui permet l'administration de deux médicaments est plus favorable que l'utilisation de deux dispositifs ;
- le retour patient (feedback) et les rappels automatisés sur le suivi du traitement.

EN BREF,

Les prescripteurs doivent s'assurer :

- de prescrire un dispositif d'inhalation adapté à leur patient,
- que leur patient soit compétent pour son utilisation,
- que leur patient soit sensibilisé aux conséquences liées à une mauvaise utilisation du dispositif (diminution de la dose de médicament atteignant les poumons),
- de ne pas prescrire un nouveau dispositif sans préparation préalable.

3. CHOISIR LE DISPOSITIF D'INHALATION

Le choix du dispositif d'inhalation dépendra des dispositifs existants pour le médicament choisi et de la volonté et capacité du patient à utiliser de façon efficace le dispositif.

3.1. Les couples médicaments / dispositifs disponibles pour l'inhalation

Le tableau 2 répertorie d'une manière générale les couples médicament / dispositif d'inhalation disponibles pour la prescription.

Les médicaments y sont listés selon leur classe pharmacologique puis selon leur nom de substance (molécule). Les générateurs d'aérosol sont distingués en :

- Aérosols doseur de liquide,
- Aérosols doseur de liquide auto déclenchés,
- Aérosols doseur de poudre sèche,
- Nébuliseurs.

L'annexe 1 fournit la liste détaillée des spécialités associées aux différents générateurs disponibles en Europe pour l'inhalation.

Molécules	Dispositifs Conditionnements disponibles pour ...	Aérosol	Aérosol	Inhalateur	Solution	Suspension
		doseur de liquide (pMDI)	doseur auto déclenché (BA-pMDI)	de poudre sèche (DPI)	pour nébuliseur	pour nébuliseur
Broncho-dilatateurs anti-cholinergique	Ipratropium	X			X	
	Tiotropium	X		X		
Broncho-dilatateurs β2-stimulant (action brève)	Terbutaline	X		X	X	
	Salbutamol	X	X	X	X	
	Levalbuterol	X			X	
Broncho-dilatateurs β2-stimulant (action prolongée)	Formotérol	X		X	X	
	Arformotérol				X	
	Salmétérol	X				
	Metaprotérérol				X	
	Pirbutérol		X			
Corticoïdes	Béclométasone	X	X	X	X	
	Ciclésonide	X				
	Budésonide	X		X		X
	Fluticasone	X		X		X
	Mométasone			X		
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Nédocromil sodique	X				
	Cromoglycate sodique	X		X	X	
Mucolytiques	Dornase alpha				X	
	Sérum salé hypertonique				X	
Antibiotiques	Tobramycine				X	
	Colistiméthate sodique				X	
	Aztréonam lysine				X	
Prostacyclines	Iloprost				X	
Anti-infectieux	Pentamidine				X	
	Zanavir			X		
Combinaisons	Béclométasone/Formotérol	X				
	Ipratropium/Salbutamol	X				
	Budésonide/Formotérol	X		X		
	Fluticasone/Salmétérol	X		X		

Tableau 2 : Récapitulatif des couples médicaments/dispositifs disponibles en Europe pour l'inhalation.

3.2. Guide pour la prescription du dispositif d'inhalation adapté

Certains prérequis peuvent orienter le choix du type de traitement inhalé à envisager pour son patient. L'utilisation, par exemple, des aérosols doseurs de liquide nécessite d'avoir une bonne coordination main-bouche pour permettre un dépôt pulmonaire optimal de médicament et ainsi de s'assurer de l'efficacité du traitement. De même, les inhalateurs de poudre sèche sont des dispositifs nécessitant un débit inspiratoire minimal pour générer l'aérosol de poudre, puis ensuite l'inhaler.

Le choix du dispositif destiné à délivrer le traitement devra donc être particulièrement bien adapté au patient et peut être guidé par le tableau 3 permettant de sélectionner le générateur d'aérosol approprié en fonction de la catégorie dans laquelle le prescripteur classera son patient, tout d'abord selon son aptitude physique à utiliser les systèmes d'inhalation, puis selon ses paramètres respiratoires ⁽³⁵⁾.

Bonne coordination main - bouche		Mauvaise coordination main - bouche	
Débit inspiratoire de pointe ¹ ≥ 30 L/min	Débit inspiratoire de pointe < 30 L/min	Débit inspiratoire de pointe ≥ 30 L/min	Débit inspiratoire de pointe < 30 L/min
Aérosols doseur de liquide Aérosols doseur de liquide auto- déclenché ² Inhalateur de poudre sèche Nébuliseur	Aérosols doseur de liquide Nébuliseur	Aérosols doseur de liquide + espaceur ³ Aérosols doseur de liquide auto- déclenché ² Inhalateur de poudre sèche Nébuliseur	Aérosols doseur de liquide + espaceur ³ Nébuliseur

¹ Le débit inspiratoire sera déterminé à partir des données de spirométrie ou mesuré par le spécialiste à l'aide d'un débitmètre inspiratoire de pointe (avec par exemple le IN-Check Dial®, Clement, Clarck International Ltd, Harlow, GB).

² Aérosols doseur de liquide auto-déclenché : déclenché à l'inspiration

³ Espaceur : espaceur non valvé ou valvé (chambre d'inhalation).

Tableau 3 : Guide pour le choix du dispositif d'inhalation adapté pour des patients possédant soit une bonne coordination main-bouche, soit une mauvaise coordination main-bouche. Adapté et traduit de Laube BL. (2011).

Les prescriptions d'aérosols doseur de liquide, qui concernent les patients présentant une mauvaise coordination main-bouche, devront prévoir une utilisation du dispositif avec un espaceur (ou spacer) ou une chambre d'inhalation (spacer muni d'une valve), adapté au patient.

Les nébuliseurs sont les seuls dispositifs d'inhalation qui ne requièrent pas une aptitude physique ou respiratoire particulière. En effet, ils peuvent être utilisés par les enfants, incluant les plus jeunes d'entre eux d'âge inférieur à 2 ans, par les patients âgés, et par les patients présentant des syndromes sévères de détresse respiratoire. Toutefois, ces patients utiliseront les nébuliseurs avec un masque facial comme interface.

4. LES RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES POUR LES PRESCRIPTEURS

Les auteurs guident les prescripteurs dans leur choix de prescription d'un traitement inhalé adapté à leur patient, sous la forme de recommandations générales condensées en 8 items.

Ainsi, le médecin prescripteur devra au préalable :

- 1** Connaître les différents dispositifs d'inhalation (ou générateurs d'aérosol) disponibles sur le marché ainsi que les classes et spécialités médicamenteuses autorisées pour l'inhalation, associées ou non aux dispositifs. *Tableau 2, page 15, et annexe 1.*
- 2** Se sensibiliser aux avantages et aux limites d'utilisation de chacun des dispositifs d'inhalation. *Annexe 2.*
- 3** Prescrire des dispositifs d'inhalation adaptés aux possibilités d'utilisation de son patient. *Tableau 3, page 16.*
- 4** Prescrire des dispositifs approuvés par les autorités réglementaires appropriées (*En Europe, la délivrance des spécialités médicamenteuses est régulée par l'EMA, European Medicines Agency, www.ema.europa.eu*).
- 5** Enseigner à son patient comment réaliser correctement sa séance d'aérosol en l'éduquant sur la technique d'inhalation à adopter pour une utilisation optimale du dispositif prescrit.
- 6** Contrôler régulièrement, auprès de son patient, sa technique d'utilisation de son dispositif d'inhalation.
- 7** Vérifier à chaque visite que son patient adhère à son traitement.
- 8** Eviter de changer de dispositif d'inhalation : le faire si et seulement si le patient participe activement à son traitement, et si un suivi éducatif sur la façon d'utiliser correctement le nouveau dispositif d'inhalation est mis en place avec le patient.

5. LES TRAITEMENTS NEBULISES

5.1. Chez les patients atteints de **MUCOVISCIDOSE**

Les patients atteints de mucoviscidose se traitent à **domicile** et inhalent généralement un ou plusieurs médicaments, ceci plusieurs fois par jour. Environ 3 heures par jour sont consacrées aux traitements nébulisés⁽³⁶⁾. Flume et ses collaborateurs publient en 2007 une analyse de la pertinence clinique de ces thérapies et émettent des recommandations nationales sur la prescription des médicaments inhalés⁽³⁾.

Les traitements nébulisés concernent principalement l'administration d'antibiotiques et de mucolytiques.

Les **antibiotiques inhalés** ont pour tâche d'éradiquer la primo-infection à *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) et de supprimer, ou tout du moins de ralentir, l'installation d'une infection chronique due à la colonisation de cette bactérie.

La tobramycine (aminoside), la colistine (polymixine E) et plus récemment l'aztréonam (monobactam de la famille des bêta-lactamines) sont les antibiotiques administrés par nébulisation chez ces patients, pour lutter contre les infections à *P. aeruginosa*.

Les **nébuliseurs de référence** pour administrer la **tobramycine TOBI®** (300 mg/5 ml, Novartis, Suisse) ou **BRAMITOB®** (300 mg/4 ml, Chiesi, Italie) et la **colistine** (ou colistiméthate sodique) **COLYMICINE®** (1 MUI, Sanofi-Aventis, France) sont des **nébuliseurs pneumatiques à venturi actif**.

Dans certains pays, la tobramycine ou la colistine peuvent être administrées à l'aide d'un nébuliseur à tamis vibrant.

Récemment mis sur le marché pour traiter par inhalation les infections à *P. aeruginosa*, l'aztréonam lysine **CAYSTON®** (75 mg, Gilead, Etats-Unis) doit être administré avec un nébuliseur à tamis vibrant.

Dans la pratique clinique, des filtres expiratoires peuvent être connectés aux nébuliseurs pour éviter la contamination de l'air ambiant et l'exposition de personnes à des médicaments antibiotiques.

La rhDNase (ou Dornase alpha) **PULMOZYME®** (2500 U/2,5 ml, Roche, Suisse) est un mucofluidifiant qui diminue la viscosité du mucus et améliore sa clairance, en hydrolysant les brins d'ADN libres qui s'y accumulent ⁽⁴⁾. Les systèmes pneumatiques sont recommandés pour nébuliser le PULMOZYME®.

Les sérums salés hypertoniques ont montré leur efficacité clinique à améliorer la clairance mucociliaire en augmentant l'hydratation du mucus et se présentent comme des mucofluidifiants. Le Hyper-Sal™ (7 % NaCl) a récemment été cliniquement évalué ⁽³⁷⁾. Le MucoClear® (6 % NaCl) et le Hyaneb® (7 % NaCl) sont également des spécialités de sérums salés disponibles pour l'inhalation et recommandés pour être administrés avec un nébuliseur pneumatique à venturi actif.

Cependant, Rosenfeld *et al* publient en 2012 que la nébulisation de sérum salé (7 %) ne permet pas, en 48 heures de traitement, une réduction significative des exacerbations chez des enfants de moins de 6 ans, comparativement à l'utilisation de sérum physiologique en nébulisation ⁽³⁸⁾.

Kesser et Geller publient en 2009 une mise au point détaillée sur les dispositifs actuels et nouveaux comme les nébuliseurs à tamis, utilisés pour les différentes thérapies inhalées des patients atteints de mucoviscidose et discutent de l'importance de réduire la durée de ces thérapies ⁽³⁶⁾.

5.2. Chez les patients **ASTHMATIQUES** ou atteints de **BPCO**

Le traitement des patients asthmatiques ou atteints de BPCO concerne principalement l'administration d'aérosols de broncho-dilatateurs ou de corticoïdes, ou des deux classes pharmaceutiques combinées.

A domicile,

Traitée à domicile, leur pathologie est généralement stabilisée avec la prescription de ces deux classes pharmaceutiques : **le choix du dispositif dans ce cas doit être en accord avec les capacités du patient** à utiliser soit les aérosols doseurs soit les nébuliseurs.

Les patients asthmatiques qui doivent être stabilisés par un traitement au long court (traitement à vie) utilisent généralement des nébuliseurs.

Une attention particulière concerne la prescription des aérosols de **corticoïdes**. Il est recommandé (i) d'associer la prescription d'un pMDI avec un espaceur, (ii) et de **toujours associer la prescription du médicament à la prescription d'une pratique clinique : rincer sa bouche et gargariser sa gorge sans déglutir** après chaque séance d'aérosol, pour diminuer le risque d'apparition de candidose oropharyngée et limiter l'absorption intestinale du médicament.

En milieu hospitalier et médecine d'urgence,

La prise en charge thérapeutique de ces patients présentant des poussées d'exacerbation, quelle que soit la sévérité de leur pathologie, implique l'utilisation de nébuliseurs pour administrer notamment des broncho-dilatateurs d'action brève ^(2, 3). Certaines études ont montré qu'il existe un intérêt économique et pratique à utiliser à l'hôpital des aérosols doseurs avec chambre d'inhalation (l'aérosol doseur seul n'est pas aussi efficace) chez ces asthmatiques et BPCO de sévérité moindre. Cette pratique implique néanmoins d'adapter la dose de médicament nécessaire pour le traitement de l'exacerbation en augmentant le nombre et la fréquence des doses habituellement délivrées avec ce type de dispositif ⁽³⁹⁾.

Les **nébuliseurs** restent les dispositifs d'inhalation **indiqués et recommandés** pour traiter ces patients hospitalisés atteints d'une pathologie de plus grande sévérité et présentant des **poussées sévères d'exacerbation**. Il s'agit des patients ayant un asthme sévère habituellement stabilisé par un traitement au long court (traitement à vie) ou atteints de BPCO très exacerbée. Egalement, les patients présentant des troubles de l'état de conscience sont particulièrement concernés par la nébulisation.

Techniquement, l'oxygène est régulièrement employé comme gaz vecteur pour la nébulisation. Cette pratique doit être maîtrisée et les patients placés sous monitoring pour éviter l'apparition d'hypercapnie⁽⁴⁰⁾.

5.3. Chez les patients atteints de **HTAP**

A domicile,

Les **patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) primitive modérée**, ou HPP, sont traités par voie inhalée avec l'iloprost, analogue de la prostacycline. L'iloprost inhibe la fermeture ou le rétrécissement des vaisseaux sanguins. L'iloprost **VENTAVIS®** (10 µg/ml, Bayer, Allemagne) est nébulisé uniquement avec le nébuliseur I-neb AAD.

En milieu hospitalier ou en médecine d'urgence,

La nébulisation de l'iloprost **VENTAVIS®** a été approuvée, dans plusieurs pays, pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire primitive de classe III (classe fonctionnelle III de la NYHA (New York Heart Association)). Dans cette indication l'iloprost **VENTAVIS®** (10 µg/ml, Bayer, Allemagne) doit également être nébulisé avec le nébuliseur I-neb AAD.

5.4. Chez les patients atteints de **pathologies INFECTIEUSES**

A domicile,

La nébulisation d'un antiparasitaire, le diiséthionate de pentamidine ou pentacarinat, est utilisée en prévention ou pour traiter des infections à *Pneumocystis carinii*, parasite responsable de sévères pneumonies ou pneumopathies. Ces pneumonies touchent principalement **les patients immunodéprimés et en particulier les patients positifs au HIV**. La pentamidine diiséthionate **PENTACARINAT®** (300 mg, Sanofi-Aventis, France ou NEBUPENT® 300 mg disponible aux Etats-Unis par APP pharmaceutical) doit être administrée avec un nébuliseur pneumatique équipé d'un filtre expiratoire.

En milieu hospitalier ou en médecine d'urgence,

La **bronchiolite**, pathologie infectieuse d'origine virale, se présente comme une bronchopathie obstructive survenant chez les nourrissons de 2 à 24 mois infectés par le virus respiratoire syncytial (80 % des cas), dont l'aggravation des symptômes respiratoires (obstruction bronchiolaire, aggravation de la dyspnée) impose une prise en charge des nourrissons à l'hôpital. En particulier, la nébulisation de sérum salé (3 ou 5 %) se montre cliniquement efficace dans cette pathologie infectieuse virale, permettant de réduire de façon très significative la durée d'hospitalisation et aussi d'améliorer fortement le score clinique des jeunes enfants atteints par ce virus ⁽⁴¹⁾.

