

Antibiothérapie inhalée

Quel risque pour le soignant ?

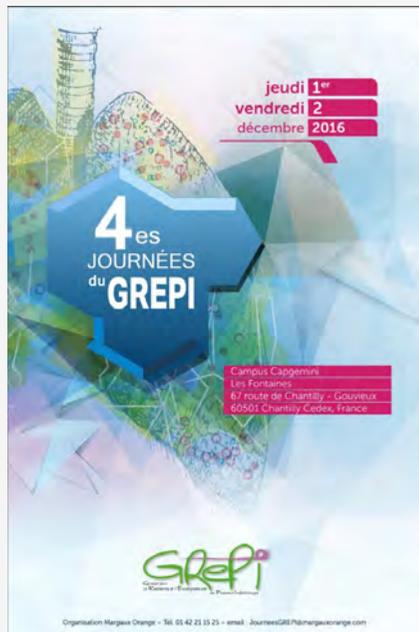


Faculté
de Médecine
Aix-Marseille Université

Jean-Christophe Dubus
Unité de pneumo-allergologie, CRCM,
& Médecine Infantile, Marseille

Pourquoi des ATB par voie inhalée ?

- Haute concentration au site malade
- Limitation des effets latéraux
 - Exemple : aminosides et surdité
- Mais
 - Coût
 - Perte médicamenteuse



QUESTION

Combien d'antibiotiques ont l'AMM par voie
inhalée en France ?

1. 2
2. 3
3. 4
4. 5
5. 6

Combien d'antibiotiques ont l'AMM par voie inhalée en France ?

1. 2

2. 3

3. 4

4. 5

5. 6

4 antibiotiques inhalés ont l'AMM

- **Avec AMM**

- Nébulisation
 - Tobramycine
 - Colimycine
 - Aztréonam (Altera)
 - Pentamidine
- Poudre sèche
 - Tobramycine
 - Colimycine

- **Sans AMM**

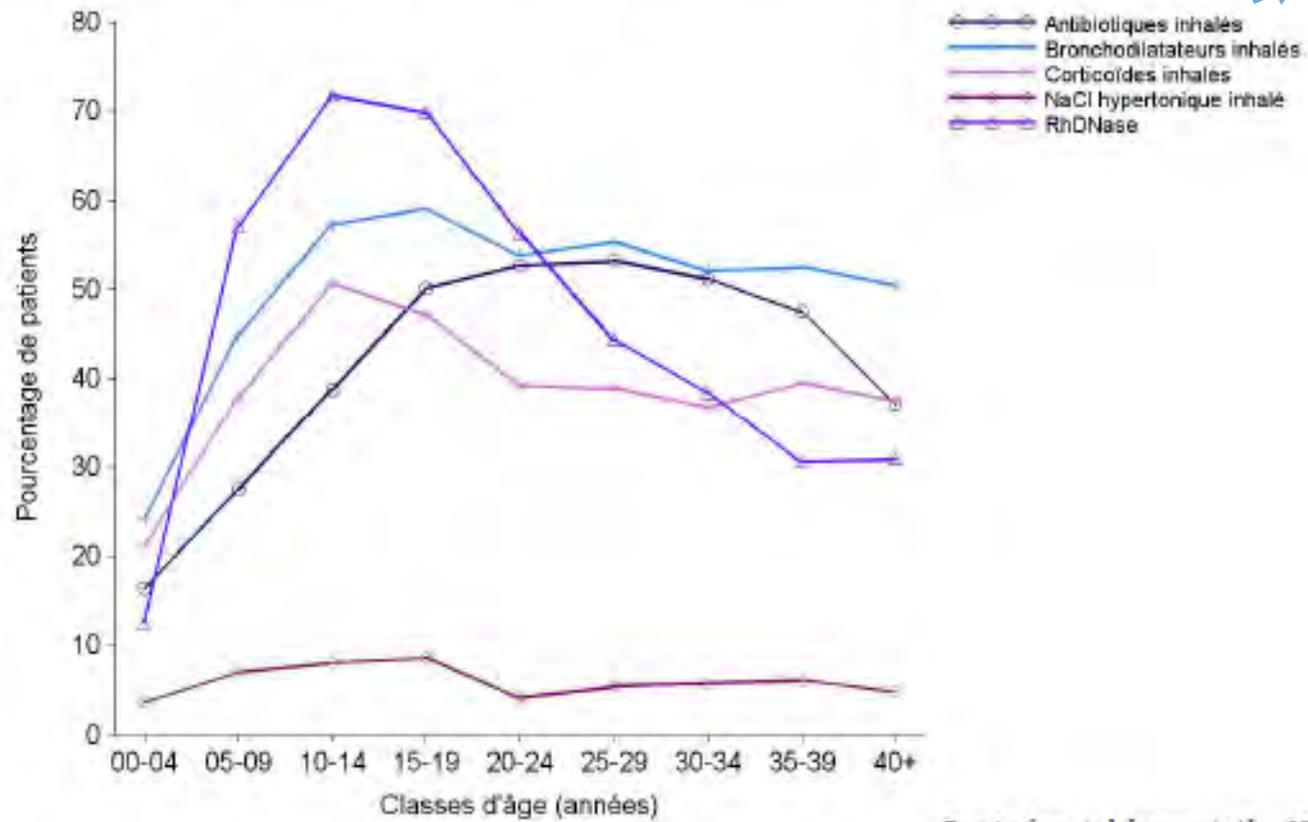
- Gentamycine
- Amikacine
- Ceftazidime
- Amoxicilline ...

