

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 1999



THESE N° 327/1

**L'AEROSOLTHERAPIE
ET LE PHARMACIEN**



THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le lundi 28 Juin 1999

par

Carine PETOIN

née le 02 Juillet 1974 à Châteauroux (Indre)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Jacques BUXERAUD

Président

M. Francis COMBY

Maître de Conférences

Juge

M. Gilbert RAFFIER

Pharmacien

Juge

M. Jean-Jacques LEGRAND *Pharmacien*

Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOU Jean-Louis

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

BERNARD Michel

PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE

BOSGIRAUD Claudine

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PARASITOLOGIE

BROSSARD Claude

PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE
CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT PHILIPPE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACOTECHNIE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE ET MINERALE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE-BIOLOGIE MOLECULAIRE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT

OUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A mon fiancé pour son aide très précieuse et son soutien de chaque instant,

à mes parents et à ma famille qui ont toujours cru en moi,

à Marie que l'avenir lui sourit...

A notre Président du Jury,

Monsieur le Professeur **Jacques BUXERAUD**.

Nous sommes sensibles à l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de nos remerciements.

A nos juges,

Monsieur **F. COMBY** (Maître de conférences)
Monsieur **G. RAFFIER** (Pharmacien)
Monsieur **J.J. LEGRAND** (Pharmacien)

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter le jugement de notre travail avec beaucoup de gentillesse.

Veillez trouver ici l'expression de nos vifs remerciements.

PLAN

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : Historique, définition et caractéristiques des aérosols médicamenteux

1- ORIGINE ET HISTORIQUE DES AEROSOLS

2- DEFINITION

2.1- Les aérosols

2.2- Les aérosols médicamenteux

2.3- L'aérosolthérapie

3- CARACTERISTIQUES DES AEROSOLS MEDICAMENTEUX

3.1- La granulométrie

3.2- Mécanismes de dépôt

3.3- Influence du mode ventilatoire

3.4- Influence de l'anatomie pulmonaire

4- CONCLUSION

DEUXIEME PARTIE : Le système de nébulisation

1- LES GENERATEURS D'AEROSOLS

1.1- Les générateurs pneumatiques

1.2- Les générateurs ultrasoniques

1.3- Avantages et inconvénients des deux générateurs d'aérosols

1.4- Conclusion

2 - LE CIRCUIT DE DELIVRANCE

2.1- Tuyaux

2.2- Interface

3- LES FONCTIONS ANNEXES

- 3.1- **Emission d'ondes sonores appliquées lors de la délivrance de l'aérosol (effet sonique)**
- 3.2- **Emission d'ondes sonores avec modification de la pression appliquée lors de la délivrance de l'aérosol (effet manosonique)**
- 3.3- **Déclenchement de la production et/ou de la délivrance de l'aérosol manuel ou asservi à l'inspiration du patient (nébuliseur synchrone)**
- 3.4- **Débit d'entraînement mobilisant l'aérosol**
- 3.5- **Chauffage de l'aérosol**
- 3.6- **Visualisation du débit inspiratoire**
- 3.7- **Autres fonctions non citées dans les BNP**

4- LA NOTICE D'UTILISATION

TROISIEME PARTIE : Homologation, prise en charge et mise en œuvre de l'aérosolthérapie par nébulisation

1- HOMOLOGATION ET PRISE EN CHARGE

- 1.1- **Homologation**
- 1.2- **Prise en charge**

2- MISE EN OEUVRE DE L'AEROSOLTHERAPIE PAR NEBULISATION

- 2.1- **Directives de la prescription**
- 2.2- **Bonne pratique de mise en œuvre de l'aérosolthérapie**

QUATRIEME PARTIE : Les molécules nébulisées

1- LES PRODUITS NEBULISES

2- LES EFFETS SECONDAIRES DE L'AEROSOLTHERAPIE

3- COMPATIBILITE AVEC LA PREPARATION PRESCRITE

4- LES NOTICES DES MEDICAMENTS

5- LES REGLES DE BON USAGE

6- LES INCOMPATIBILITES MEDICAMENTEUSES

CINQUIEME PARTIE : Les indications de l'aérosolthérapie

1- LA MALADIE ASTHMATIQUE

1.1- Généralités

1.2- L'asthme aigu grave (AAG)

2- LA MUSOVISCIDOSE (MVD)

2.1 Epidémiologie

2.2- Rappel historique

2.3- La protéine CFTR

2.4- Symptomatologie clinique

2.5- Diagnostic

2.6- Traitement

2.7- Place de l'aérosolthérapie dans le traitement

3- LES BRONCHOPNEUMATHIES CHRONIQUES OBSTRUCTIVES (BPCO)

3.1- Définition

3.2- Epidémiologie

3.3- Traitement de la bronchite chronique

3.4- Place de l'aérosolthérapie dans le traitement

4- LA PNEUMOCYSTOSE (PNC)

4.1- Historique

4.2- Epidémiologie

4.3- Répartition géographique

4.4- Mode de contamination

4.5- Symptomatologie clinique

4.6- Diagnostic

4.7- Traitement

4.8- Place de l'aérosolthérapie dans le traitement

5- LES LARYNGITES AIGUES DE L'ENFANT

5.1- Traitement

5.2- Place de l'aérosolthérapie

6- LES BRONCHITES AIGUES ET LES PNEUMOPATHIES COMMUNAUTAIRES

7- LA BRONCHIOLITE AIGUE DU NOURRISSON

- 7.1- Epidémiologie
- 7.2- Transmission
- 7.3- Symptomatologie clinique
- 7.4- Séquelle
- 7.5- Diagnostic
- 7.6- Traitement
- 7.7- Place de l'aérosolthérapie dans le traitement

8- LES RHINITES AIGUES ET CHRONIQUES, LES SINUSITES AIGUES ET A OSTIUM OUVERT, LES OTITES SEROMUQUEUSES ET CHRONIQUES

- 8.1- Les rhinites aiguës
- 8.2- Les sinusites aiguës
- 8.3- Les sinusites chroniques purulentes
- 8.4- Suite de chirurgie rhino-sinusienne endonasale
- 8.5- Les otites séromuqueuses et chroniques

SIXIEME PARTIE : L'avenir de l'aérosolthérapie

1- LES AEROSOLS A VISEE SYSTEMIQUE

- 1.1- Introduction
- 1.2- Les problèmes posés par la voie inhalée
- 1.3- Les différentes molécules retenues
- 1.4- Conclusion

2- LES ETUDES EXPERIMENTALES

- 2.1- Aérosol d'anticorps monoclonaux anti-idiotypes d'une toxine de pichia-anomala contre Pneumocystis carinii (Université de Lille)
- 2.2- Aérosol d'ozone pour inactiver des virus (Canada)
- 2.3- Aérosol de manganèse superoxyde dismutase (E-U)
- 2.4- Aérosol d'adrénaline : efficacité dans les laryngites sous-glottiques de l'enfant (CHD de la Roche-sur-Yon)

- 2.5- Aérosol de lidocaïne administré à des enfants avant l'introduction d'un flexible de bronchoscopie (E-U)
- 2.6- Aérosol du budésonide : chemoprévention de la carcinogénèse pulmonaire (E-U)
- 2.7- Aérosol de liposomes d'interleukine chez des chiens atteints de métastases pulmonaires (E-U)
- 2.8- Aérosol de liposomes encapsulés de ciprofloxacine et efficacité contre Francisella tularensis chez des souris (Canada)
- 2.9- Aérosol de S-carboxyméthylcystéine après intoxication au dioxyde de sulfure (Japon)

3- LA THERAPIE GENIQUE

4- LA NORME EUROPEENNE OU NORME DU COMITE EUROPEEN DE NORMALISATION (CEN)

5- CONCLUSION

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION

Du simple statut de croyance ou de vapeurs mystiques, les traitements médicamenteux par aérosols sont progressivement devenus une science dont l'efficacité n'est plus à prouver aujourd'hui.

L'aérosolthérapie est en effet reconnue et définie par la Pharmacopée Française.

La France a imposé des normes depuis très longtemps et elle demeure au premier plan pour l'élaboration de la future norme européenne.

Si, depuis quelques années, les champs d'application se sont considérablement diversifiés, cet essor est loin de s'essouffler et des aérosols de nouvelles molécules sont présentés chaque jour comme nouveaux candidats.

Nous rappellerons dans un premier temps l'historique, la définition et les caractéristiques des aérosols médicamenteux et nous décrirons le système de nébulisation nécessaire pour leur production, d'après les recommandations des bonnes pratiques de nébulisation (BPN) ⁽¹⁾.

Par la suite, nous analyserons le rôle du pharmacien face aux appareils et aux molécules concernées.

Nous rappellerons les différentes indications de l'aérosolthérapie et nous analyserons l'avenir de l'aérosolthérapie et les nouvelles pistes de recherche.

PREMIERE PARTIE :

Historique, définition et caractéristiques

des aérosols médicamenteux

1- ORIGINE ET HISTORIQUE DES AEROSOLS

De tout temps, les aérosols furent employés par les civilisations. Qu'ils soient nommés fumées, fumigations ou inhalations, ils ont traversé toutes les époques.

Des documents égyptiens, datant des plus grands pharaons, relataient déjà l'emploi de fumigations de parfum au cours des cérémonies religieuses.

Plus de 2000 ans avant J-C., des fumées de cigarettes de belladone (*Atropa belladonna*) étaient utilisées, par des civilisations du nord-ouest de l'Inde pour soulager la toux.

Ces fumigations de parfum se transformèrent vite en fumigations hygiéniques, désinfectantes et enfin thérapeutiques telles que les préconisait HIPPOCRATE (400 ans avant J-C.). Elles étaient essentiellement à base de corne, de fiente, d'urine, de graisse, de poils puis elles furent remplacées par des produits d'origine végétale (labiées, ombellifères, crucifères, solanacées...).

Le règne minéral fournit par la suite aux fumigations l'ammoniaque, le chlore, l'iode, le soufre, le calomel, le cinabre, le sublimé corrosif...

GALIEN, au II^e siècle, recommandait d'inhaler les vapeurs sulfureuses du Vésuve afin de modifier les sécrétions bronchiques de ses malades.

Par la suite, un bambou creux placé dans la bouche et un entonnoir étaient utilisés pour les maladies respiratoires. Le célèbre clinicien TROUSSEAU (1801/1867) se montrera un des plus chauds partisans de cette forme pharmaceutique. A la fin du XIX^e siècle, alors que la tuberculose représente un véritable fléau, certains médecins mettront à la mode des inhalations antiseptiques.

Puis, certains auteurs comme DAUTREBANDE vont proposer une première définition des aérosols médicamenteux^(2, 33). Le terme "aérosol", comme nous allons le définir par la suite, a été déposé en 1899 aux USA, mais ce ne sera qu'après la seconde guerre mondiale que le mot "aérosol" fera son apparition.

Quant au premier générateur digne de ce nom, il semble avoir été construit en 1904, mais, en France, les aérosols "vrais" ne commencèrent à être réellement employés en thérapeutique qu'après la seconde guerre mondiale.

En 1950, TIFFENAU, un pneumologue, invente les thérapeutiques nébulisées modernes. Nous assistons en effet à la naissance des premiers prototypes de générateurs à ultrasons. Ils sont alors utilisés comme humidificateurs et se composent d'un quartz exci-

té à fréquence élevée (de l'ordre du mégahertz), produisant un aérosol dense.

En 1959, une découverte française va révolutionner le monde de l'aérosolthérapie. Elle s'appuie sur la possibilité d'améliorer la diffusion des aérosols dans les cavités difficilement accessibles comme les sinus, en accélérant le mouvement brownien des particules par des vibrations sonores de 100 Hz. C'est la naissance des aérosols soniques⁽³⁾.

En 1966, le TASK LUNG GROUP édite les courbes de référence de fixation des particules dans les différentes parties du système respiratoire⁽³⁴⁾. Ces travaux seront le détonateur de multiples recherches en Europe et Outre-Atlantique.

En 1980, de nombreux scientifiques participent au développement des recherches en hygiène industrielle. La preuve de l'efficacité et de la rétention pulmonaire profonde des aérosols est apportée. Cette année voit aussi le perfectionnement des aérosols soniques.

En 1990, nous assistons à une véritable démultiplication des applications de l'aérosolthérapie : antibiotiques, antiparasitaires, corticoïdes...

En 1991, la création de l'aérosol automatique manosonique a permis d'avoir comme nouvelle indication les pathologies tubaires.

Ces dernières années n'ont pas vu d'invention révolutionnaire. Les différents laboratoires ont axé leurs recherches sur une diminution des pertes d'aérosols dans l'atmosphère et sur les nouvelles molécules à exploiter...

2- DEFINITION

En tout premier lieu, il convient de définir parfaitement ce que l'on entend par le terme "aérosol".

2.1- Aérosol

L'éthymologie grecque d'*aérosol* (aer : air ; sol : solution) signifie une solution dans l'air, cette traduction laissant donc présager les définitions qui vont suivre.

Le terme d'aérosol a été défini pour la première fois en 1932, comme un système formé de particules liquides ou solides dispersées et transportées par un gaz.

Par la suite, de nombreux auteurs ont donné leur propre définition^(2, 4, 5, 6, 7, 8). Nous retiendrons donc qu'un aérosol est une **suspension à l'état de fines particules d'un solide ou d'un liquide dans un gaz.**

L'aérosol doit être stable, ses particules (ou miscelles) ne doivent pas s'agréger entre elles et leur vitesse de chute doit être négligeable⁽⁷⁾.

Le diamètre des particules peut être compris entre 0,001 et 100 micromètres ou micron.

2.2- Les aérosols médicamenteux

Les aérosols médicamenteux, quant à eux, obéissent à deux contraintes : ils doivent pénétrer dans les voies respiratoires et ils ne doivent pas être exhalés.

Pour ces raisons, la définition de l'aérosol leur est applicable en lui ajoutant une contrainte de dimension du diamètre des particules de 0,01 à 15 micromètres⁽²⁾.

Ils sont inscrits au Codex qui les définit ainsi : "ce sont des suspensions, dans l'air ou dans d'autres gaz, de très fines particules solides ou liquides dont le diamètre moyen est inférieur à 5 μ . Ils sont utilisés pour introduire des médicaments dans les alvéoles pulmonaires sans rétention appréciable dans les voies respiratoires supérieures (administration transpulmonaire)".

La monographie de la Pharmacopée Européenne a défini l'aérosol dans la catégorie "préparations destinées à être inhalées" (page 7).

PRÉPARATIONS POUR INHALATION

DÉFINITION

Les préparations pour inhalation sont des préparations liquides ou solides destinées à être administrées, sous forme de vapeurs, d'aérosols ou de poudres, dans la partie inférieure des voies respiratoires en vue d'une action locale ou systémique. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs dissous ou dispersés dans un excipient approprié.

Les préparations pour inhalation peuvent, suivant les types de préparations, contenir des gaz propulseurs, des co-solvants, des conservateurs antimicrobiens, des solubilisants et des stabilisants. Ces excipients n'exercent aucun effet indésirable sur les fonctions de la muqueuse du tractus respiratoire et de ses cils.

Les préparations pour inhalation sont conditionnées en récipients multidoses ou unidoses. Lorsqu'elles sont conditionnées en récipients pressurisés, elles satisfont aux exigences de la monographie *Préparations pharmaceutiques pressurisées (523)*.

Les préparations qui doivent être converties en aérosols (dispersion de particules solides ou liquides dans un gaz) sont administrées à l'aide d'un des dispositifs suivants :

- nébuliseur,
- inhalateur pressurisé à valve doseuse,
- inhalateur à poudre sèche.

PRODUCTION

Au cours du développement des préparations pour inhalation dont la formulation comporte un conservateur antimicrobien, l'efficacité du conservateur choisi doit être démontrée de manière à satisfaire l'Autorité compétente. Le texte *Efficacité de la conservation antimicrobienne (5.1.3)* décrit une méthode d'essai appropriée et indique des critères d'évaluation des propriétés antimicrobiennes de la formulation.

La taille des particules des aérosols est contrôlée de façon qu'une fraction significative des particules se dépose dans la partie inférieure du tractus respiratoire. La fraction particulaire fine des préparations pour inhalation est déterminée par une méthode appropriée d'évaluation aérodynamique des particules fines (2.9.18).

ÉTIQUETAGE

Dans les cas appropriés, l'étiquette indique :

- le nombre de décharges du dispositif qui correspond à la dose recommandée,
- le nom de tout conservateur antimicrobien ajouté.

Préparations liquides pour inhalation

DÉFINITION

Trois catégories de préparations liquides pour inhalation peuvent être distinguées :

- les préparations destinées à être converties en vapeurs,
- les liquides dispensés au moyen de nébuliseurs,
- les liquides dispensés au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse.

Les préparations liquides pour inhalation sont des solutions ou des dispersions.

Les dispersions sont facilement dispersibles par agitation et demeurent suffisamment stables pour que la dose correcte soit délivrée. Des co-solvants ou solubilisants appropriés peuvent être employés.

Les préparations destinées à être converties en vapeurs sont des solutions, des dispersions ou des préparations solides. Elles sont généralement ajoutées à de l'eau chaude et les vapeurs produites sont inhalées.

Préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs

DÉFINITION

Les préparations liquides pour inhalation sont des solutions des suspensions ou des émulsions aqueuses destinées à être converties en aérosols au moyen de nébuliseurs, à un débit spécifié.

Les préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseur qui sont présentées sous forme concentrée sont diluées au volume prescrit avec le liquide indiqué, avant emploi.

Des co-solvants ou solubilisants appropriés peuvent être employés afin d'augmenter la solubilité des principes actifs.

Dans le cas des liquides aqueux, le pH n'est pas inférieur à 3 ni supérieur à 8,5.

Les émulsions et suspensions sont facilement dispersibles par agitation et demeurent suffisamment stables pour que la dose correcte soit délivrée.

Les préparations aqueuses pour inhalation présentées en récipients multidoses peuvent contenir un conservateur antimicrobien approprié à concentration convenable, à moins que la préparation elle-même ne possède des propriétés antimicrobiennes adéquates.

Les nébuliseurs sont des dispositifs qui convertissent les liquides en aérosols sous l'effet de gaz sous pression ou de vibrations ultrasoniques, ou par d'autres méthodes. Ils permettent l'inhalation de la dose à un débit approprié et avec une taille de particules assurant le dépôt de la préparation dans la partie inférieure du tractus respiratoire.

PRODUCTION

L'évaluation aérodynamique des particules fines des préparations liquides pour inhalation converties en aérosols au moyen d'un nébuliseur peut être effectuée en utilisant l'impacteur à cascade et le procédé décrits dans le texte 2.9.18.

Les aérosols peuvent être produits par :

- des inhalateurs doseurs pressurisés ou aérosols-doseurs,
- des inhalateurs à poudre sèche,
- des générateurs d'aérosols.

L'objet de notre étude portera exclusivement sur ces derniers appareils ; les générateurs d'aérosols, en excluant les générateurs d'aérosols à visée diagnostique.

2.3- L'aérosolthérapie

• Définition

L'aérosolthérapie est une méthode basée sur la production d'un aérosol médicamenteux délivré par un générateur qui provoque une très fine pulvérisation mécanique.

• Intérêt de la voie pulmonaire

+ Avantages

En tout premier lieu, la recherche d'une autre voie (ni orale, ni parentérale) avait pour but de ne pas surcharger des voies largement sollicitées et d'emmener le principe actif directement sur son site d'action. L'utilisation d'aérosols dans les maladies respiratoires paraissait alors judicieuse. De plus, la diminution des effets secondaires était un argument de poids.

La pénétration au niveau de l'organe cible permet ainsi de réduire considérablement la quantité de principe actif au dixième de la dose nécessaire avec d'autres voies d'administration.

La voie inhalée permet, en outre, de délivrer localement des quantités de produits plus importantes (comparées aux sprays-doseurs et aux inhalateurs de poudre) et d'utiliser des principes actifs non disponibles sous-forme d'aérosols-doseurs.

La possibilité d'atteindre des régions d'accès difficile telles que les cavités nasales, en particulier les sinus, est un autre avantage certain.

+ Inconvénients

Cependant, la mise en œuvre d'une séance d'aérosolthérapie est contraignante et le temps nécessaire à la réaliser non négligeable.

D'autres inconvénients tels que le risque de contamination extérieure et la dépendance des appareils au courant électrique sont à prendre en compte.

L'aérosolthérapie nécessite une organisation des soins complexe. Il faut s'assurer de l'éducation, de la surveillance et de l'évaluation des traitements.

3- CARACTERISTIQUES DES AEROSOLS MEDICAMENTEUX

Pour être efficace, un aérosol médicamenteux doit tout d'abord "parvenir à destination". Il faut donc appréhender la probabilité de dépôt à un niveau déterminé de l'arbre aérien. Elle dépend des caractéristiques physiques des aérosols (granulométries, mécanisme de dépôts), des paramètres ventilatoires et des caractéristiques anatomiques du site à traiter.

3.1- La granulométrie

La dimension des particules d'un aérosol conditionne sa pénétration.

3.1.1- Définition

La granulométrie décrit la distribution des particules en fonction de leur diamètre.

Il est important de garder à l'esprit que la granulométrie est propre à chaque ensemble nébuliseur/compresseur, ensemble qui ne doit en aucun cas être dissocié.

3.1.2- Distribution granulométrique

La distribution granulométrique peut s'exprimer en nombre de particules ou en masse comme nous pouvons le voir sur les histogrammes (fig. 2 et 3).

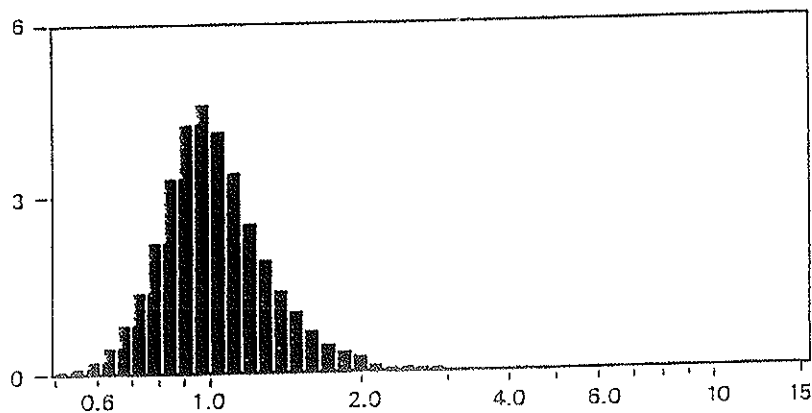


Fig. 2 : Distribution en nombre d'un aérosol

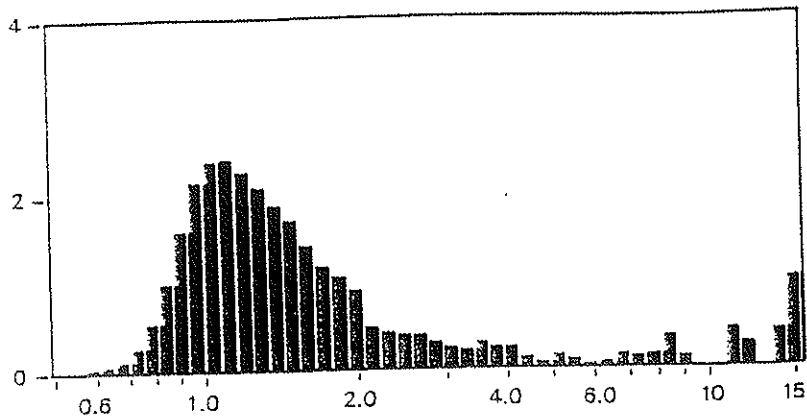


Fig. 3 : Distribution en masse d'un aérosol

Les particules d'aérosols médicamenteux en solution liquide peuvent être assimilées à des sphères. Leur masse varie donc avec le cube de leur rayon, d'où le déplacement de la courbe de distribution en masse vers les dimensions les plus élevées.

Dans notre cas, seule la quantité d'aérosol déposée nous intéresse. Nous retiendrons donc la distribution en masse. Mais, pour des raisons pratiques, la distribution granulométrique est généralement exprimée en valeur cumulée représentée sur la figure 4.

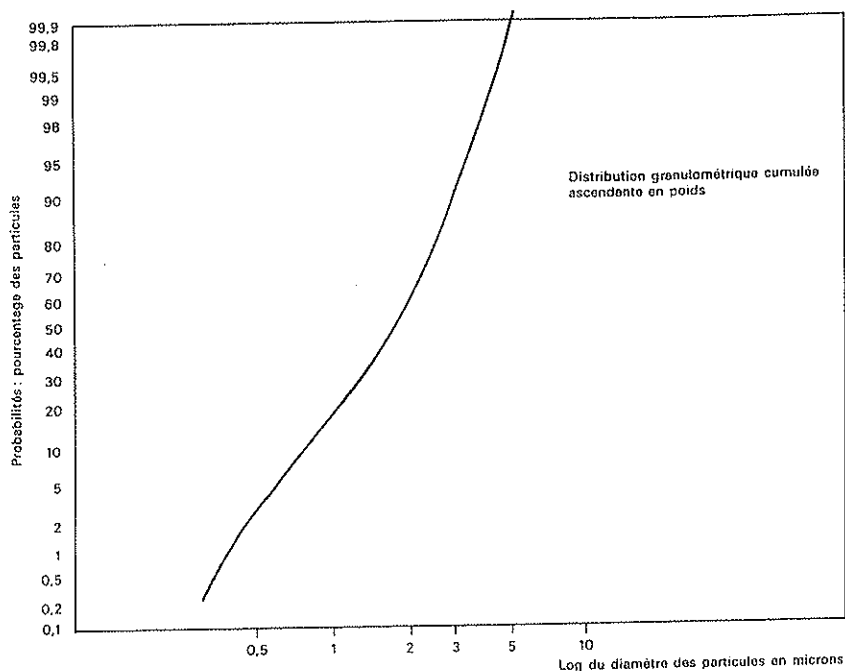


Fig. 4 : Distribution granulométrique cumulée, ascendante en poids, d'un aérosol

3.1.3- Les paramètres de la granulométrie

3.1.3.1- Diamètre aérodynamique médian de masse : *DAMM* (MMAD en anglais)

Le diamètre médian est défini comme le diamètre autour duquel se répartissent 50 % des particules en masse.