5.5. Dans le cas des **ENFANTS**

Les traitements inhalés sont également souvent prescrits chez les enfants, même si toutes les indications ne sont pas cliniquement établies pour cette catégorie. L'asthme de l'enfant et du nourrisson est, en effet, traité par aérosolthérapie.

L'asthme du nourrisson est diagnostiqué le plus souvent comme une « bronchite ou toux asthmatiforme » ou encore en tant que « bronchiolites répétées ». Pour la prise en charge thérapeutique de l'asthme chez ces enfants (nourrissons et enfants plus âgés) ⁽⁴²⁾:

- Les broncho-dilatateurs bêta-2 stimulant d'action brève comme le salbutamol ou la terbutaline n'ont pas de limite d'âge inférieure à leur utilisation.
- Les corticostéroïdes inhalés ayant une AMM chez le nourrisson sont la fluticasone (à partir de 1 an), le budésonide et la béclo-métasone.
- Les broncho-dilatateurs bêta-2 stimulant d'action prolongée peuvent être utilisés chez les enfants d'âge supérieur à 4 ans.

Les dispositifs d'inhalation recommandés sont les aérosols doseur avec une chambre d'inhalation adaptée et un masque facial, et les nébuliseurs pneumatiques avec un masque facial ⁽⁴²⁾.

L'aérosolthérapie chez les enfants peut concerner également la mucoviscidose et la bronchiolite. Dans le cas de la mucoviscidose, l'efficacité de la nébulisation de la dornase

alpha (PULMOZYME®) est en cours d'évaluation clinique chez les enfants d'âge inférieur à 5 ans.

Lenney fait la mise au point en 2009 des traitements recommandés des maladies respiratoires diagnostiquées chez les enfants ⁽⁴³⁾. La plupart des nouveaux dispositifs ne sont pas approuvés pour être utilisés chez les enfants et seulement quelques études font la démonstration clinique de leur efficacité dans cette catégorie de patients.

Cependant, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) atteste que l'évaluation clinique des nouveaux couples dispositifs d'inhalation/médicaments inhalés n'est pas nécessaire pour approuver leur utilisation chez les enfants ⁽⁴⁴⁾.

Le choix du dispositif d'inhalation est directement lié aux facultés cognitives de l'enfant.

- Les enfants d'âge < 3 ans sont incapables de suivre les instructions d'inhalation d'un dispositif de type aérosol doseur seul et doivent être par conséquent traités soit par des nébuliseurs équipés de masques faciaux ⁽⁴⁵⁾, soit par les pMDI associés à une chambre d'inhalation et un masque. Dans les deux cas, le choix du masque doit être particulièrement adapté à la situation (se référer au paragraphe « 3. Choix de l'interface : masques et embouts » de l'annexe 2).

Il est important de prendre en considération la coopération de l'enfant. Si le masque n'est pas appliqué correctement sur la face de l'enfant, le dépôt pulmonaire de médicament peut être fortement réduit. Il en est de même si l'enfant pleure ou crie ⁽⁴⁶⁾.

- Les enfants d'âge > 3 ans peuvent être éduqués à utiliser un embout buccal, et si tel est le cas, ils doivent être encouragés à l'utiliser afin d'optimiser le dépôt pulmonaire de médicament. L'embout buccal doit être maintenu dans la bouche, serré entre les dents en refermant les lèvres autour (se référer au paragraphe « 3. Choix de l'interface : masques et embouts » de l'annexe 2).

5.6. Dans le cas des **PERSONNES AGEES**

La prescription de traitements inhalés chez les personnes âgées peut poser les mêmes problèmes que ceux rencontrés chez les enfants, et notamment concernant les capacités cognitives de ces personnes. Pour la plupart d'entre elles, l'utilisation de nébuliseurs

pneumatiques, associés à un embout buccal ou à un masque facial, semble être le meilleur compromis.

5.7. Chez les patients **MECANIQUEMENT ASSISTES**

Cas des patients intubés et maintenus sous ventilation mécanique.



Figure 4 : Patient maintenu sous ventilation mécanique.

Chez ces patients, les aérosols sont délivrés en connectant le nébuliseur directement sur le circuit inspiratoire. L'utilisation de nébuliseurs pour administrer une thérapie inhalée à ces patients intubés ventilés a montré son efficacité clinique au même titre que l'utilisation d'un aérosol doseur pressurisé associé à une chambre d'inhalation ⁽⁴⁷⁾.

Les caractéristiques de l'aérosol produit dépendront du nébuliseur ^(48, 49) mais aussi globalement du régime respiratoire du patient. En ventilation mécanique, le mode ventilatoire, la mécanique du poumon, le débit d'air inspiratoire, et la distance entre la position du nébuliseur et le tube endotrachéal auront une influence sur les caractéristiques de l'aérosol ^(50, 51).

Dans ce contexte particulier de la ventilation mécanique, il faut savoir que :

- l'efficacité de l'administration pulmonaire de l'aérosol peut être diminuée par une forte humidité des circuits de ventilation,
- l'efficacité de l'administration peut être augmentée dès lors qu'un mélange hélium/oxygène est utilisé à la place du mélange d'air ou air/oxygène habituellement ventilé ⁽⁵²⁾.

Les broncho-dilatateurs

Le mélange d'albutérol/salbutamol est généralement délivré à la dose de 2,5 mg avec un nébuliseur pneumatique, et devrait être renouvelé toutes les 3 à 4 heures.

La nébulisation de **fénotérol à la dose de 0,4 mg** est efficace chez les patients atteints de BPCO et placés sous ventilation mécanique.

Autres médicaments

Pour des patients présentant un **syndrome de détresse respiratoire**, la nébulisation de **prostacycline** (PGI₂) ou de **prostaglandine E1** (PGE₁) se montre aussi efficace que l'oxyde nitrique pour améliorer l'oxygénation et l'hémodynamique ^(6, 53-55).

Les nébuliseurs à tamis vibrant

De nouvelles générations de nébuliseurs à tamis vibrant, spécifiquement développés pour être utilisés en ventilation mécanique se sont montrées, dans des études *in vitro*, efficaces en termes du dépôt de médicament au niveau pulmonaire.

Cas des patients placés sous ventilation non invasive (VNI)

Les aérosols de médicaments peuvent également être administrés chez les patients nécessitant une assistance respiratoire, stabilisés sous ventilation mécanique non invasive (figure 5).



Figure 5 : Patient sous VNI. Image extraite de la référence 57.

La littérature internationale donne des recommandations pour traiter ces patients par nébulisation ^(56, 57) :

- 1) Rendre au maximum le circuit de ventilation étanche (en réduisant les fuites d'air) ;
- 2) Remplir le nébuliseur avec la solution de médicament jusqu'à atteindre le volume optimal prescrit (4 à 6 ml) ;

- 3) Intcaler le nébuliseur entre le circuit de ventilation et le masque ; le maintenir en position verticale ;
- 4) Alimenter le nébuliseur avec le gaz vecteur à un débit d'air de 6 à 8 L/min ;
- 5) Pendant la séance d'inhalation, « tapoter » le nébuliseur périodiquement jusqu'à ce qu'il se désamorçe, ou qu'il ne produise plus d'aérosol ;
- 6) Retirer le nébuliseur du circuit, le rincer avec de l'eau stérile, le sécher et le maintenir dans un endroit propre ;
- 7) Evaluer et documenter la réponse clinique du patient.

Le positionnement du nébuliseur peut influencer l'efficacité de dépôt pulmonaire de médicament (figure 6). En effet, l'efficacité du nébuliseur est améliorée si celui-ci est placé sur le circuit plutôt que directement sur le masque ⁽⁵⁸⁾.

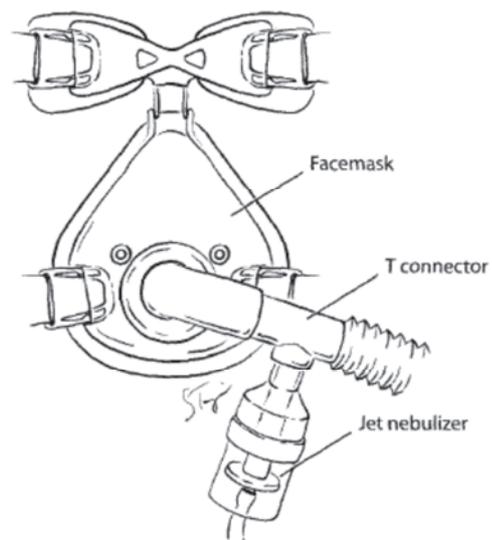


Figure 6 : Positionnement d'un nébuliseur pneumatique (Jet-nebulizer) sur le circuit de ventilation, proche du masque facial (Facemask), en utilisant un raccord ou connecteur, en T (T connector). Image extraite de la référence 57.

De plus, l'emplacement du nébuliseur sur le circuit a également une influence sur l'efficacité de l'administration de l'aérosol ^(58, 59) : la position entre le ventilateur et la sortie expiratoire (ou « leak port », en terme anglo-saxon) sera préférée (figure 7, Position A) à un positionnement entre la sortie expiratoire et le masque (figure 7, Position B).

L'aérosol exhalé est dans ce cas évacué en dehors du circuit, en amont du site de production de l'aérosol, évitant ainsi une turbulence avec le flux d'aérosol produit et donc une perte potentiellement importante de médicament dans le circuit et en dehors du circuit.

L'utilisation d'un masque équipé d'une sortie expiratoire peut être appropriée à cette recommandation.

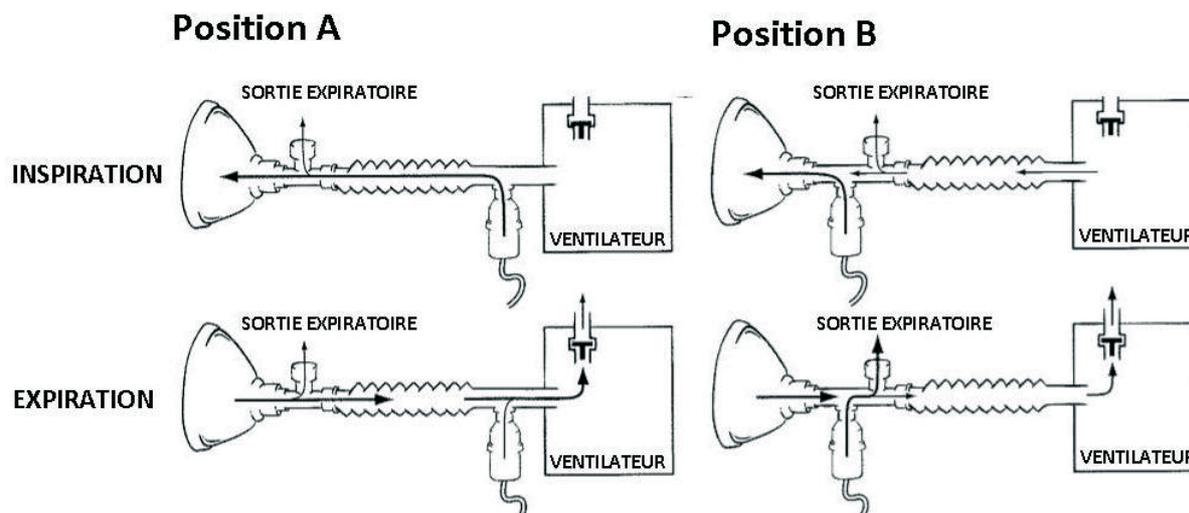


Figure 7 : Schématisation de l'influence du positionnement du nébuliseur sur le circuit de ventilation, sur les flux inspiratoire et expiratoire de l'aérosol. Position A : nébuliseur entre le ventilateur et la sortie expiratoire ; Position B : nébuliseur entre la sortie expiratoire et le masque. Schéma extrait et adapté de la référence 57.

6. LES RECOMMANDATIONS SPECIFIQUES DES AUTEURS POUR LES TRAITEMENTS NEBULISES

... Pour les TRAITEMENTS à DOMICILE.

Les prescripteurs devraient :

1/	Connaître les différents nébuliseurs permettant un traitement à domicile.
2/	Enseigner à leur patient comment utiliser correctement leur appareil de nébulisation en se référant notamment aux recommandations de l'annexe 2 : paragraphe « 2. Les appareils de nébulisation ».
3/	Enseigner à leur patient la nécessité de nettoyer leur nébuliseur selon les instructions de la notice d'utilisation.

... Pour les PATIENTS ASTHMATIQUES et atteints de BPCO, traités à l'HOPITAL.

Les prescripteurs devraient :

1/	Savoir que pour des patients atteints d'asthme peu sévère (non traités au long court) et des patients atteints de BPCO peu exacerbée, l'utilisation d'un pMDI + espaceur pour administrer un broncho-dilatateur peut être aussi efficace qu'un nébuliseur.
2/	Utiliser un nébuliseur dès lors que le patient est dans l'incapacité d'utiliser de façon correcte et efficace un pMDI + espaceur.
3/	Utiliser un nébuliseur chez les patients présentant un asthme sévère ou une BPCO exacerbée, et en particulier chez des patients présentant des troubles de l'état de conscience.
4/	Utiliser un débit d'air vecteur de 6 à 8 L/min pour alimenter les nébuliseurs pneumatiques.
5/	N'utiliser l'oxygène pour alimenter les nébuliseurs pneumatiques qu'après avoir bien examiné la condition clinique du patient au regard du risque d'hypercapnie.

... Pour la prescription de NEBULISEURS chez les ENFANTS

Les prescripteurs devraient :

1/	Adapter le choix du dispositif en fonction des capacités d'utilisation de l'enfant.
2/	Choisir le dispositif dont la performance est renseignée pour la tranche d'âge du patient concerné.
3/	Connaître les instructions d'utilisation des différents nébuliseurs (se référer à l'annexe 2).
4/	Choisir pour les enfants < 3 ans d'associer le nébuliseur avec un masque facial.
5/	Maximiser la coopération de l'enfant pour optimiser le dépôt pulmonaire.
6/	Enseigner aux enfants de 3 à 5 ans comment prendre leur aérosol à travers un embout buccal, s'ils sont en mesure de réaliser la technique correctement.
7/	En médecine d'urgence, les broncho-dilatateurs peuvent être administrés chez les enfants asthmatiques présentant les exacerbations faibles à modérées, à l'aide de nébuliseurs.

... Pour le traitement des PATIENTS INTUBES VENTILES.

Les prescripteurs devraient :

1/	Savoir que les aérosols peuvent être administrés en ventilation mécanique, avec des nébuliseurs spécifiquement adaptés, aussi efficacement qu'avec un pMDI + chambre d'inhalation.
2/	Savoir que la nébulisation du mélange d'albutérol/salbutamol (2,5 mg) ou du fénotérol (0,4 mg) provoque une broncho-dilatation cliniquement efficace.
3/	Savoir que l'apport de doses de broncho-dilatateur plus élevées n'apporte pas d'effets cliniques supérieurs.

... Pour le traitement des PATIENTS sous VENTILATION NON INVASIVE (VNI).

Les prescripteurs devraient :

1/	Savoir que les aérosols peuvent être administrés sous VNI.
2/	Savoir qu'il existe une technique spécifique pour réaliser la nébulisation de médicament sous VNI.
3/	Savoir comment positionner le nébuliseur dans le circuit de VNI, en particulier par rapport à l'emplacement de la sortie expiratoire.

7. CONCLUSIONS ET FUTURES CONSIDERATIONS

La prescription d'un traitement inhalé repose sur de solides bases scientifiques quant à la dose de médicament déposée dans le poumon. Parce que la dose délivrée au poumon en dépend, il est primordial que le prescripteur s'assure de la bonne utilisation du système d'inhalation par son patient.

Il est donc essentiel que les prescripteurs connaissent bien les matériels disponibles et leurs modalités d'utilisation. Le présent rapport de consensus fournit de nombreuses informations à cette fin et à la bonne observance par leurs patients. Il faut en particulier souligner que tout changement chez un patient habitué à son matériel doit s'accompagner d'une éducation et d'un suivi de son acceptation.

A l'avenir, de nouveaux médicaments inhalés et de nouveaux matériels seront disponibles. Le renforcement des normes d'agrément contribuera à rendre les systèmes de nébulisation toujours plus fiables et les prescripteurs auront à continuellement mettre à jour leurs connaissances des conditions d'utilisation des dispositifs d'inhalation.