- Enquête NUAGES 2004
 - ORL, urgentistes/réa, MG

« Anti-pyo » thérapie inhalée ...

- Pseudomonas aeruginosa
 - Mucoviscidose +++ (40% des patients sous ATB inhalée)
 - Colonisation chronique ++
 - Primo-infection (EPIC)
 - Dilatation de bronches hors mucoviscidose, BPCO, trachéotomie
- Autres germes
 - Pneumonie associée à la ventilation assistée (curatif ou préventif)
 - Infections à Mycobactéries
 - Anthrax
 - Pneumocystis jirovecii

Figure 28. Produits administrés en aérosolthérapie, par classe d'âge



En attente ...

- ***Mucoviscidose***

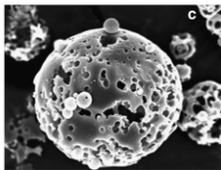
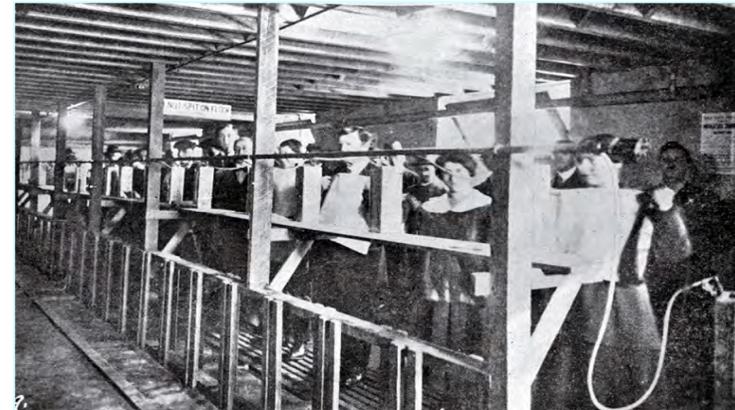
- Ciprofloxacine
- Amikacine liposomale
- Levofloxacine
- Phages ...
- Aminostéroïdes ...

- ***Hors mucoviscidose***

- Anti-tuberculeux
- Vaccins ...

Modes de délivrance

- Nébuliseurs
 - 3 familles
 - Interface
 - Particularités granulométriques
- Inhalateurs de poudre sèche



Inhalation comme AD (lente et profonde!)