Cette valeur se lit sur la courbe de distribution granulométrique cumulée. Elle est fréquemment employée pour caractériser les aérosols médicamenteux^(9, 10).

Ce diamètre tient compte de la forme et de la densité de la particule.

3.1.3.2- Déviation géométrique standard : DGS (GSD en anglais)

La déviation géométrique standard est le rapport du diamètre des particules à 84,1 % sur le diamètre à 50 %.

$$DGS = \sigma_g = \frac{\text{diamètre à 84,1 \%}}{\text{diamètre à 50 \%}}$$

La DGS est une valeur sans unité qui indique la dispersion de taille des particules autour de la valeur médiane, elle se lit sur la courbe de distribution granulométrique.

En fonction de leur dispersion, nous pouvons classer les aérosols en deux catégories:

- les aérosols monodispersés

La courbe de distribution granulométrique apparaît reserrée et la dispersion est faible. Les aérosols monodispersés sont utilisés dans les études de diagnostic ventilatoire^(11, 12, 13). Nous ne les retiendrons donc pas pour notre étude.

- les aérosols polydispersés

La courbe de distribution granulométrique est relativement étalée et la dispersion est importante. Les aérosols polydispersés sont l'objet de notre étude car ils sont utilisés en thérapeutique.

Remarque : les aérosols dont le DAMM et la DGS sont équivalents ont un comportement similaire au niveau pulmonaire.

3.1.4- Méthodes de mesure de la granulométrie

La mesure de la granulométrie est une opération délicate du fait du très grand nombre de particules qui compose les aérosols. Le recours à une dilution est généralement employé pour faciliter la mesure⁽⁹⁾.

Il existe principalement 2 systèmes, les impacteurs à cascade et les systèmes optiques, en particulier le vélocimètre laser. Ce dernier a l'avantage de faire la mesure du diamètre aérodynamique en temps réel avec une haute résolution.

3.1.4.1- Les impacteurs à cascade

La technique consiste à faire passer l'aérosol au travers de trous calibrés qui permettent de recueillir, sur différents plateaux, les particules de différentes tailles.

L'aérosol est recueilli à différents étages en fonction de la taille de ses particules. C'est la méthode retenue par la Pharmacopée Européenne pour l'évaluation aérodynamique des particules fines des préparations liquides pour inhalation.

3-1-4-2- Les systèmes optiques

• *Les compteurs à scintillation*

La désagrégation des noyaux des particules, proportionnellement à leur masse, produit des éclairs lumineux, ces derniers étant transformés en impulsions électriques.

• *Les granulomètres à laser*

Un faisceau laser analyse la diffraction de l'aérosol et en déduit le diamètre des particules. Cette méthode consiste en la mesure de la taille des particules par la déviation d'un faisceau laser.

• *Les vélocimètres à laser*⁽¹⁴⁾

Les particules entraînées à une vitesse de 15 m.s^{-1} passent à travers deux faisceaux laser. Une lentille réceptrice recueille la lumière diffusée par chaque particule et cette lumière est convertie par un photomultiplicateur en signaux électriques. L'appareil mesure le temps séparant 2 impulsions électriques, le temps étant d'autant plus court que la particule est petite.

Le vélocimètre fournit, outre le diamètre aérodynamique, le nombre de particules par cm^3 d'aérosol, leur masse (mg/m^3), leur surface ($\mu\text{m}^2/\text{cm}^3$) et des histogrammes des pourcentages cumulés du nombre et de la masse. Il est alors possible de calculer le DAMM et la DGS.

Il faut noter que, selon l'appareil utilisé et pour un même générateur d'aérosol, des valeurs différentes peuvent être trouvées, ce qui explique les différences relatives dans la littérature pour un même générateur⁽¹⁵⁾.

Il est donc impératif d'établir des comparaisons avec les mêmes appareils et selon les mêmes méthodes.

3.1.5- Rétention pulmonaire en fonction de la granulométrie

En 1966, le TASK LUNG GROUP publie les premières courbes de fixation des aérosols dans l'arbre broncho-pulmonaire telles qu'elles apparaissent sur la fig. 5.

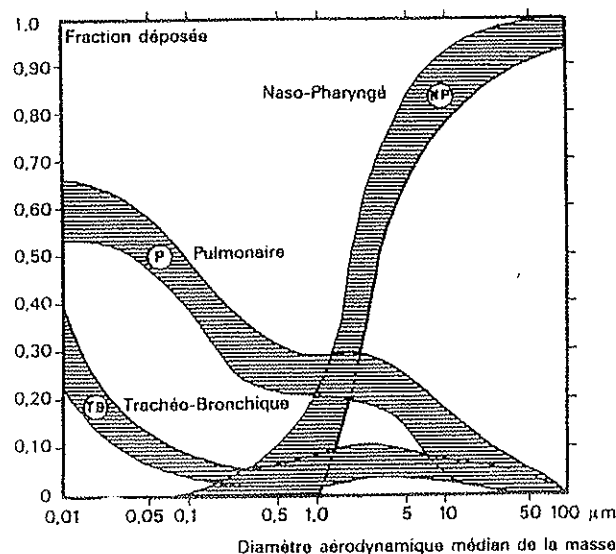


Fig. 5 : Courbes de fixation des aérosols dans l'arbre broncho-pulmonaire

Cette courbe standard avait été calculée pour les besoins de l'hygiène industrielle dans le but de protéger les travailleurs de la pénétration des polluants (aérosols polluants ou radioactifs). Depuis, les données du TASK LUNG GROUP ont été confirmées et appliquées aux aérosols thérapeutiques, surtout par LIPPMANN, en 1971, qui édita les courbes de fixation de particules de chlorure de sodium (fig. 6).

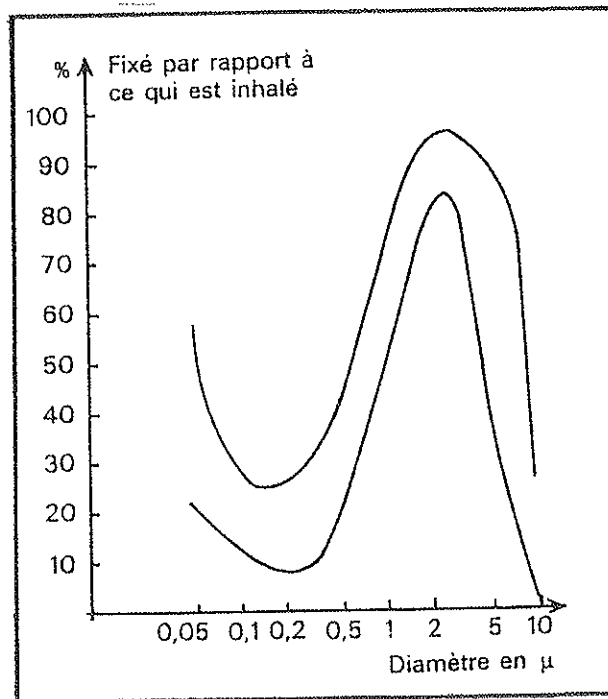


Fig. 6 : Fixation de particules de chlorure de sodium dans l'arbre broncho-pulmonaire

Par la suite, reprenant les données de STAHLHOFEN, NEWMAN établit une courbe expérimentale sur la déposition trachéobronchique et alvéolaire en fonction de la taille des particules (fig. 7)⁽¹⁸⁾.

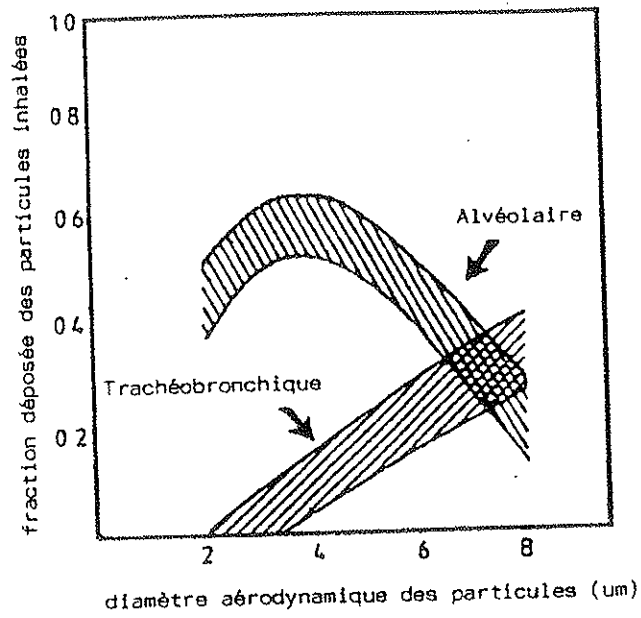


Fig. 7 : Déposition trachéobronchique et alvéolaire des aérosols inhalés en fonction du diamètre des particules

Toutes les données des scientifiques concordant, un schéma théorique de rétention pulmonaire en a été déduit.

Pour résumer :

- les particules de diamètre supérieur à $10\ \mu$ seront captées par le naso-pharynx,
- les particules de diamètre voisin de $5\ \mu$ seront captées dans la zone trachéo-bronchique,
- les particules de $1\ \text{à}\ 3\ \mu$ se déposeront dans la zone bronchoalvéolaire,
- les particules de diamètre inférieur à $7\ \mu$ seront en majorité exhalées.

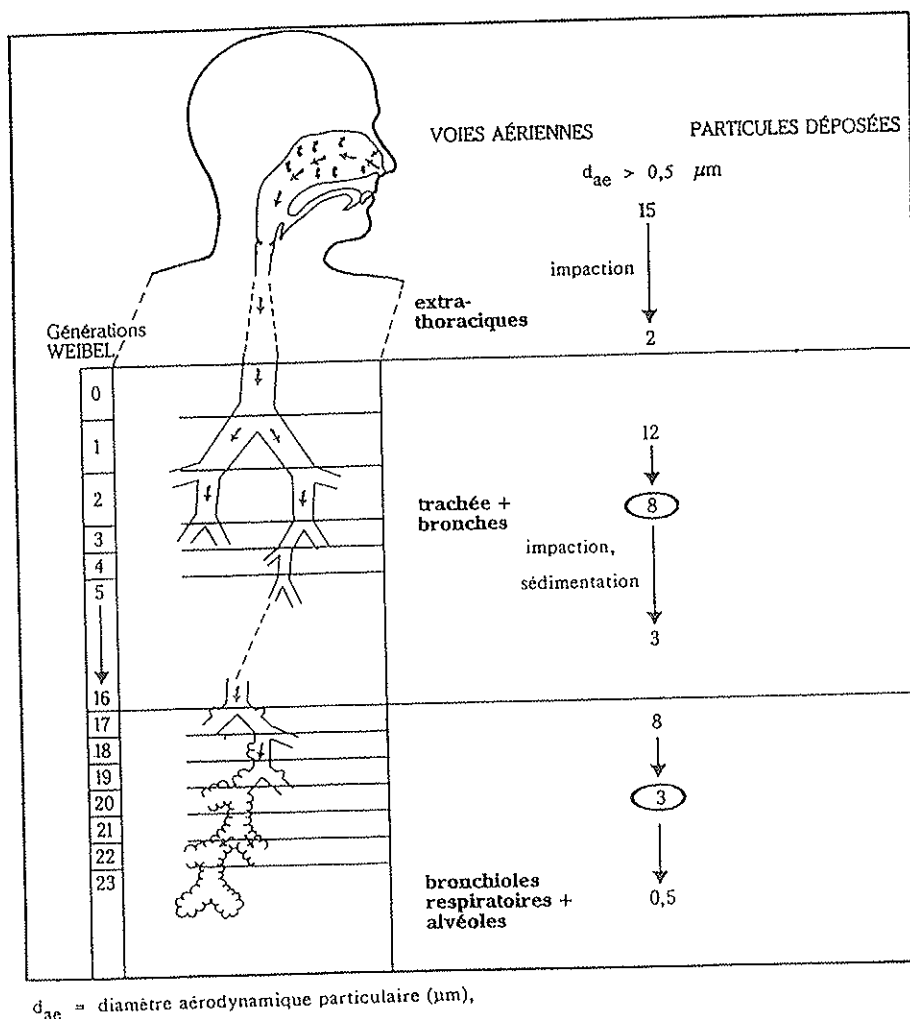


Fig. 8 : Schéma de la déposition préférentielle dans les voies aériennes en fonction de la taille des particules

3.2- Mécanismes de dépôt

Pour que les particules aérosolisées se déposent dans l'arbre bronchopulmonaire, elles doivent quitter le courant gazeux qui les transporte et elles se déposent alors dans l'arbre respiratoire selon trois mécanismes principaux : l'impactation, la sédimentation, la diffusion^(2, 4, 7, 18, 19).

3.2.1- L'impactation

Ce mécanisme concerne principalement les particules les plus grosses ($>10 \mu$). Elles sont entraînées par leur masse et se déposent sur les obstacles du parcours de l'air inspiré et elles sont ainsi principalement captées dans le rhinopharynx.

La percussion de la paroi des voies aériennes par la particule se produit lorsque l'énergie cinétique accumulée par la particule est supérieure aux forces que la phase gazeuse lui impose.

Ce phénomène est favorisé par les obstacles et les changements de direction des voies respiratoires (quand le rayon d'incurvation du conduit est petit). L'impactation est augmentée par une inspiration rapide.

3.2.2- La sédimentation

Dans la phase respiratoire, entre l'inspiration et l'expiration, les particules de 1 à 5 μ se déposent, mues de leur propre poids, principalement dans les dernières divisions bronchiques (la vitesse du courant gazeux y est presque nulle).

La sédimentation résulte donc de deux forces contraires liées, d'une part, à la pesanteur (force positive) et, d'autre part, à la résistance offerte par la phase gazeuse ou par la viscosité de l'air (force négative).

Elle est favorisée par un débit lent et laminaire.

3.2.3- La diffusion

Les particules animées d'un mouvement brownien subissent des collisions avec les

paramètres qui interviennent.

Pour favoriser le dépôt au niveau des voies aériennes terminales, il faut le plus grand volume courant possible avec une fréquence respiratoire lente. En pratique, il est recommandé une inspiration lente et profonde, suivie d'une pause post-inspiratoire pour que la diminution, voire l'absence de débit gazeux, favorise *in situ* le dépôt par sédimentation et par diffusion.

3.4- Influence de l'anatomie pulmonaire

Le volume des voies aériennes peut être représenté comme un cône de 25 cm de hauteur qui s'évase rapidement. Ainsi, l'écoulement de l'air s'effectue dans les voies aériennes à travers une surface de section qui croît considérablement et progressivement de la trachée (2,3 cm²) aux canaux alvéolaires (8000 cm²).

L'écoulement gazeux s'effectue à grande vitesse avec des turbulences dans les voies aériennes supérieures, puis il devient lent et laminaire dans les voies aériennes distales.

L'anatomie de l'arbre respiratoire a donc un rôle évident sur le dépôt des particules car elle conditionne le débit mais également la proximité entre les particules et la paroi bronchique⁽¹⁹⁾.

Nous pouvons donc citer comme principaux facteurs anatomiques influençant le dépôt particulaire :

- les différences morphologiques, en particulier chez l'enfant ; il est nécessaire de rappeler que le dépôt diminue avec l'âge,
- le diamètre des bronches : le dépôt augmente avec les résistances des voies aériennes,
- la qualité de l'appareil mucociliaire,
- la distribution régionale de la ventilation.

Selon KIM l'altération des propriétés rhéologiques du mucus, une diminution de la viscosité ou une augmentation de l'élasticité, minimise considérablement la déposition⁽²¹⁾.

Il faut garder en mémoire que les courbes de dépôt pulmonaire sont établies chez des sujets sains. Or, toute obstruction bronchique peut favoriser une rétention des particules dans les voies respiratoires supérieures, surtout si la taille des particules est supérieure à 1 µm (5).

4- CONCLUSION

Après avoir défini les aérosols médicamenteux, nous avons donc vu que leur fixation dans l'arbre respiratoire dépend du diamètre des particules.

Les aérosols médicamenteux sont caractérisés par leur granulométrie, exprimée en masse, cette dernière permettant de prédire le pouvoir de pénétration de l'aérosol.

Toutefois, il ne faut pas oublier les autres facteurs non négligeables qui peuvent modifier le dépôt pulmonaire : le mode ventilatoire, l'anatomie pulmonaire.

DEUXIEME PARTIE :

Le système de nébulisation

1- LES GENERATEURS D'AEROSOLS

Il existe actuellement deux types de générateurs : les générateurs pneumatiques et les générateurs ultrasoniques.

1.1- Les générateurs pneumatiques

(Jet nebulizer en anglais)

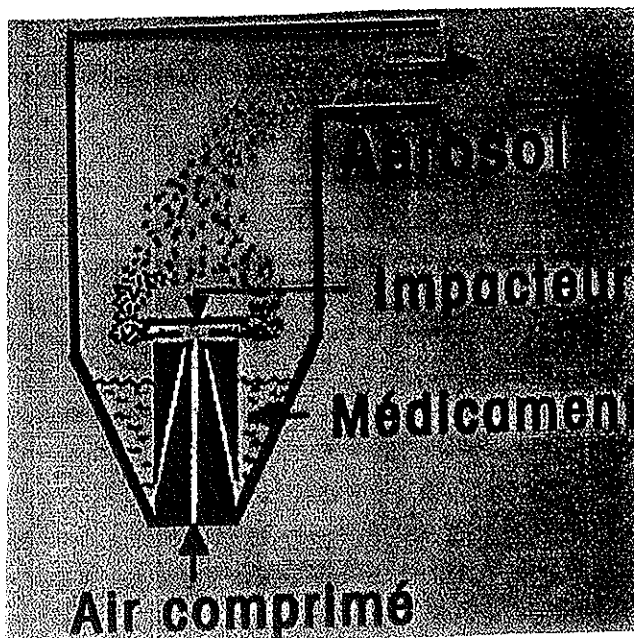
◦ Principe de fonctionnement

Un jet d'air comprimé pulvérise le liquide à nébuliser (effet Bernoulli) puis, ce dernier, à la sortie d'un injecteur, est projeté sur un obstacle (effet Venturi) et se fractionne en fines gouttelettes qui seront entraînées par le courant gazeux.

◦ Remarque

L'air comprimé génère l'aérosol mais l'entraîne également.

◦ Schéma explicatif



Une buse de pulvérisation est montée dans le réservoir qui contient le médicament et un système de chicanes ou impacteur est destiné à arrêter les plus grosses particules.

• Granulométrie

La granulométrie du produit varie avec la pression et l'importance des déflecteurs qui piègent les grosses particules.

• Source d'énergie

La source d'énergie d'un générateur pneumatique peut être un compresseur ou des bouteilles de gaz comprimé.

Les compresseurs fournissent de l'air comprimé d'une pression de 0,8 à 2 bars, selon la puissance des appareils. Ces derniers sont souvent utilisés à domicile. Ils sont robustes, ne nécessitent pas d'entretien particulier et leur puissance électrique est d'environ 60 watts donc elle est comparable à une ampoule électrique.

En milieu hospitalier, les nébuliseurs peuvent être alimentés par une installation centrale d'air comprimé ou d'oxygène (0,5 bar). L'oxygène est utilisé au débit de 6 litres/min. Son coût est non négligeable mais il ne peut être considéré comme un simple gaz propulseur et il doit être prescrit après avoir vérifié l'absence d'incompatibilité avec le produit nébulisé et l'absence de contre-indication à l'oxygénothérapie à haut débit.

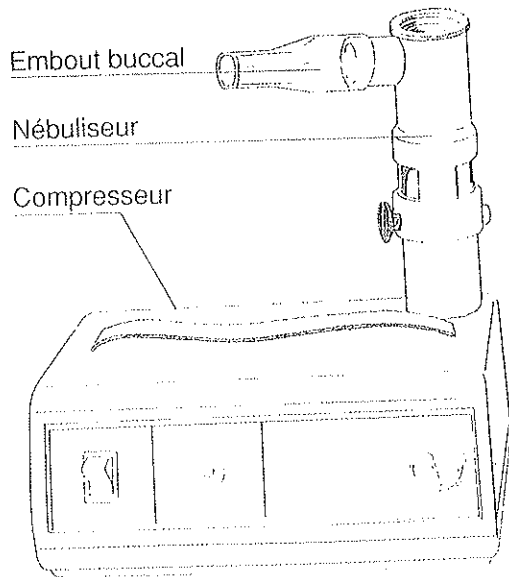
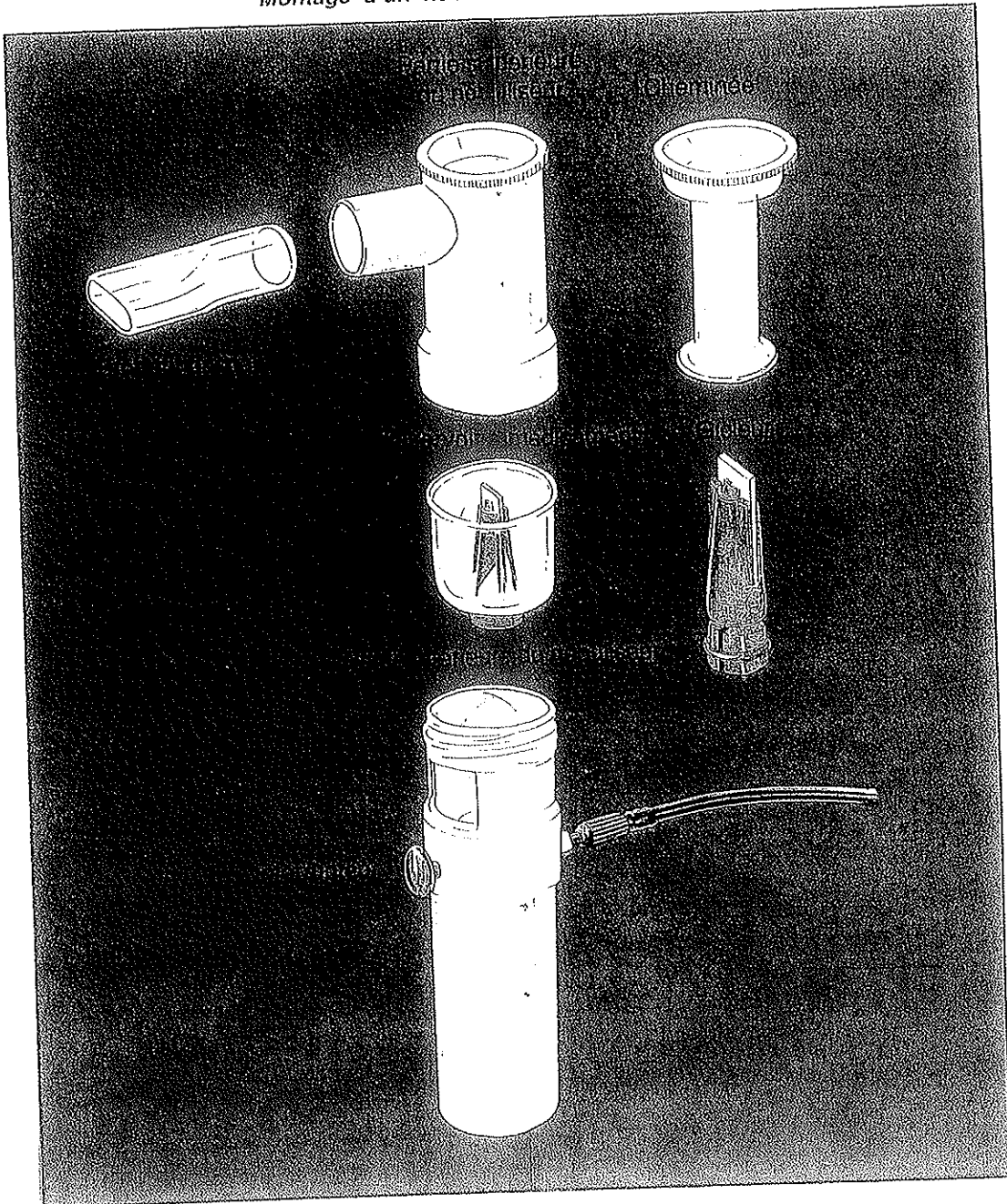
De nombreux scientifiques posent la question de l'utilité de l'emploi de l'oxygène médical pour la majorité des patients traités par nébulisation dans un établissement hospitalier. Une alternative réduisant le coût serait l'emploi "d'air médical". Or, il n'est disponible actuellement que dans très peu de services hospitaliers. La tendance actuelle serait donc à un retour à l'utilisation de compresseurs et au développement de l'air médical dans les services hospitaliers.

• Montage

Le montage suivant nous montre la construction d'un appareil d'inhalation à gicleur et son assemblage (page 25).