ANNEXE 1 :

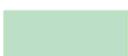
SPECIALITES DISPONIBLES EN EUROPE POUR L'INHALATION

Le tableau ci-après liste les spécialités disponibles pour l'inhalation **en fonction de la classe pharmacologique** des différentes molécules (colonne centrale) puis **en fonction de leur conditionnement** : vers la gauche, **les spécialités disponibles pour les Aérosols doseurs** (généralement traitements pré-conditionnés) ; vers la droite, les spécialités disponibles pour les **appareils de nébulisation, différenciés en bleu.** 

Au sein des spécialités pour traitements pré-conditionnés, le code couleur suivant différencie les :

Aérosols doseurs de liquide pressurisé (pMDI) 

Aérosols doseurs de liquide pressurisé auto-déclenchés (BA-pMDI) 

Inhalateurs de poudre sèche (IPS ou DPI) 

Inhalateurs Soft-Mist 

Spécialités préconditionnées

DISPOSITIF	DOSE NOMINALE (charge)	DCI	CLASSE
BRONCHODILATATEUR			
pMDI	21 µg	Atrovent®	Bromure
Inhalateur Soft Mist™	2,5 µg	Spiriva® Respimat®	Tiotropium
DPI	18 µg	Spiriva® Handihaler®	
BRONCHODILATATEUR BETA 2			
DPI	500 µg	Bricanyl® Turbuhaler®	Terbutaline
HFA- pMDI (CFC dans certains pays)	100 µg	Ventolin® (compteur dose), Airomir®, Proventil®, ProAir® et génériques (contiennent de l'éthanol)	Salbutamol
BA-pMDI	100 µg	Airomir® Autohaler, Easybreathe® inhaler	
DPI	200 µg 114 µg 100, 200 µg 100 µg	Ventolin® Diskus®, Salbutamol Cyclohaler®, Salbutamol Pulvinal® Asmasal® Clickhaler® Salbutamol Easyhaler® Ventilastin® Novolizer®	
BRONCHODILATATEUR BETA 2			
HFA- pMDI	45 µg	Xopenex® (contient de l'éthanol)	Levalbutérol
HFA- pMDI	12 µg 12 µg	Atimos® (Aérosol de particules ultrafines, utilisation < 12 sem.) Foradil®, Formoair®	Formotérol
DPI	12 µg 6 ou 12 µg	Formotérol (Foradil®) avec : Aerolizer®, Easyhaler®, Clikhaler®, Novolizer® Formotérol Turbuhaler®	
			Arformotérol (r-formotérol)
HFA-pMDI	25 µg	Serevent®	Salmétérol
DPI	50 µg	Serevent® avec : Diskus®, Diskhaler®	
			Métoprotérérol
* BA-pMDI	200 µg	Maxair® Autohaler	Pirbutérol
CORTICOIDES			
HFA-pMDI HFA-pMDI HFA-pMDI HFA-pMDI * CFC-pMDI	50 ou 100 µg 50, 100, 200 ou 250 µg 50 ou 250 µg 250 µg 50, 100, 200 ou 250 µg	QVAR® (Aérosol de particules ultrafines) ** Clenil® (Granulométrie similaire au CFC) Beclospray® Becotide® et Beclojet® Beclazone®	Béclométasone
BA-pMDI	50 ou 100 µg	QVAR® Autohaler, QVAR® EasyBreathe® (Aérosols de particules ultrafines)	
DPI	100, 200 ou 400 µg 50, 100 ou 250 µg	Béclométasone avec : Diskhaler®, Cyclohaler®, Easyhaler®, Novolizer® Béclométasone Clickhaler®	
HFA-pMDI	40, 80 ou 160 µg (dose délivrée)	** Alvesco® (Aérosol de particules ultrafines)	Ciclésone
CFC-pMDI	50 µg	Pulmicort®	Budésone
DPI (Turbuhaler® EU : 90 et 180 µg)	200 µg 100, 200 ou 400 µg 200 ou 400 µg	Budésone avec : Aerolizer®, Novolizer®, Maghaler® Budésone avec : Clickhaler®, Easyhaler®, Spiromax®, Turbuhaler® Budésone avec Cyclohaler®	
HFA-pMDI	50, 125 ou 250 µg	Flixotide®, Flovent®	Fluticasone
DPI	50, 100, 250 ou 500 µg	Fluticasone/Diskhaler® et Diskus®	
DPI (EU : 110 et 220 µg)	200 ou 400 µg	Mométasone Twisthaler®	Mométasone

PHARMACOLOGIQUE	DCI	DOSE NOMINALE (charge)	COMMENTAIRES DISPOSITIFS
ANTICHOLINERGIQUE			
d'ipratropium	Atrovent® et Génériques	0,25 - 0,5 mg/mL	Mélange possible avec Salbutamol, Terbutaline, Budésonide et Métaproténérol
	-	-	-
STIMULANT D'ACTION BREVE			
	Bricanyl® et génériques	5 mg /2 mL	Mélange possible avec Ipratropium, Cromoglycate, Budésonide.
	Ventolin® Génériques	Solution à 0,083 % 1 - 2 ou 5 mg /mL	Sans dilution. Diluer au NaCl 0,9 % jusqu'à 4 mL.
STIMULANT D'ACTION PROLONGEE			
(r-Salbutamol)	Solution de levalbutérol	0,31 - 0,63 ou 1,25 mg /3mL	Ne pas utiliser au-delà de 2 semaines après ouverture du flacon.
	Perforomist®	Solution 20 µg /2 mL	-
tartrate	Brovana®	15 µg /2 mL	-
Sulfate	Alupent®	0,4 ou 0,6 % / 2,5mL	
	Beclospin®	400 µg /1 mL 800 µg /2 mL	Utilisation préconisée avec un nébuliseur pneumatique. Suspensions : ne pas utiliser avec un nébuliseur ultrasonique.
	PulmicortRespules® Génériques	0,25 - 0,5 ou 1 mg /2 mL 0,25 ou 0,5 mg /mL	Utilisation préconisée avec un nébuliseur pneumatique. Suspensions : ne pas utiliser avec un nébuliseur ultrasonique.
	Flixotide® suspension	0,5 ou 2 mg /mL	

Spécialités pré-conditionnées

DISPOSITIFS	DOSE NOMINALE (charge)	DCI	CLASSE
COMBINAISON			
HFA-pMDI * CFC-pMDI HFA-pMDI	100/6µg 18/100µg 80/4,5 ; 160/4,5µg (Dose délivrée)	Foster® (=Fostair®, Fostex®, Innovair®, <i>Formodual</i> ®) Aérosols de particules extrafines Combivent® Symbicort® (Compteur de dose, utilisation < 12 sem.)	Béclométasone Ipratropium Budésonide
DPI	100/6, 200/6 et 400/12µg	Symbicort® Turbuhaler®	Budésonide
HFA-pMDI	50/25, 125/25 et 250/25 µg	** Seretide® (Compteur de dose)	Fluticasone
DPI	199/50, 250/50 et 500/50µg	Seretide® Diskus®	
Inhalateur Soft Mist™	50/20µg	Respimat® (version pMDI = Bronchodual®)	Ipratropium
ANTI-INFLAMMATOIRES			
pMDI (Interrompu dans certains pays)	2mg	Tilade®	Nédocromil
* CFC-pMDI	1 et 5mg	Intal®	Cromoglycate
DPI	20mg	Spinhaler®	Cromoglycate
MUCOLYTIQUES			
-	-	-	Dornase alpha (ou Recombinante)
-	-	-	Solution saline
ANTIBIOTIQUES			
-	-	-	Tobramycine
-	-	-	Colistiméthate
-	-	-	Aztréonam
PROSTACYCLINE			
-	-	-	Iloprost
ANTI-INFECTIEUX			
-	-	-	Pentamidine
DPI	5mg	Relenza®/Diskhaler®	Zanamivir

* Dispositif prochainement interrompu ou en cours d'interruption.

** Licences spéciales pour l'utilisation des spacers (chambre d'inhalation), valables dans certains pays : Alvesco® s'utilise avec AEROCHAMBER® ; Clenil® et Seretide®

*** 0,4 % = 0,2 mL de Metaproterenol sulfate 5 % (10 mg) dilué dans 2,5 mL de NaCl 0,9% ; 0,6 % = 0,2 mL de Metaproterenol sulfate 5 % (15 mg) dilué dans 2,5 mL de NaCl

Caractéristiques des inhalateurs de poudre (DPI) :

Aerolizer® - Diskhaler® - Cyclohaler® - Spinhaler® : dispositifs de faible résistance, capsules unidoses à insérer dans le dispositif (Cas particulier du Diskhaler® : capsules sous multidose de résistance moyenne, avec réservoir ; Clickhaler® - Pulvinal® - Spiromax® - Turbuhaler® - Maghaler® : dispositifs multidoses de moyenne à forte résistance, résistance avec réservoir.

Spécialités pour nébulisation

PHARMACOLOGIQUE	DCI	DOSE NOMINALE (charge)	COMMENTAIRES DISPOSITIFS
/ Formotérol /Salbutamol /Formotérol			
/Formotérol			
/Salmétérol			
/Fénotérol			

NON STEROIDIEN

sodique	-	-	-
de sodium	Lomudal® (solution)	20 mg /2 mL	Mélange possible avec solution de salbutamol.
de sodium			
Rh DNase pour Dnase Humaine)	Pulmozyme®	2500 UI (2,5 mg) /2,5 mL	Administration préconisée avec nébuliseurs pneumatiques. Ne pas nébuliser avec un générateur ultrasonique. Ne doit pas être dilué ni mélangé avec d'autres médicaments.
hypertonique	Hyper-Sale™ MucoClear® HyaNeb™	NaCl 3,5 % ou 7 % /4 mL NaCl 6 % /4 mL NaCl 7 % /4 mL + hyaluronate 0,1 %	Testé pour nébulisation avec nébuliseurs pneumatiques standards et à venturi actif, en association avec un compresseur (ou un débit d'air) approprié.
	TOBI® (Solution de sulfate de tobramycine) Bramitob®	300 mg /5 mL 300 mg /4 mL	Administration préconisée avec nébuliseurs pneumatiques à venturi actif, ou nébuliseurs à membrane.
sodique	Colimycine® Promixine® (GB)	1 MUI (80 mg) /3 mL Poudre à reconstituer avec solvant	Administration préconisée avec nébuliseurs pneumatiques à venturi actif, ou nébuliseurs à membrane.
	Cayston® (solution de Aztréonam-Lysine)	75 mg /2 mL	Licencié pour être administré avec le nébuliseur PARI E-flow® altera (tamis vibrant) dans certains pays.
	Ventavis®	10 µg / 1 mL ou 20µg / 2mL	Doses recommandées à la nébulisation : 2,5 µg ou 5 µg. Licencié pour être administré avec le nébuliseur à tamis fixe I-neb®AAD (GB). Administration possible avec nébuliseurs dosimétriques.
	NebuPent ®	0,02 % (300 mg)	Administration préconisée avec nébuliseurs pneumatiques équipés d'un filtre expiratoire.
	-	-	-

s'utilisent avec AEROCHAMBER® ou VOLUMATIC®.

0,9%

forme de blister 4 ou 8 doses à insérer dans le dispositif) ; Diskus® (= Accuhaler® en GB) : dispositif multidose de résistance moyenne, avec blister ; Novolizer® : dispositif avec réservoir ; Handihaler® : dispositif de forte résistance, capsules unidoses à insérer dans le dispositif ; Easyhaler® - Twisthaler® : dispositifs multidoses de forte

ANNEXE 2 : LES DISPOSITIFS D'INHALATION

SOMMAIRE

1. LES AEROSOLS DOSEURS	PAGE 37
1.1. Les aérosols doseurs de liquide pressurisé (ou pMDI)	PAGE 37
1.2. Les aérosols doseurs de liquide pressurisé auto-déclenchés (BA-pMDI)	PAGE 42
1.3. Les chambres d'inhalation et les espaceurs	PAGE 43
1.4. Spécificités des aérosols doseurs de liquide pressurisé	PAGE 46
1.5. Les inhalateurs de poudre sèche (ou IPS)	PAGE 47
1.6. Spécificités des inhalateurs de poudre sèche	PAGE 51
1.7. Les inhalateurs Soft Mist™	PAGE 51
2. LES APPAREILS DE NEBULISATION	PAGE 53
2.1. Les nébuliseurs pneumatiques	PAGE 53
2.1.1. Les nébuliseurs pneumatiques standards	PAGE 54
2.1.2. Les nébuliseurs pneumatiques à venturi actif	PAGE 55
2.1.3. Les nébuliseurs pneumatiques dosimétriques	PAGE 56
2.2. Les nébuliseurs ultrasoniques	PAGE 57
2.3. Les nébuliseurs à tamis	PAGE 59
2.4. Les nébuliseurs en résumé	PAGE 62
3. CHOIX DE L'INTERFACE : MASQUES ET EMBOUTS	PAGE 64

1. Les aérosols doseurs

Les aérosols doseurs sont des dispositifs d'inhalation portables qui sont pour la plupart pré-conditionnés avec le médicament. On distingue :

- Les **aérosols doseurs de liquide pressurisé** ou pMDI (pour pressurized Metered Dose Inhaler) dont le médicament est conditionné avec un gaz propulseur ;
- Les **aérosols doseurs de liquide pressurisé auto déclenchés** ou BA-pMDI (pour Breath Actuated pMDI) qui sont des aérosols doseurs pressurisés qui génèrent l'aérosol automatiquement à l'inspiration ;
- Les **aérosols doseurs de poudre sèche** (ou inhalateur de poudre sèche) ou DPI (pour Dry Powder Inhaler) dont le médicament est conditionné sous forme de poudre et dont l'aérosol est généré à l'inspiration.

1.1. Les aérosols doseurs de liquide pressurisé ou pMDI



Figure 8 : Photographies d'aérosol doseurs de liquide pressurisé

Les aérosols doseurs de liquide (figure 8) se composent d'une valve doseuse, d'un réservoir de médicament (ou canister) et d'un système d'activation⁽⁶⁰⁾. Le principe actif est formulé en solution ou en suspension avec un gaz propulseur liquéfié (source d'énergie et agent dispersant) en présence ou non d'un surfactant (agent dispersant et lubrifiant) et d'un co-solvant (figure 9). La génération et la libération d'une dose d'aérosol est réalisée en exerçant manuellement une pression sur le canister en direction du système d'activation.

L'aérosol libéré est généralement nommé « bouffée d'aérosol » ou « puff » (terme anglo-saxon).

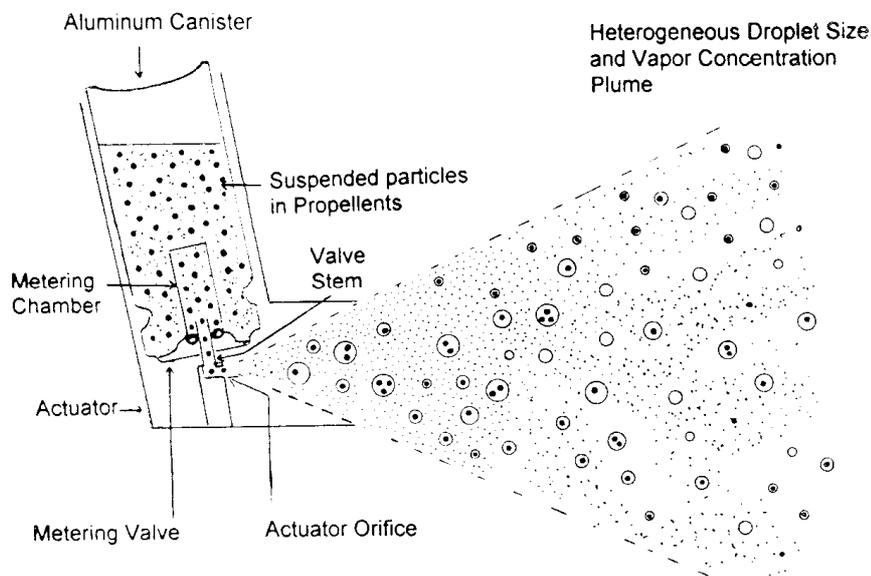


Figure 9 : Composition d'un pMDI ⁽⁶¹⁾.