ATB inhalés et soignants

- Exposition liée à la préparation du médicament
- Exposition liée aux « fuites »
- Exposition liée au nettoyage du matériel
- **Nébuliseurs >>> inhalateurs de poudre**
- Littérature tend vers 0



Notre rôle

- Limiter les pertes médicamenteuses
 - Nébuliseur
 - Interface (embout buccal)
 - Bonne attitude du patient
- Protéger le soignant ou aidant
 - Lavage des mains
 - Masque facial
 - Gants et blouse

QUEL EST LE TRAJET DU MEDICAMENT DURANT UNE SEANCE D'AEROSOL ?

Perte de médicament dans l'atmosphère durant la phase expiratoire du patient

Masse de médicament inhalée par le patient

Masse de médicament perdue dans le générateur en fin de séance d'inhalation

Masse de médicament dans le générateur d'aérosol



QUEL EST LE TRAJET DU MEDICAMENT DURANT UNE SEANCE D'AEROSOL ?

Perte de médicament dans l'atmosphère durant la phase expiratoire du patient

Masse de médicament inhalée par le patient

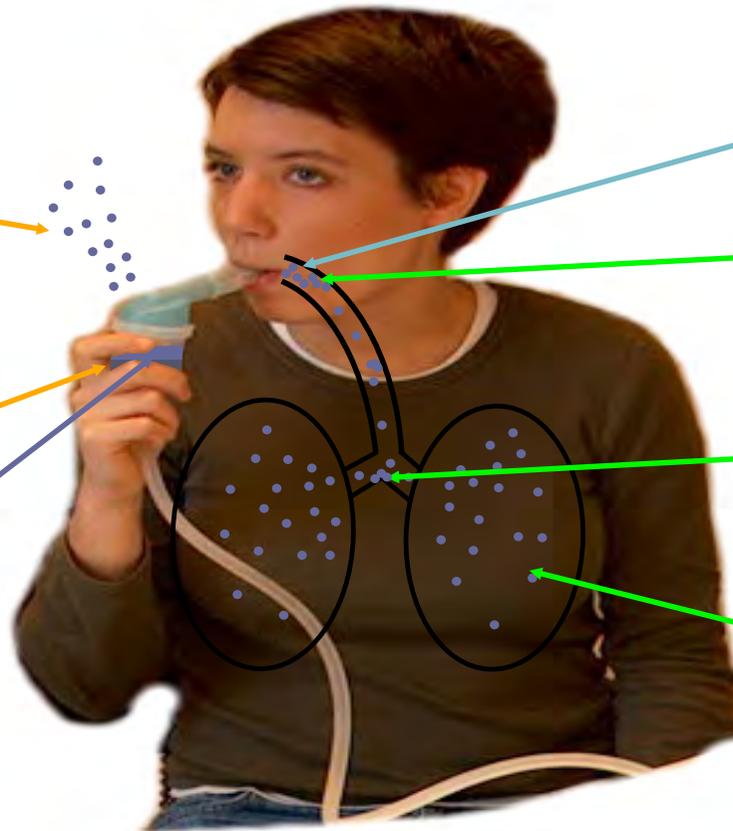
Masse de médicament perdue dans le générateur en fin de séance d'inhalation

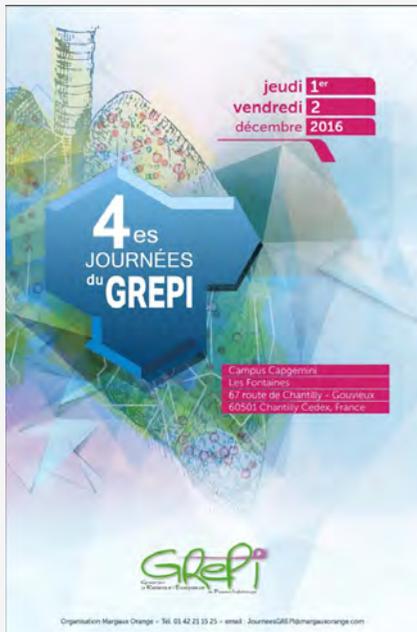
Dépôt dans la sphère ORI

Masse de médicament dans le générateur d'aérosol

Dépôt dans les bronches

Dépôt dans le poumon profond





QUESTION

Quels nébuliseurs permettent de limiter les pertes médicamenteuses ?