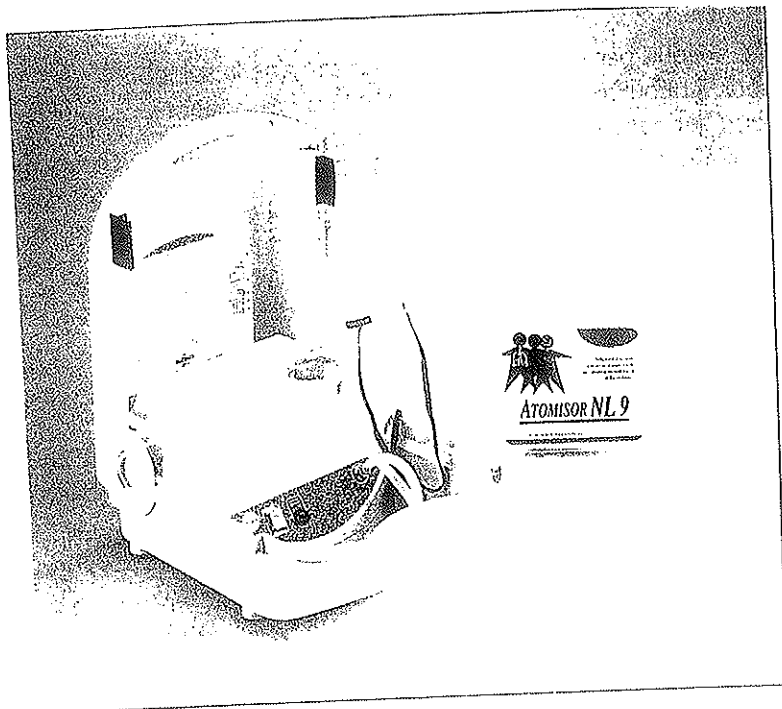
Les appareils suivants représentent des exemples de générateurs pneumatiques issus de différents laboratoires (pages 26, 27).

Montage d'un nébuliseur à gicleur



Assemblage d'un appareil d'inhalation

ATOMISOR BOX



Caractéristiques Techniques :

- Compresseur 230 V 50 Hz sans entretien ni graissage présenté en boîtier plastique (36 x 25 x 18 cm)
- Poids 3,7 kg
- Garantie 2 ans pièces et main d'œuvre
- PRODUCTION PNEUMATIQUE : TOUS MÉDICAMENTS

Références de commande :

- ABOX6 - ATOMISOR BOX avec 6 nébuliseurs NL9
- ABOX1 - ATOMISOR BOX avec 1 nébuliseur NL9

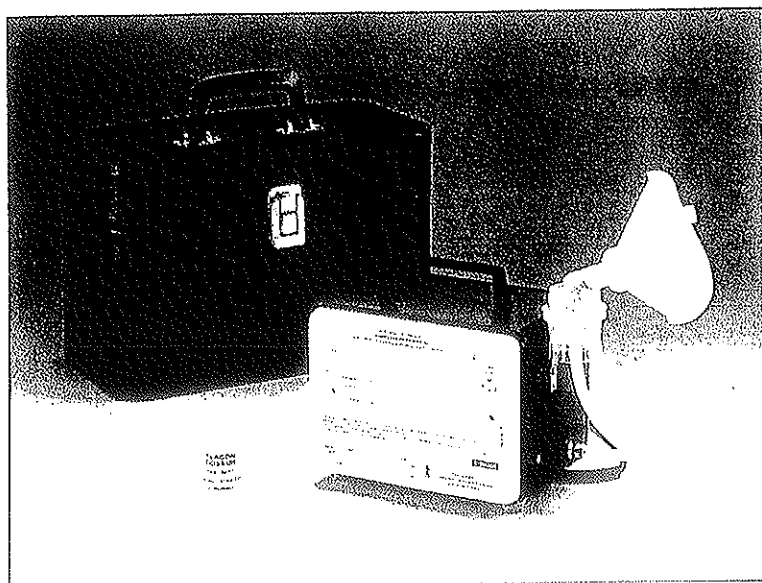
ATOMISOR VANITY

Caractéristiques Techniques :

- Compresseur 230 V 50 Hz sans entretien ni graissage présenté sous carter métallique émaillé (21 x 14 x 17 cm)
- Consommation 60 VA
- Poids 4,4 kg
- Vanity-case de transport en PVC (32 x 17 x 22 cm)
- Garantie 2 ans pièces et main d'œuvre
- PRODUCTION PNEUMATIQUE : TOUS MÉDICAMENTS

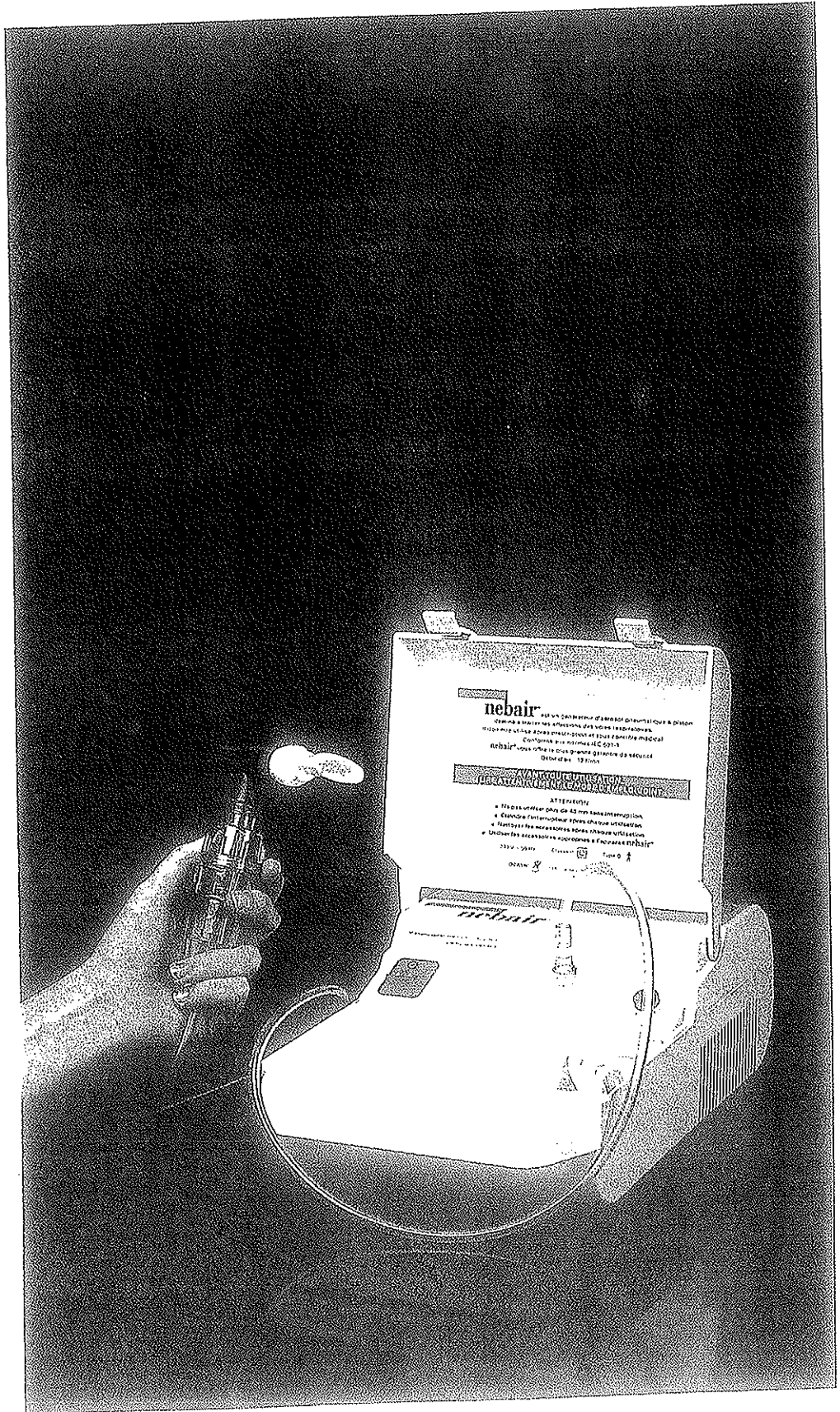
Références de commande :

- AL6 - ATOMISOR Vanity avec 6 nébuliseurs NL9
- AL1 - ATOMISOR Vanity avec 1 nébuliseur NL9
- MV3 - Vanity-case seul



nebair®

N° D'HOMOLOGATION AVEC LE FLO RAPID : 4203-94-4



1.2- Les générateurs ultrasoniques

◦ Définition

Un quartz vibrant à haute fréquence pulvérise par cavitation la surface de liquide à nébuliser sous forme d'aérosols.

◦ Principe de fonctionnement ⁽²²⁾

Un cristal piezo-électrique vibre à une haute fréquence (1 à 4 MHz) grâce à un champ électrique alternatif produit par un oscillateur électrique. Le signal haute fréquence déforme mécaniquement le cristal qui produit des vibrations donnant naissance à des ultrasons transmis à la solution médicamenteuse soit directement (générateur ultrasonique à simple cuve), soit grâce à un couplage liquidien (générateur ultrasonique à double cuve) (fig.10).

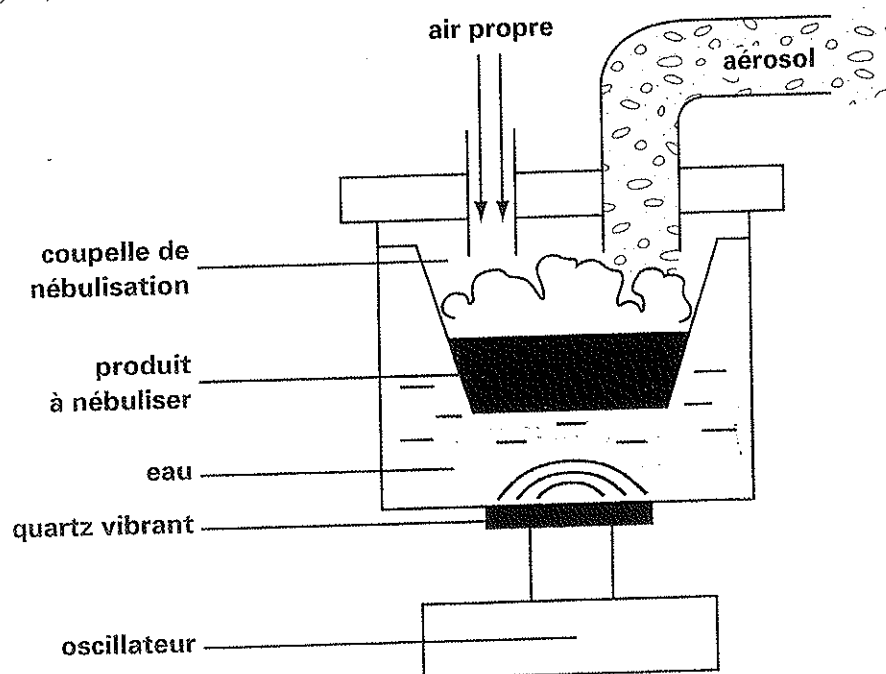


Fig. 10 - Principe de fonctionnement d'un appareil ultrasonique.

Quand l'intensité des ultrasons est suffisamment élevée, une "fontaine" de liquide se forme dans la chambre de nébulisation. De grosses gouttelettes sont émises au sommet de la "fontaine ultrasonore" alors que les fines particules proviennent de la base. Le bouillonnement liquidien est lié à l'implosion de bulles de gaz, c'est le phénomène de cavitation.

• Remarque

Le générateur ultrasonique génère l'aérosol mais ne le met pas en mouvement (contrairement au générateur pneumatique), il nécessite donc une participation active du patient.

• Granulométrie

Les gouttelettes formées sont d'autant plus fines que la fréquence des ultrasons est élevée. Quant au débit de l'aérosol, il est d'autant plus grand que l'amplitude de vibration est importante.

La granulométrie d'un aérosol médicamenteux produit par un générateur ultrasonique sera déterminée par la fréquence de vibration du quartz.

• Les deux générateurs ultrasoniques

Nous pouvons distinguer les générateurs ultrasoniques de grande capacité (> 250 ml), ayant pour indication première l'humidification, et ceux de petite capacité (< 250 ml).

→ Grande capacité

On parle alors de générateurs à double cuve, la coupelle de médicament étant déposée sur l'eau de la cuve, cette dernière transmettant les vibrations au liquide à nébuliser.

Ces appareils possèdent généralement une aide ventilatoire et sont équipés de réglage de la puissance de nébulisation.

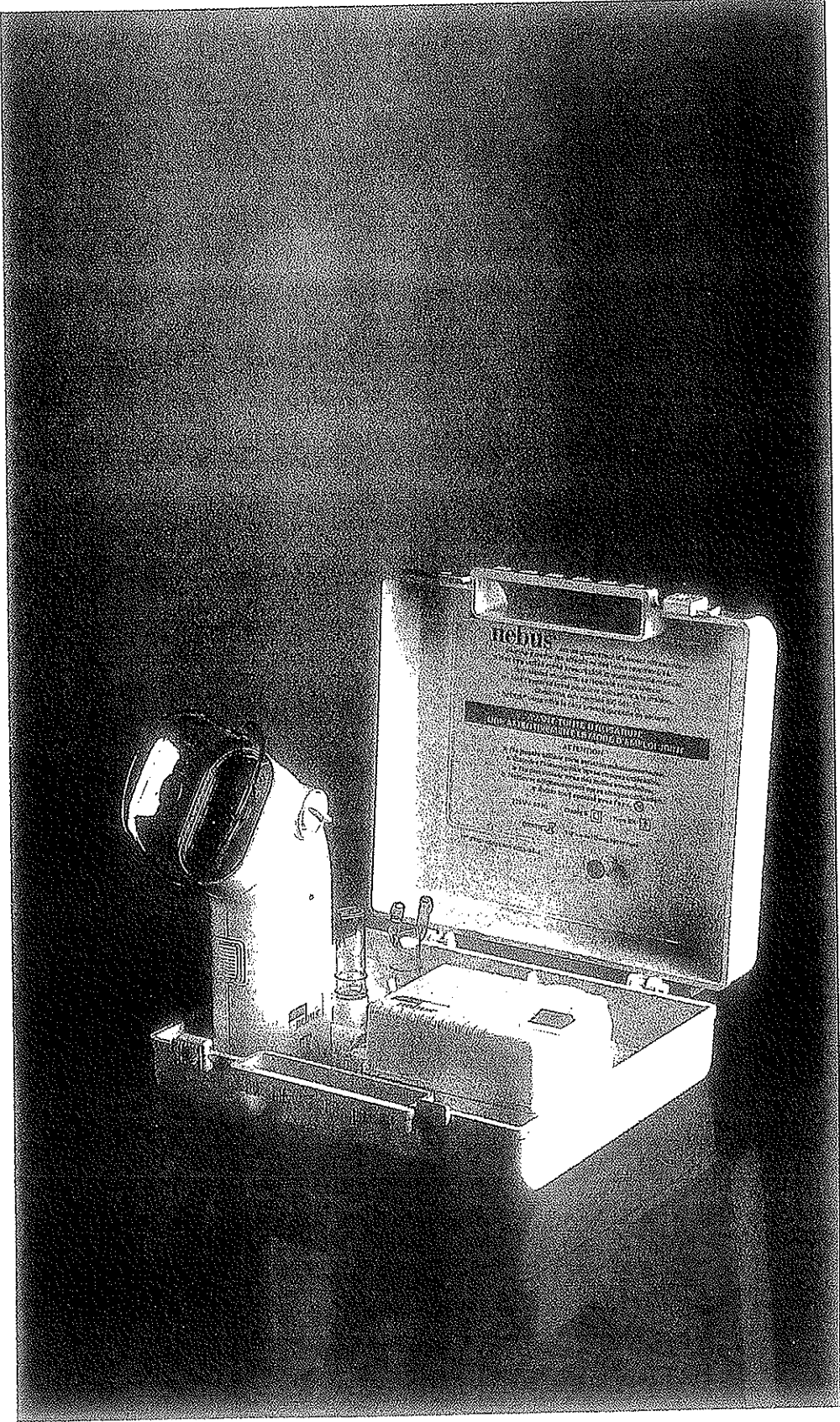
→ Petite capacité

Ces générateurs sont équipés de quartz de plus faible fréquence. Leur rendement n'est pas réglable. Le liquide à nébuliser est ici directement déposé sur le transducteur, ce qui n'est pas sans conséquence, aussi bien pour le quartz que pour le médicament. En effet, le cristal piezo-électrique peut être endommagé par certaines molécules et certaines substances thermolabiles peuvent être altérées par la source de chaleur provenant du transducteur.

De plus, ces appareils sont très difficiles à nettoyer, le transducteur étant très fragile, et ils sont donc plutôt destinés à la vente et non à la location. Actuellement, ils ne sont presque plus utilisés en France. Ce sont les générateurs de petite capacité à double cuve qui sont les plus employés, tels que les appareils suivants issus de différents laboratoires (pages 30, 31, 32).

nebus®

N° D'HOMOLOGATION : 4050-94-4



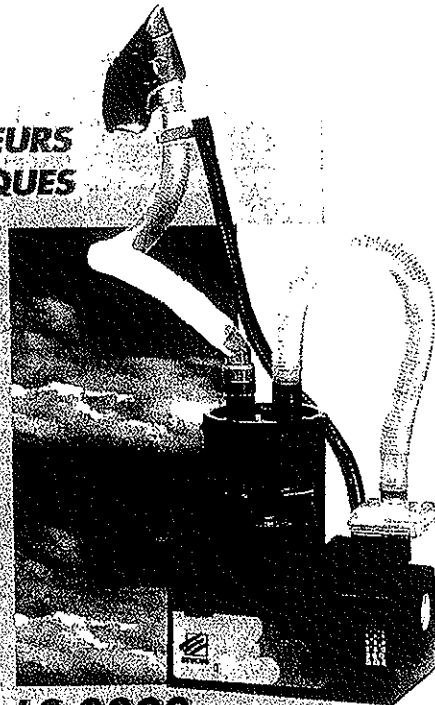


SYSTEM

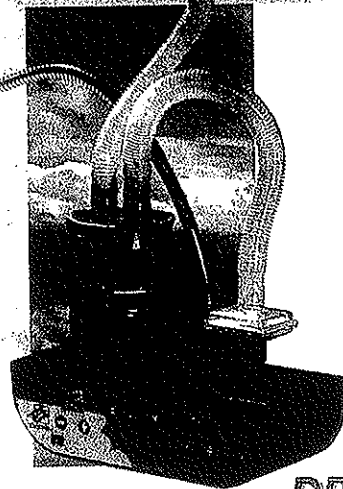
**GÉNÉRATEURS
D'AÉROSOLS ET
HUMIDIFICATEURS
ÉLECTRONIQUES**

Caractéristiques Générales :

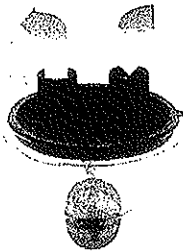
- Fréquence quartz : 2,4 Mhz.
- MMAD : 3,5 µm (mesure par diffraction optique laser, Malvern®).
- 71 % des particules inférieures à 5 µm.
- GSD : <2.
- Capacité de nébulisation :
2 à 8 ml avec Control'Dose®,
8 à 30 ml sans Control'Dose®.
(En humidification système de réapprovisionnement de 0,5l ou 1 l).
- Volume résiduel : 0,6 ml.
- Débit liquide de nébulisat :
réglable de 0,2 ml à 1 ml/mn.
avec le Control'Dose® et jusqu'à 3 ml/mn.
sans le Control'Dose®.
- Ventilation intégrée.
- Prise réchauffeur.
- Nébulisation et ventilation réglables.
- Alarmes.
- Pied roulant et embout oxygène optionnels.



LS 2000



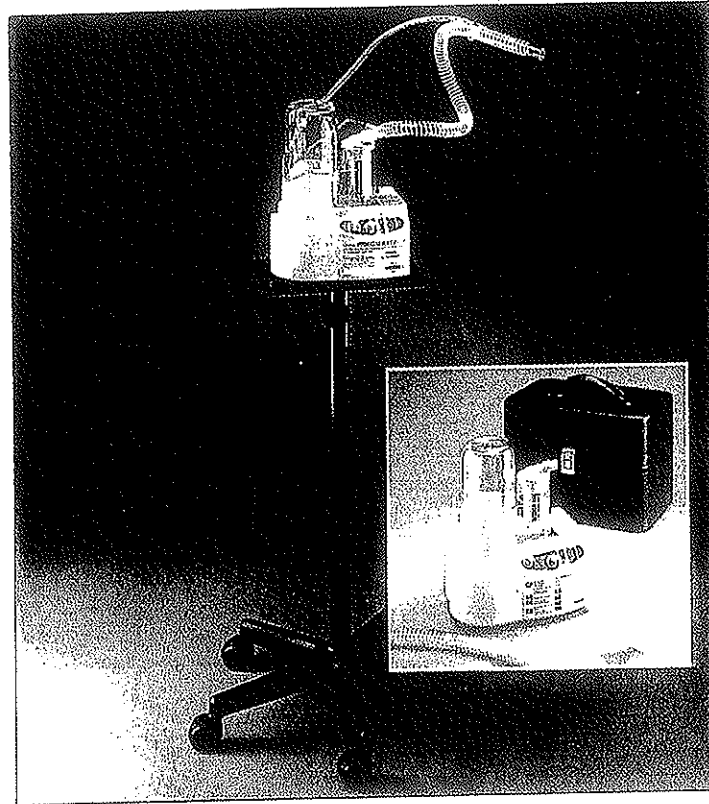
DP 100



**CONTROL'DOSE®
Système breveté**

CE 0459

ATOMISOR MEGAHERTZ



Caractéristiques Techniques :

- Fréquence quartz : 2,4 MHz
- Consommation : 65 VA
- Voltage : 230 Volts
- Poids : 4,3 kg
- Garantie : 1 an
pièces et main d'œuvre
- PRODUCTION ULTRASONIQUE

Références de commande :

- AMGH (sans vanity et avec un kit de nébulisation)
- AMGHV (avec vanity et un kit de nébulisation)
- AMGHV6 (avec vanity et 6 kits de nébulisation)
- AMGKIT : kit de nébulisation
- DRF : réchauffeur complet pour AMGH
- AMGST : statif à roulettes pour AMGH

1.3- Avantages et inconvénients des deux générateurs d'aérosols

Avantages

Générateurs pneumatiques	Générateurs ultrasoniques
<ul style="list-style-type: none"> -Ils produisent en général une granulométrie plus fine. -Ils n'entraînent pas d'échauffement de la solution à nébuliser. -Ils peuvent aérosoliser les produits huileux les solutions aqueuses et les suspensions. -Leur coût est faible. -La coopération du malade n'est pas nécessaire. -Ils sont portatifs et légers. -Il est possible de les raccorder à un allume-cigare. -Une administration d'oxygène médical est possible simultanément pour les malades le nécessitant. 	<ul style="list-style-type: none"> -Les caractéristiques sont indépendantes des variations tensionnelles du courant de secteur. -La vitesse de production est importante et elle peut dépasser 1 ml/min. -Ils sont silencieux. -Leur rendement est important et réglable. -Ils permettent de pratiquer l'humidification pour les générateurs de grande capacité. -Un réchauffeur peut leur être adjoint.

Inconvénients

Générateurs pneumatiques	Générateurs ultrasoniques
<ul style="list-style-type: none"> -Les caractéristiques de pression et de débit peuvent varier, pour un même appareil, en fonction des écarts de tension du courant électrique de secteur. -La vitesse de production est lente (0,25 ml de liquide/min en moyenne). -Les appareils sont bruyants. -Le rendement n'est pas réglable. -Le phénomène d'impaction est important. 	<p><i>*Générateurs de petite capacité à simple cuve</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Rendement non réglable, -Ne permet pas de nébuliser des substances thermolabiles, -Difficulté de désinfection <p><i>*Pour les deux générateurs :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Ces appareils ne peuvent être employés avec des suspensions médicamenteuses, le principe actif restant au fond de la cuve et l'excipient étant majoritairement aérosolisé. -Les générateurs ultrasoniques ne possédant pas d'aide ventilatoire, nécessitent la coopération des patients. -Ils sont plus onéreux. -Leur réglage est délicat. -Ils sont de plus courte durée de vie. -La cavitation favorise l'augmentation de la tension superficielle des mélanges. Ainsi, l'onde ultrasonique ne pourra plus générer d'aérosol, la seule alternative étant alors la dilution avec du sérum physiologique ce qui diminuera la quantité de principe actif inhalé pour un même temps de nébulisation. -Le volume résiduel est supérieur, leur interface est plus longue et les tuyaux de raccordement sont souvent annelés.

1.4 - Conclusion

De très nombreuses études comparatives sur les 2 types de générateurs ont été publiées⁽²³⁾. La différence entre les techniques de mesure de la granulométrie rend difficile la comparaison entre les générateurs.

A partir de 1980, un regain d'intérêt face aux générateurs ultrasoniques est de mise. En effet, les arguments du débit liquide (quantité d'aérosol produite par unité de temps) et la concentration sont supérieurs à ceux des générateurs pneumatiques^(5, 24).

Par la suite différents auteurs s'accorderont pour dire que malgré ces avantages, la totalité du volume du produit n'est pas obligatoirement déposé dans les voies supérieures. Quel que soit le mode de nébulisation, la quantité de particules déposées est semblable mais la grande différence est le lieu de dépôt et ceci malgré une taille presque identique des particules. En effet, lors d'une nébulisation pneumatique, le dépôt apparaîtrait beaucoup plus homogène, plus périphérique et alvéolaire et les contours pulmonaires apparaîtraient plus nets (par scintigraphie isotopique). Lors d'une nébulisation ultrasonique, le dépôt ne serait plus homogène et la distribution alvéolaire ne serait pas constante.

Pour résumer, les générateurs pneumatiques produisent en général une granulométrie plus fine. Ils ne produisent pas d'échauffement de la solution et peuvent aéroliser des produits huileux comme des solutions aqueuses. Leur rendement est meilleur bien que leur débit liquide soit moindre. Néanmoins, ce dernier point évite les pertes excessives de médicament dans l'atmosphère.

Les appareils pneumatiques demeurent les plus largement utilisés, leur faible coût et leur robustesse étant les raisons de leur succès.