Il s'agit par exemple des spécialités VENTOLIN[®], SEREVENT[®] (broncho-dilatateurs), BECOTIDE[®] ou encore PULMICORT[®] (corticoïdes). Les dispositifs VENTOLIN[®], SERETIDE[®] et SYMBICORT[®] ont récemment été équipés d'un compteur de doses.

Egalement, des compteurs de dose indépendants ont été développés pour être positionnés sur le haut des canisters non équipés de ce système. Il s'agit par exemple de l'Aerocount[®] (Trudell Medical).

Préalablement à l'inhalation, ces dispositifs nécessitent souvent d'être préparés (homogénéisation par retournements successifs) et amorcés.

Le patient porte le dispositif à sa bouche, puis, dans le même temps, **déclenche** la génération et la libération de l'aérosol (bouffée ou puff) en appuyant sur le haut du réservoir **et inspire** l'aérosol produit. Une utilisation optimale de ces dispositifs impose donc de synchroniser l'activation du dispositif (main) à l'inspiration (bouche), communément dit **coordination main-bouche**. La figure 10 schématise les différentes étapes de cette technique d'inhalation.

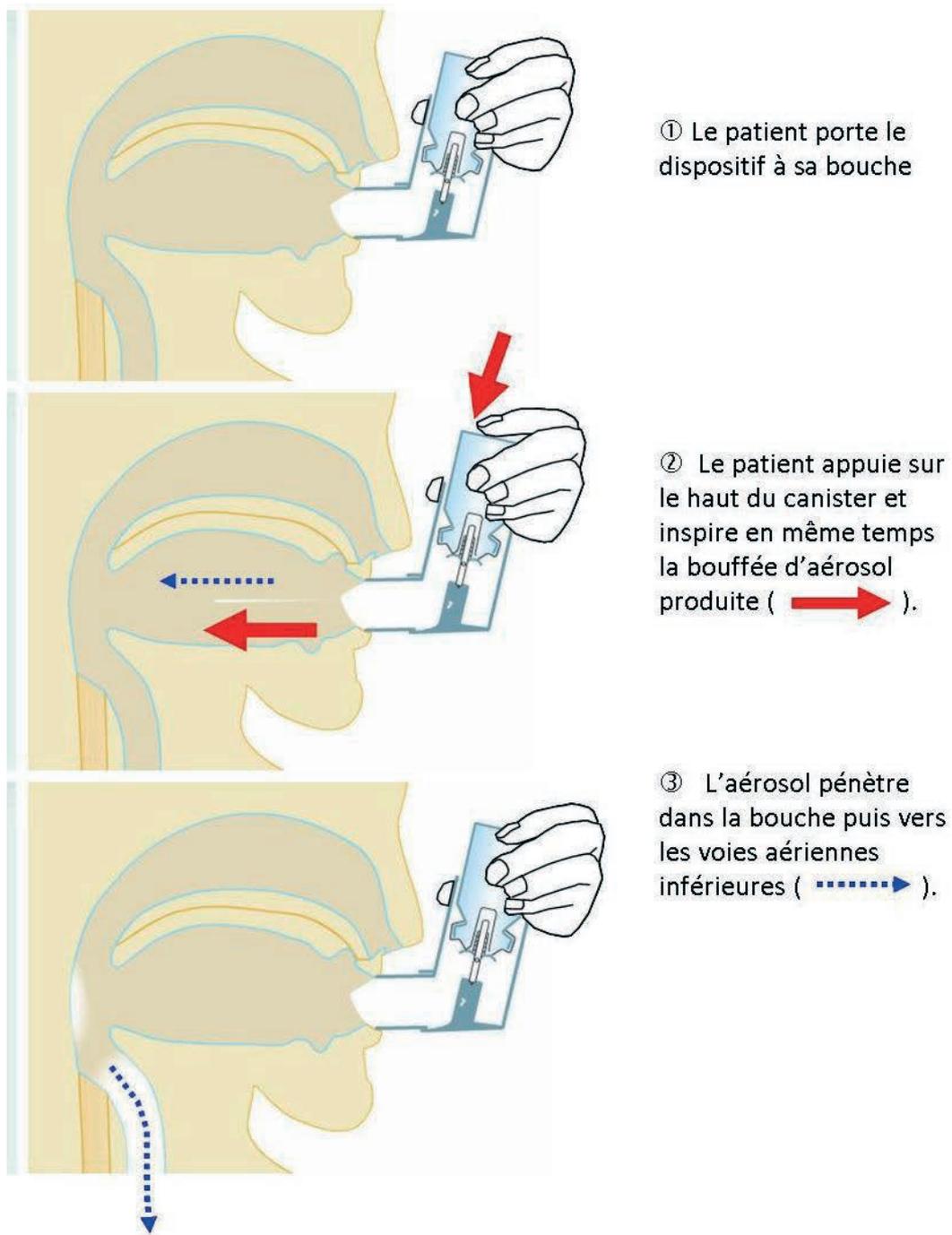


Figure 10 : Schématisation de la manœuvre de synchronisation main-bouche à réaliser avec un aérosol doseur de liquide pressurisé (figure adaptée à partir du site de ADMIT ⁽⁶²⁾).

Transition au gaz HFA

Depuis l'approbation en 1987 du retrait des gaz du type chlorofluorocarbures CFC (Protocole de Montréal relatif aux substances qui appauvrissent la couche d'ozone, accord international réunissant 175 pays), l'arrêt de production et d'importation de nouveaux CFC s'est progressivement officialisé en 1996 par le Canada et d'autres pays industrialisés. Une

exemption pour « utilisation essentielle » permettait néanmoins l'utilisation des CFC dans la fabrication des aérosols doseurs, jusqu'à ce que des substituts ayant la même innocuité pour les patients soient disponibles. Une stratégie et un planning d'élimination progressive des CFC dans les aérosols doseurs ont été publiés en juillet 1998 s'échelonnant jusqu'en 2005⁽⁶³⁾. Après 2013, plus aucun pMDI contenant du CFC ne devrait être disponible aux Etats-Unis⁽⁶⁴⁾.

L'hydrofluoroalcane ou HFA, sécuritaire à la fois pour les patients et pour l'environnement, remplace désormais les CFC en tant que nouveau gaz propulseur. Néanmoins, certaines caractéristiques distinguent les nouveaux variants HFA-pMDIs de leur ancienne version au CFC et les utilisateurs doivent en être informés.

Le HFA a pour principal effet de diminuer la vitesse d'éjection de l'aérosol et d'augmenter sa température, ce qui a eu pour conséquence directe une amélioration du confort de la prise du traitement pour les patients (disparition du refroidissement brutal du canister).

L'addition d'éthanol (excipient) dans la formulation de certaines spécialités affecte le goût, et accentue également les effets sur la vitesse (diminution) et la température (réchauffement) de l'aérosol. C'est le cas par exemple de la spécialité VENTOLIN®.

En Europe, les **broncho-dilatateurs salbutamol** (d'action brève), **formotérol**, et **salmétérol** (d'action prolongée), sont formulés avec du HFA. Certains génériques de VENTOLIN® (salbutamol) formulés au CFC sont toujours disponibles (Annexe 1). La **terbutaline** n'est plus disponible en pMDI. L'**ipratropium** (anticholinergique) disponible en pMDI (ATROVENT®) a été récemment combiné avec du salbutamol : COMBIVENT® (CFC-pMDI).

Quelques remarques et recommandations :

- Bien que la commercialisation des variants HFA soit de plus en plus répandue, les prescripteurs doivent informer leurs patients de ces nouvelles caractéristiques en cas de remplacement de leur aérosol doseur CFC par son variant HFA.
- Les instructions de nettoyage des HFA-pMDIs restent inchangées par rapport aux CFC-pMDIs, et doivent être rigoureusement suivies (notice patient).

- Un **AMORCAGE** du pMDI doit **TOUJOURS** être réalisé (quel que soit le gaz propulseur formulé)

* lors de la première utilisation du pMDI

* après une période de non utilisation (plusieurs jours ou semaines)

- **Réalisation de l'amorçage** : actionner la libération d'au minimum 4 bouffées d'aérosol dans l'air ambiant, à distance de soi et des personnes environnantes.

Particularités pour les corticoïdes

- Les caractéristiques des aérosols doseurs de **budésonide** (PULMICORT®) et de **fluticasone** (FLIXOTIDE® et FLOVENT®) restent inchangées quel que soit le gaz propulseur HFA ou CFC formulé.

- La reformulation de la **béclométasone** avec le gaz HFA a conduit au développement de plusieurs spécialités dont QVAR® (100 µg ou 50 µg) aérosol extrafin et autres HFA-béclométasone (BECOTIDE®, BECLOJET®, BECLOSPRAY® disponible en 250 µg ou 50 µg, CLENIL® disponible en Italie), ainsi que des combinés.

QVAR® génère un aérosol de fines particules (DAMM = 1,1 µm) permettant d'augmenter le dépôt pulmonaire de médicament et de diminuer la dose de médicament à délivrer pour obtenir les mêmes effets thérapeutiques - jusqu'à 2,6 fois moins de dose, cliniquement comparé à un variant CFC ^(65, 66).

Cette formulation extrafine permet de réduire le dépôt oropharyngé en faveur du dépôt pulmonaire (> 50 %), et autorise plus de souplesse sur la coordination main-bouche (moins d'influence du débit inspiratoire sur le dépôt). Notons que la fraction exhalée est d'environ 10 % de la dose.

QVAR® existe en deux versions (selon les pays) : HFA-pMDI standard et HFA-pMDI auto-déclenché (se référer au paragraphe 1.2 de l'annexe 2). La recommandation actuelle est que 100 µg de QVAR® HFA pMDI est équivalent à 200 µg de béclométasone CFC-pMDI ^(1,3).

Les autres formulations HFA béclométasone comme par exemple BECLOJET® - BECLOSPRAY® (250 µg), ou CLENIL® disponible en Italie (Chiesi SA), ou encore BECOTIDE® (GSK), contiennent du glycérol et produisent des aérosols ayant les mêmes caractéristiques physiques - en termes de tailles de particule et de dose de médicament - que les aérosols CFC-béclométasone. La prescription de ces nouveaux HFA-béclométasone indiquera une posologie (dose) identique à celle prescrite avec l'ancien variant CFC.

La bécloétasone est également disponible combinée avec le formotérol dans INNOVAIR® (100 µg/6 µg, Chiesi, France - ou FOSTER®, FOSTAIR®, FOSTEX) aérosol doseur de fines particules (1,3 µm et 1,4 µm). Les recommandations : INNOVAIR® 100/6 est cliniquement équivalent à SERETIDE® (fluticasone/salmétérol 125/25) et au SYMBICORT® (budésonide/formotérol, 200/6) inhalateur de poudre, pour les mêmes posologies.

- ALVESCO®, formulation HFA du **ciclésonide**, produit un aérosol possédant le même profil de dépôt que l'aérosol extrafin du QVAR® bécloétasone et est cliniquement équivalent aux autres corticoïdes inhalés. La recommandation en Europe pour la posologie est 1 dose 1 fois par jour.

1.2. Les aérosols doseurs à liquide pressurisé auto déclenchés ou BA-pMDI

Ces aérosols doseurs sont auto-déclenchés. Ils se déclenchent à l'inspiration : le redressement d'un levier actionne le dispositif puis la dose est libérée dès lors que le patient inspire dans le dispositif (figure 11).

Ce sont les spécialités dénommées Autohaler® ou EasyBreathe® disponibles en Europe pour le **salbutamol** AIROMIR® AUTOHALER® ou SALAMOL® EASYBREATHE® et la **bécloétasone** QVAR® AUTOHALER® (Teva Pharmaceutical Industries, Israel - Teva Santé, France).



Figure 11 : Photographie d'un pMDI auto-déclenché. La flèche indique le levier à relever pour actionner le dispositif et préparer la dose avant l'inspiration (Le schéma de droite est extrait et adapté du site de l'AFSSAPS, référence 67).

Ces dispositifs ont été développés pour les patients concernés par une mauvaise coordination main-bouche et contribuent à une amélioration du dépôt pulmonaire de médicament chez ces patients ⁽⁶⁸⁾.

AUTOHALER® s'active à un flux inspiratoire d'environ 30 L/min et EASYBREATHE® à 20 L/min. La capacité à déclencher ces dispositifs reste néanmoins un obstacle pour certains patients (< 5 %) ⁽⁶⁹⁾.

Important : **réalisation de l'amorçage** de ces dispositifs :

Pour actionner la libération d'une bouffée d'aérosol dans l'air ambiant, (i) relever le levier et (ii) pousser la languette située à la base du dispositif (figure 12).

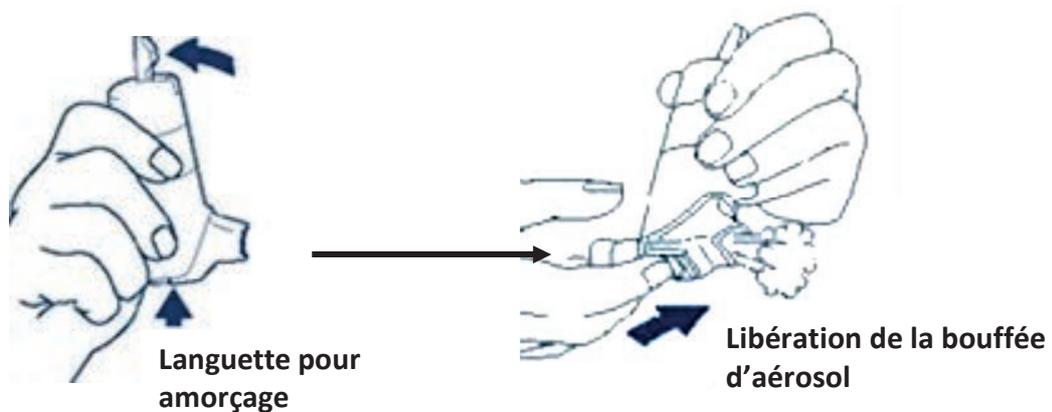


Figure 12 : Réalisation de l'amorçage d'un pMDI auto-déclenché (BA-pMDI). Adapté à partir du site de l'AFSSAPS ⁽⁶⁷⁾.

1.3. Les chambres d'inhalation et les espaceurs

Les chambres d'inhalation et les espaceurs (ou spacers) sont des accessoires qui s'utilisent **uniquement** avec les aérosols doseurs pressurisés standards (pMDIs) :

- Les espaceurs sont des extensions à connecter sur l'aérosol doseur et permettent un allongement de la distance entre le dispositif et l'oropharynx (figure 13).
- Les chambres d'inhalation sont des espaceurs élaborés, auxquels s'ajoutent des valves unidirectionnelles ; d'où la dénomination anglo-saxonne VHC pour Valved Holding Chamber (figure 14).

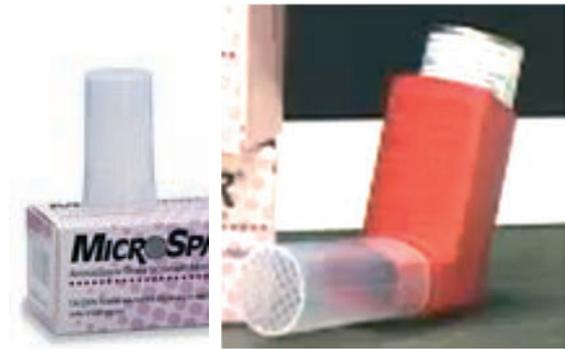


Figure 13 : Exemple d'extension positionnée sur un aérosol doseur pressurisé avec le MICROSPACER®.

Ces accessoires permettent de réduire le dépôt de médicament dans l'oropharynx, leur utilisation est de ce fait recommandée avec les pMDIs de corticoïdes. Les chambres d'inhalation ou VHC permettent le ralentissement et le stockage de l'aérosol facilitant son inhalation, en particulier pour les patients ayant des difficultés à se coordonner à l'activation de leur pMDIs, comme les jeunes enfants < 2 ans, les enfants ou certains adultes. Le dépôt pulmonaire de médicament est amélioré chez ces patients ^(70, 71).

Ces dispositifs possèdent des caractéristiques techniques plus ou moins élaborées : de petit volume (130 à 300 ml) ou de grand volume (600 à 800 ml), valvés ou non, pour certains un retentissement sonore (sifflet) signale que le flux inspiratoire est trop élevé ou encore un double flux améliore l'administration des petites particules.