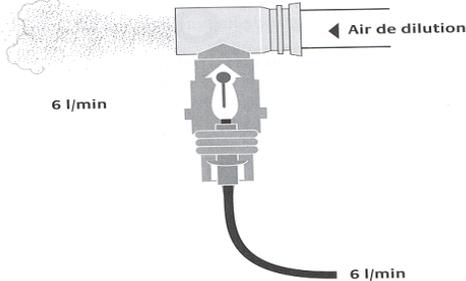
1. I-neb
2. Nébuliseur intermittent
3. AeroEclipse
4. Nébuliseur synchrone sur l'inspiration
5. E-Flow rapid

Quels nébuliseurs permettent de limiter les pertes médicamenteuses ?

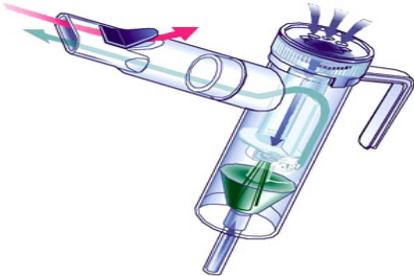
1. I-neb
2. Nébuliseur intermittent
3. AeroEclipse
4. Nébuliseur synchrone sur l'inspiration
5. E-Flow rapid

Fuites et nébulisation

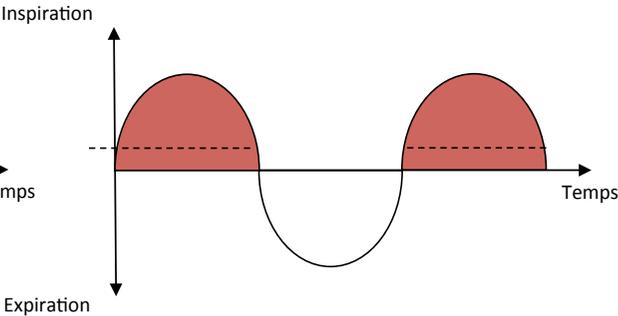
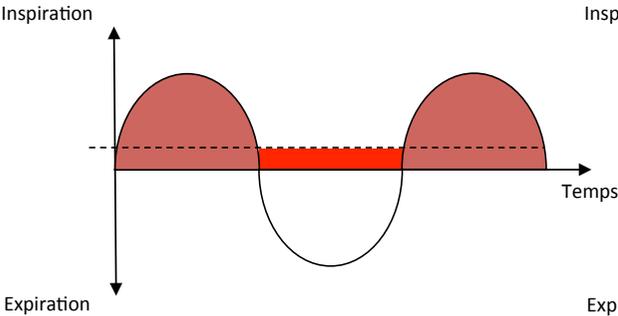
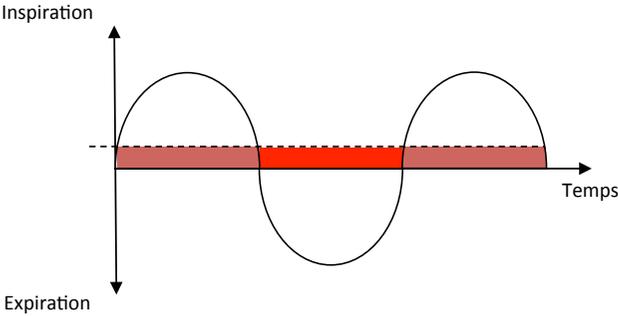
Nébuliseur standard



Nébuliseur à double venturi



Nébuliseur intermittent



- Médicament inhalé
- Médicament perdu
- Débit d'alimentation en air du nébuliseur
- Débit respiratoire du patient