Les appareils ultrasoniques ont pour principale indication l'humidification dans la bronchiolite du nourrisson, les trachéotomisés et la fin de vie, du fait de leur débit important et de leur faible niveau sonore.

2- LE CIRCUIT DE DELIVRANCE

Le circuit de délivrance représente la partie du dispositif comprise entre le lieu de génération de l'aérosol et le patient.

Il se compose d'un tuyau et d'une interface.

2.1- Tuyaux

Le tuyau peut être annelé ou lisse et il fait le lien entre le nébuliseur et le patient.

Les tuyaux lisses limitent la perte d'aérosol produit et donc disponible pour le patient.

Les tuyaux annelés sont plutôt employés pour les générateurs ultrasoniques quand ces derniers sont utilisés comme humidificateur. Ils sont alors souvent maintenus par un "bras flexible" et sont plus longs que les tuyaux lisses.

2.2- Interface

L'interface entre le nébuliseur et le patient peut être, chez un patient non intubé ni trachéotomisé :

- un embout buccal,
- un embout narinaire,
- un masque nasal,
- un masque buconasal,
- une enceinte de HOOD chez les nouveaux-nés.

♦ Les masques bucco-nasaux

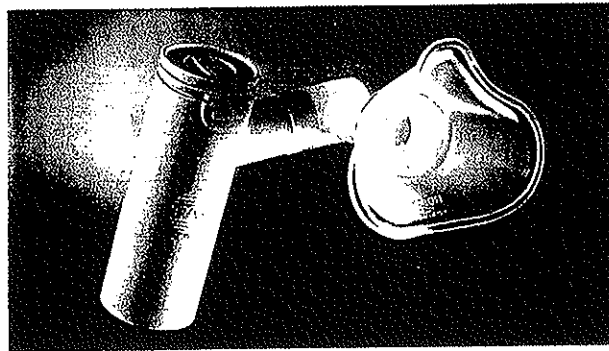
Nous pouvons distinguer des masques pédiatriques et des masques pour adultes, les deux existant en différentes tailles.

Il faut rappeler que, chez les nouveaux-nés et les jeunes enfants (de moins de 10 ans), seule l'utilisation du masque comme interface est possible, ceci n'ayant pas de conséquence néfaste car il a été démontré que les voies respiratoires, du fait de l'absence de poils et de cornets, sont facilement atteintes par cette procédure et que l'aérosol produit parvient aussi aux bronches distales et aux alvéoles.

Exemples :

Le masque souple PARI est en silicone. Ainsi, il s'adapte parfaitement à la morphologie de la bouche et du nez des bébés et des enfants en bas âge.

De plus, un élément coudé peut être placé entre le masque et le nébuliseur, permettant ainsi une inhalation en position assise ou couchée.



PARI-Junior Boy-Réf. : 38G70

La Diffusion Technique Française met à la disposition des patients, des masques à rotules de façon à permettre une meilleure orientation de la tête du patient lors de la séance. Ainsi, la perte du produit pourra être diminuée et le volume résiduel sera inférieur.

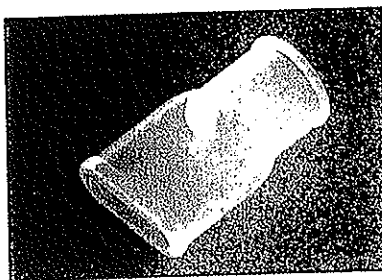
Il faut toujours utiliser un masque pédiatrique chez les enfants et un masque adapté pour les adultes car, si toutes les conditions sont réunies pour former un aérosol médicamenteux de bonne qualité, encore faut-il qu'il parvienne à la cible voulue dans de bonnes conditions, c'est-à-dire en minimisant les pertes, d'où toute l'importance d'interfaces personnalisées dont l'étanchéité est parfaite.

Les masques buconasaux ne doivent être utilisés chez l'adulte pour les affections bronchopulmonaires, que si l'embout buccal ne peut l'être plus efficacement, à l'exception des crises d'asthme.

Pour les nourrissons ou toute personne ne pouvant pas tenir le nébuliseur sur le visage, un système simple de support flexible avec un tuyau souple permet d'acheminer l'aérosol à proximité du visage sans gêne.

◦ Embout buccal

Il épouse la convexité de la langue, l'inspiration sera alors buccale et l'expiration nasale.

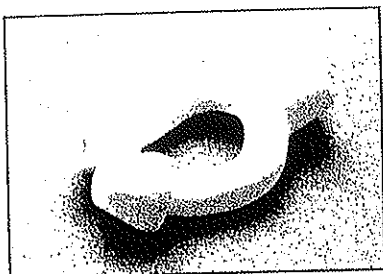


Embout buccal C27D-ATOMISOR-DIFFUSION TECHNIQUE FRANCAISE.

◦ Embout nasal et embout narinaire

Quand l'aérosol doit être préférentiellement déposé dans les sinus, un embout narinaire est recommandé. Il est obligatoire lors de l'utilisation des nébuliseurs synchrones.

Avec un embout nasal binarinaire, l'inspiration est nasale et l'expiration buccale. Il existe en trois tailles différentes.



Embout narinaire C28-ATOMISOR-DIFFUSION TECHNIQUE FRANCAISE.

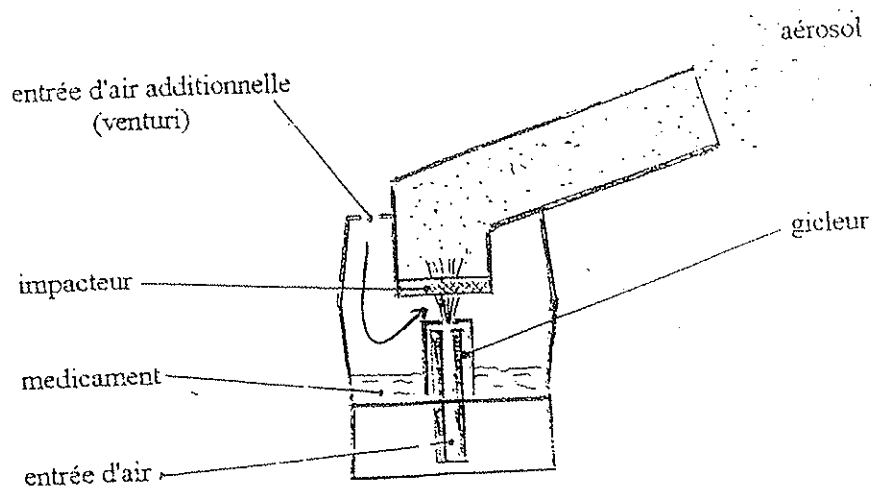
En ce qui concerne l'aération du circuit de délivrance, deux cas peuvent se présenter; soit il est totalement occlus, soit il présente des orifices destinés à l'admission d'air additionnel.

Les nébuliseurs possédant des prises d'air additionnelles sont souvent appelés nébuliseurs à "effet venturi actif" ou à "double venturi". Cette prise d'air peut permettre d'atteindre un débit de 9 litres/min en fonction du mode ventilatoire du patient (le débit moyen des compresseurs étant de 6 l/min). Ainsi, le nébuliseur s'adapte à la ventilation du patient.

Nous pouvons ainsi différencier trois types de générateurs pneumatiques suivant la position et la présence ou non d'une prise d'air additionnel :

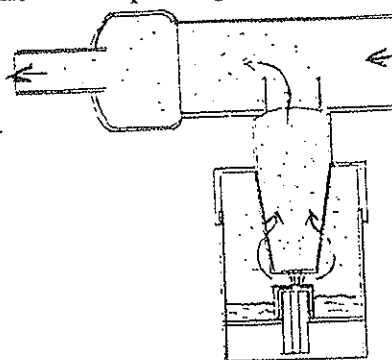
- Les nébuliseurs à "venturi actif".

La quantité de médicament aérosolisé augmente avec le débit inspiratoire du patient. La prise d'air se situe alors sur le couvercle du nébuliseur et, lors de l'inspiration, l'air extérieur vient s'ajouter à l'air délivré par le compresseur, au niveau du gicleur.



VENTURI ACTIF : LA QUANTITE DU MEDICAMENT AEROSOLISE AUGMENTE AVEC LE DEBIT INSPIRATOIRE DU PATIENT

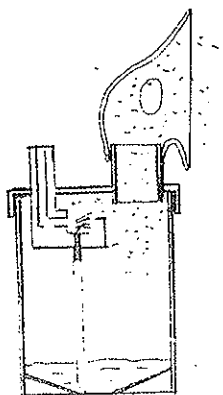
- La prise d'air additionnel ne se situe pas au niveau du couvercle du nébuliseur et la quantité de médicament aérosolisée n'est pas augmentée.



LA PRISE D'AIR ADDITIONNELLE N'AUGMENTE PAS LA QUANTITE DU MEDICAMENT AEROSOLISE

- En cas d'absence de prise d'air.

La quantité de médicament aérosolisé est fonction uniquement du débit du compresseur.



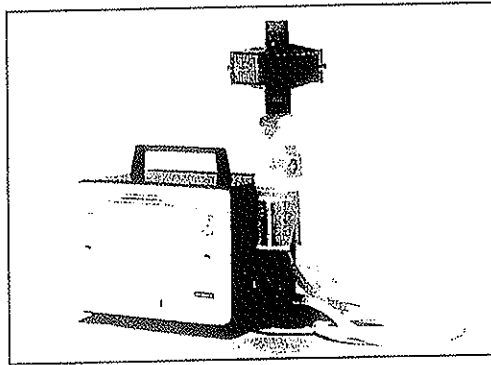
LA QUANTITE DU MEDICAMENT AEROSOLISE DEPEND UNIQUEMENT DU DEBIT DU COMPRESSEUR

Ces orifices d'admission d'air, qu'ils soient principaux ou additionnels, peuvent être équipés de valves unidirectionnelles interdisant la sortie d'aérosol à l'extérieur du circuit de délivrance.

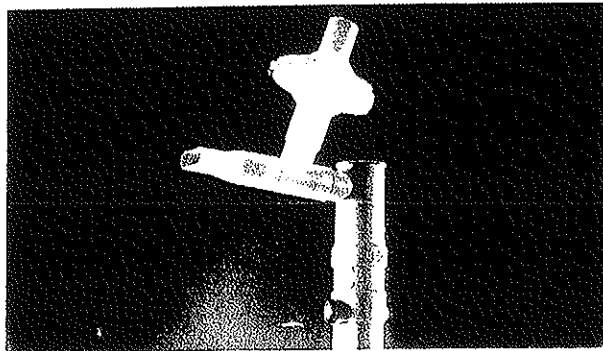
En outre, le circuit expiratoire (valvé ou non) peut être muni d'un filtre recueillant les particules exhalées ou produites pendant l'expiration.

En effet, la séance d'aérosol ne doit pas être dangereuse pour l'entourage quand le patient utilise, par exemple, des produits nocifs comme la pentamidine et les antibiotiques. Or, certains auteurs auraient démontré la présence dans les urines de soignants de centres utilisant les nébulisations, des quantités dosables d'antibiotiques, ce qui pourrait poser des problèmes à long terme.

Les appareils utilisés pour produire les aérosols de ces molécules doivent limiter au maximum la fuite du produit dans l'atmosphère, afin de ne pas contaminer l'air ambiant et ceci grâce à un circuit expiratoire muni d'un filtre arrêtant au moins 99% des particules d'un diamètre supérieur à 1 μm .



Nébuliseur ATOMISOR NL5F avec filtre-DIFFUSION TECHNIQUE FRANCAISE.



PARI filtre / valve - Réf. : 041G0500

3- LES FONCTIONS ANNEXES (liste non exhaustive)

De nombreuses fonctions annexes peuvent être intégrées, que ce soit aux générateurs ou aux circuits de délivrance ou être proposées comme accessoires et ceci dans le but d'avoir une action thérapeutique optimale et la mieux ciblée possible et de faciliter la séance d'aérosol pour un meilleur confort de l'utilisateur et donc une meilleure observance. Nous avons choisi de ne développer que certaines fonctions.

3.1- Emission d'ondes sonores appliquées lors de la délivrance de l'aérosol **(effet sonique)**

La pénétration des aérosols dans les voies aériennes supérieures et inférieures se fait aisément par le courant d'air respiratoire.

Si la granulométrie est convenable, les particules atteignent les alvéoles pulmonaires. Les particules les plus grosses se déposent partiellement par impact sur les muqueuses, soit au niveau des fosses nasales, soit dans l'oropharynx selon que l'inspiration est nasale ou buccale.

Cependant, avec un aérosol classique, la pénétration dans les cavités annexes non aérées d'accès difficile des fosses nasales (sinus, trompe d'Eustache) ainsi que sous les cornets, dans les méats où débouchent les ostiums sinusiens et dans les replis pharyngés, est très faible.

GUILLERM et BADRE ont démontré que si l'on soumet le courant d'aérosol à des vibrations sonores intenses, de l'ordre de 100 Hz, la pénétration est favorisée^(25, 26). C'est le principe de l'aérosol sonique.

A la sortie du générateur, le mouvement brownien des particules s'accélère et l'aérosol a une trajectoire sinusoïdale. Ainsi, les gouttelettes "rebondissent" et se dirigent vers les sinus à condition que les ostiums ne soient pas bouchés.

Pour une bonne efficacité, les vibrations sonores doivent être interrompues régulièrement toutes les 15 secondes afin de favoriser la sédimentation de l'aérosol dans les sinus⁽²⁵⁾.

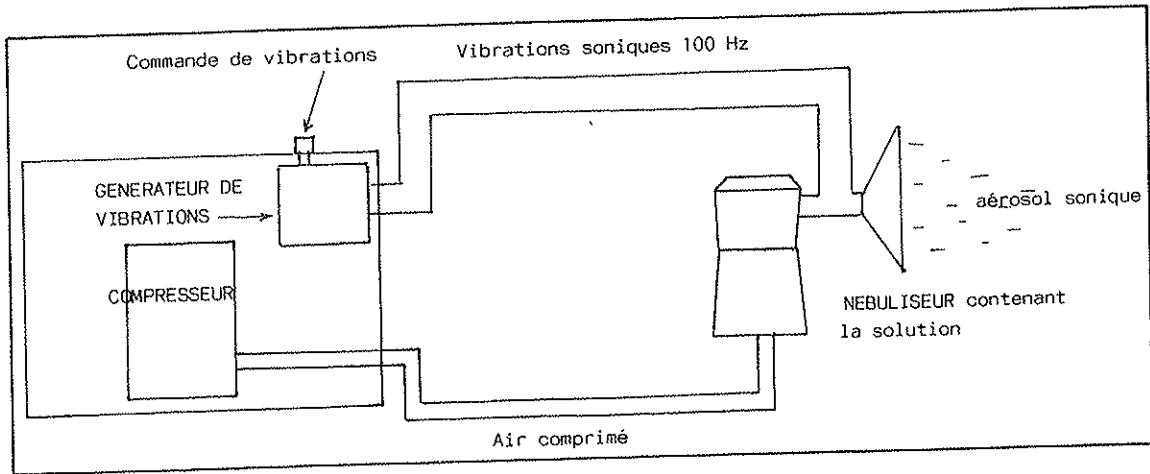
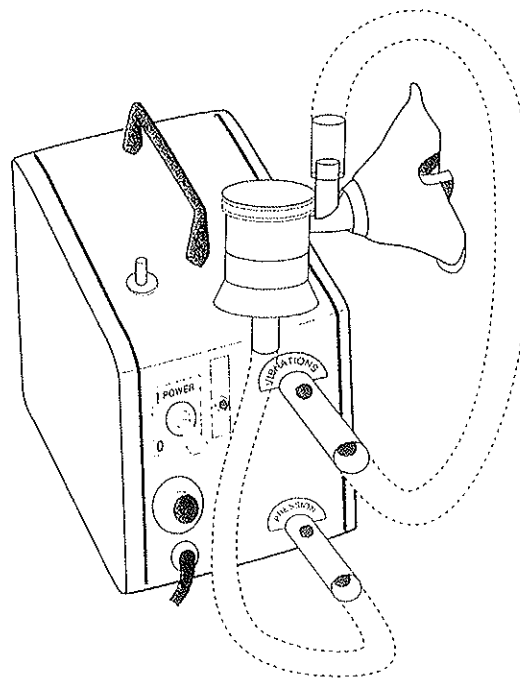


Schéma de principe de l'ATOMISOR SONIQUE.



**Schéma du générateur d'aérosols soniques ATOMISOR,
DIFFUSION TECHNIQUE FRANCAISE.**

Ce procédé s'applique aux générateurs pneumatiques comme aux générateurs ultrasoniques.

◦ Granulométrie

L'émission de vibrations soniques ne modifie pas la granulométrie de l'aérosol.

◦ Etudes techniques et cliniques

Selon WIJNGAARDEN (1988), le transport de l'aérosol vers le sinus se ferait selon un mode pulsatoire à la fréquence du son, d'après les études d'un sinus artificiel. Une scintigraphie isotopique a prouvé que la quantité d'aérosol pénétrant dans les sinus maxillaires était plus élevée par le procédé sonique⁽²⁷⁾.

La même année, RENON démontre l'efficacité thérapeutique d'aérosols soniques d'antibiotiques à visée locale administrés à 1132 sinus. Il conclut à la grande efficacité pour traiter les sinusites maxillaires suppurées⁽²⁸⁾.

Mais, les chiffres les plus marquants furent diffusés par SATO qui réussit à prouver une augmentation de la pénétration d'un aérosol de DAMM 5 μm de 42 à 70%, sur un sinus artificiel avec un ostium de 3 mm de diamètre, par effet sonique⁽²⁹⁾.

Ce principe est aujourd'hui largement employé en ORL en utilisant des aérosols de 3 à 5 μm .

◦ Les générateurs à effet sonique automatique

L'alternance de périodes avec vibration et sans vibration est gérée de façon électronique par l'appareil. Ainsi, aucune participation du patient n'est requise, rendant la séance plus facile (page 44).

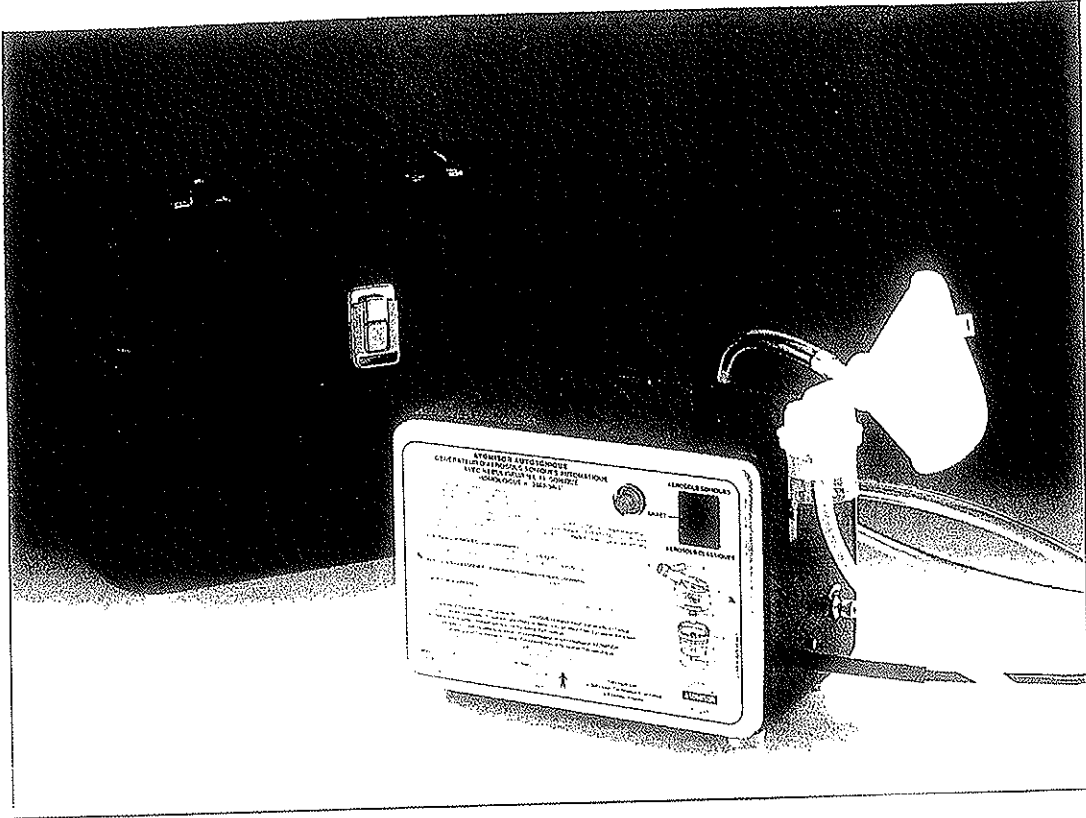
◦ Indications

On utilise les aérosols soniques dans les processus infectieux sinusiens aigus ou épisodiques de réchauffement d'une sinusite chronique.

◦ Remarque

Avant toute utilisation d'un générateur à effet sonique, un lavage des fosses nasales avec du sérum physiologique tiédi doit être effectué.

ATOMISOR AUTOSONIQUE



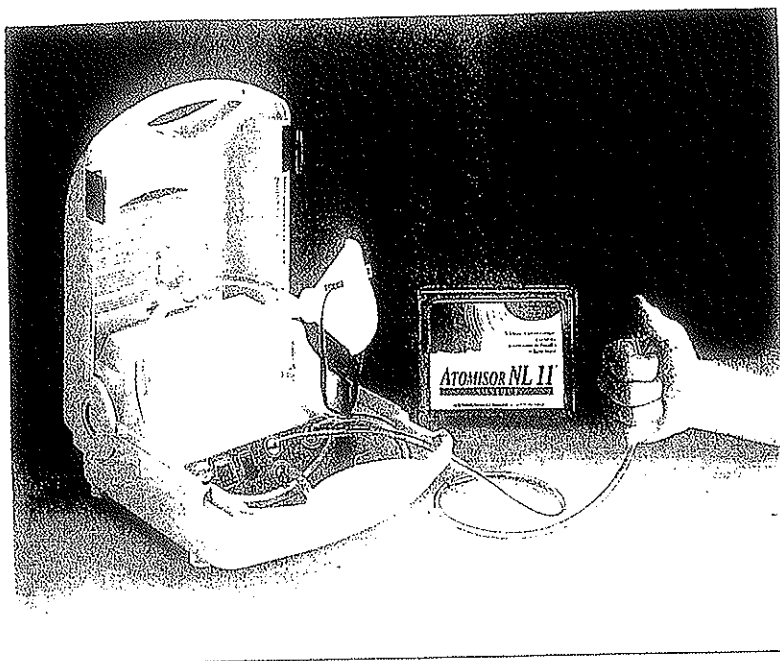
Caractéristiques Techniques :

- Compresseur Autosonique 230 V 50 HZ sans entretien ni graissage, présente sous carter métallique émaillé (25 x 17 x 21 cm)
- Consommation 60 VA
- Poids avec vanity 7,5 kg
- Vanity case de transport en PVC (36 x 21 x 26 cm)
- Garantie 2 ans pièces et main d'oeuvre
- PRODUCTION PNEUMATIQUE TOUS MÉDICAMENTS

Références de commande :

- AQLH 6 : compresseur + vanity + 6 NLI11SONIQUES + 1 C28E
- AQLH 1 : compresseur + vanity + 1 NLI11SONIQUE + 1 C28E
- ACOLH 6 : compresseur sans vanity + 6 NLI11SONIQUES + 1 C28E
- ACOLH 1 : compresseur sans vanity + 1 NLI11SONIQUE + 1 C28E

ATOMISOR SONIQUE BOX



Caractéristiques Techniques :

- Compresseur 230V/50 Hz sans entretien ni graissage présenté en boîtier plastique (36 x 25 x 18 cm)
- Poids 3,8 kg
- Garantie 2 ans pièces et main d'œuvre
- PRODUCTION PNEUMATIQUE : TOUS MEDICAMENTS

Références de commande :

- AOBX6 - ATOMISOR SONIQUE BOX avec 6 nébuliseurs NL11 SONIQUES
- AOBX1 - ATOMISOR SONIQUE BOX avec 1 nébuliseur NL11 SONIQUE

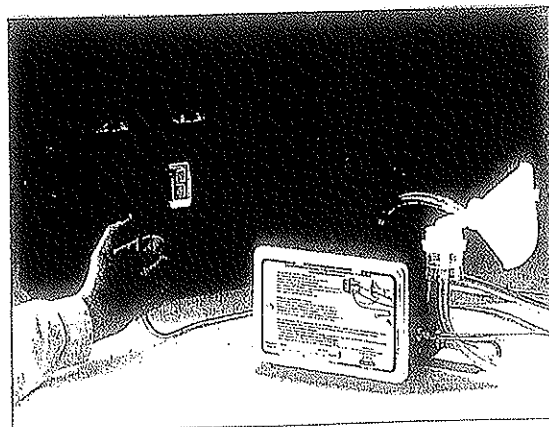
ATOMISOR VANITY ORL

Caractéristiques Techniques :

- Compresseur Sonique 230V/50 Hz sans entretien ni graissage présenté sous carter métallique émaillé (21 x 14 x 17 cm)
- Consommation 60 VA
- Poids 5,1 kg
- Vanity-case de transport en PVC (32 x 17 x 22 cm)
- Garantie 2 ans pièces et main d'œuvre
- PRODUCTION PNEUMATIQUE : TOUS MEDICAMENTS

Références de commande :

- ALORL6 : compresseur + vanity + 6 NL11 SONIQUES
- ALORL1 : compresseur + vanity + 1 NL11 SONIQUE
- ACLORL6 : compresseur sans vanity + 6 NL11 SONIQUES
- ACLORL1 : compresseur sans vanity + 1 NL11 SONIQUE



3.2- Emission d'ondes sonores avec modification de la pression appliquée lors de la délivrance de l'aérosol (effet manosonique)

• Définition

Les aérosols manosoniques associent une légère surpression temporaire au principe des aérosols soniques. Les générateurs à effet sonique combinent donc trois fonctions : production d'un aérosol, émission temporaire de vibrations sonores et application temporaire d'une surpression réglable.