Le choix de l'espaceur peut être déterminé en fonction du pMDI (annexe 1).

Cependant, certains inconvénients freinent l'utilisation de ces accessoires. Ils peuvent alourdir en termes d'encombrement le traitement habituel avec les pMDIs et sont, la plupart du temps, « oubliés » lors de la prise du traitement en dehors du domicile.

D'autre part, ils réduisent les performances des pMDIs en termes de dose de médicament produite et disponible à l'inhalation, en raison d'une augmentation de la charge électrostatique des parois plastiques entraînant une rétention du médicament dans la chambre ⁽⁷²⁾. Pour contrer ce phénomène, des espaceurs « antistatiques » sont développés à partir de matériaux plastiques non électrostatiques comme l'AEROCHAMBER®, ou en intégrant des feuillets métalliques comme dans le VORTEX®.



Figure 14 : Photographies de chambres d'inhalation équipées ou non d'un masque facial, et adaptées ou non à une utilisation sur un circuit de ventilation (de gauche à droite en partant du haut : Microchamber®, Optichamber®, Volumatic®, Funhaler®, Itinhaler®, Aerochamber®, Babyhaler®, Ace®spacer, Aerochamber®MV, AeroVent®, Aerochamber®MINI).

Des recommandations, quant à l'utilisation au quotidien de ces espaceurs et chambres d'inhalation, sont à retenir :

- Une seule dose à la fois doit être introduite à l'intérieur de la chambre pour y être ensuite inhalée. Plusieurs doses entraîneraient des turbulences favorisant la rétention de médicament sur les parois de l'espaceur ⁽⁷³⁾.

- Une fois la dose introduite dans la chambre, l'inhalation doit être immédiate pour éviter le dépôt par sédimentation du médicament dans la chambre ⁽⁷³⁾.

- Un nettoyage/rinçage de l'espaceur doit être réalisé régulièrement selon les instructions inscrites dans la notice patient fournie par le fabricant, pour préserver le fonctionnement de la valve et pour des raisons hygiéniques. Notons que certaines études montrent que l'utilisation de détergent contribue à une diminution transitoire de l'électrostatisme dans certains espaceurs en faveur d'une amélioration du dépôt pulmonaire ^(74, 75).

1.4. Spécificités des aérosols doseurs de liquide pressurisé

Les avantages et les inconvénients des aérosols doseurs de liquide pressurisé		
	Avantages	Inconvénients
pMDIs	<ul style="list-style-type: none"> - Portable, compact, - Prise rapide de la dose, - Pas de risque de contamination, - Grande reproductibilité des doses, 	<ul style="list-style-type: none"> - Impose bonne coordination main-bouche : <i>inhalation rapide</i> = ↗ <i>dépôt oropharyngé au détriment du dépôt pulmonaire</i>, - Préparation/amorçage nécessaire pour la 1^{ère} utilisation ou après une longue période de repos, - Doit être maintenu droit, - Compteur de dose rare (SERETIDE®, VENTOLINE®).
	<p><u>Pour les dispositifs produisant des particules extrafines :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ↗ dépôt pulmonaire et ↘ dépôt oropharyngé, comparé au variant pMDI seul avec particules non extrafines, - Diminution dose corticoïde prescrite (QVAR®). 	<ul style="list-style-type: none"> - Deux dispositifs disponibles (corticoïde) : QVAR® et ALVESCO®, un combiné (FOSTER®).
pMDI + chambre d'inhalation	<ul style="list-style-type: none"> - Ne nécessite aucune coordination main-bouche, - ↘ dépôt oropharyngé et améliore le dépôt pulmonaire, comparé au pMDI seul, - L'administration reste efficace en urgence (en cas de crise aiguë d'exacerbation), - Expiration possible (si valve), - Option : signale un flux inspiratoire trop fort (sifflet). 	<ul style="list-style-type: none"> - Plus onéreux, ↘ portabilité, - Electrostatisme des espaceurs plastiques, - Instructions spéciales de nettoyage, - Respecter les étapes d'utilisation, - Certaines options sont mal interprétées par les enfants, comme les sifflets (jeu).
BA-pMDI	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation possible si mauvaise coordination main-bouche ou par les patients âgés. 	<ul style="list-style-type: none"> - Peu de médicaments disponibles, - Médicament et dispositif non dissociables, - Nécessite d'être entraîné à inspirer, lentement dans le dispositif, ne pas stopper l'inspiration, - ATTENTION : NE DOIT PAS ETRE UTILISE AVEC UN ESPACEUR.

1.5. Les inhalateurs de poudre sèche ou IPS (DPI)

Les aérosols doseurs de poudre sèche, classiquement dénommés inhalateurs de poudre sèche ou IPS (DPI pour Dry-Powder inhaler, pour le terme anglo-saxon), combinent la technologie des poudres avec la technologie du dispositif pour disperser des particules de poudre en aérosol dans le flux d'air inspiratoire du patient (figure 15). Ils ne contiennent pas de gaz propulseur et sont composés d'un mécanisme d'aérosolisation, d'un mécanisme de désagrégation, d'un compteur de dose et d'une interface permettant la prise de l'aérosol par la bouche ⁽⁶⁰⁾.

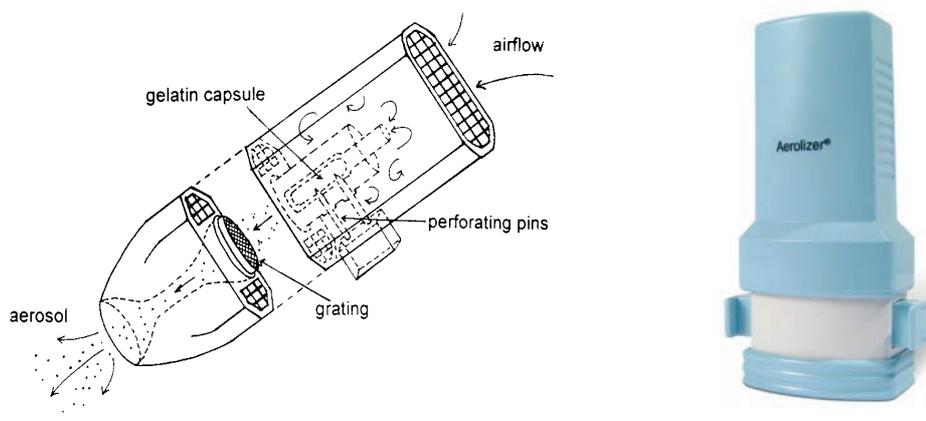


Figure 15 : Exemple de composition d'un inhalateur de poudre avec capsule de médicament à insérer (à gauche) ⁽⁵⁵⁾ et photographie de l'AEROLIZER® (à droite)

Le principe actif est donc formulé sous forme de poudre, combiné avec un ou plusieurs excipients dont le lactose (agent dispersant et transporteur), directement conditionné dans le dispositif soit dans un réservoir multidose, soit sous forme de doses individualisées dans un blister, ou conditionné sous forme de gélule (capsule unidose) à insérer dans le dispositif (figures 16 et 17). Les inhalateurs de poudre sont généralement répertoriés selon leur type de réservoir, multidose ou unidose, et selon leur résistance interne (annexe 1 et figure 17).

La dispersion de la poudre est obtenue par l'ajout de l'excipient, le lactose (particules de 60 à 80 μm de diamètre) jouant le rôle de transporteur du principe actif. Les particules sont alors mises en suspension dans l'air sous l'action du mouvement inspiratoire du patient :

- Le dispositif doit tout d'abord être **amorcé** en actionnant un mécanisme (généralement en le tournant ou en appuyant sur un levier) permettant de percer ou casser la capsule contenant le médicament, ou encore de préparer une dose de médicament (cas des dispositifs multidoses).

- puis, le patient, après une profonde EXPIRATION dans l'air ambiant, porte le dispositif à sa bouche et INSPIRE pour générer l'aérosol de poudre.

La poudre est aspirée au travers d'un mécanisme désagrégant le principe actif du lactose (exemple d'une grille). C'est ce mécanisme de désagrégation qui conditionnera le niveau de résistance interne à l'écoulement d'air du DPI. La combinaison du flux inspiratoire et de la résistance interne du dispositif génère des turbulences à l'intérieur du dispositif (bruitages). Les particules de substances actives sont alors dispersées et peuvent traverser les voies respiratoires supérieures et atteindre les poumons (figure 16). Les particules de lactose, plus grosses s'impacteront dans l'embout buccal, la bouche et la gorge du patient.

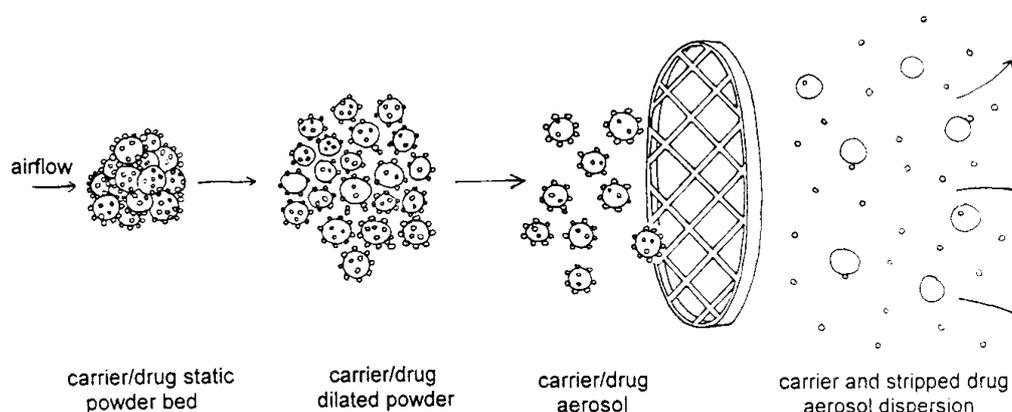


Figure 16 : Exemple de mécanisme de désagrégation (représenté par une grille) des particules de principe actif (drug) et de l'excipient (carrier) ⁽⁶⁰⁾.

Recommandations importantes

- L'étape d'**amorçage** du dispositif doit être réalisée en suivant scrupuleusement les instructions inscrites dans la notice. Cette étape est **capitale pour la réussite** de ce traitement inhalé. En effet, suite à une « **mauvaise** » **manœuvre** de l'amorçage **aucun aérosol de médicament ne pourra être produit** (ou généré), quelle que soit la force d'inspiration employée à l'étape suivante ⁽⁷⁶⁾.
- Le patient doit **bien réaliser une expiration très profonde**, avant de porter le dispositif à la bouche, jusqu'à atteindre la capacité pulmonaire résiduelle ⁽¹³⁾.
- Surtout **NE PAS EXPIRER DANS LE DISPOSITIF** (perte importante du médicament, et humidification du dispositif) ⁽⁷⁷⁾.

- Respecter les conditions environnementales pour le stockage du dispositif, inscrites dans la notice patient.
- De par la contrainte inspiratoire imposée par l'utilisation de ces IPS, ces dispositifs ne sont pas adaptés aux enfants asthmatiques ⁽⁷⁸⁾ et aux patients atteints de BPCO en particulier pendant les poussées d'exacerbations.

Importance du flux inspiratoire, relation avec la résistance de l'IPS

Les inhalateurs de poudre se caractérisent en fonction de leur résistance interne (mécanisme de désagrégation de la poudre en particules fines respirables). Comme décrit précédemment, c'est la combinaison de cette résistance avec le débit inspiratoire du patient qui permettra de générer l'aérosol de poudre. D'une manière générale, plus le débit inspiratoire appliqué au dispositif sera élevé, meilleures seront les performances du dispositif (en terme de dépôt pulmonaire), et dans le même temps, le dépassement du débit d'inspiration optimal peut dégrader les performances ⁽⁷⁹⁾.

Les dispositifs sont caractérisés, en fonction de leur résistance interne (figure 17), par un débit inspiratoire minimal (seuil énergétique) à appliquer, en dessous duquel la dose de médicament inhalée par le patient sera considérablement réduite, voire inexistante, diminuant ainsi les effets thérapeutiques.

Ainsi, pour optimiser la désagrégation de la poudre et générer un aérosol de médicament potentiellement efficace ^(80, 81) :

- Les IPS de **faible résistance interne** nécessitent un débit inspiratoire très élevé. *C'est le cas par exemple de l'Aerolizer® (minimum > 60 L/min) ou encore du Diskhaler®.*
- Les IPS de **résistance moyenne** nécessitent un débit inspiratoire élevé. *Cas du Novolizer® dont le débit inspiratoire minimal est fixé > 35 L/min ⁽⁸²⁾.*
- Les IPS de **forte résistance** nécessitent un débit inspiratoire moindre. *Cas par exemple du Turbuhaler® avec lequel un débit minimal de 30 L/min est requis et optimal de 60 L/min. L'Easyhaler®, Twisthaler® ou l'Handihaler® nécessitent un débit inspiratoire < 50 L/min.*

Notons que ces débits inspiratoires minimums et optimums requis ne sont que très rarement renseignés par les fabricants de ces dispositifs.

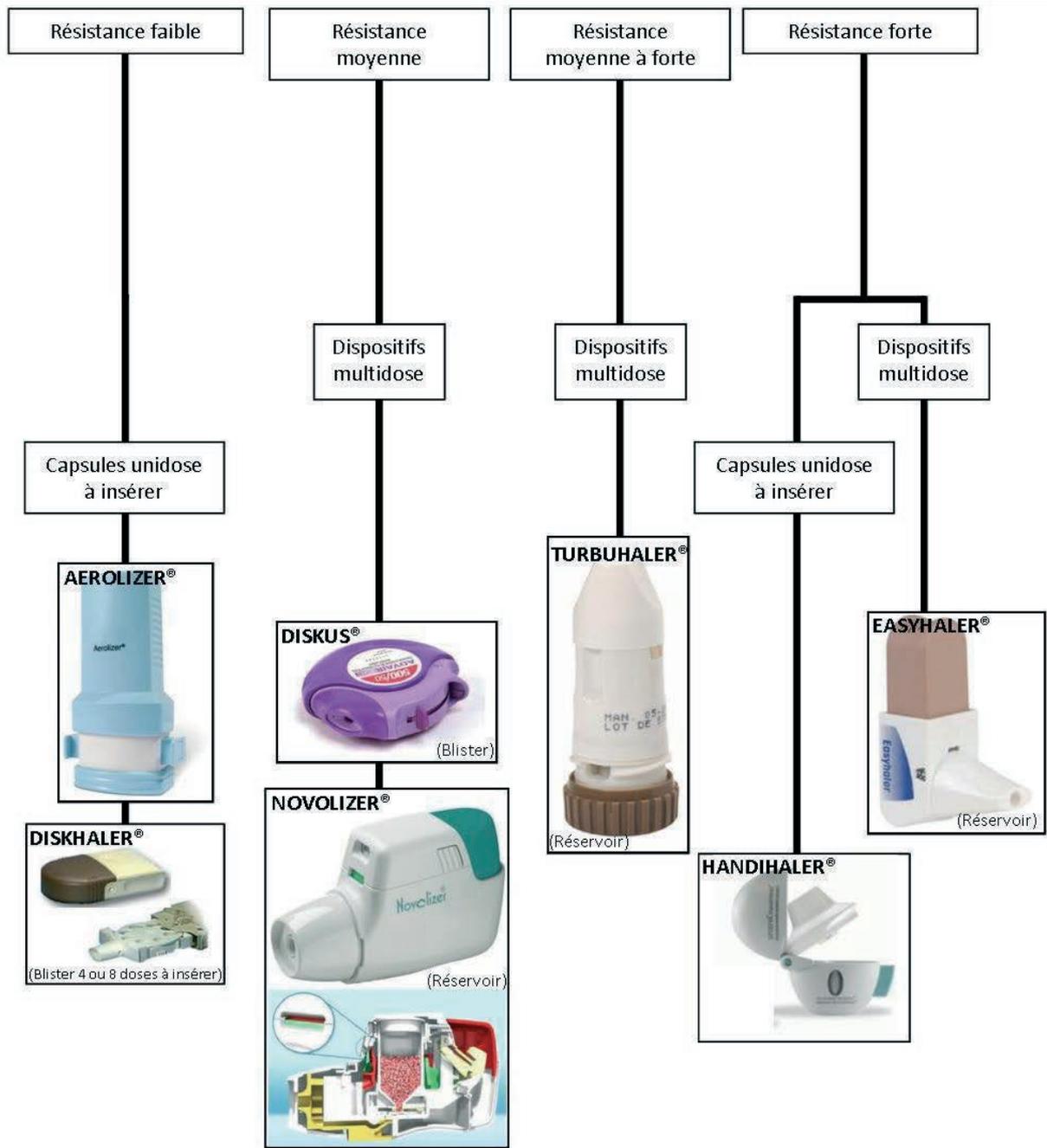


Figure 17 : Exemple d'inhalateurs de poudre sèche actuellement disponibles sur le marché.