Nébuliseurs synchrones sur l'inspiration

Meilleur dépôt pulmonaire

Gain de temps

Meilleure reproductibilité de la dose délivrée

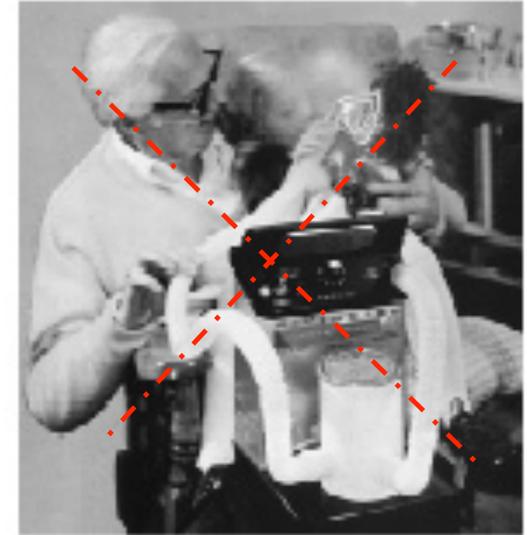
Meilleur ciblage des petites voies aériennes

Meilleure adhésion thérapeutique



Interface

Embout buccal dès que possible ++++++++
Chez les jeunes enfants, masque facial ou Hood



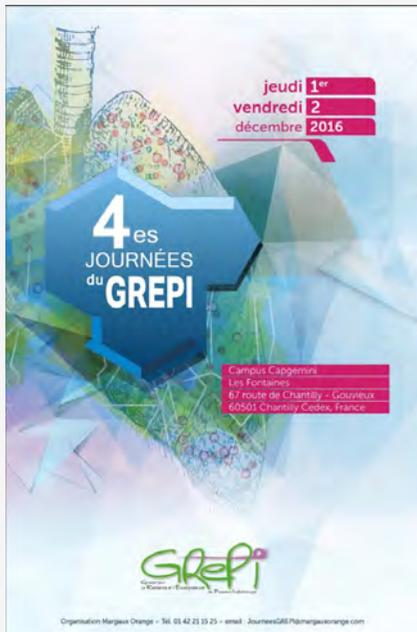
Hood

- Dépôt pulmonaire 2,4%
- **Dépôt tête 10-12%**

Amirav, Arch Dis Child 2003; 88: 719-23
Shakked T, JAM 2006; 19: 533-42

Les pleurs et les cris

Age moyen (mois)	% dépôt si pleure	% dépôt si calme	
15	0.3	2.0	Tal, 1996
0-24	Négligeable	7	Murakami, 1990
24	1.3	5.4	Wildhaber, 1999
13	0.1	0.4	Illy, 1999 (PK)
8	VAS et GI +++	VAS et GI +	Amirav, 2003



QUESTION

Pentamidine

- Parmi les affirmations suivantes lesquelles sont vraies ?
 1. Il existe un risque foetotoxique avec ce médicament
 2. Il passe fortement dans le lait maternel
 3. Il nécessite l'emploi d'un nébuliseur avec filtre expiratoire
 4. Il nécessite l'emploi exclusif d'un embout buccal
 5. Il nécessite un nébuliseur générant des particules fines

Pentamidine

- Parmi les affirmations suivantes lesquelles sont vraies ?
 - 1. Il existe un risque foetotoxique avec ce médicament**
 - 2. Il passe fortement dans le lait maternel**
 - 3. Il nécessite l'emploi d'un nébuliseur avec filtre expiratoire**
 - 4. Il nécessite l'emploi exclusif d'un embout buccal**
 - 5. Il nécessite un nébuliseur générant des particules fines**

Extrait du VIDAL

- Foetotoxicité suggérée
- Contreindication en cas d'allaitement
- Vertiges possibles
- Toux, bronchospasme

Recommandations VIDAL

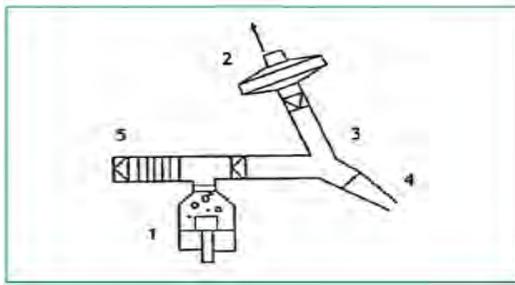
- Quel que soit l'appareil utilisé : La totalité de la pentamidine doit être aérosolisée et inhalée par l'intermédiaire d'une **pièce buccale**. La nébulisation est arrêtée lorsqu'il n'y a plus d'aérosol émis, soit habituellement après 15 à 30 minutes.
- L'expiration doit toujours s'effectuer à travers le circuit expiratoire qui comprend un filtre. En cas de suspension de la séance, il convient **d'interrompre le fonctionnement de l'appareil**.
- Les caractéristiques de fonctionnement de l'appareillage (débit de gaz pour les nébuliseurs pneumatiques, fréquence de vibration du quartz pour les nébuliseurs ultrasoniques) doivent être respectées.