La surpression est réglable et peut être déclenchée manuellement par le patient, au moment de sa manœuvre de déglutition.

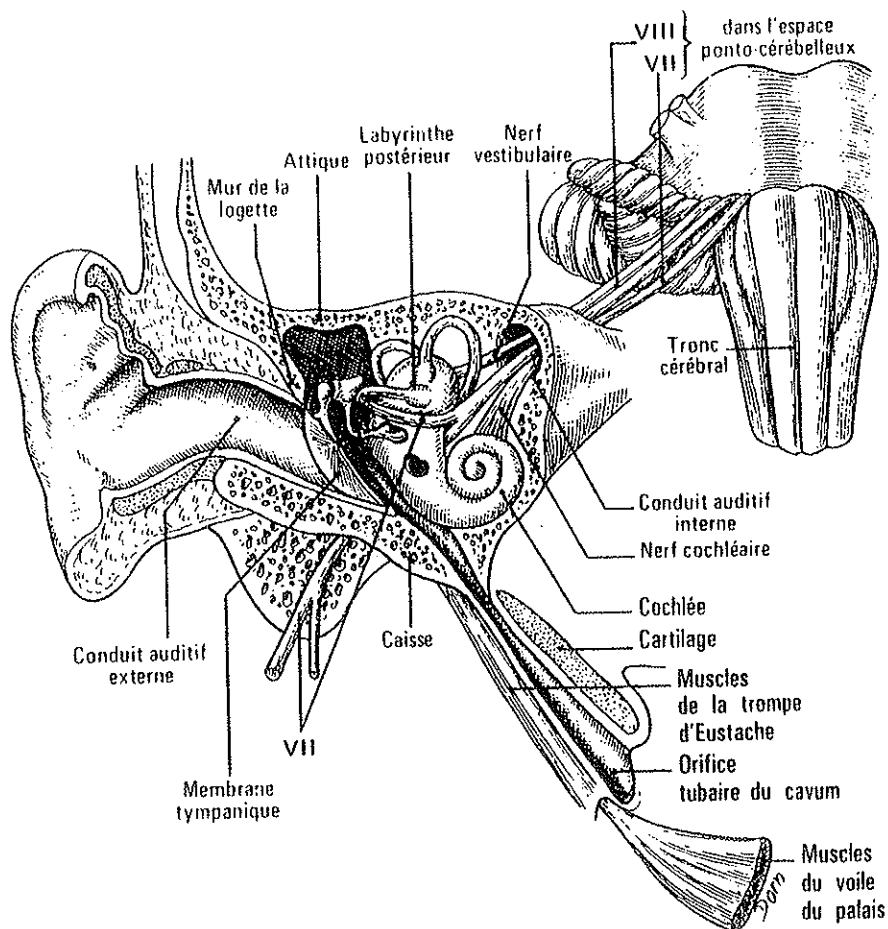


Schéma de l'anatomie de l'oreille

En effet, physiologiquement, la déglutition provoque l'ouverture de l'ostium tubaire

en même temps qu'elle obture en arrière la cavité nasale par relèvement du voile du palais. De cette façon, grâce à l'utilisation d'un embout nasal étanche, la surpression intranasale créée par l'aérosoliseur manosonique automatique (A.M.S.A.®) propulse l'air chargé d'aérosol dans la trompe d'Eustache et dans l'oreille moyenne.

Parallèlement à cette surpression, des vibrations sonores sont produites avant et pendant la phase de surpression pour faciliter la diffusion et la rétention de l'aérosol sur la muqueuse.

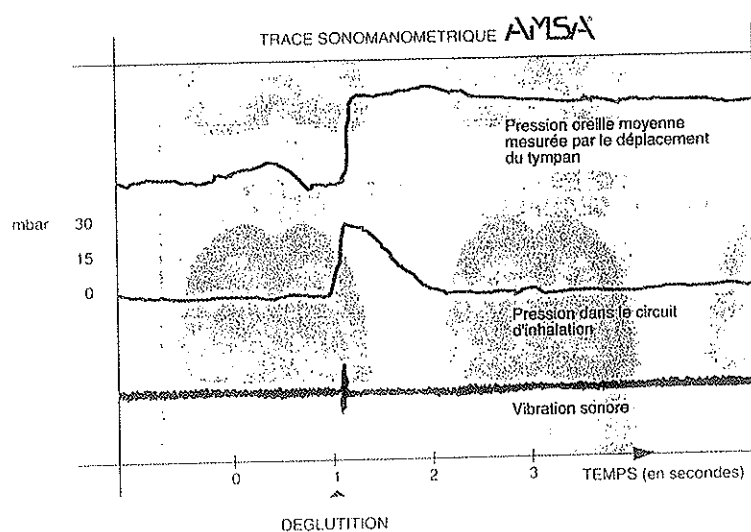
Une fois la déglutition effectuée par le patient, ce dernier ressent une sensation de "plénitude" de l'oreille, une impression de "claquement" signifiant l'ouverture tubaire.

Les ostiums sinusiens rétrécis par l'inflammation peuvent être "forcés", eux aussi, comme la trompe d'Eustache.

• Principe de fonctionnement

La surpression force la trompe d'Eustache à s'ouvrir, ce qui permet de rétablir l'équilibre entre l'oreille moyenne et la pression atmosphérique ^(30, 31).

Le tracé sonomanométrique permet de vérifier l'effet conjugué des vibrations et de la surpression.



Au moment de la déglutition volontaire, le passage simultané de l'air chargé d'aérosol sous une pression de 30 millibars, combiné à l'application des vibrations sonores, permet d'obtenir une pression tympanique à sa valeur initiale.

• Granulométrie

La granulométrie de l'aérosol produit par un générateur à effet manosonique n'est pas modifiée.

• Efficacité comparée aux aérosols soniques

GUILLERM, BADRE, et RENON ont été les premiers précurseurs de la conception de l' A.M.S.A.®, puis les travaux de DUBREUIL ont confirmé les résultats en démontrant l'intérêt de l'utilisation d'aérosols manosoniques dans le traitement de pathologies récidivantes^(30, 31).

D'après d'autres études effectuées sur un modèle artificiel comparable anatomiquement aux fosses nasales et aux cavités annexes, l'efficacité de pénétration serait plus de cent fois supérieure à celle des aérosols soniques⁽³²⁾.

• Limites des générateurs à effet manosonique

Cet appareil exige la coopération du sujet qui doit synchroniser sa déglutition avec le déclenchement manuel de la surpression. Son emploi est donc exclu chez les sujets non valides et les enfants âgés de moins de 3 ans.

• Utilisation chez l'enfant

Le principe est facile à mettre en œuvre. Ces appareils sont utilisables chez l'enfant à partir de 3 ans et ils permettent ainsi, par leur emploi courant, d'empêcher la chronicité ou les complications d'une otite séromuqueuse.

• Déroulement séquentiel du processus

La séance se déroule en 2 phases :

- la première phase dure deux minutes et elle comprend seulement des vibrations qui ont pour but la détersion de la muqueuse nasale, cette phase étant suivie d'un mouchage,

- la deuxième phase dure 8 minutes, avec une surpression temporaire et elle comporte 10 déglutitions espacées d'au moins 30 secondes.

Lorsque le voyant vert s'allume, le patient doit alors déglutir tout en obturant la pri-

se d'air additionnelle du nébuliseur.

Pour faciliter la déglutition, particulièrement chez les enfants, certains professionnels conseillent de sucer un bonbon ou de boire un verre d'eau à la paille pour faciliter l'apprentissage.

• Les objectifs de l'A.M.S.A.® ⁽³⁰⁾

Le drainage mucociliaire

L'apport de l'aérosol directement sur les muqueuses ostiale et tubaire facilite le drainage des sécrétions pathologiques contenues dans l'oreille moyenne, sécrétions dont la viscosité n'est plus adaptée au fonctionnement normal du couple mucociliaire.

Kinésithérapie

La déglutition met en œuvre l'ensemble des muscles du voile du palais, assurant ainsi l'étanchéité du rhinopharynx au moment de la surpression. Par sa répétition, ce processus développe la tonicité et la puissance de ces muscles. Il faut alors parler d'une véritable kinésithérapie tubaire physiologique.

Rétablissement d'une composition gazeuse physiologique

Cette méthode facilite le rétablissement d'une composition gazeuse physiologique donc elle réduirait l'hyperplasie et la métaplasie cellulaires induites par toute perturbation responsable d'hypersécrétion muqueuse.

• Description de l'appareil ^(30, 31)

L'A.M.S.A.® se compose :

- d'un compresseur à membrane, d'un débit d'air de 5 l/min et ayant une pression de 400 millibars,
- d'une réserve d'air en pression, réglable de 10 à 40 millibars par lecture du manomètre,
- d'une soupape de sécurité limitant la pression maximale à 50 millibars permettant ainsi de ne pas générer de dommages tympaniques,
- d'un nébuliseur,
- d'une interface.

L'embout binarinaire est obligatoire. Il existe trois dimensions différentes et il est

indispensable d'adapter l'anatomie nasale à l'interface, de façon à limiter les pertes, l'acheminement de la surpression nécessitant un embout narinaire étanche.

• Un cycle

L'utilisateur doit déglutir environ 15 fois pendant la séance.

• Réglage de la surpression

Le réglage de la surpression sera fait de façon à ce que celle-ci soit forte en début de traitement puis faible en fin de traitement.

• Durée préconisée du traitement

Elle serait de trois séances de dix minutes par jour, de façon à obtenir des résultats thérapeutiques durables sur la fonction équipressive de la trompe d'Eustache dans l'otite seromuqueuse.

En effet, une seule séance ne rétablit que temporairement l'équipression, puis la dépression de la trompe se réinstalle progressivement en 1 à 2 heures, ce qui provoque une récurrence de l'hypo-acousie et un arrêt du drainage.

De plus, l'action mécanique et l'efficacité d'ordre kinésithérapique sur le rétablissement de l'ouverture spontanée de la trompe lors de la déglutition ne sont possibles que grâce à des répétitions assidues.

Enfin, la surpression endotubaire, créée à chaque ouverture, rétablit la durée d'ouverture physiologique normale (environ 0,3 seconde) lors d'une déglutition spontanée.

• Tolérance

Quelques otalgies, en début de traitement, concomitantes à l'ouverture de la trompe, peuvent être rapportées mais elles disparaissent très rapidement.

• Les indications

En otologie :

- otites moyennes séreuses ou séromuqueuses,

- otites séromuqueuses de l'enfant dès l'âge de trois ans,
- dysperméabilité tubaire,
- barotraumatismes des plongeurs et des aviateurs ou contracture musculaire,
- catarrhe tubaire (durcissement de la trompe).

En rhinologie :

- sinusites aiguës,
- sinusites chroniques,
- suites opératoires.

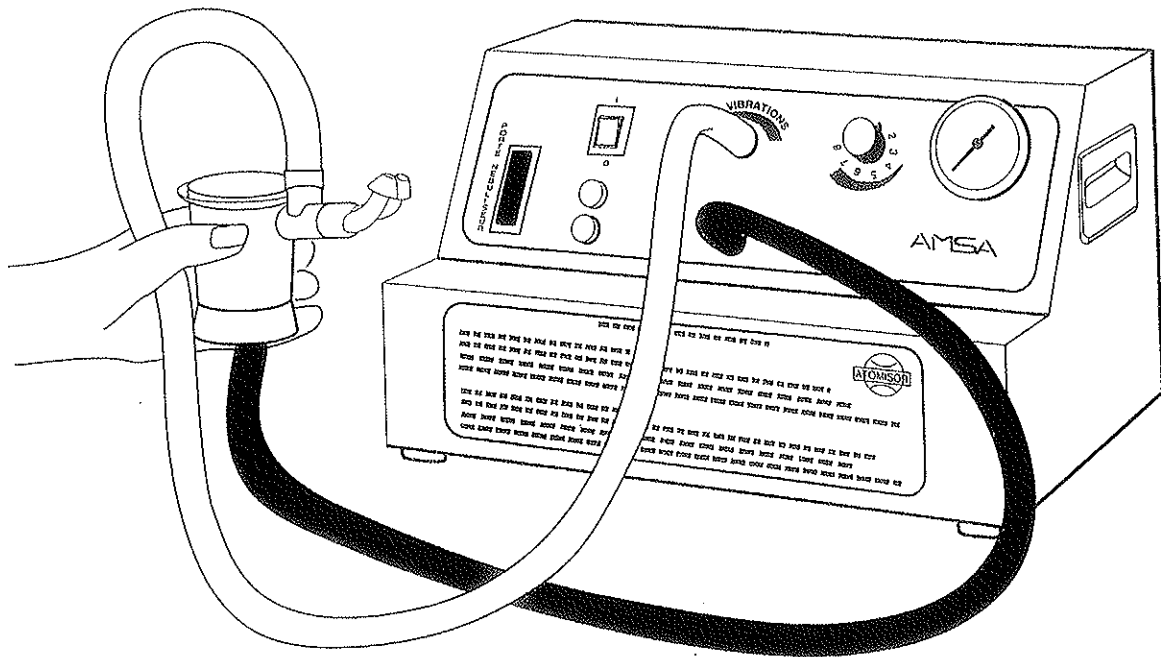
En rhinologie, les indications de l'A.M.S.A.® seront préconisées en deuxième intention, après échec préalable de l'utilisation d'un générateur à effet sonore.

Les caractéristiques de l'appareil A.M.S.A.® figurent sur la page suivante.

• Les avantages et les inconvénients de l'A.M.S.A.®

Avantages	Inconvénients
-Toutes les formes médicamenteuses peuvent être utilisées. -Pas de source de chaleur pouvant détruire les molécules thermosensibles. -Pas d'incompatibilité, les mélanges pouvant être nébulisés. -La surpression est réglable.	-Appareil bruyant, lourd et encombrant -Le débit d'air continu n'est pas réglable. -Les performances sont très variables en fonction des appareils. -Le temps de nébulisation demeure relativement élevé : 5 ml en 15 minutes.

ATOMISOR MANOSONIQUE AUTOMATIQUE



Caractéristiques Techniques :

- Compresseur 230 volts 50 Hz
- Consommation 60 VA
- Dimensions 38 x 25 x 20 cm
- Poids 8,2 kg
- Fusibles 0,5 A (F ou T)
- Garantie 2 ans
pièces et main d'œuvre
- PRODUCTION PNEUMATIQUE :
TOUS MÉDICAMENTS

Références de commande :

- AMSA6 ATOMISOR
MANOSONIQUE automatique
avec 6 nébuliseurs MS1
et 1 embout C28F
- AMSA6M même configuration avec
mallette de transport
- F37 mallette de transport

3.3- Déclenchement de la production et/ou de la délivrance de l'aérosol manuel ou asservi à l'inspiration du patient (nébuliseur synchrone)

Ces nébuliseurs sont employés principalement dans les indications ORL. Ils possèdent un capteur de dépression du patient (2 mbar) et peuvent être équipés d'un filtre bactériologique ; l'interface devra être obligatoirement un embout nasal et non un masque.

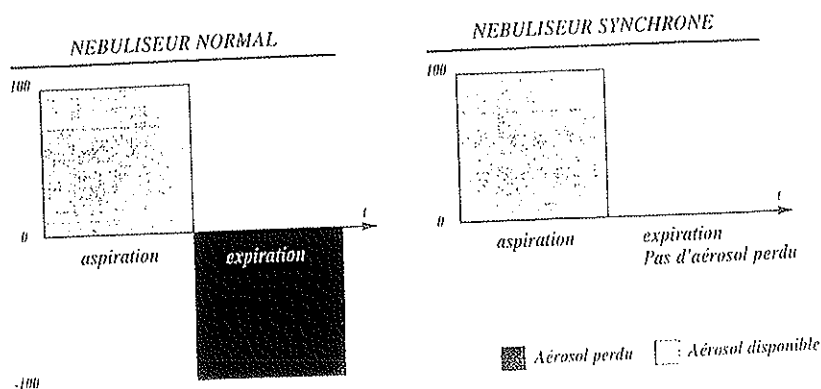
Ces appareils peuvent fonctionner en mode continu dit "normal" ou en mode synchrone suivant le choix de l'utilisateur.

En mode synchrone, le générateur produira l'aérosol pendant la phase inspiratoire, cette dernière étant détectée par le capteur, et il ne fonctionnera pas pendant l'expiration du patient.

• Intérêts du mode synchrone

1- De nombreuses études scintigraphiques ont montré une augmentation de la dose inhalée et une augmentation du rendement. De plus, cette option oblige le patient à inhaler profondément, ce qui favorise l'imprégnation pulmonaire et ainsi une gymnastique inspiratoire est réalisée, digne d'une véritable kinésithérapie.

2- Le mode synchrone permet de minimiser les rejets des produits dans l'atmosphère, l'aérosol n'étant plus produit dans la phase expiratoire. Ainsi, il diminue le gaspillage du médicament (voir graphique ci-dessous).



Les générateurs synchrones se développent de plus en plus. Ils sont surtout employés pour des produits très onéreux, pour des médicaments dont on veut éviter le rejet

dans l'atmosphère et pour les produits que l'on ne désire pas diluer.

Cette option permet donc d'optimiser le traitement en minimisant la perte d'aérosol.

• *Exemples*

ATOMISOR NLS2 synchrone (voir p. 55)

PARI BOY

PARI LL

Il est possible d'adjoindre au PARI BOY et au PARI LL un système de valves permettant à l'utilisateur d'expirer par le nébuliseur.

3.4- Débit d'entraînement mobilisant l'aérosol

Les générateurs pneumatiques produisent l'aérosol et l'acheminent à la sortie de l'interface sans nécessiter la participation active des utilisateurs, contrairement aux générateurs ultrasoniques qui ne font que produire l'aérosol.

Chez les nourrissons, les enfants âgés de moins de 5 ans et toutes les personnes dont la capacité respiratoire est insuffisante, le nébulisat doit arriver en continu à la sortie de l'interface. Il sera donc mobilisé par un débit d'entraînement. Nous parlerons alors d'appareils ultrasoniques destinés aux patients "passifs".

• *Exemples*

LS 290 générateur d'aérosol électronique ventilé SYST'AM.

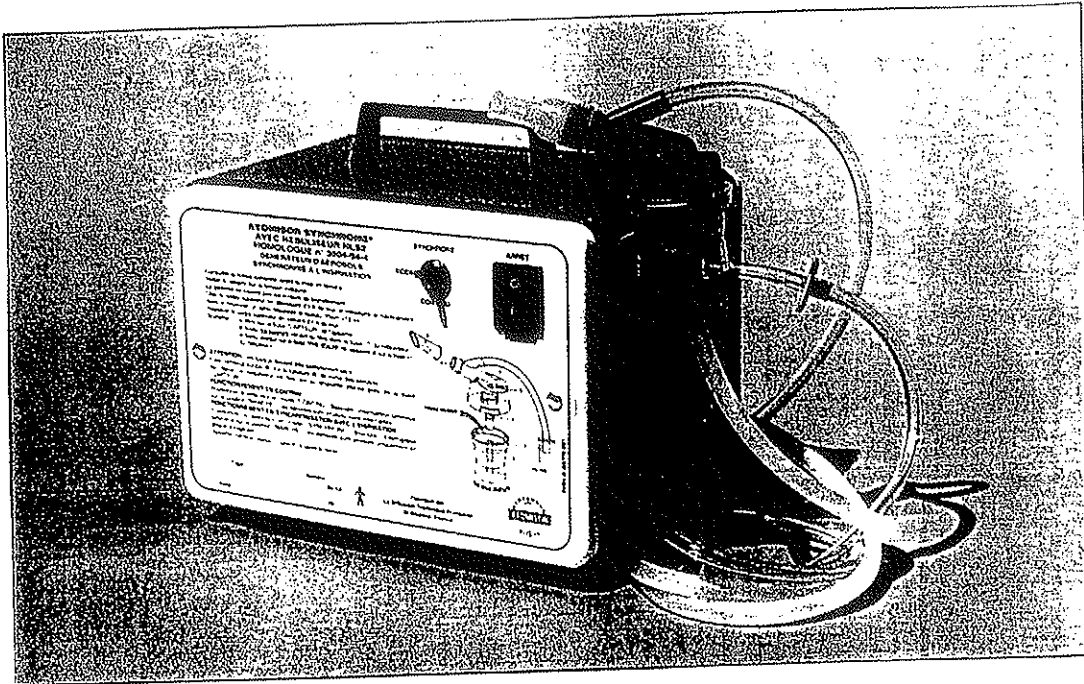
LS 2000 générateur d'aérosol électronique ventilé à haut rendement SYST'AM.

DP 100 SYST'AM.

3.5- Chauffage de l'aérosol

Le chauffage de l'aérosol a pour but d'augmenter la température de l'aérosol formé, sans chauffer la solution médicamenteuse. L'inhalation sera alors possible, même lorsque le patient souffre d'une hypersensibilité bronchique, en particulier au froid.

ATOMISOR SYNCHRONE



Caractéristiques Techniques :

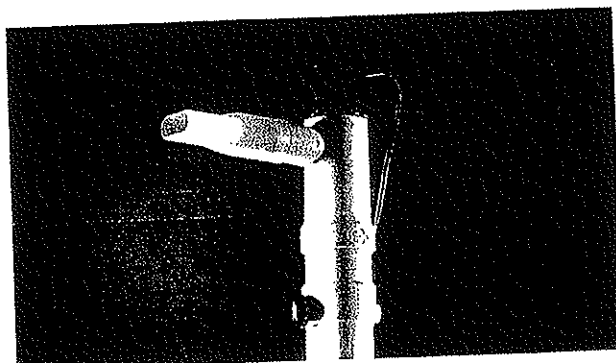
- Compresseur 230 V 50 Hz sans entretien ni graissage, présenté sous carter métallique émaillé (25 x 17 x 21 cm)
- Consommation 60 VA
- Poids 4,3 kg
- Vanity case de transport PVC en option (36 x 21 x 26)
- Garantie 2 ans pièces et main d'œuvre

**- PRODUCTION PNEUMATIQUE :
TOUS MÉDICAMENTS**

Références de commande

- ASYNV6 ATOMISOR synchrone 230 v avec vanity et 6 NLS2
- ASYNV1 ATOMISOR synchrone 230 v avec vanity et 1 NLS2
- VKZ Vanity case seul

◦ Exemples :



PARI THERM - Réf. : 012G7100

En ce qui concerne la Diffusion Technique Française une résistance placée dans un tuyau en silicone peut être introduite à l'intérieur du tuyau du nébuliseur. Si le débit du générateur est rapide, la température atteinte peut être de 32° à 33°. S'il est faible, elle sera alors de 37° à 38°.

L'intérêt premier de réchauffer un aérosol est la réduction du diamètre des particules, mais une réhumidification obligatoire se produira par la suite dans la trachée.

Cette technique n'a donc pour seul et humble but qu'un gain en confort et une sensation plus agréable pour l'utilisateur.

Lors de l'utilisation d'un réchauffeur, seules des solutions aqueuses doivent être nébulisées. En effet, l'emploi d'antibiotiques et de certains mélanges de produits est incompatible.

3.6- Visualisation du débit inspiratoire

Cette option permet de mesurer, en temps réel, le débit inspiratoire du patient au cours de la séance d'aérosolthérapie. Ce paramètre s'affiche et il permet donc au patient d'optimiser son débit inspiratoire et d'améliorer ainsi la déposition bronchique et pulmonaire du médicament.

◦ Exemples

Système FLOVISION® SYSTAM (voir p. 58, 59)
LS 260 ultrasonique et ST 26 (voir p. 60).

Ce système est facile à utiliser et ludique et il est bien adapté aux séances d'aérosols chez l'enfant.

L'affichage se fait grâce à un système de diodes, la zone rouge signifiant une inspiration trop rapide, la zone verte une déposition de l'aérosol optimale. Le patient doit donc rester dans la plage verte pendant la phase inspiratoire. (voir p. 59).

Ce système a donc pour but de limiter le débit inspiratoire. Les particules médicamenteuses sont donc véhiculées à une vitesse moins élevée, et ainsi, l'impaction est réduite et la sédimentation favorisée.

Grâce à cette option, les patients, s'ils respectent l'affichage, effectuent des inspirations lentes et profondes, gages d'une séance d'aérosol efficace.