Recommandations par rapport à la technique d'inspiration

- L'inspiration doit être forte **dès le début**, pour générer une part importante de fines particules respirables⁽⁸³⁾.

- Dans les dispositifs multidoses, la dose de médicament mise à disposition (par le réservoir ou à partir du blister) est rapidement et totalement aérosolisée dès le début de l'inspiration, ce qui n'est pas le cas lorsque la dose est produite à partir d'une capsule que l'on insère dans l'IPS unidose.

Par conséquent, la manœuvre « **expiration dans l'air ambiant puis inspiration forcée** » **devra être répétée plusieurs fois** avec un IPS à capsule à insérer, afin que la totalité de la dose de médicament soit inhalée.

1.6. Spécificités des inhalateurs de poudre sèche

Les avantages et les inconvénients des aérosols doseurs de poudre sèche (DPI)

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">- Portable, compact,- Multidose pour la plupart, doses individuelles scellées pour les autres,- S'active à l'inspiration, pas de source d'énergie- Pas de gaz (écologique),- Pas de coordination main-bouche,- La plupart ont un compteur de dose,- Prise rapide de la dose.	<ul style="list-style-type: none">- Dispositifs dose unique : manœuvre de rechargement. Chaque dose doit être inhalée en 2 fois,- Risque de dépôt oropharyngé,- Un flux inspiratoire trop faible ou trop fort ➡ dose émise, pour certains,- Ne pas exhaler dans le dispositif (perte de médicament),- Ne pas inhaler progressivement la dose : l'inspiration doit être forte dès le début de l'inhalation et régulière,- Variabilité de la dose en cas d'exacerbations,- Plus onéreux comparés aux pMDIs,- Doivent être maintenus à la verticale pour être préparés/amorcés. Pour l'inhalation, certains doivent être maintenus à l'horizontale ou à la verticale,- Conservation dans un endroit frais et sec.

1.7. Les inhalateurs Soft Mist™

Un nouvel inhalateur est actuellement commercialisé utilisant un moyen mécanique (ressort) pour propulser la solution médicamenteuse pré-conditionnée au travers d'un embout très fin et ainsi générer l'aérosol (figure 18). La dose est libérée sans effort inspiratoire du patient.

Il s'agit du **RESPIMAT**[®] (Boehringer Ingelheim, Allemagne) délivrant soit un aérosol combiné de **fénotérol** (50 µg) et d'**ipratropium** (20 µg), de même formulation que le pMDI BRONCHODUAL[®], soit un aérosol simple de **tiotropium** (2,5 µg) (**SPIRIVA**[®] **RESPIMAT**[®]).

La disponibilité des deux spécialités est différente selon les pays.

L'aérosol produit se dépose peu dans les voies aériennes supérieures. Le dépôt pulmonaire est favorisé ⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾.

Notons que de nombreuses étapes de préparation et d'amorçage du dispositif sont nécessaires avant que celui-ci soit prêt à être utilisé pour l'inhalation ⁽⁸⁷⁾, et qu'il est important de bien suivre les instructions liées à cette préparation fournies par le fabricant dans la notice patient.



Figure 18 : Inhalateur Soft Mist[™] actuellement commercialisé, RESPIMAT[®].

2. Les appareils de nébulisation

Les appareils de nébulisation comme tous les générateurs d'aérosol transforment le médicament initialement conditionné sous forme d'une solution ou d'une suspension en une forme aérosol. Le médicament doit être introduit dans le nébuliseur par le patient lui-même. Globalement, ils se composent d'un réservoir de médicament incluant le mécanisme d'aérosolisation et d'une source d'énergie plus ou moins dépendante du réservoir. Les nébuliseurs sont classés selon la technologie de génération de l'aérosol : nébuliseurs pneumatiques, nébuliseurs ultrasoniques, nébuliseurs à tamis ou encore nommés à membrane ⁽⁸⁸⁾.

Ces générateurs d'aérosol ont l'avantage de permettre l'administration de divers médicaments, dont ceux qui ne sont pas disponibles avec les aérosols doseurs comme les antibiotiques, et de délivrer des doses plus élevées (comparés aux aérosols doseurs). Commercialisés avec des interfaces de type embout buccal ou masque facial, ils sont adaptés pour être utilisés chez les enfants, dont les plus jeunes (< 2ans), les patients âgés et les patients atteints de détresse respiratoire sévère.

2.1. Les nébuliseurs pneumatiques

Les nébuliseurs pneumatiques (jet-nebulisers, pour la dénomination anglo-saxonne) utilisent une source d'air comprimé pour aspirer le liquide médicamenteux par effet venturi et le fractionner en plusieurs gouttelettes. Les particules les plus fines sortent du nébuliseur, transportées par le courant d'air provenant de la source de pression, tandis que les plus grosses sont recyclées dans le réservoir (figure 19). La granulométrie de l'aérosol généré sera fonction de la géométrie des différents éléments du nébuliseur et de la pression d'air mise en jeu.

Pour ces types de nébuliseurs, il sera important d'utiliser un compresseur, ou une autre alimentation en air, compatible avec le nébuliseur.

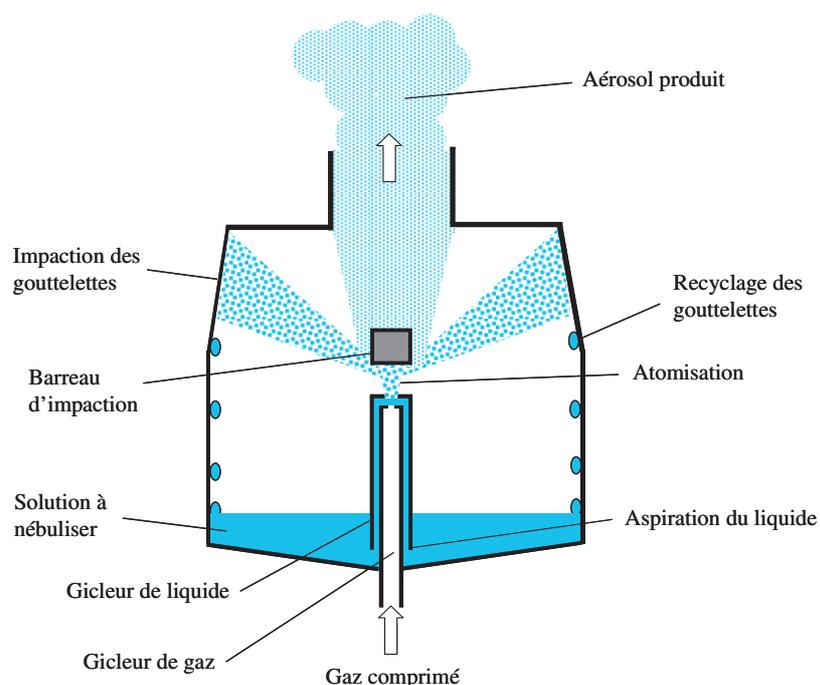


Figure 19 : Principe de nébulisation d'un nébuliseur pneumatique ⁽⁸⁰⁾, extrait et adapté de la référence 8.

2.1.1. Les nébuliseurs pneumatiques standards

Les nébuliseurs pneumatiques de conception standard sont aujourd'hui reconnus pour être relativement inefficaces face aux nébuliseurs pneumatiques dits à venturi actif, de conception plus récente ⁽⁴⁹⁾. Très peu coûteux, les nébuliseurs pneumatiques standards sont néanmoins largement utilisés en milieu hospitalier et à domicile (figure 20).

Notons que les performances de ces nébuliseurs seront fonction du compresseur ou du débit d'air qui leur sera associé ^(49, 89, 90), et qu'il est nécessaire de se référer aux recommandations du fabricant.



Figure 20 : Exemple de nébuliseurs pneumatiques standards généralement utilisés en milieu hospitalier (de gauche à droite : Mysti-NEB®, UPDRAFT II®, schéma de production de l'aérosol extrait de la référence 8).

2.1.2. Les nébuliseurs pneumatiques à venturi actif

Les nébuliseurs pneumatiques dits à venturi actifs permettent la pénétration d'un flux d'air additionnel dans la cuve du nébuliseur, pendant la phase d'inhalation. Ce flux d'air traverse le mécanisme de génération de l'aérosol et accentue sa production. Généralement l'air exhalé ne pénètre pas dans le nébuliseur et est dévié à l'aide de chicanes ou de valves expiratoires ce qui a pour effet de diminuer les pertes d'aérosols. Ces nébuliseurs sont ainsi plus efficaces en termes d'aérosol produit et de durée de traitement, comparés aux versions standards ⁽⁴⁹⁾. Il s'agit par exemple du **PARI LC® PLUS** (Pari GMBH, Germany), du **VENTSTREAM®** (Philips Healthcare Best, Pays Bas), du **NL9M®** (ATOMISOR DTF, France), comme représentés par la figure 21.



Figure 21 : Nébuliseurs pneumatiques à venturi actif. En haut, de gauche à droite : VENTSTREAM®, PARI LC® PLUS, ATOMISOR NL9M® et schéma d'un ATOMISOR NL9M® en coupe avec représentation du flux d'air additionnel entrant dans le dispositif accentuant la production de l'aérosol.

2.1.3. Les nébuliseurs pneumatiques dosimétriques (et/ou intermittents)

Les nébuliseurs pneumatiques dits dosimétriques (ou intermittents) contrôlent la production de l'aérosol. L'aérosol peut par exemple être généré uniquement pendant la phase inspiratoire comme avec l'**AeroEclipse®** (Trudell Medical, Canada) ou avec l'**Atomisor Dosimètre ADD®** (DTF, France), représentés dans la figure 22. Cette caractéristique permet de supprimer les pertes d'aérosol générées pendant la phase expiratoire.



Figure 22 : Nébuliseurs pneumatiques dosimétriques existant sur le marché. De gauche à droite : AeroEclipse®, Atomisor Dosimètre ADD®.

Le système AKITA® (figure 23) contrôle directement chez le patient sa phase d'inhalation, en imposant un rythme respiratoire au patient afin de réduire les pertes d'aérosol dues aux espaces morts anatomiques. Testé cliniquement avec un nébuliseur standard chez des patients atteints de BPCO, ce système permettrait d'améliorer dans cette étude jusqu'à 60 % le dépôt pulmonaire périphérique du médicament (antitrypsine) comparé au dépôt obtenu avec le nébuliseur seul ⁽⁹¹⁾.

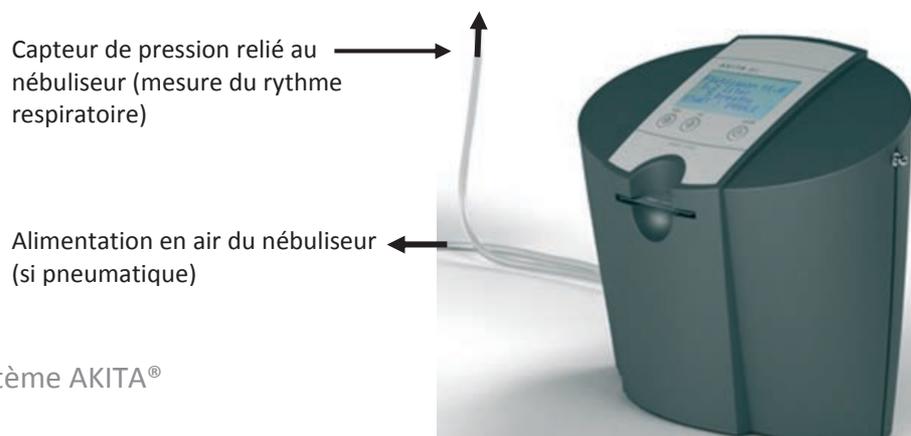


Figure 23 : Système AKITA®

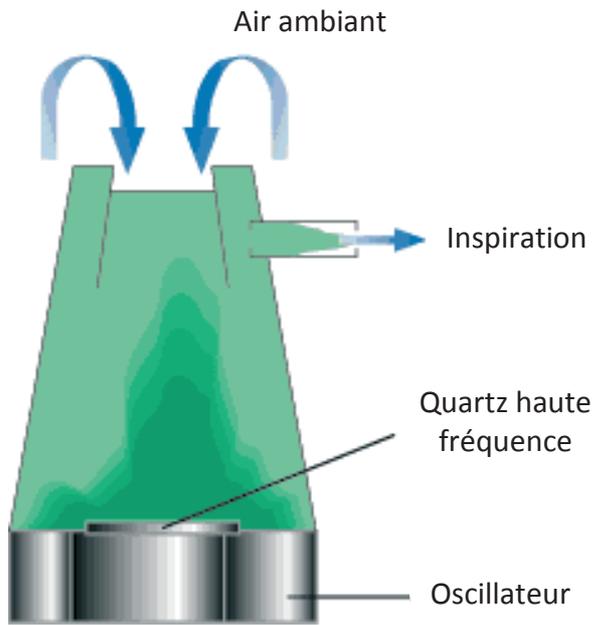
Ce système a été pour le moment cliniquement évalué avec seulement quelques nébuliseurs (pneumatique et tamis vibrant). Notons que l'adjonction de systèmes électroniques au dispositif d'inhalation augmente considérablement le coût de la séance d'aérosolthérapie.

2.2. Les nébuliseurs ultrasoniques

Des **vibrations ultrasonores** de haute fréquence (> 1 MHz) sont transmises d'un cristal piézoélectrique (ou quartz) vers la solution médicamenteuse, créant ainsi à la surface le détachement de fines gouttelettes. La taille des particules est inversement proportionnelle à la fréquence du quartz. Sur les modèles récents, une interface d'eau a été interposée entre le cristal et la cuve de médicament (aussi appelée coupelle) pour réduire son échauffement et favoriser le nettoyage (figure 24). Néanmoins, les nébuliseurs ultrasoniques ne sont pas recommandés pour nébuliser des suspensions médicamenteuses, des liquides de forte viscosité ou des médicaments thermolabiles tels que les protéines⁽⁹²⁾, la dornase alpha par exemple.

Bien qu'ils soient silencieux, ils restent des nébuliseurs encombrants.

Nébuliseur ultrasonique sans interface d'eau



Nébulisation ultrasonique avec interface d'eau

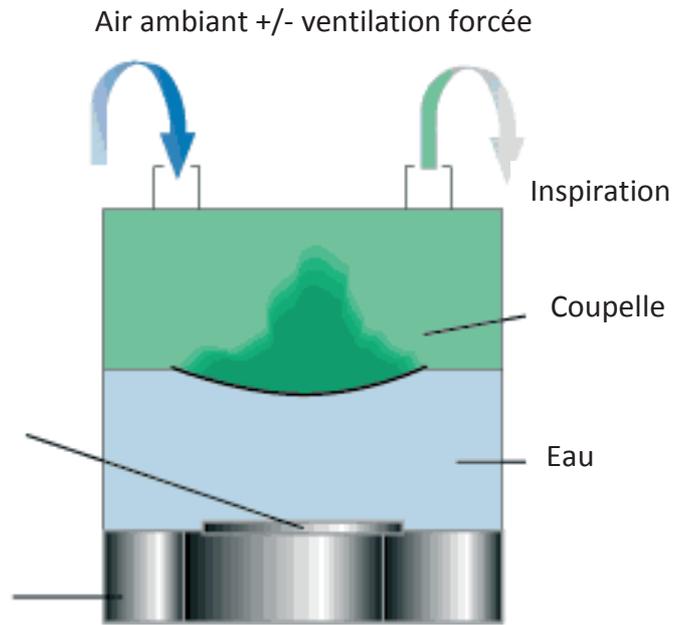


Figure 24 : Principe de la nébulisation ultrasonique sans interface d'eau (à gauche) et avec interface d'eau (à droite). Nébuliseurs ultrasoniques de gauche à droite : MULTISONIC®, SYST'AM®.