Recommandations

Tableau 1 Traitements prophylactiques préconisés en prévention primaire ou secondaire des infections opportunistes à *Pneumocystis jirovecii* chez l'enfant infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Indications	En 1 ^{ère} intention	En seconde intention
Nourrisson âgé de 1 à 12 mois, VIH+ ou de statut indéterminé	<i>MX-TMP (per os, 150/750 mg/m²/j)</i> En 2 prises par jour, sur 3 jours consécutifs par semaine	<i>DAPSONE (enfant > 1 mois) per os</i> 2 mg/kg/j (max 100 mg) ou 4 mg/kg/j (max 200 mg) ± en association avec de la leucovorine, pyriméthamine
Enfant VIH+ âgé de 1 à 5 ans avec un taux de lymphocytes TCD4+ < 500/mm ³ ou un pourcentage < 15 %	Autres alternatives d'administration En 1 prise par jour sur 3 jours consécutifs par semaine	<i>PENTAMIDINE (enfant > 5 ans) en nébulisation 300 mg/mois avec le nébuliseur Respigard II®</i>
Enfant de > 6 ans avec un taux de lymphocytes TCD4+ < 200/mm ³ ou un pourcentage < 15 %	En 2 prises orales tous les jours En 2 prises orales par jour, un jour sur 2	<i>ATOVAQUONE (enfants de 1–3 mois ou > 2 ans)</i> Per os, 45 mg/kg/j

D'après [11].



Arrêt de commercialisation du Respigard II

- ajout 6ml EPPI
- beta2 avant nébulisation
- MMAD 1 à 2 µm
- Débit de 5 à 7 Lpm (pression de 3.5 bar)
- Gants, masque facial, filtre expiratoire

Pratiques pédiatriques 2010

Tableau 2 Caractéristiques des services pédiatriques prescripteurs, de la population cible traitée et des nébuliseurs utilisés pour les nébulisations de pentamidine.

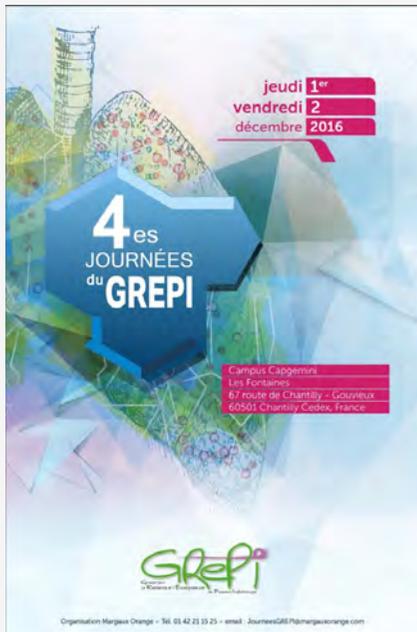
	Onco-Hématologie	Pneumologie	Total
<i>Profils des services</i>			
Nombres de services contactés, <i>n</i> (%)	31 (100)	31 (100)	62 (100)
Répondeurs, <i>n</i> (%)	19 (61)	17 (55)	36 (58)
Prescripteurs, <i>n</i> (%)	15 (48)	3 (10)	18 (29)
<i>Population traitée</i>			
< 5 ans, %	9	9	9
5 à 10 ans, %	41	78	47
10 à 15 ans, %	36	13	32
> 15 ans, %	14	0	12
<i>Modalités de prescription</i>			
<i>Indications</i>			
Prévention pneumonies à <i>P. jevovecii</i> , <i>n</i> (%)	15 (100)	3 (100)	18 (100)
Contre-indication au SMX-TMP, <i>n</i> (%)	10 (67)	1 (30)	11 (61)
Intolérance au SMX-TMP, <i>n</i> (%)	14 (93)	3 (100)	17 (94)
Autres, <i>n</i>	0	0	0
<i>Durée moyenne du traitement</i>			
3 à 6 mois, <i>n</i> (%)	1 (7)	1 (33)	2 (11)
6 à 9 mois, <i>n</i> (%)	2 (13)	0	2 (11)
9 à 12 mois, <i>n</i> (%)	11 (73)	2 (67)	13 (72)
> 12 mois, <i>n</i> (%)	1 (7)	0	1 (6)