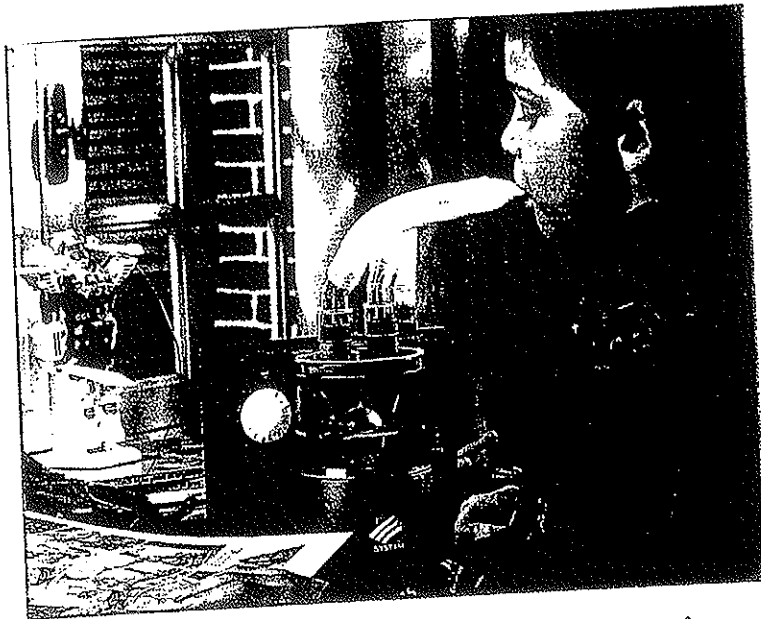
LS 260

SYSTEME FLOVISION®

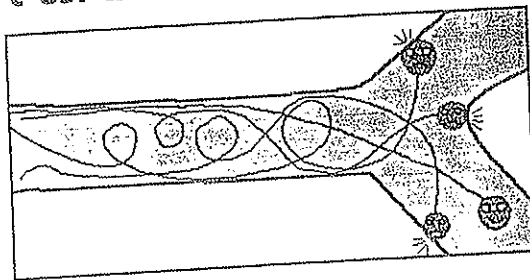
Caractéristiques Générales :

- ↳ Fréquence quartz : 2,4 Mhz
- ↳ MMAD : 3,5 μ m (mesure par diffraction optique laser, Malvern®)
- ↳ 60% de particules comprises entre 1 et 5 μ m
- ↳ GSD : < 2
- ↳ Capacité de nébulisation :
 - 2 à 8 ml avec Control'Dose®
 - 8 à 30 ml sans Control'Dose®
- ↳ Volume résiduel : 0,6 ml
- ↳ Débit liquide de nébulisat : réglable de 0,2 à 1 ml/min avec le Control'Dose® et jusqu'à 3 ml/min sans le Control'Dose®.

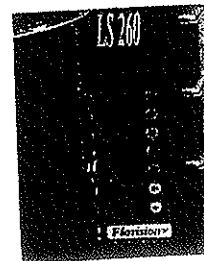
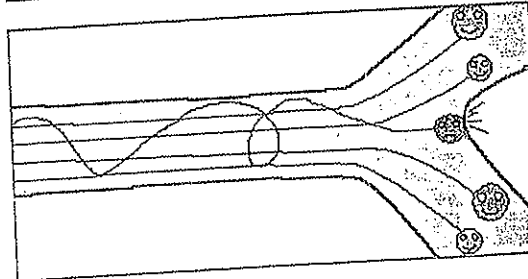




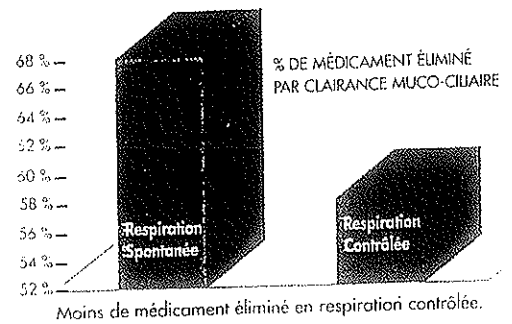
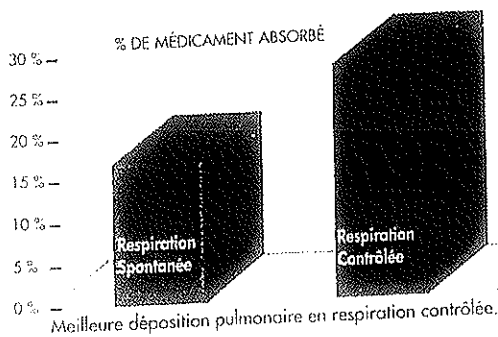
**Contrôler le flux inspiratoire du patient,
c'est améliorer la déposition pulmonaire!**



Zone rouge :
inspiration
trop rapide



Zone verte :
déposition
optimale



ST 26

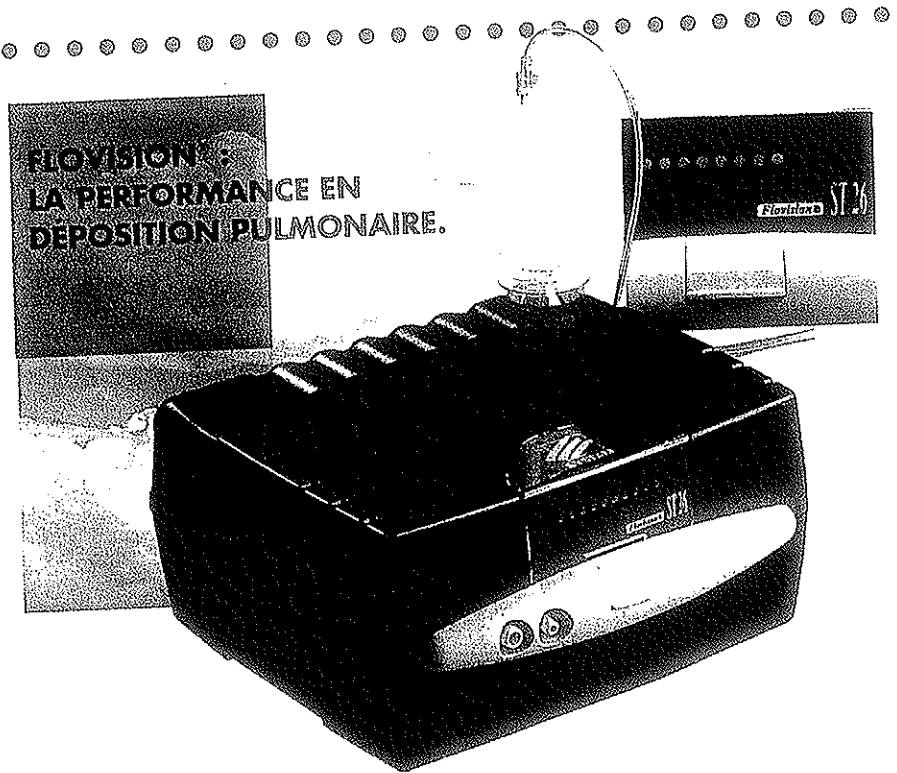
Développé sur la gamme LS 200 le système FLOVISION® est désormais disponible sur le compresseur pneumatique ST 26.

La diminution de la vitesse du flux inspiratoire permet de réduire la déposition des particules de médicament dans les voies aériennes supérieures (diminution de l'impaction) et donc de privilégier la déposition dans la partie distale du poumon (déposition broncho-pulmonaire).

Le système Flovision®, système breveté de mesure en temps réel du débit inspiratoire du patient au cours d'une séance d'aérosol a été développé sur la base de travaux portant sur les modifications de déposition relatives à ce paramètre ventilatoire.

Les résultats obtenus montrent une nette augmentation de la dose de médicament absorbé par le patient en ventilation contrôlée par réduction de la clairance muco-ciliaire.

Le système Flovision® affiche à chaque inhalation au moyen de voyants lumineux de couleur le niveau de débit inspiratoire du patient, qui devra rester dans la plage verte pendant la phase inspiratoire, afin d'optimiser la déposition de médicament.



3.7- Autres fonctions non citées dans les BPN

3.7.1- Les générateurs équipés d'une batterie rechargeable

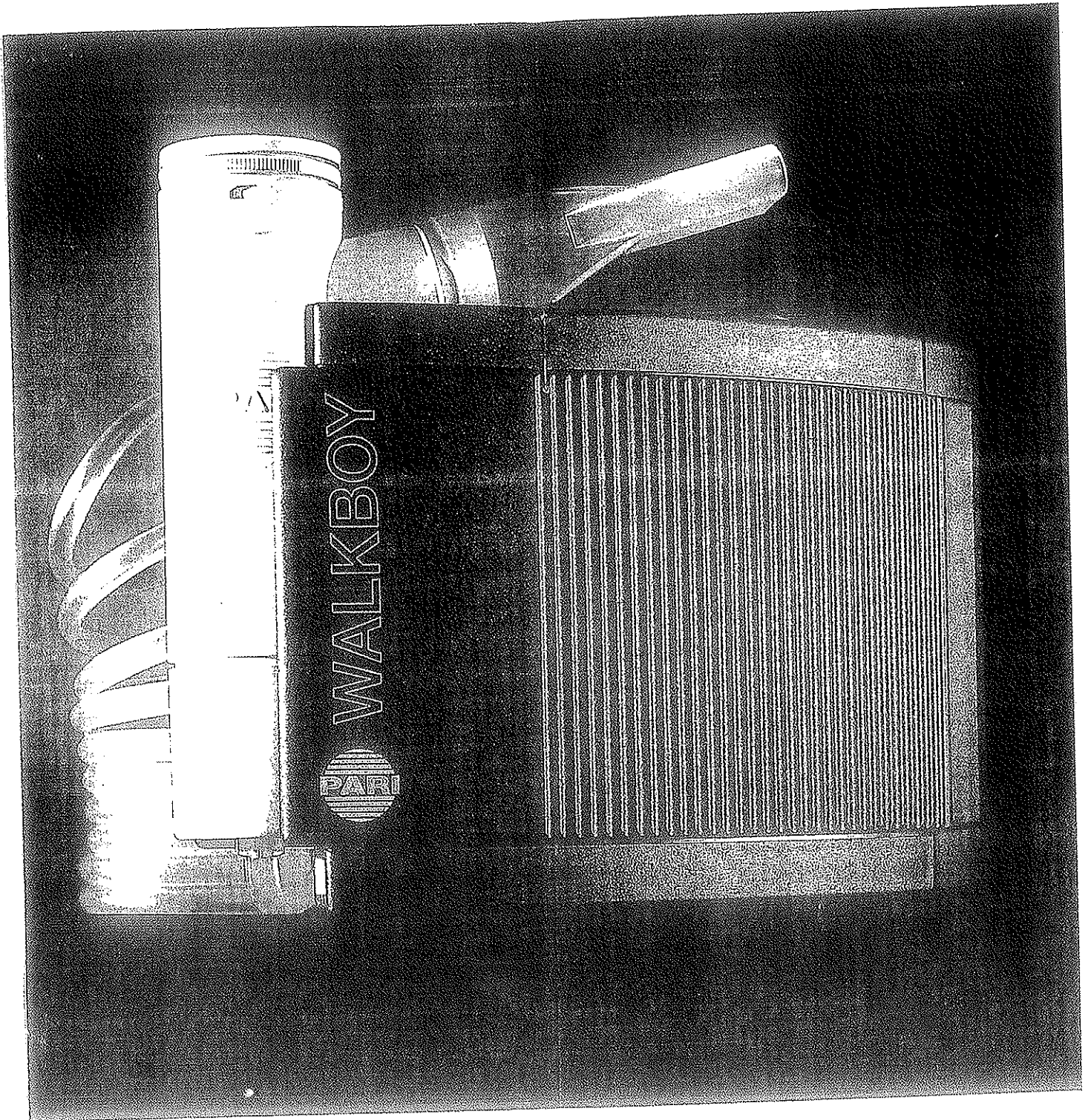
PARI WALK BOY (page 62).

Le PARI WALK BOY permet une grande mobilité et les inhalations peuvent être effectuées à tout moment et presque partout : pendant les loisirs, au bureau, à l'école, en voyage...

Cet appareil offre une grande capacité grâce à sa batterie. En effet, cette dernière, une fois chargée, permet d'effectuer jusqu'à quatre inhalations d'environ dix minutes chacune, soit une journée de traitement. De plus, le générateur possède un voyant optique indiquant la capacité de charge restante ce qui complète sa sécurité.

La batterie est rechargée en 3 heures et demi, le chargeur étant fourni avec l'appareil et elle est recyclable. En cas de panne de courant prolongée, l'utilisation d'une batterie de rechange donne une assurance supplémentaire.

Le transformateur 12 volts PARI WALK BOY peut être utilisé pour recharger la batterie ou pour faire des inhalations et il permet de brancher le PARI WALK BOY sur l'allume-cigares d'une voiture.

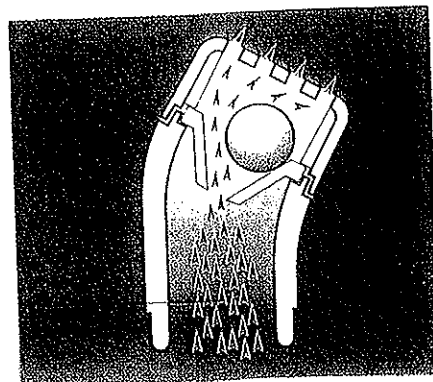
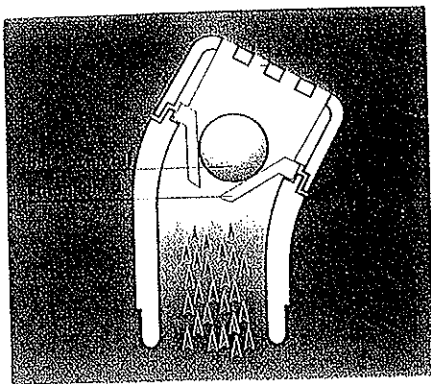


3.7.2- Les nébuliseurs équipés d'un "frein à l'exhalation"

Le PARI VRP 2

◦ Description

L'élément se compose d'une tête à couvercle dévissable percée de trous. A l'intérieur de la tête se trouve un entonnoir avec une bille de métal. Cette dernière faisant office de valve en bloquant l'ouverture de l'entonnoir, il en résulte un frein à l'exhalation.



◦ Fonctionnement

Quand le patient expire dans un premier temps, la bille de métal se pose au fond de l'entonnoir, freinant l'exhalation. Puis, lorsque la pression augmente, la bille est poussée vers le haut le long des parois de l'entonnoir. L'air expiré s'échappe alors par les trous ce phénomène s'accompagne donc d'une diminution de la pression dans les voies respiratoires et la bille retombe.

Ce processus se répète avec régularité.

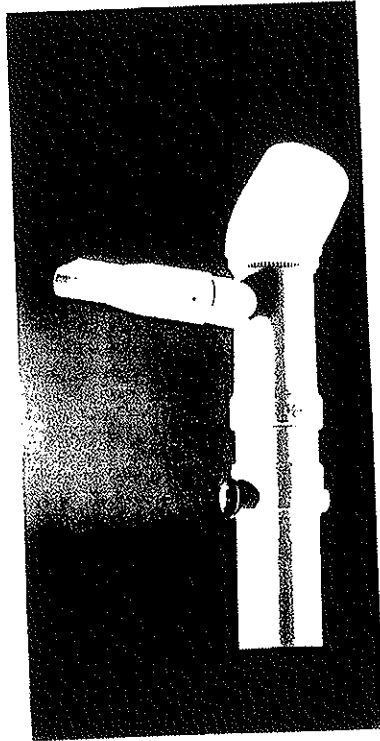
◦ Mécanisme

Les variations de pressions produites font vibrer l'air. Du fait de ces vibrations, les sécrétions se détachent des parois bronchiques et peuvent facilement être expectorées.

De plus, les bronches restent libres car la contre-pression lors de l'expiration empêche un collapsus alvéolaire en cas de déficience des voies respiratoires. Le patient peut alors expectorer plus facilement et expirer une plus grande quantité d'air.

Ce système entraîne donc une atténuation de l'obstruction des voies respiratoires (d'où une diminution des risques d'aggravation de la maladie) et une diminution des efforts respiratoires.

Il améliore aussi le transport de l'oxygène et du gaz carbonique, ce qui renforce les échanges gazeux dans les vésicules pulmonaires.



PARI VRP 2 - Réf. : 041G0551

Le PARI PEP

◦ Description

Cet élément se compose d'une tête transparente, coiffée d'un couvercle réglable percé de trous de différents diamètres. La manipulation du couvercle vers la droite ou la gauche permet de modifier le diamètre des trous, ce qui aura pour résultat de diminuer ou d'augmenter le frein à l'exhalation.

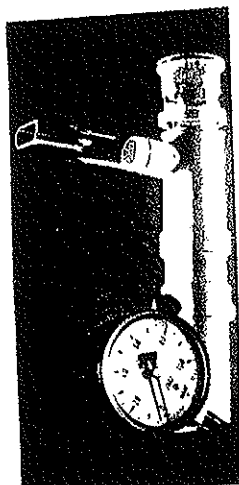
La détermination exacte du frein à l'exhalation peut être effectuée grâce à un manomètre PARI PEP qui se raccorde à la partie inférieure du système.

◦ Fonctionnement

Une valve laisse pénétrer l'air librement pendant la phase d'inspiration mais elle se referme pendant la phase d'expiration. L'air expiré ne peut donc s'échapper que par les ouvertures de la tête réglée en conséquence.

Le mécanisme du frein à l'exhalation ainsi obtenu est le même que pour le PARI VRP 2.

• *Exemple*



PARI PEP II avec manomètre - réf. 018G 6200

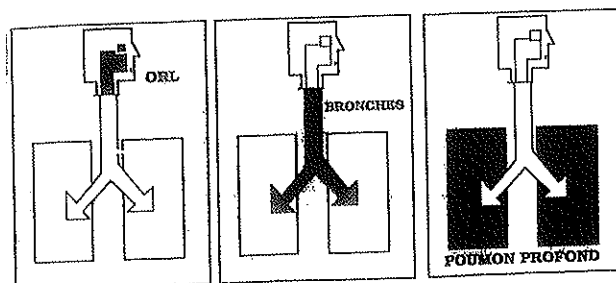
Les indications proposées pour ces deux systèmes sont les suivantes : accumulation de sécrétions dues à certaines affections comme la bronchite chronique, l'emphysème, la bronchiectasie, l'asthme et la mucoviscidose, en particulier lorsqu'elles sont caractérisées par une déficience des voies respiratoires.

4- LA NOTICE D'UTILISATION ⁽¹⁾

Une notice d'utilisation en français doit contenir les éléments précisés dans les exigences essentielles n°13 (annexe I du décret 95-292 du 16 mars 1996).

Les pictogrammes suivants, éventuellement apposés, sont recommandés pour différencier :

- les dépôts de la sphère ORL,
- les dépôts trachéobronchiques,
- les dépôts pulmonaires profonds.



TROISIEME PARTIE :

Homologation, prise en charge et
mise en œuvre de l'aérosolthérapie
par nébulisation

Les générateurs d'aérosols sont inscrits au chapitre premier du Titre I "appareils et matériels de traitements et articles pour pansements" du Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires (TIPS).

Les tarifs de location, livraison et entretien sont fixés selon la spécificité de chaque type d'appareil :

- générateurs d'aérosols pneumatiques ou à ultrasons pour le traitement des affections respiratoires,
- générateurs d'aérosols pour le traitement de la mucoviscidose à forme respiratoire,
- générateurs spécifiques du traitement des affections de la sphère ORL (TIPS depuis le 06/09/92).

1- HOMOLOGATION ET PRISE EN CHARGE

1.1- Homologation ⁽³⁶⁾

Il est important de rappeler que l'efficacité de l'aérosolthérapie dépend en grande partie de la qualité du matériel utilisé.

Le système de nébulisation est un dispositif médical. Le Ministre de la Santé a instauré une procédure d'homologation dès 1997 pour les générateurs d'aérosols médicamenteux.

Le CERCHAR (Centre d'Etudes et de Recherches des Charbonnages de France) contrôle la granulométrie délivrée par les appareils. Ce rôle était auparavant attribué à l'IRCHA (Institut National de Recherche en Chimie Appliquée).

L'homologation garantit ainsi le pouvoir de pénétration de l'aérosol délivré par le générateur.

Les appareils agréés sont identifiés par un numéro d'homologation. Ce numéro est inscrit sur le générateur et gravé sur le nébuliseur. Pour les générateurs pneumatiques, chaque nébuliseur doit être employé avec le compresseur portant le même numéro, la granulométrie étant garantie pour un couple nébuliseur/compresseur.

La procédure d'homologation des générateurs d'aérosols médicamenteux a donc permis d'épurer le parc français des générateurs et de mettre à la disposition des utilisateurs

des appareils fiables, propres et efficaces.

Les générateurs d'aérosols représentent un marché essentiellement locatif. Les malades louent leurs appareils auprès des pharmaciens, ces derniers les louant eux-mêmes ou les achetant auprès de leurs grossistes.

En France, en 1992, le marché des générateurs d'aérosols était estimé à 80 à 100 000 appareils.

-Le marquage CE

Depuis le 14 juin 1998, comme tous les dispositifs médicaux, seuls les appareils revêtus du marquage CE pourront être commercialisés.

-La compatibilité électromagnétique

A partir du 1er janvier 1996, tous les appareils neufs, équipement, article seul ou leur association, destinés par le fabricant à être utilisés à des fins de diagnostic, de prévention de traitement ou d'atténuation d'une maladie, doivent porter le marquage CEM. Ce marquage est intégré dans le marquage CE.

1.2- Prise en charge

Depuis 1990, toute prescription d'un aérosol doit s'accompagner d'une demande d'entente préalable (page 70).

Toutefois, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie a admis la possibilité de recours à la procédure d'urgence. Dans ce cas là seulement, la demande d'entente préalable sera envoyée en même temps que l'ordonnance et la facture. La prescription devra alors revêtir la mention "urgent" et le traitement pourra alors débiter sans attendre l'accord de la prise en charge.

Outre cette possibilité, il faut attendre l'accord de la CPAM, dont le délai de réponse est de un mois. Une fois ce délai achevé et en l'absence de réponse, l'accord est considéré comme acquis.



DEMANDE D'ENTENTE PRÉALABLE ASSURANCE MALADIE

Nomenclature générale des actes professionnels

VOLET A A CONSERVER AU CONTROLE MEDICAL

A REMPLIR PAR L'ASSURÉ(E) (voir au verso du volet B).

ASSURÉ(E) Numéro d'immatriculation Nom ou N° du Centre de paiement ou de la section mutualiste Pour les assuré(e)s NON SALARIÉ(E)S, NOM OU N° de l'organisme conventionné NOM : Prénom : Adresse : N° Rue : Localité : Code postal : Bureau distributeur . BÉNÉFICIAIRE : NOM : Prénom : Né(e) le : Adresse où le malade peut être visité N° Rue : Localité : Département :

IMPORTANT : POUR REMPLIR CET IMPRIMÉ, VEUILLEZ UTILISER UN STYLO À BILLE.

A REMPLIR PAR LE PRATICIEN OU L'AUXILIAIRE MÉDICAL(E) QUI DISPENSE L'ACTE

Je soussigné(e), demande l'entente préalable en vue de dispenser : (indiquer ci-après : lettre-clé, coefficient, nombre d'actes).

Nom du médecin prescripteur : (Joindre la prescription médicale ou sa copie si la demande est établie par un auxiliaire médical). IDENTIFICATION DU PRATICIEN OU DE L'AUXILIAIRE MÉDICAL(E) Date : Signature :

NATURE ET MOTIF DE L'ACTE PARTIE CONFIDENTIELLE RÉSERVÉE À L'INFORMATION DU MÉDECIN CONSEIL

IMPORTANT. - La présente demande doit être envoyée immédiatement par l'assuré(e) au Médecin Conseil de sa caisse d'assurance maladie. Voir au verso les modalités de réponse de l'organisme.

Rappelons que seuls les appareils homologués seront pris en charge. L'AMSA® est un cas particulier. En effet, la location ne peut être prise en charge que lorsque la prescription émane d'un spécialiste ORL ou d'un pédiatre.

La location des appareils générateurs d'aérosols est remboursée par la Sécurité Sociale selon le TIPS. Le TIPS varie en fonction de l'appareil et en fonction de la maladie et de la durée de location, avec une dégressivité. L'adjonction de fonctions annexes, telles qu' un réchauffeur par exemple, modifie le tarif de la prise en charge.

Pour l'utilisateur de nébuliseurs ultrasoniques, la prescription doit indiquer le type d'affection : le traitement de la mucoviscidose (MVD) à forme respiratoire par exemple.

Le TIPS réserve la possibilité de location de courte durée aux seuls traitements pour aérosols sans générateur de vapeurs, la prise en charge des appareils avec générateurs de vapeur ne pouvant être envisagée que pour les traitements de longue durée indispensables lors de pathologies chroniques.

Les éléments suivants doivent figurer sur les devis et les factures :

- désignation de l'appareil et durée de location,
- numéro d'homologation,
- tarif de référence (TIPS).

• *Rappel*

La location se fait à la semaine. Si la prescription est de 8 jours, la location sera alors de deux semaines.

L'achat du nébuliseur est remboursé à hauteur d'un masque par semaine quand l'indication est la MVD.