2.3. Les nébuliseurs à tamis

De conception plus récente, les **nébuliseurs à tamis**, communément appelés **membrane** (ou mesh nebuliser, pour la dénomination anglo-saxonne), sont équipés d'une membrane percée de trous ayant un diamètre de quelques micromètres (1000 à 6000 trous selon les modèles). L'aérosol est créé en passant le liquide médicamenteux au travers du tamis ⁽⁹³⁾.

Ces nébuliseurs sont :

- soit des **tamis vibrants** (figure 25) : le tamis vibre à une haute fréquence créant un mouvement oscillatoire (dit de pompe) qui entraîne le liquide à travers le tamis. C'est le cas des modèles **Aeroneb**[®] (Aerogen Ltd, Irlande), et du modèle **eFLOW**[®] (PARI GmbH, Germany) dont les membranes sont respectivement disposées à l'horizontale avec une production d'aérosol vers le bas, ou à la verticale (figure 26).

La version eFlow[®] rapid du eFlow[®] nébulise la solution médicamenteuse en laissant un volume résiduel élevé, offrant la possibilité de l'utiliser en remplacement des nébuliseurs pneumatiques standards avec le même volume de remplissage de médicament, comme l'Aeroneb Go.

- soit des **tamis fixes** (figure 27) : la solution de médicament est poussée par le bas vers le tamis situé au-dessus, sous l'action de vibrations transmises d'un transducteur équipé d'un quartz piézoélectrique. La membrane est disposée à l'horizontale et l'aérosol est produit vers le haut. C'est le cas des modèles **MicroAir**[®] (Omron, Japon) et le **I-neb**[®] **AAD** (pour Adaptive Aerosol Delivery system, Philips Healthcare Best, Pays Bas). *Le I-neb[®] délivre l'aérosol de médicament par impulsion durant la phase inspiratoire, pendant 50 à 80 % du temps inspiratoire, calcul moyenné sur les trois précédentes inspirations⁽⁹⁴⁾. Le dispositif possède une interface électronique qui indique au patient la dose de médicament inhalée pendant la séance et réalise un suivi de son adhésion au traitement.*

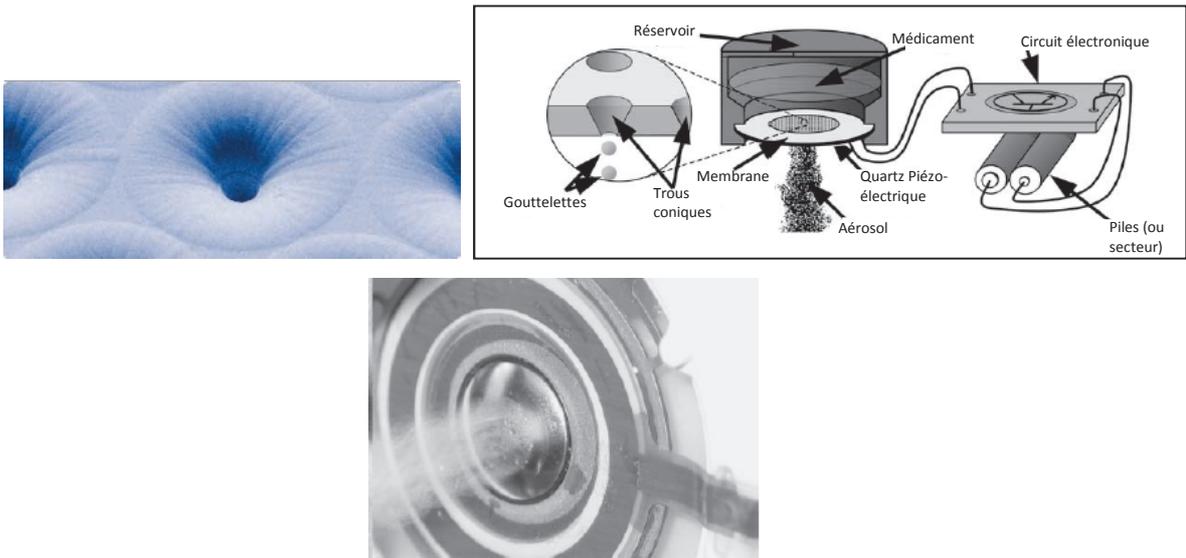


Figure 25 : Technologie des tamis vibrants. En haut, de gauche à droite : photographie de trous coniques d'une membrane et représentation schématique de la composition d'un tamis vibrant, en bas, photographie de l'aérosol produit par le tamis vibrant.



Figure 26: Tamis vibrants actuellement disponibles sur le marché. De gauche à droite : Aeroneb®Pro, Aeroneb®Solo (en haut), Aeroneb®Go (en bas) et le eFLOW®rapid.

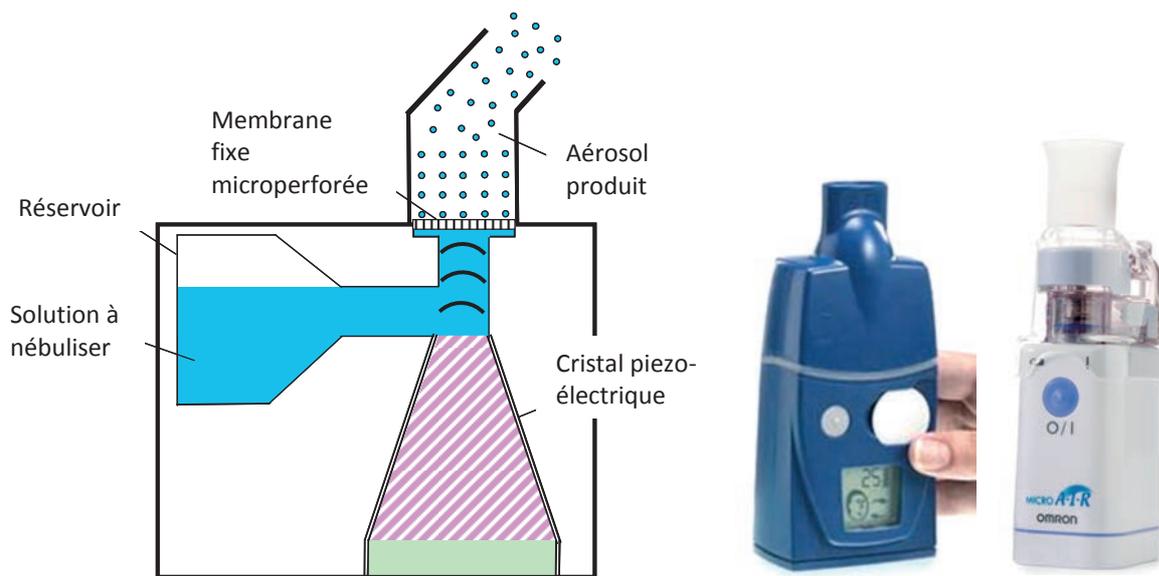


Figure 27 : Technologie des nébuliseurs à tamis fixes. De gauche à droite : représentation schématique d'un nébuliseur à tamis fixe, nébuliseurs à tamis fixe actuellement disponibles sur le marché Ineb® AAD et Micro-AIR®.

Les tamis possèdent des avantages comparés aux autres appareils de nébulisation. Silencieux et portables, ils se présentent comme des dispositifs d'une grande efficacité (en terme de durée de nébulisation et d'aérosol produit) et ceci, quelle que soit leur source d'énergie (piles ou secteur).

Néanmoins, de par leur conception électronique et la présence du tamis, ces nébuliseurs sont significativement plus onéreux que les autres systèmes et imposent de suivre des procédures strictes de maintenance, de nettoyage et de désinfection après chaque utilisation. Cette maintenance régulière est nécessaire pour limiter les risques de colmatage des trous du tamis dû à une accumulation de résidus secs de médicament, notamment lors de nébulisation de suspensions, et pour limiter la colonisation d'éléments infectieux.

Les tamis sont régulièrement prescrits pour traiter les patients atteints de mucoviscidose. Les développements en cours de ces nébuliseurs pour nébuliser des vaccins, des formulations liposomales, ou encore des protéines offrent des perspectives de futures applications thérapeutiques ^(95, 96).

2.4. Les nébuliseurs en résumé

De par leur technologie variée, tous les nébuliseurs peuvent proposer des performances significativement très différentes. L'administration de médicament avec un index thérapeutique restreint, c'est le cas par exemple des antibiotiques, nécessite de choisir un nébuliseur recommandé par le RCP (Résumé des Caractéristiques Produit) ou ayant montré une efficacité clinique.

Les recommandations spécifiques des auteurs

1/	Choisir le nébuliseur en se basant sur les recommandations de la notice patient fournie avec le médicament prescrit.
2/	Pour un nébuliseur pneumatique à domicile, choisir le compresseur qui doit être associé au nébuliseur, généralement celui qui a été testé cliniquement avec le nébuliseur choisi.
3/	Savoir que pour un nébuliseur pneumatique, la séance d'aérosol doit être arrêtée au terme de la durée prescrite ou après le désamorçage du nébuliseur (bruit de « crachotement » facilement identifiable).
4/	Prescrire l'utilisation d'un masque facial dès lors que l'embout buccal n'est pas adapté au patient. (Se référer au paragraphe 3. Choix de l'interface : masques et embouts. Annexe 2).
5/	Ne pas enseigner la technique du « blow-by ». (Se référer au paragraphe 3. Choix de l'interface : masques et embouts. Annexe 2).
6/	Enseigner aux patients qu'il est nécessaire de nettoyer et d'entretenir leur nébuliseur régulièrement, après chaque utilisation, et ceci selon les instructions fournies par le fabricant.
7/	Pour un nébuliseur à tamis, enseigner aux patients qu'ils doivent réaliser la procédure de nettoyage avec précaution sans jamais toucher le tamis, au risque de l'endommager.
8/	Enseigner aux patients qu'ils doivent suivre les recommandations du fabricant dès qu'un nouveau nébuliseur lui est prescrit.

Les avantages et les inconvénients des nébuliseurs

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Tous peuvent être utilisés quel que soit l'âge, - Aucune coordination nécessaire, - Administrent les médicaments non disponibles par les aérosols doseurs, - N'utilisent pas de gaz propulseur, - Les tamis sont portables et peuvent fonctionner sur batteries, - Les nébuliseurs pneumatiques à venturi actif et dosimétriques sont plus efficaces que les nébuliseurs pneumatiques standards, - Les nébuliseurs pneumatiques dosimétriques administrent, pendant la phase d'inhalation, une dose calibrée d'aérosol. 	<ul style="list-style-type: none"> - La durée de nébulisation peut être longue, - Les suspensions sont moins bien nébulisées, - Performances significativement variables entre les dispositifs (granulométrie et dose de médicament produite), - Risque de contamination bactérienne en cas de non-respect des procédures de nettoyage, - La fraction d'aérosol exhalée constitue une perte de médicament, contaminant l'air ambiant et les personnes restées à proximité (personnel soignant ou autres personnes), - Les nébuliseurs pneumatiques nécessitent une source d'énergie extérieure (compresseur ou bouteille d'air), - Un volume minimal (1 à 2 ml) de médicament est requis pour les nébuliseurs, - Les nébuliseurs à tamis sont onéreux.

Les modes d'emploi

Les nébuliseurs pneumatiques

1. Assembler le tuyau, la cuve du nébuliseur et l'embout buccal (ou le masque) ;
2. Verser la solution médicamenteuse dans la cuve du nébuliseur ;
3. Ne pas dépasser le volume recommandé par le fabricant ;
4. Connecter la source d'énergie : bouteille d'air (débit de 6 à 8 L/min) ou compresseur d'air ;
5. Placer l'embout buccal dans la bouche : le tenir avec les dents en refermant les lèvres autour (placer le masque sur la face en ajustant sa position pour couvrir le nez et la bouche) ;
6. Maintenir le nébuliseur à la verticale pendant toute la durée de la séance d'aérosol ;
7. Inspirer et expirer normalement, avec occasionnellement des inspirations profondes, jusqu'à ce que la production d'aérosol cesse, ou au terme de la durée prescrite ;
8. Si le traitement doit être interrompu, éteindre le compresseur pour éviter les pertes d'aérosol ;
9. A la fin de la séance, retirer l'embout buccal de la bouche ou retirer le masque facial ;
10. Démonter et nettoyer le nébuliseur en suivant les instructions du fabricant ;
11. Dans tous les cas, les cliniciens doivent prendre connaissance des instructions d'utilisation des nébuliseurs pneumatiques pour ensuite les enseigner à leur patient.

Les nébuliseurs à tamis (ou membrane)

1. Assembler le dispositif en respectant les instructions du fabricant ;
2. Suivre ces instructions pour vérifier le bon fonctionnement du nébuliseur dès la première utilisation et après chaque nettoyage ;
3. Verser la solution médicamenteuse dans le réservoir. Ne pas dépasser le volume recommandé par le fabricant ;
4. Allumer le dispositif pour démarrer la production d'aérosol ;
5. Maintenir le nébuliseur selon la position recommandée par le fabricant ;
6. Placer l'embout buccal dans la bouche : le tenir avec les dents en refermant les lèvres autour ;
7. Inspirer et expirer normalement, avec occasionnellement des inspirations profondes, jusqu'à ce que la production d'aérosol s'arrête ;
8. A la fin de la séance, retirer l'embout buccal de la bouche ;
9. Nettoyer le nébuliseur en suivant les instructions.

3. Choix de l'interface : masques et embouts

Les **embouts buccaux** sont généralement utilisés avec les **nébuliseurs** pour inhaler l'aérosol par la bouche (figure 28). L'embout buccal doit être placé comme suit dans la bouche : le tenir avec les dents en refermant les lèvres autour.

C'est la seule interface qui permet de transférer le maximum d'aérosol produit par le nébuliseur dans la bouche du patient. L'embout buccal est à privilégier dans le choix de l'interface.



Figure 28 : Photographie d'embouts buccaux régulièrement utilisés en aérosolthérapie à visée pulmonaire.

Nota :

En pratique clinique, certains cliniciens enseignent la technique du « blow by » à leur patient intolérant à l'utilisation du masque. Le « blow by » consiste à diriger la sortie de l'embout buccal vers le nez et la bouche, et ainsi inhaler l'aérosol produit vers l'extérieur. Il n'existe aucune donnée clinique démontrant que cette technique est efficace pour administrer un aérosol de médicament vers les poumons. Cette technique a été récemment déclarée comme non appropriée par la commission d'experts de l'Institut national pour la Santé, le NIH ou National Institute of Health ⁽⁹⁸⁾.

Les **masques faciaux** sont nécessaires dès lors que le patient

- est sévèrement atteint de dyspnée,
- est non coopératif tel qu'un jeune enfant ou un nourrisson.

Les masques servent d'interfaces pour les nébuliseurs et pour les chambres d'inhalation utilisées avec les aérosols doseurs pressurisés, et sont spécifiquement conçus en fonction du dispositif utilisé (figure 29).

Avec une chambre d'inhalation, le masque doit être étanche pour éviter la perte d'aérosol et optimiser le dépôt pulmonaire de médicament ⁽⁹⁷⁾.

Avec un nébuliseur, le masque comporte des événements pour diriger l'aérosol exhalé hors du masque afin de réduire le dépôt sur la face et les yeux ^(45, 46).