Tableau 2 Caractéristiques des services pédiatriques prescripteurs, de la population cible traitée et des nébuliseurs utilisés pour les nébulisations de pentamidine.

	Onco-Hématologie	Pneumologie	Total
<i>Nébuliseurs utilisés</i>			
Pneumatique, <i>n</i> (%)	6 (40)	1 (33,3)	7 (39)
Membrane vibrante, <i>n</i> (%)	0 (0)	1 (33,3)	1 (5,5)
Ultrasonique, <i>n</i> (%)	1 (7)	0	1 (5,5)
Ne sait pas, <i>n</i> (%)	8 (53)	1 (33,3)	9 (50)
<i>Précautions d'usage</i>			
Non, <i>n</i> (%)	4 (27)	0	4 (22)
Oui, <i>n</i> (%)	11 (73)	3 (10)	14 (78)
Éviction des femmes enceintes, <i>n</i> (%)	10 (67)	3 (100)	13 (72)
Pièce ventilée, <i>n</i> (%)	8 (53)	3 (100)	11 (61)
Protection du personnel soignant, <i>n</i> (%)	5 (33)	2 (67)	7 (39)
Filtre expiratoire, <i>n</i> (%)	4 (27)	2 (67)	6 (33)
Autres, <i>n</i> (%)	2 (13)	0	2 (11)

Nébuliseurs agréés

Updraft II, Respiromed CR01, MicroCirrus,
Atomisor, System 22 mizer



QUESTION

Autres antibiotiques ayant l'AMM

- Quelles affirmations sont vraies ?
 1. Aucune protection concernant les soignants n'est proposée en France
 2. En Angleterre un filtre expiratoire est recommandé
 3. L'aztréonam nécessite exclusivement une nébulisation avec embout buccal
 4. La colimycine peut faire tousser les soignants
 5. La tobramycine nébulisée peut induire une surdité chez les soignants

Autres antibiotiques ayant l'AMM

- Quelles affirmations sont vraies ?
 1. **Aucune protection concernant les soignants n'est proposée en France**
 2. **En Angleterre un filtre expiratoire est recommandé**
 3. L'aztréonam nécessite exclusivement une nébulisation avec embout buccal ?
 4. La colimycine peut faire tousser les soignants ? **(peu probable)**
 5. La tobramycine nébulisée peut induire une surdité chez les soignants ? ? ?

Tobi

DC

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Tobi ne doit pas être administré pendant la grossesse ni au cours de l'allaitement sauf si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus, le nouveau-né ou le nourrisson

DC

CONTRE-INDICATIONS

L'administration de Tobi est contre-indiquée chez les sujets présentant une hypersensibilité connue à un aminoside ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition

Aztréonam et Altera

- e-Flow originel !
- Caractéristiques
 - Cuve plus profonde
 - Membrane au fond de la cuve
 - Volume faible (1 ml)
 - Débit d'aérosol élevé +++
 - MMAD 3.5 μm , durée 2 à 3 min, dépôt x 2
- Attention, uniquement pour aztréonam +++
 - Risque de surdosage et de toxicité avec les autres médicaments



Conclusion

- Choix du dispositif
 - Nébuliseur synchrone idéalement (remboursement)
 - Poudre sèche +++
- Choix de l'interface : embout buccal +++
- Choix d'une protection efficace
 - Gants
 - Masque
 - Eviction femmes enceintes et allaitantes
- Nécessité d'études ++