Le tableau suivant regroupe les différents cas à envisager :

PRISE EN CHARGE ET FACTURATION

1. Appareils générateurs d'aérosols utilisés pour le traitement des affections respiratoires

a) Sans générateur de vapeur (sans humidificateur) : appareils pneumatiques ou à ultrasons pour une location hebdomadaire de courte durée discontinue concernant un traitement inférieur ou égal à quatre semaines :	61,00 F TTC
pour une location hebdomadaire de la longue durée, lorsque la prescription est supérieure à quatre semaines :	30,00 F TTC
- 1 ^{re} période (dès la première semaine) jusqu'à la 65 ^e semaine :	18,00 F TTC
- 2 ^e période (au-delà de la 65 ^e semaine) :	84,80 F TTC
- achat du nébuliseur et du masque (pour les aérosols pneumatiques) :	17,16 F TTC
- renouvellement du masque :	
b) Avec générateur de vapeur (avec humidificateur) : appareils pneumatiques ou à ultrasons de capacité supérieure à 250 cm ³ , livré avec l'ensemble des accessoires nécessaires à son utilisation (support de flacon à médicaments, tubulures, filtres notamment), sans réchauffeur, location hebdomadaire :	100,00 F TTC
- 1 ^{re} période (dès la première semaine) jusqu'à la 65 ^e semaine :	62,00 F TTC
- 2 ^e période (au-delà de la 65 ^e semaine) :	
avec réchauffeur, location hebdomadaire :	120,00 F TTC
- 1 ^{re} période (dès la première semaine) jusqu'à la 65 ^e semaine :	74,00 F TTC
- 2 ^e période (au-delà de la 65 ^e semaine) :	84,80 F TTC
- achat du nébuliseur et du masque (pour les aérosols pneumatiques) :	17,16 F TTC
- renouvellement du masque :	
- forfait pour quatre semaines et à partir de la cinquième semaine de location pour le remplacement des accessoires (filtres antibactériens, filtres antipoussière, tubulures, gobelets, embouts notamment) :	92,00 F TTC

2. Appareils générateurs d'aérosols pour le traitement de la mucoviscidose à forme respiratoire

- Achat du nébuliseur et du masque :	84,80 F TTC
- Renouvellement du masque :	17,16 F TTC
Pour une location hebdomadaire de courte durée discontinue concernant un traitement inférieur ou égal à quatre semaines :	130,00 F TTC
Pour une location hebdomadaire de la longue durée lorsque la prescription est supérieure à quatre semaines :	64,00 F TTC
- 1 ^{re} période (dès la première semaine) jusqu'à la 65 ^e semaine :	38,00 F TTC
- 2 ^e période (au-delà de la 65 ^e semaine) :	

3. Appareils générateurs d'aérosols spécifiques du traitement des affections de la sphère ORL : appareil manosonique automatique pour le traitement des affections tubotympaniques)

- Location hebdomadaire :	129,00 F TTC
- Achat lors de la livraison de l'appareil du consommable (tubulures, nébuliseur, embout pour narines) :	110,00 F TTC

Le remboursement de la location de générateurs d'aérosols est prévu par la Sécurité sociale (TIPS). La demande d'entente préalable doit être faite avant la délivrance de l'appareil.

La liste de l'ensemble des générateurs d'aérosols et des nébuliseurs pris en charge est communiquée ci-après. Elle est issue du titre I, chapitre 1 du TIPS n° 3 de l'année 1998.

ANNEXE 1
AUX CODES 101C03 ET 101C05
LISTE DES GÉNÉRATEURS D'AÉROSOLS ET NÉBULISEURS PRIS EN CHARGE

*créée par l'arrêté du 11 septembre 1997 (J.O. du 2-10-1997)
(Les arrêtés modificatifs de cette liste postérieurs à l'arrêté du 11 septembre 1997
sont répertoriés dans le tableau des textes relatifs à la Nomenclature et aux tarifs figurant en page 4 de ce chapitre.)*

NÉBULISEUR		GÉNÉRATEUR		DATE DE FIN de prise en charge par l'assurance maladie	NUMÉRO D'AGRÈMENT du couple générateur-nébuliseur	Arrêté de publication
Marque	Référence	Marque	Référence			
		Pari	3700	1 ^{er} octobre 2002	97-01 01C03	11 septembre 1997
		Pari	3700	1 ^{er} octobre 2002	97-01 02C03	-
		Pari	3700	1 ^{er} octobre 2002	97-01 03C03	-
		Pari	84 G 03	1 ^{er} octobre 2002	97-01 04C03	-
		Pari	84 G 03	1 ^{er} octobre 2002	97-01 05C03	-
		Pari	57 G 0310	1 ^{er} octobre 2002	97-01 06C03	-
		Pari	38 G 0020	1 ^{er} octobre 2002	97-01 07C03	-
		Pari	38 G 00	1 ^{er} octobre 2002	97-01 08C03	-
		Pari	38 G 00	1 ^{er} octobre 2002	97-01 09C03	-
		Pari	45 G 1130	1 ^{er} octobre 2002	97-01 10C03	-
		Pari	45 G 1130	1 ^{er} octobre 2002	97-02 01C03	-
Medel Elektromedicali	AV. 16	Medel Elektromedicali	Vivisonic	1 ^{er} octobre 2002	97-03 01C03	-
Rusch Médical	Nebu 2000 (RN 200 S)	Rusch Médical	CS 24	1 ^{er} octobre 2002	97-03 02C03	-
Rusch Médical	RN 300 (RN 300 S)	Rusch Médical	CS 23	1 ^{er} octobre 2002	97-03 03C03	-
Rusch Médical	CR 01	Rusch Médical	CS 20	1 ^{er} octobre 2002	97-03 04C03	-
Rusch Médical	CR 01	Rusch Médical	CS 23	1 ^{er} octobre 2002	97-04 01C03	-
Rhône-Poulenc Santé	5 002 F	Rhône-Poulenc Santé	Fisoneb	1 ^{er} octobre 2002	97-05 01C03	-
Pierre Médical (1)	RN 300	Pierre Médical (1)	ARP 1 +	1 ^{er} octobre 2002	97-05 02C03	-
Pierre Médical (1)	Universal II	Pierre Médical (1)	Universal II	1 ^{er} octobre 2002	97-05 03C03	-
Pierre Médical (1)	ARP 7 RM	Pierre Médical (1)	ARP 7 RM	1 ^{er} octobre 2002	97-06 01C03	-
Marquest	All	Medix-Clement Clarke	Econoneb	1 ^{er} octobre 2002	97-06 02C03	-
Marquest	All	Medix-Clement Clarke	Turboneb	1 ^{er} octobre 2002	97-06 03C03	-
Marquest	All	Medix-Clement Clarke	AC 2000 HI FLO	1 ^{er} octobre 2002	97-06 04C03	-
Marquest	All	Medix-Clement Clarke	World Traveller	1 ^{er} octobre 2002	97-06 05C03	-
Lifecare	Microneb III	Medix-Clement Clarke	Econoneb	1 ^{er} octobre 2002	97-06 05C03	-

(1) Note Ucanss : Le transfert d'homologation de l'arrêté du 27 juin 1997 (J.O. du 14 9 1997) n'a pas été repris lors de la création de cette annexe. Pour ces 3 produits lire Nulcor Puritan Bennett France Développement.

NÉBULISEUR		GÉNÉRATEUR		DATE DE FIN de prise en charge par l'assurance maladie	NUMÉRO D'AGRÈMENT du couple générateur-nébuliseur	Arrêté de publication
Marque	Référence	Marque	Référence			
		Medix-Clement Clarke	Turboneb	1 ^{er} octobre 2002	97-06 08C03	11 septembre 1997
Lifecare	Microneb III	Medix-Clement Clarke	AC 2000 HI FLO	1 ^{er} octobre 2002	97-06 07C03	-
Lifecare	Microneb III	Medix-Clement Clarke	World Traveller	1 ^{er} octobre 2002	97-06 08C03	-
Lifecare	Microneb III	Medix-Clement Clarke	M FLO	1 ^{er} octobre 2002	97-06 09C03	-
Lifecare	Microneb III	Medix-Clement Clarke	M FLO	1 ^{er} octobre 2002	98-06 10C03	19 juin 1998
Lifecare	Microneb III	Medix-Clement Clarke	Opti-Neb	1 ^{er} octobre 2002	97-07 01C03	11 septembre 1997
Devilbiss	HU 1885	Devilbiss	Pulmo-Aide 5650 F	1 ^{er} octobre 2002	97-07 02C03	-
Devilbiss	HU 1734	Devilbiss	Pulmo-Aide 5650 F	1 ^{er} octobre 2002	97-07 03C03	-
Devilbiss	4650 D 620 (micromist Hudson)	Devilbiss	Sunnist + 4750 F	1 ^{er} octobre 2002	97-07 04C03	-
Intersurgical	Cirrus	Devilbiss	Sunnist + 4750 F	1 ^{er} octobre 2002	97-07 05C03	-
Devilbiss	Pulmonat 5650 D	Devilbiss	Sunnist + 4750 F	1 ^{er} octobre 2002	97-08 01C03	-
Syst'Am	2 301	Syst'Am	DP 100	1 ^{er} octobre 2002	97-08 02C03	-
Syst'Am	2 901	Syst'Am	DP 100	1 ^{er} octobre 2002	97-08 03C03	-
Syst'Am	2 301	Syst'Am	DP 10 LS	1 ^{er} octobre 2002	97-08 04C03	-
Syst'Am	2 901	Syst'Am	DP 10 LS	1 ^{er} octobre 2002	97-08 05C03	-
Syst'Am	2 301	Syst'Am	SC-SC Basic	1 ^{er} octobre 2002	97-08 06C03	-
Syst'Am	2 901	Syst'Am	SC-SC Basic	1 ^{er} octobre 2002	97-08 07C03	-
Syst'Am	CPS	Syst'Am	ST	1 ^{er} octobre 2002	97-08 08C03	-
Syst'Am	2 301	Syst'Am	LS 230 - LS 260 - LS 290	1 ^{er} octobre 2002	97-08 09C03	-
Syst'Am	2 901	Syst'Am	LS 260	1 ^{er} octobre 2002	97-08 10C03	-
Syst'Am	2 901	Syst'Am	LS 290	1 ^{er} octobre 2002	98-08 11C03	15 mai 1998
Syst'Am	CPS	Syst'Am	ST 23, ST 24, ST 26	1 ^{er} octobre 2002	98-08 12C03	-
Syst'Am	CPSV	Syst'Am	ST, ST 23, ST 24, ST 26	1 ^{er} octobre 2002	98-08 13C03	-
Syst'Am	CPS 23	Syst'Am	ST, ST 23, ST 24, ST 26	1 ^{er} octobre 2002	98-08 14C03	-
Syst'Am	CPS 24	Syst'Am	ST 24	1 ^{er} octobre 2002	98-08 15C03	-
Syst'Am	CPS 26	Syst'Am	SI 26	1 ^{er} octobre 2002	98-08 16C03	19 juin 1998
System	2 301	System	LS 240	1 ^{er} octobre 2002	98-08 17C03	-
System	2 401	System	LS 240	1 ^{er} octobre 2002	98-08 18C03	-
System	2 901	System	LS 240	1 ^{er} octobre 2002	98-08 18C03	-
La diffusion technique française		La diffusion technique française				11 septembre 1997
Atomisor	NL 5	Atomisor	Praticien API.H	1 ^{er} octobre 2002	97-09 01C03	-
Atomisor	NL 5	Atomisor	Vanity AL	1 ^{er} octobre 2002	97-09 02C03	-
Atomisor	NL 5	Atomisor	Mallette AMI	1 ^{er} octobre 2002	97-09 03C03	-
Atomisor	NL 5	Atomisor	Box ABOX	1 ^{er} octobre 2002	97-09 04C03	-

NÉBULISEUR		GÉNÉRATEUR		DATE DE FIN de prise en charge par l'assurance maladie	NUMÉRO D'AGRÈMENT du couple générateur-nébuliseur	Arrêté de publication
Marque	Référence	Marque	Référence			
Atomisor	NL 7	Atomisor	Praticien APLH	1 ^{er} octobre 2002	97-09 05C03	11 septembre 1997
Atomisor	NL 7	Atomisor	Vanity AL	1 ^{er} octobre 2002	97-09 06C03	-
Atomisor	NL 7	Atomisor	Mallette AML	1 ^{er} octobre 2002	97-09 07C03	-
Atomisor	NL 7	Atomisor	Box ABOX	1 ^{er} octobre 2002	97-09 08C03	-
Atomisor	NL 7 H	Atomisor	Praticien APLH	1 ^{er} octobre 2002	97-09 09C03	-
Atomisor	NL / Vert	Atomisor	Praticien APLH	1 ^{er} octobre 2002	97-09 10C03	-
Atomisor	NL / Vert	Atomisor	Vanity AL	1 ^{er} octobre 2002	97-09 11C03	-
Atomisor	NL 7 Vert	Atomisor	Mallette AML	1 ^{er} octobre 2002	97-09 12C03	-
Atomisor	NL 7 Vert	Atomisor	Box ABOX	1 ^{er} octobre 2002	97-09 13C03	-
Atomisor	NL 7 Vert	Atomisor	Vanity AL	1 ^{er} octobre 2002	97-09 14C03	-
Atomisor	NL 5 F	Atomisor	Manosonique AMSA	1 ^{er} octobre 2002	97-09 15C03	-
Atomisor	MS 1	Atomisor	Praticien APLH	1 ^{er} octobre 2002	97-09 16C03	-
Atomisor	NL 9	Atomisor	Vanity AL	1 ^{er} octobre 2002	97-09 17C03	-
Atomisor	NL 9	Atomisor	Mallette AML	1 ^{er} octobre 2002	97-09 18C03	-
Atomisor	NL 9	Atomisor	Box ABOX	1 ^{er} octobre 2002	97-09 19C03	-
Atomisor	NL 9	Atomisor	Praticien APLH	1 ^{er} octobre 2002	97-09 20C03	-
Atomisor	NL 11	Atomisor	Vanity AL	1 ^{er} octobre 2002	97-09 21C03	-
Atomisor	NI 11	Atomisor	Mallette AML	1 ^{er} octobre 2002	97-09 22C03	-
Atomisor	NL 11	Atomisor	Box ABOX	1 ^{er} octobre 2002	97-09 23C03	-
Atomisor	NL 11	Atomisor	Vanity AL	1 ^{er} octobre 2002	97-09 24C03	-
Atomisor	NL 9 M	Atomisor	Aérodoseur AD	1 ^{er} octobre 2002	97-09 25C03	-
Atomisor	NL 7 D	Atomisor	Aérodoseur AD	1 ^{er} octobre 2002	97-09 26C03	-
Atomisor	NL 11 D	Atomisor	Synchrone ASYN	1 ^{er} octobre 2002	97-09 27C03	-
Atomisor	NLS 2	Atomisor	Praticien AOLH	1 ^{er} octobre 2002	97-09 28C03	-
Atomisor	NL 7 Sonique	Atomisor	Vanity ALORL	1 ^{er} octobre 2002	97-09 29C03	-
Atomisor	NL 7 Sonique	Atomisor	Box AOBX	1 ^{er} octobre 2002	97-09 30C03	-
Atomisor	NL 7 Sonique	Atomisor	Praticien AOLH	1 ^{er} octobre 2002	97-09 31C03	-
Atomisor	NL 7 Vert sonique	Atomisor	Vanity ALORL	1 ^{er} octobre 2002	97-09 32C03	-
Atomisor	NL 7 Vert sonique	Atomisor	Box AOBX	1 ^{er} octobre 2002	97-09 33C03	-
Atomisor	NL 7 Vert sonique	Atomisor	Praticien AOLH	1 ^{er} octobre 2002	97-09 34C03	-
Atomisor	NL 9 Sonique	Atomisor	Vanity ALORL	1 ^{er} octobre 2002	97-09 35C03	-
Atomisor	NL 9 Sonique	Atomisor	Box AOBX	1 ^{er} octobre 2002	97-09 36C03	-
Atomisor	NI 9 Sonique	Atomisor	Praticien AOLH	1 ^{er} octobre 2002	97-09 37C03	-
Atomisor	NL 11 Sonique	Atomisor	Vanity ALORL	1 ^{er} octobre 2002	97-09 38C03	-
Atomisor	NL 11 Sonique	Atomisor	Box AOBX	1 ^{er} octobre 2002	97-09 39C03	-
Atomisor	NI 11 Sonique	Atomisor				

NÉBULISEUR		GÉNÉRATEUR		DATE DE FIN de prise en charge par l'assurance maladie	NUMÉRO D'AGRÈMENT du couple générateur-nébuliseur	Arrêté de publication
Marque	Référence	Marque	Référence			
Karapharm	Nébuliseur, type 2	Karapharm	Record Progress	1 ^{er} octobre 2002	97-10 01C03	11 septembre 1997
Kundall	Respijet 17 200	Kundall	Respijet 17 000	1 ^{er} octobre 2002	97-11 01C03	-
Kendall	Respijet Junior 17 305	Kendall	Respijet 17 000	1 ^{er} octobre 2002	97-11 02C03	-
Kendall	Aérodyn Omega	Kendall	Aérodyn Omega	1 ^{er} octobre 2002	97-11 03C03	-
Kundall	18 601	Kundall	18 601	1 ^{er} octobre 2002	97-11 04C03	-
Intersurgical	Cirrus	FSA-Médical	FMS 1	1 ^{er} octobre 2002	97-12 01C03	-
Intersurgical	Micro Cirrus	System's	FMS 1	1 ^{er} octobre 2002	97-12 02C03	-
Orkyn'	Flo Rapid	Orkyn'	Nebair	1 ^{er} octobre 2002	97-13 01C03	28 octobre 1997
Orkyn'	Flo 35	Orkyn'	Nebair	1 ^{er} octobre 2002	97-13 02C03	-
Medic Aid	Sidestream	Medic Aid	Portaneb 50	1 ^{er} octobre 2002	97-14 01C03	-
Medic Aid	Ventsream	Medic Aid	Portaneb 50	1 ^{er} octobre 2002	97-14 02C03	-
Invacare Corporation	Sidestream	Invacare Corporation	Envoy	1 ^{er} octobre 2002	98-15 01C03	15 mai 1998
Lifecare	Micro-Neb III	Omron	Omron CX 2 NE-C08 EN2	1 ^{er} octobre 2002	98-15 03C03	19 juin 1998

GÉNÉRATEUR ULTRASONIQUE AVEC SYSTÈME DE NÉBULISATION INTÉGRÉE		DATE DE FIN de prise en charge par l'assurance maladie	NUMÉRO D'AGRÈMENT du couple générateur nébulisateur	Arrêté de publication
Marque	Référence			
	NEB 99	1 ^{er} octobre 2002	97 07 06C03	11 septembre 1997
Devillebiss	Pulmononic 5500 F	1 ^{er} octobre 2002	97 07 07C03	-
Devillebiss	Atomisor Megahertz AMGH	1 ^{er} octobre 2002	97 09 40C03	28 octobre 1997
La diffusion technique française	Nebus	1 ^{er} octobre 2002	97-13 03C03	-
Orkyn	NU 52	1 ^{er} octobre 2002	97-03 05C03	-
Rusch Medical	NU 52 S	1 ^{er} octobre 2002	97-03 06C03	-
Rusch Medical	CS 24	1 ^{er} octobre 2002	97-03 07C03	-
Rusch Medical	CS 20	1 ^{er} octobre 2002	97-03 08C03	-
Rusch Medical	NU 50	1 ^{er} octobre 2002	97-03 09C03	-
Rusch Medical	NU 53	1 ^{er} octobre 2002	97-03 10C03	-
Rusch Medical	Projet	1 ^{er} octobre 2002	97-14 03C03	-
Artsana	Omron CX NE-C08-EN	1 ^{er} octobre 2002	98 15 01C03	19 juin 1998
Omron	Omron CX 2 NE-C08-EN2	1 ^{er} octobre 2002	98-15 02C03	-

2- MISE EN ŒUVRE DE L'AEROSOLTHERAPIE PAR NEBULISATION

2.1- Directives de la prescription

La prescription de la nébulisation doit préciser :

- le principe actif,
- la dose par séance ou "jusqu'à cessation de la formation de brouillard",
- la dilution éventuelle, la nature et le volume du diluant,
- la durée de la séance,
- le nombre de séances par jour,
- la durée du traitement,
- le nébuliseur, l'interface nébuliseur-patient ou au minimum le lieu de dépôt souhaité du principe actif,
- l'interface entre le système de nébulisation et la face,
- le réglage de la puissance s'il existe,
- le moment de la séance par rapport aux autres soins éventuels, comme les séances de kinésithérapie, chez les sujets encombrés pour lesquels la pénétration de l'aérosol est limitée.

Le prescription pourra être revêtue de la mention "acte d'urgence" en cas d'urgence médicale.

En présence de mélange médicamenteux, la prescription doit théoriquement comporter de manière distincte le ou les mélanges souhaités avec le nombre de fois par jour, en prévoyant une dilution si besoin avec du sérum physiologique.

Pour les appareils pneumatiques, si le débit n'est pas précisé sur l'ordonnance, le débit recommandé par le constructeur sera alors utilisé.

2.2- Bonne pratique de mise en œuvre de l'aérosolthérapie

2.2.1- Rôle du pharmacien

Le rôle du pharmacien est capital pour une bonne marche de la nébulisation. En effet, il doit choisir le système de nébulisation, vérifier l'adéquation du couple compres-

neur-nébuliseur et expliquer les conseils d'utilisation à l'utilisateur et/ou à la famille.

2.2.1.1- Choix du système de nébulisation

- générateurs ultrasonique ou pneumatique
- choix des fonctions accessoires (débit intermittent ou continu, type d'interface nébuliseur-patient...).

Pour un traitement pulmonaire, bronchopulmonaire voir broncho-alvéolaire, l'utilisation d'un générateur classique sans vibration est à mettre en œuvre.

Pour un traitement ORL, un générateur à effet sonore doit être employé.

Le pharmacien, dernier maillon de la chaîne de santé, devra vérifier si le choix du générateur d'aérosol par le prescripteur convient bien à la pathologie à traiter.

Il faut rappeler que l'utilisation des masques pédiatriques chez les enfants de moins de dix ans est indispensable. L'interface doit être adaptée à la pathologie, à l'anatomie et au confort du malade, le bon choix de l'interface conditionnant l'efficacité du traitement par nébulisation.

Pour les produits nocifs pour l'entourage comme le PENTACARINAT*, le circuit de délivrance doit obligatoirement posséder une interface occluse et un circuit expiratoire muni d'un filtre stoppant au moins 99% des particules de diamètre supérieur à 1 µm.

Le choix du système de nébulisation doit tenir compte :

- des recommandations liées à la forme galénique à nébuliser.

Exemple : solution aqueuse (PULMICORT*)

solution huileuse (GOMENOL*)

suspension (BUDESONIDE*)

- de l'indication thérapeutique
- du volume à nébuliser qui sera fonction du temps de la séance qui ne doit pas excéder 10 minutes chez l'enfant et 20 minutes chez l'adulte sauf indication contraire du prescripteur.
- du patient lui-même et de sa capacité d'adaptation et d'adhésion au système

de nébulisation.

- de critères économiques du système de nébulisation ou du médicament.

De plus le pharmacien ne devra pas négliger la prise en compte du volume mort du nébuliseur choisi.

Le volume mort représente la quantité de solution qui ne sera pas nébulisée. Il est donc nécessaire de remplir la nébuliseur d'une quantité supérieure à son volume mort, tout en gardant à l'esprit qu'une dilution avec un solvant diminue d'autant la quantité du produit actif nébulisé. Il est donc conseillé d'utiliser pour des solutions concentrées de faible volume, un nébuliseur à faible volume mort. Notons que le volume mort peut être plus important pour les appareils équipés de tuyaux annelés en sortie de nébuliseur.

Le pharmacien devra aussi prévenir l'utilisateur qui pourrait s'inquiéter de ce résidu liquidien à la fin de la séance.

2.2.1.2- Adéquation compresseur-nébuliseur

Le compresseur et le nébuliseur doivent porter impérativement le même numéro d'homologation, faute de quoi la granulométrie annoncée ne sera plus assurée.

2.2.1.3- Conseils d'utilisation

Ils doivent être notifiés par écrit.

• *Le bon emploi du générateur :*

En tout premier lieu, le patient ne doit pas être rebuté, effrayé par l'emploi d'un générateur d'aérosol. Son utilisation doit donc être extrêmement simple. Il faut donc proscrire tout réglage inutile qui modifierait la déposition de l'aérosol. Les pertes d'aérosols dans la nature doivent être réduites au minimum.

Le nébuliseur doit être appliqué directement sur le visage par l'intermédiaire d'interface, à l'exception des nourrissons et des personnes non-valides, l'aérosol est alors acheminé par un tuyau souple et un support flexible jusqu'à proximité du visage sans gêne.

Chez les nouveaux-nés, la nébulisation représente la seule technique qui permette

actuellement de transporter les médicaments en quantités suffisantes dans les voies respiratoires. C'est la méthode employée dans les indications suivantes en compléments des autres traitements :

- chez d'anciens prématurés souffrant de problèmes respiratoires, lors de l'amolissement des cartilages du larynx et de la trachée, compliqués par une obstruction des muqueuses, surtout pendant les premières années,
- lors de coups répétés,
- en cas de bronchites obstructives fréquentes,
- pour l'asthme,
- pour la mucoviscidose,
- dans le cas de maladies rares des bronches et des poumons, chroniques ou récidivantes.

• *Préparation de l'inhalation*

En tout premier lieu, l'utilisateur doit se laver les mains.

Lors d'une première utilisation du nébuliseur, il est recommandé de le stériliser dans de l'eau en ébullition.

La solution à nébuliser doit être transvasée dans la cuve à médicament du nébuliseur.

Pour les mélanges, l'utilisateur doit les confectionner extemporanément. Certains laboratoires ont prévu un récipient dans le kit du nébuliseur pour constituer le mélange. Ex: ATOMISOR, le récipient est gradué en temps de nébulisation, une graduation correspondant à 10 minutes. En cas de changement de couleur ou de précipitation du mélange, la solution ne devra pas être nébulisée.

□ Remarque :

L'utilisation d'une compresse peut être conseillée pour casser les ampoules unitaires contenant les médicaments, tout en veillant de ne pas échapper les pointes dans la cuve de nébulisation.

Il faut scrupuleusement respecter la prescription et toujours diluer si nécessaire avec du sérum physiologique dans la cuve et remettre le couvercle en place.

Les flacons multidoses de médicaments utilisés doivent être soigneusement refermés après les prélèvements et conservés selon les indications de la notice. Il est conseillé

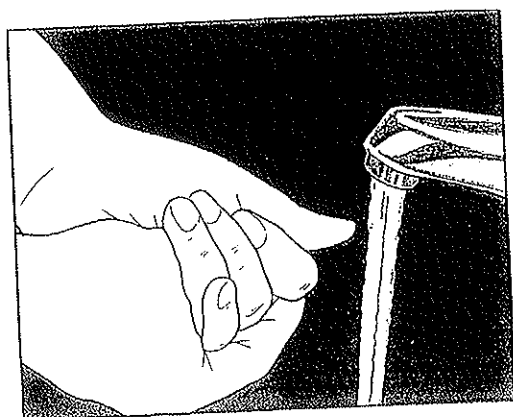
d'inscrire sur l'étiquette des médicaments leur date d'ouverture.