Figure 29 : Exemples de masques faciaux employés comme interfaces avec des nébuliseurs (en haut) ou avec des chambres d'inhalation (en bas).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Global Initiative for Asthma (GINA), National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health: GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, November 2006. Bethesda MD 2006, National Institutes of Health (available from www.ginasthma.com).
2. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health: GOLD Report, Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2009 (available from www.goldcopd.com).
3. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Jr., Willey-Courand DB, Bujan J, Finder J, Lester M, Quittell L, Rosenblatt R, Vender RL, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:957-69.
4. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Doring G, for the consensus working group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A european consensus. *J Cyst Fibros* 2009. doi:10.1016/j.jcf.2009.04.005 (Epub ahead of print).
5. BTS/SIGN British Guidelines on the Management of Asthma, 2008 (revised June 2009) (available from www.brit-thoracic.org.uk).
6. Stamm JA, Risbano MG, Mathier MA. Overview of current therapeutic approaches for pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2011 Apr;1(2):138-59.
7. Boe L, Dennis JH, O'Driscoll BR, et al. European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001; 18: 228–242.
8. Dautzenberg B, Diot P. avec la participation du Groupe Aérosolthérapie de la SPLF. L'aérosolthérapie par nébulisation. Chantrel G, Cinquin S, Carteau H. Chapitre 5 Fonctionnement des appareils de nébulisation. 2006. Editions Margaux Orange.
9. Brocklebank D, Ram F, Wright J, *et al.* Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airway disease; a systematic review of the literature. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1–149.
10. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, *et al.* Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005; 127: 335–371.
11. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, *et al.* The need to improve inhalation technique in Europe: a report by the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir Med* 2006; 100: 1479–1494.
12. Molimard M, Raheison C, Lignot M, *et al.* Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med* 2003; 16: 249–254.
13. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, *et al.* Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2008; 102: 593–604.
14. Crompton GK. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. *Eur J Respir Dis* 1982; 63: 101–104.
15. Thomas M, Price D, Chrystyn H, *et al.* Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 1.
16. Dautzenberg B., Diot P, avec la participation du Groupe Aérosolthérapie de la SPLF. L'aérosolthérapie par nébulisation. Chap. 4. Pharmacocinétique des médicaments nébulisés. P. Devilliers. 2006, Editions Margaux Orange.

17. Köbrich R, Rudolf G, Stahlhofen W. A mathematical model of mass deposition in man. *Ann Occup Hyg* 1994; 38: 15–23.
18. Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 5: 588–599.
19. Williamson IJ, Matusiewicz SP, Brown PH, *et al.* Frequency of voice problems and cough in patients using pressurized aerosol inhaled steroid preparations. *Eur Respir J* 1995; 8: 590–592.
20. Pauwels R, Newman S, Borgstrom L. Airway deposition and the airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. *Eur resp J* 1997; 10:2127-2138.
21. Laube BL. In vivo measurements of aerosol dose and distribution: clinical relevance. *J Aerosol Med* 1996; 9, Suppl. 1, S77–S91.
22. Laube BL. The expanding role of aerosols in systemic drug delivery, gene therapy and vaccination. *Respir Care* 2005; 50: 1162–1176.
23. Ilowite JS, Gorvoy JD, Smaldone GC. Quantitative deposition of aerosolized gentamicin in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1445–1449.
24. Dolovich M, Sanchis J, Rossman C, *et al.* Aerosol penetrance: a sensitive index of peripheral airways obstruction. *J Appl Physiol* 1976; 40: 468–471.
25. Dolovich M, Killian D, Wolff R, *et al.* Pulmonary aerosol deposition in chronic bronchitis: IPPB versus quiet breathing. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 397–402.
26. Mak JC, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1559–1568.
27. Adcock IM, Gilbey T, Gelder CM, *et al.* Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 771–782.
28. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, *et al.* The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645–2653.
29. Barnes PJ. Corticosteroids: the drugs to beat. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 2–14.
30. Chua HL, Collis GG, Newbury AM, *et al.* The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1994; 7: 2185–2191.
31. Brennan VK, Osman L, Graham H, *et al.* Device compliance: the need to consider both competence and contrivance. *Respir Med* 2005; 99: 97–102.
32. Shim C, Williams MH. The adequacy of inhalation of aerosol from canister nebulizers. *Am J Med* 1980; 69: 891–894.
33. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, *et al.* Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 245–251.
34. Charles T, Quinn D, Weatherall M, *et al.* An audiovisual reminder function improves adherence with inhaled corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 811–816.
35. Chapman KR, Voshaar TH, Virchow JC. Inhaler choice in primary care. *Eur Respir Rev* 2005; 14: 117–122.
36. Kesser KC, Geller DE. New aerosol delivery devices for cystic fibrosis. *Respir Care* 2009; 54: 754–767.
37. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, *et al.* Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med* 2006; 354: 241–250.

38. Rosenfeld M., Ratjn F., Brumback L., Daniel S., Rowbotham R., McNamara S., Jonhson R., Fronma R., Davis SD for the ISIS Study group. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis. *JAMA* 2012; 307 (21): 2269-2277.
39. Shortfall SP, Blum J, Oldenburg FA, *et al.* Treatment of patients hospitalized for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: comparison of an oral/metered-dose inhaler regimen and an intravenous/nebulizer regimen. *Respir Care* 2002; 47: 154–158.
40. Durrington HJ, Flubacher M, Ramsay CF, *et al.* Initial oxygen management in patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 2005; 98: 499–504.
41. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, *et al.* Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD006458.
42. HAS, 2009, Recommandations professionnelles : Asthme de l'enfant de moins de 36 mois diagnostic, prise en charge et traitement en dehors des épisodes aigus.
43. Lenney W, Boner AL, Bont L, *et al.* Medicines used in respiratory diseases only seen in children. *Eur Respir J* 2009; 34: 531–551.
44. European Medicines Agency: Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/4850108en.pdf Date last updated: March 19, 2008. Date last accessed: March 24, 2011.
45. Smaldone GC, Sangwan S, Shah A. Face mask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols. *J Aerosol Med* 2007; 20, Suppl. 1, S66–S77.
46. Erzinger S, Schuepp KG, Brooks-Wildhaber J, *et al.* Face masks and aerosol delivery in vivo. *J Aerosol Med* 2007; 20: Suppl. 1, S78–S84.
47. Duarte AG, Momii K, Bidani A. Bronchodilator therapy with metered-dose inhaler and spacer versus nebulizer in mechanically-ventilated patients: comparison of magnitude and duration of response. *Respir Care* 2000; 45: 817–823.
48. Waldrep JC, Keyhani K, Black M, *et al.* Operating characteristics of 18 different continuous-flow jet nebulizers with beclomethasone dipropionate liposome aerosol. *Chest* 1994; 105: 106–110.
49. Vecellio L, Abdelrahim ME, Montharu J, Galle J, Diot P, Dubus JC. Disposable versus reusable jet nebulizers for cystic fibrosis treatment with tobramycin. *J Cyst Fibros.* 2011 Mar;10(2):86-92.
50. Vecellio L, Guerin C, Grimbert D, *et al.* In vitro study and semiempirical model for aerosol delivery control during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2005; 31: 871–876.
51. O’Riordan TG, Greco MJ, Perry RJ, *et al.* Nebulizer function during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1117–1122.
52. Goode ML, Fink JB, Dhand R, *et al.* Improvement in aerosol delivery with helium-oxygen mixture during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 109–114.
53. Siobal M. Aerosolized prostacyclins. *Respir Care.* 2004 Jun; 49(6): 640-52.
54. Putensen C, Hormann C, Kleinsasser A, *et al.* Cardiopulmonary effects of aerosolized prostaglandin E1 and nitric oxide inhalation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1743–1747.
55. Walmrath D, Schneider T, Schermuly R, *et al.* Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 991–996.

56. Hess DR. The mask for noninvasive ventilation: principles of design and effects on aerosol delivery. *J Aerosol Med* 2007; 20: Suppl. 1, S85–S99.
57. Dhand R. Aerosol Therapy in Patients Receiving Noninvasive Positive Pressure Ventilation. *JAMPDD*, 2012, 25:1-16.
58. Calvert LD, Jackson JM, White JA, *et al.* Enhanced delivery of nebulised salbutamol during non-invasive ventilation. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58: 1553–1557.
59. Branconnier MP, Hess DR. Albuterol delivery during noninvasive ventilation. *Respir Care* 2005; 50: 1649–1653.

REFERENCES ANNEXE 2

60. Dalby RN, Tiano SL, Hickey AJ. (1996). Chap. 14. Medical Devices for the Delivery of Therapeutic Aerosols to the Lungs, dans *Inhalation Aerosols - Physical and Biological Basis for Therapy*. Edité par Hickey AJ.
61. Hickey AJ, Evans RM. (1996). Chap. 13. Aerosol generation from propellant-driven metered dose inhalers, dans *Inhalation Aerosols - Physical and Biological Basis for Therapy*. Edité par Hickey AJ.
62. Site de ADMIT, Aerosol Drug Management Improvement Team. www.admit-online.info/fr. dernier accès le 28-02-2012.
63. Lavallée M. Transition vers des aérosols-doseurs sans CFC : comment s’y retrouver? *Pharmactuel* Vol. 36 No 2 Mars-Avril 2003, p113-114.
64. Maugh TH 2nd. FDA phasing out asthma inhalers using CFC propellant. http://latimesblogs.latimes.com/booster_shots/2010/04/the-fda-phasing-out-certain-asthma-inhalers.html
Date last updated: April 13, 2010. Dernier accès : 29-03-2011.
65. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, *et al.* Lung deposition of hydrofluoroalkane 134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross over study in healthy volunteers. *Chest* 2002; 122: 510–516.
66. Busse WW, Brazinsky S, Jacobson K, *et al.* Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1215–1222.
67. Site de l’Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, AFSSAPS. <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/notice/N0185677.htm>. Dernier accès le 22-02-2012.
68. Newman SP, Weisz AW, Talae N, *et al.* Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax* 1991; 46: 712–716.
69. Fergusson RJ, Lenney J, McHardy GJ, *et al.* The use of a new breath-actuated inhaler by patients with severe airflow obstruction. *Eur Respir J* 1991; 4: 172–174.
70. Roller CM, Zhang G, Troedson RG, *et al.* Spacer inhalation technique and deposition of extrafine aerosol in asthmatic children. *Eur Respir J* 2007; 29: 299–306.
71. Devadason SG, Huang T, Walker S, *et al.* Distribution of technetium-99m-labelled QVAR delivered using an Autohaler device in children. *Eur Respir J* 2003; 21: 1007–1011.
72. Lavorini F, Fontana G. Targeting drugs to the airways: the role of spacer devices. *Expert Opin Drug Deliv* 2009; 6: 91–102.
73. Barry PW, O’Callaghan C. The effect of delay, multiple actuations and spacer static charge on the in vitro delivery of budesonide from the Nebuhaler. *Brit J Clin Pharm* 1995; 40: 76–78.

74. Pierart F, Wildhaber JH, Vrancken I, *et al.* Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur Respir J* 1999; 13: 673–678.
75. Janssens HM, Heijnen EMEW, Jong de VM, *et al.* Aerosol delivery from spacers in wheezy infants aged 0 to 2 years in daily life. *Eur Respir J* 2000; 16: 850–856.
76. Schulte M, Osseiran K, Betz R, *et al.* Handling of and preferences for available dry powder inhaler systems by patients with asthma and COPD. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008; 21: 321–328.
77. Meakin BJ, Caine JM, Woodcock PM. Simulated “in use” and “mis-use” aspects of the delivery of terbutaline sulphate from the Bricanyl Turbohaler™ dry powder inhaler. *Int J Pharm* 1995; 119: 103–108.
78. Bentur L, Mansour Y, Hamzani Y, *et al.* Measurement of inspiratory flow in children. *Ped Pulmonol* 2004; 38: 304–307.
79. Newman SP, Busse WW *Respir Med.* Evolution of dry powder inhaler design, formulation, and performance. 2002 May;96(5):293-304.
80. Clark AR, Hollingworth AM. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers: implications for in vitro testing. *J Aerosol Med* 1993;6: 99–110.
81. Chrystyn H. Effects of device design on patient compliance: comparing the same drug in different devices. In: Dalby RN, Byron PR, Peart J, *et al.* *Respiratory Drug Delivery Europe 2009*. River Grove, Davis Healthcare International Publishing, 2009; pp. 105–116.
82. Fenton C, Keating GM, Plosker GL. Novolizer: a multidose dry powder inhaler. *Drugs* 2003; 63: 2437–2445.
83. Chrystyn H, Price D. What you need to know about inhalers and how to use them. *Prescriber* 2009; 20: 47–52.
84. Newman SP, Brown J, Steed KP. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines. Comparison of Respimat® Soft Mist™ Inhaler with conventional pMDIs with and without spacer devices. *Chest* 1998; 113: 957–963.
85. Steed KP, Towse LJ, Freund B, *et al.* Lung and oropharyngeal depositions of fenoterol hydrobromide delivered from the prototype III hand-held multidose Respimat nebuliser. *Eur J Pharm Sci* 1997; 5: 55–61.
86. Communiqué de presse Boehringer ingelheim, 25 juillet 2007. Source: http://www.boehringer-ingelheim.ca/fr/section_des_nouvelles/communiqués_de_presse/2007/25_juillet_2007.html.
87. Mentions légales Spiriva®Respimat disponible sur le site de Boehringer-ingelheim. http://www.boehringer-ingelheim.fr/content/dam/internet/opu/fr_FR/documents/produits/ML/SpirivaRespimat2%2C5%C2%B5gsol-MLC-121110-v2.pdf
88. Reyhler G, Dessanges JF, Vecellio L. Aérosols : présent et futur. *Rev Mal Respir.* 2007 Oct;24(8):1013-23.
89. Smith EC, Denyer J, Kendrick AH. Comparison of 23 nebulizer/compressor combinations for domiciliary use. *Eur Respir J* 1995; 8: 1214–1221.
90. Kendrick AH, Smith EC, Wilson RSE. Selecting and using nebulizer equipment. *Thorax* 1997; 52: S92–S101.
91. Brand P, Beckmann H, Maas Enriquez M, *et al.* Peripheral deposition of a 1-protease inhibitor using commercial inhalation devices. *Eur Respir J* 2003; 22: 263–267.
92. Munster AM, Benstrup E, Jensen JI, *et al.* Jet and ultrasonic nebulization of chain urokinase plasminogen activator (scu-PA). *J Aerosol Med* 2000; 13: 325–333.
93. Vecellio L. The mesh nebuliser: a recent technical innovation for aerosol delivery. *Breathe*, 2006, 2 (3): 253-260. Review.

94. Denyer J, Nikander K, Smith NJ. Adaptive aerosol delivery (AAD) technology. *Expert Opin Drug Deliv* 2004; 1: 165–176.
95. Kleemann E, Schemhl T, Geesler T, *et al.* Iloprost-containing liposomes for aerosol application in pulmonary arterial hypertension: formulation aspects and stability. *Pharm Res* 2007; 24: 277–287.
96. Johnson J, Waldrep JC, Guo J, *et al.* Aerosol delivery of recombinant human DNase I: in vitro comparison of a vibrating mesh nebulizer with a jet nebulizer. *Respir Care* 2008; 53: 1703–1708.
97. Smaldone GC, Berg E, Nikander K. Variation in pediatric aerosol delivery: importance of facemask. *J Aerosol Med* 2005; 18: 354–363.
98. National Asthma Education and Prevention Program, National Institutes of Health: Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, National Institutes of Health, 2007.

*Document traduit et adapté
par Sandrine LE GUELLEC*

Octobre 2012



Dès 1951, à la demande des médecins des mines stéphanoises, confrontés à la silicose, DTF medical développe sous la marque Atomisor® les premiers générateurs et nébuliseurs d'aérosol français.

Cette expertise est reconnue depuis dans de nombreux traitements pathologiques broncho-pulmonaires et ORL (rhino-sinu-siens).



Adossé à une équipe de recherche de premier plan («DTF Aerodrug», en partenariat avec l'Inserm U1100 et l'Université de médecine de Tours), DTF medical est le spécialiste français de l'aérosolthérapie.

Chaque année, plusieurs centaines de milliers de patients utilisent les générateurs et nébuliseurs pneumatiques Atomisor® fabriqués en France, disponibles à la fois en pharmacie et dans le milieu hospitalier.

DTF medical est une société familiale, basée à Saint-Etienne.

Elle conçoit, développe et distribue des dispositifs médicaux innovants et de qualité dans les domaines :

- de l'aérosolthérapie, sous la marque Atomisor®,
- et également de l'allaitement maternel et de l'aide à la prévention et au traitement des plaies et escarres, sous les marques Kitett® et Matelas DTF®.

L'AÉROSOLTHÉRAPIE PAR DTF MEDICAL



Diffusion Technique Française
19, rue de la Presse - BP 132
42003 Saint-Etienne Cedex 1 - France
Tél. : (33) 4 77 74 51 11 - Fax : (33) 4 77 79 67 72
E-mail : dtf@dtf.fr - www.dtf.fr