Conservation :

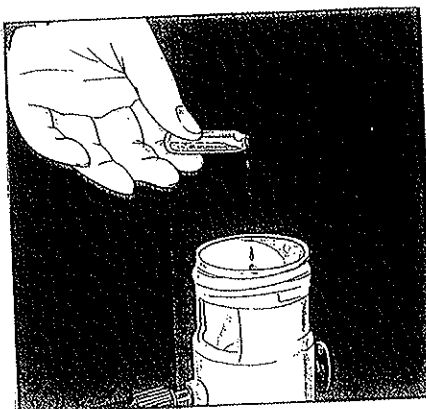
Il est déconseillé de conserver les médicaments au réfrigérateur (sauf mention expresse de la notice), en raison du risque de cristallisation du principe actif.

Il faut préférer un endroit sec, à l'abri de la lumière et de la chaleur.

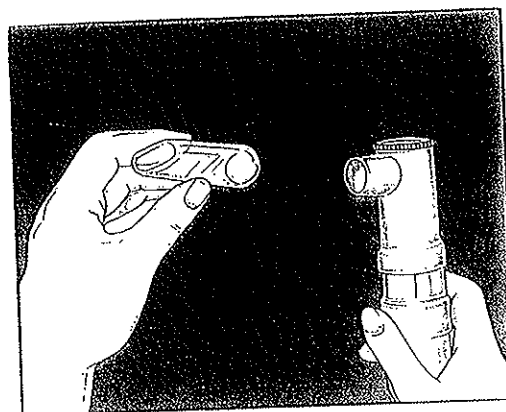
L'utilisateur met en place l'interface puis branche l'appareil.



Se laver les mains avec du savon



Verser le produit d'inhalation



Mettre l'embout en place

• *Déroulement de l'inhalation*

La séance d'aérosol doit se dérouler dans le calme. Le patient doit être détendu, adopter une position assise confortable, sauf pour l'aérosol de pentamidine. Il est important de s'asseoir à une bonne hauteur pour que ni le tuyau, ni la trachée du patient ne fassent de courbes inutiles, de façon à limiter l'impactation.

L'utilisateur doit respirer lentement et profondément par la bouche. Si l'interface est un embout buccal, il doit être maintenu fermement entre les dents, les lèvres serrées autour du cylindre pour assurer l'étanchéité. Il épouse ainsi la convexité de la langue.

A la fin de l'inspiration, le patient maintient une brève apnée suivie d'une expiration lente et profonde.

Si le générateur d'aérosol possède une commande manuelle, l'interrupteur ne doit être enfoncé que lors de l'inspiration et relâché en période expiratoire pour éviter une consommation inutile de médicament.

Pour les générateurs d'aérosols synchrones, le patient n'est pas sollicité, l'appareil seul ne délivrant l'aérosol que pendant la phase inspiratoire.

Le respect de la durée prescrite de la séance est impératif. Elle est en moyenne de dix minutes. La durée du traitement est également à respecter.

• *Savoir respirer*

Au début du traitement nébulisé, de nombreux patients pourront avoir des difficultés à trouver un bon rythme respiratoire.

En effet, une respiration trop rapide (hyperventilation) peut provoquer des étourdissements ou des nausées par le biais de l'hypocapnie. Il faut alors leur conseiller, dans ce cas, de respirer momentanément par le nez sans brancher le générateur.

• *Réactions pendant ou après l'inhalation*

Une toux d'irritation pendant l'inhalation peut avoir plusieurs causes :

- une inflammation importante de la muqueuse, irritée par une solution nébulisée car toute nébulisation s'accompagne d'un processus de refroidissement intense.

Pour les toux persistantes, une préinhalation de bronchodilatateurs peut être prescrite par le praticien,

- une trop forte concentration du médicament. Le remède consiste à diluer le médicament dans un sérum physiologique,

- de fortes différences de pH du liquide nébulisé. En cas de doute, il faut procéder à un contrôle du pH de la solution préparée pour l'inhalation et du liquide résiduel, le remède consiste à diluer la solution ou à y introduire des solutions tampons.

□ Remarque :

Les séances de nébulisations ne doivent pas être réalisées trop près des repas à cause d'un risque de vomissement. De plus, il est déconseillé de ressortir en atmosphère humide immédiatement après la séance.

Le rôle du pharmacien est donc primordial. Il doit aussi gérer les générateurs d'aérosols à l'officine :

- maintenance des appareils.

Après location d'un appareil, le pharmacien doit procéder à son nettoyage et à sa désinfection (comme nous le verrons par la suite) et vérifier également son bon état de fonctionnement. Il faut rappeler que l'ensemble du kit de nébulisation reste la propriété du patient.

- choix des appareils.

En moyenne, le pharmacien possède trois à quatre appareils (en majorité des pneumatiques). Pour une demande supérieure, il fera appel à la location d'un appareil supplémentaire.

2.2.2- Formation des patients et des familles

Les patients ou leur famille doivent être formés, par un prescripteur, un pharmacien, un kinésithérapeute, une infirmière ou un technicien d'assistance respiratoire, à la préparation et à l'utilisation du dispositif de nébulisation et des médicaments à nébuliser. Cette coopération médicale est à la base du succès du traitement.

Un suivi attentif du patient à chaque consultation sera par la suite nécessaire afin de déceler d'éventuels problèmes de manipulation dont le malade n'est pas toujours conscient et ceci pour garantir une bonne efficacité du traitement. Il faudra donc toujours vérifier les acquis.

2.2.3- Entretien et désinfection des systèmes de nébulisation

2.2.3.1- Nettoyage des appareils d'inhalation

□ Après chaque séance

• *Lavage*

A la fin de chaque inhalation, le nébuliseur doit être démonté, les tuyaux débranchés, le liquide résiduel jeté. Les résidus du médicament ainsi que les autres dépôts doivent être éliminés par un détergent et les différentes parties (embout buccal, coupelle du nébulisateur ultrasonique) doivent être rincées à l'eau chaude sous le robinet. Il est aussi

ble de les nettoyer dans un lave-vaisselle selon les conseils des fabricants. L'autre possibilité pour nettoyer le nébuliseur est de le remplir d'eau et de mettre en marche le générateur.

• *Séchage*

Les pièces détachées du nébuliseur et le boîtier du compresseur doivent être essuyés avec un linge sec, propre et non pelucheux, toujours après s'être bien lavé les mains. Le séchage est indispensable pour éliminer l'eau stagnante, principal risque d'infection.

L'opération de séchage peut être accélérée par un sèche-cheveux. Elle est primordiale et incontournable pour les patients atteints de MVD afin de prévenir le développement des pseudomonas. Elle est indispensable quand ces séances ont lieu toutes les 2 à 3 heures. Pour les tuyaux, il est préférable de les accrocher pour qu'ils s'égouttent, les tuyaux non-annelés étant beaucoup plus faciles à sécher.

Remarque : l'utilisateur devra veiller à ne pas "gratter" le quartz se trouvant au fond de la cuve des générateurs ultrasoniques car cette manœuvre pourrait l'endommager. De même il faudra éviter tout contact avec un objet métallique.

• *Le rangement*

Le rangement des différentes parties doit se faire dans un endroit sec, dans une serviette propre, différente de celle qui a servi au séchage.

Une fois par jour

L'eau se trouvant dans la cuve du générateur ultrasonique doit être changée.

2.2.3.2- Entretien

Les nébuliseurs ne doivent servir qu'à un seul utilisateur, par exemple à un seul membre d'une même famille, mais le générateur peut être commun.

• *Les pièces à remplacer*

Une fois par mois :

- les filtres anti-bactériens ultrasoniques,
- les kits de nébulisation pour générateurs ultrasoniques : couvercle, cupule, tuyau, embout buccal ou masque.

La Sécurité Sociale rembourse un kit de nébulisation par mois.

Une fois par an :

- les nébuliseurs pneumatiques.

2.2.3.3- Désinfection

L'alcool à 70° ainsi que l'eau de javel diluée au vingtième sont couramment utilisés et un rinçage intense doit être effectué par la suite. Nous pouvons aussi citer, SOLUSTERIL* et MILTON* pour le rinçage.

Les laboratoires proposent aux pharmaciens des kits de désinfection créés pour être employés directement au retour des générateurs de location. Certains kits contiennent une solution bactéricide, virucide, fongicide à pulvériser, dont la composition est la suivante : -ammonium quaternaire, formaldéhyde, glutaraldéhyde, glyoxal. Ils comprennent aussi 25 housses et liens de housses pour un coût total de 99 F soit 3,96 F par appareil.

Après être désinfectés par la solution, les appareils sont placés dans les housses fermées par les liens. Les housses portent la mention "appareil désinfecté par votre pharmacien".

Le prochain utilisateur sera alors pleinement rassuré, en confiance, et l'image du pharmacien n'en sera que grandie...

Exemple de kit de désinfection : ATOMISOR*, BERCENDOR*, KITETT* (page 85).

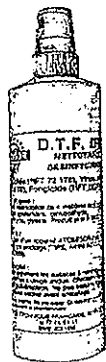
KIT DE DESINFECTION **ATOMISOR® - BERCENDOR® - KITETT®**

L'HYGIENE PARFAITE

L'ASSURANCE D'UN PARC D'APPAREILS TOUJOURS PRETS A LA LOCATION

Suivant TIPS (arrêté du 31/08/89 - J.O. du 24/09/89) :

"Toutes les parties des articles qui ne sont pas en contact direct avec le malade sont soigneusement nettoyées et désinfectées".



• COMPOSITION :

- 1 flacon pulvérisateur de 250 ml de produit DESINFECTANT DTF 001 conforme aux normes AFNOR - Bactéricide - Virucide / VIH - Fongicide
- 1 rouleau de 25 housses plastique 3/100e dimension : 600 mm x 700 mm imprimées "APPAREIL DESINFECTE PAR VOTRE PHARMACIEN"
- 28 liens de fermeture de housses.

• MODE D'EMPLOI :

Au retour de la location :

- Pulvériser largement les surfaces à nettoyer.
- Essuyer avec un chiffon à usage unique.
- Effectuer une deuxième pulvérisation.
- Ne pas essuyer, ne pas rincer.
- Laisser sécher avant emballage.
- Glisser l'appareil dans une housse, la fermer avec le lien plastique.
- Ranger ainsi l'appareil dans son vanity de transport.



Kit de désinfection - 2000 - 11000

QUATRIEME PARTIE :

Les molécules nébulisées

1- LES PRODUITS NEBULISES

Les produits nébulisés sont le plus souvent des médicaments ayant l'AMM pour la nébulisation (actuellement dix médicaments en France sont concernés).

		Réserve hospitalière	Indication ORL	Potentiellement nocif pour l'entourage
Salbutanol	Ventoline®	oui		
terbutaline	Bricanyl®	oui		
ipratropium bromure	Atrovent®	oui		
budésonide	Pulmicort®			
cromoglycate	Lomudal®			
pentamidine	Pentacarinat®			oui
rhDNase	Pulmozyme®	oui		
essence végétale	Gomenol®		oui	
huiles essentielles	Aromasol®		oui	
huile thiophénique	Tiopon®		oui	

Ce sont parfois des produits reconnus efficaces par cette voie d'administration, que leur action soit principalement pharmacologique ou physique.

Rappelons que la préparation nébulisée doit toujours être préparée à base de liquides stériles.

Pour les médicaments officiellement indiqués, le fabricant a suivi une procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) offrant une certaine garantie, la notice s'accompagnant parfois de recommandations concernant la nébulisation. C'est le cas de PULMICORT * pour lequel une liste de générateurs pneumatiques à employer préférentiellement est adjointe.

Dans le cas de la nébulisation d'un médicament hors indication officielle, le prescripteur et le pharmacien n'ont la plupart du temps aucune information précise pour guider leur prise de responsabilité⁽³⁷⁾.

En effet, outre la viscosité, la sensibilité à la chaleur et la capacité de dispersion actif/solvant, bon nombre de facteurs peuvent intervenir comme l'osmolarité de la solution, son acidité, la présence de conservateurs...

Des bronchospasmes ont été rapportés chez des asthmatiques après inhalation d'eau distillée, de solution hyperosmolaires, de solutions acides ou contenant du métrasulfite de sodium.

Même si, en France, les solutions injectables à base de corticoïdes sont de moins en moins prescrites en dehors de toute indication officielle comme solution à nébuliser, rappelons tout de même que deux de ces solutions contiennent encore des sulfites comme conservateurs : BETNESOL* et SOLUDECADRON*. Le risque d'accident n'est pas négligeable sachant que la prévalence des intolérances aux sulfites chez les asthmatiques est de 4 à 8%.

Des allergies ont été également transcrites lors de nébulisations de solutions contenant du chlorure de benzalkonium⁽³⁸⁾, de l'alcool benzylique⁽³⁹⁾ ou de l'acide éthylène-diamine tétra-acétique (EDTA)⁽³⁸⁾.

En conclusion, l'administration d'une solution par nébulisation doit se faire prioritairement dans le cadre d'une indication officielle du médicament. Pour les médicaments utilisés hors AMM, le bénéfice clinique devra être supérieur aux autres thérapeutiques disponibles en gardant toujours à l'esprit le risque encouru par le patient.

Le tableau ci-après illustre les spécialités les plus couramment utilisées en aérosol-thérapie.

**SPECIALITES LES PLUS COURAMMENT UTILISEES EN
AEROSOLTHERAPIE par NEBULISEURS**

Bronchodilatateurs	Antibiotiques	Corticoïdes	Antiseptiques
<i>M</i> ATROVENT */** ® Ipratropium Bromure <i>T</i> BRICANYL */** ® Terbutaline <i>T</i> VENTOLINE */** ® Solbutamol <i>M</i> BEROTEC */** ® Fenotérol	<i>M</i> SOFRAMYCINE ® Framycétine <i>M</i> NEBCINE ® Trobamycine <i>T</i> LINCOCINE ® Lincomycine <i>T</i> NETROMICINE ® Netilmicine <i>M</i> COLIMYCINE ® Colistine <i>P</i> AMIKLIN ® Amikacine <i>M</i> PIVALONE NEOMYCINE ® Tixocortol pivalate	<i>T</i> PULMICORT * ® Budésonide <i>T</i> SOLUDECADRON ® Dexaméthasone <i>T</i> SOLUMEDROL ® Méthylprednisolone <i>T</i> CELESTENE ® Bétaméthasone <i>P</i> SOLUCORT ® Prednisolone	<i>P</i> GOMENOL * ® Gomenol <i>P</i> THIOPON * ® Thiophénique huile <i>P</i> ACTISOUFRE ® Sulfure de sodium levure <i>P</i> AROMASOL * ®
Cromones anti-asthmatiques	Fluidifiants	Enzymes ou spécifique mucoviscidose	Antiparasites
<i>P</i> LOMUDAL * ® Cromoglycate de sodium	<i>M</i> BISOLVON * ® Bromhexine <i>T</i> MUCOFLUID */** ® Mesna <i>T</i> MUCOMYST * ® Acétylcystéine <i>T</i> SURBRONC ® Ambroxol	<i>M</i> PULMOZYME */** ® RhDnase <i>P</i> AMILORIDE	<i>P</i> PENTACARINAT * ® Iséthionate de pentamidine

* AMM Aérosol

** Réserve à l'usage hospitalier

® marque déposée

T : très prescrit

M : moyennement prescrit

P : peu prescrit

Les antibiotiques, les anti-inflammatoires et les fluidifiants sont les thérapeutiques locales le plus souvent employées par aérosolthérapie. Lorsque des bronchodilatateurs et des corticoïdes doivent être administrés au cours d'une même séance, il est préférable de commencer par les corticoïdes qui se sont avérés potentialiser la sensibilité des récepteurs β -2 mimétiques et préparer ainsi au mieux leur action.

La solution physiologique à 0,9 % de chlorure de sodium est considérée comme un mucolytique suffisant par son action hydratante.

L'emploi des mucolytiques nécessite d'être surveillé chez les insuffisants respiratoires chroniques atteints d'un degré d'obstruction sévère. En effet, par une fluidification trop importante des sécrétions ils peuvent provoquer la "noyade" du malade et l'obstruction complète des petites voies aériennes entraînant un épisode aigu de détresse respiratoire.

Gardons à l'esprit que l'efficacité des mucolytiques n'est pas démontrée et que la somme de leurs désavantages n'est pas négligeable.

Une dilution avec un solvant diminue d'autant la quantité du produit actif aérosolisé. Pour un même temps de nébulisation, de nombreux auteurs s'accordent donc pour dire qu'il est préférable d'utiliser chaque fois qu'il est possible des préparations ad hoc comme PIVALONE NEOMYCINE* ou FLUIMUCIL ANTIBIOTIC 750*.

2- LES EFFETS SECONDAIRES DE L'AEROSOL THERAPIE

L'inhalation de médicaments peut être responsable de complications non observées en cas d'utilisation du médicament par voie générale.

Dans le cas des corticostéroïdes, une candidose oropharyngée, une dysphonie, une toux et une diminution des débits expiratoires ont été rapportées. La candidose peut être prévenue par une toilette oropharyngée après l'inhalation.

Après les β -2 mimétiques inhalés, une diminution irréversible du volume expiratoire maximal par seconde serait observée lors de leur utilisation au long cours, certains auteurs parlant même d'une aggravation de l'asthme.

Quant à l'inhalation de pentamidine, elle s'accompagne volontiers d'effets secondaires, la toux étant le symptôme le plus fréquent.

Une diminution des débits expiratoires maximum, proportionnelle à la quantité de pentamidine aérosolisée, a été observée, pouvant entraîner une gêne respiratoire justifiant l'arrêt du traitement.

3- COMPATIBILITE AVEC LA PREPARATION PRESCRITE

La compatibilité du système de nébulisation avec la préparation prescrite et la stabilité de ses performances avec cette préparation doivent être vérifiées selon une procédure de test dont les résultats sont validés (norme CEN, publication et/ou avis d'expert).

Les résultats manuscrits de ces tests peuvent être rapportés par l'une des voies suivantes : laboratoire pharmaceutique commercialisant le médicament dont l'AMM prévoit une administration par nébulisation (PULMOZYME* PULMICORT* voir p. 92), ce dernier recommandant pour son utilisation un ou plusieurs systèmes de nébulisations ; fabricant du système d'aérosol, texte réglementaire, société savante, article scientifique.

Il n'est pas souhaitable d'utiliser un principe actif dans un système de nébulisation non testé pour l'emploi de ce principe actif. En effet, pour un même nébuliseur, les paramètres peuvent varier selon les caractéristiques physico-chimiques de la molécule à nébuliser.

4- LES NOTICES DES MEDICAMENTS⁽¹⁾

Les notices des médicaments ayant obtenu l'AMM pour la nébulisation doivent faire apparaître les mentions suivantes :

- nature physique du principe actif,
- sensibilité éventuelle au chauffage,
- stabilité de la préparation éventuellement diluée,
- compatibilité éventuelle avec d'autres principes actifs dans une même cuve de nébulisation,
- la totalité des excipients,
- le pH,
- l'osmolarité,
- les types de systèmes de nébulisations présentant des incompatibilités,
- les caractéristiques précises des systèmes de nébulisation recommandés.

- Pumozyne ®

Liste des couples « appareils + nébuliseurs » agréés.
Appareils homologués et inscrits sur la liste de l'AMM.

Compresseur PULMO-AIDE	+	Nébuliseur jetable HUDSON T UPDRAFT II
Compresseur PARI BOY	+	Nébuliseur réutilisable PARI LL
Compresseur PARI Master	+	Nébuliseur réutilisable PARI LL
Compresseur PARI BOY	+	Nébuliseur réutilisable PARI LC+

Appareils homologués en attente d'inscription sur la liste officielle de l'AMM

Compresseur Portaneb 50	+	Nébuliseur réutilisable SIDESTREAM PZ
Ultrasonique SYST'AM LS	+	Kit spécial RhDNase + control dose
Compresseur NEBAIR	+	Nébuliseur Flo Rapid réutilisable
Compresseur VANITY AL	+	Nébuliseur réutilisable NL9 <i>modifié ou minidosé</i>

- Pulmicort ®

Liste des couples « appareils + nébuliseurs » agréés.

Compresseur PORTANEB 50	+	Nébuliseur VENSTREAM
Compresseur FREEWAY - LITE	+	Nébuliseur VENSTREAM
Compresseur PARI MASTER	+	Nébuliseur PARI LC Plus
Compresseur PARI MASTER	+	Nébuliseur PARI LL
Compresseur PARI BOY	+	Nébuliseur PARI LC Plus
Compresseur PARI BOY	+	Nébuliseur PARI LL
Compresseur ATOMISOR AL	+	Nébuliseur NL 9MP
Compresseur NEBAIR	+	Nébuliseur FLORAPID

5- LES REGLES DE BON USAGE

Il est déconseillé de nébuliser des produits huileux susceptibles de provoquer une pneumopathie lipidique, de l'eau pure et des préparations hypotoniques, notamment de l'eau distillée ou des préparations se composant d'additifs potentiellement dangereux comme les sulfites.

Les produits n'ayant pas d'AMM pour cette voie d'administration ne seront pas utilisés s'il existe des produits équivalents dans une même classe thérapeutique ayant l'AMM pour la nébulisation.

Une dilution avec du sérum physiologique est préconisée quand le volume à nébuliser est trop faible ou pour que la solution médicamenteuse soit moins irritante ou ait un pH proche de 7.

6- LES INCOMPATIBILITES MEDICAMENTEUSES

Il faut distinguer les incompatibilités des médicaments avec les générateurs d'aérosols ultrasoniques et les incompatibilités médicamenteuses au sein d'un mélange médicamenteux.

□ Les médicaments incompatibles avec une nébulisation ultrasonique appartiennent à quatre catégories :

- les médicaments huileux : huile goménolée, huiles essentielles,
- les médicaments en suspension : budésonide (PULMICORT*),
- les molécules fragiles : RhDNase (PULMOZYME*), molécules dégradées par les ultrasons ou par l'élévation de température (générateur ultrasonique à simple cuve),
- les mélanges médicamenteux formant un précipité :
 - mélange antibiotiques-corticoïdes
SOFRAMYCINE* et CELESTENE*, SOFRAMYCINE* et SOLUMEDROL*
 - mélange BISOLVON* et corticoïdes,
 - mélange BISOLVON* et antibiotiques.

Cette liste n'est pas exhaustive.

Pour résumer, il est fortement déconseillé d'associer des antibiotiques aux corticoï-

des dans un appareil à ultrasons.

L'utilisation d'un appareil pneumatique sera recommandée pour les quatre catégories de médicaments cités ci-dessus.

Le principe de la nébulisation ultrasonique ne permet, en effet, de nébuliser que les médicaments en phase aqueuse :

ATROVENT*, BRICANYL *, VENTOLINE *, LOMUDAL *...

□ Certains médicaments ne doivent pas être nébulisés ensemble et ceci quel que soit l'appareil utilisé. Il faut alors procéder à des séances itératives une ou plusieurs fois par jour, en prévoyant une dilution, si nécessaire, de façon à obtenir le volume requis.

Le tableau suivant résume les principales incompatibilités médicamenteuses que l'on peut trouver dans une cuve de nébulisation.

Remarque :

-le GOMENOL* prescrit seul doit être dilué avec une ampoule de 10 ml de sérum physiologique,

-la stabilité du PULMICORT* est de 15 minutes.

INCOMPATIBILITES MEDICAMENTEUSES CONNUES

PRODUITS	APPAREILS ULTRASONIQUES	APPAREILS PNEUMATIQUES	CONSEIL
Netromycine * ou Soframycine* + Célestène * ou + Betnésol * ou + Solumédrol * ou + Soludécadron * Soit antibiotique + corticoïde	Ne marche pas, pas de production de brouillard	Incompatibilité, formation d'une sorte de précipité	Dans les deux cas, passer les produits séparément
Bisolvon * + Célestène * ou + Betnésol * ou + Nétromycine*	Incompatibilité, pas de production de brouillard	Formation d'une solution laiteuse, production de brouillard	Passer les produits séparément dans un ultrasonique ou conseiller l'emploi d'un appareil pneumatique
Surbronc* + bicarbonate	Incompatibilité, pas de production de brouillard	production de brouillard	Passer les produits séparément dans un ultrasonique ou conseiller l'emploi d'un appareil pneumatique
Colimycine IM *		Mousse très importante avec le Nebair® dûe à l'incorporation d'air au médicament	Conseiller l'emploi d'un autre appareil pneumatique (Pariboy, Pulmo-aide)
Mucofluid * ou Mucomyst * + antibiotiques	Production d'un brouillard mais le VIDAL déconseille le mélange		Passer les produits séparément, le fluidifiant puis l'antibiotique
Pivalone-Neomycine * suspension	Ne pas utiliser	Ne pas mélanger avec d'autres médicaments	Utiliser seul dans un appareil pneumatique
Pulmozyme *	Ne pas utiliser	Ne pas mélanger avec d'autres médicaments	Utiliser seul dans un appareil pneumatique
Mucomyst *	Ne pas utiliser	Ne pas mélanger avec d'autres médicaments	Utiliser seul dans un appareil pneumatique

CINQUIEME PARTIE :

Les indications de l'aérosolthérapie

1- LA MALADIE ASTHMATIQUE

1.1- Généralités⁽⁴⁰⁾

L'asthme, terme grec signifiant dyspnée, est défini en clinique comme une dyspnée sifflante, paroxystique et réversible spontanément ou sous l'effet d'un traitement.

1.1.1- Epidémiologie

L'asthme est l'affection chronique la plus fréquente chez l'enfant.

C'est un problème de santé mondial et sa fréquence est estimée à 4 à 8% dans la population française. L'asthme est responsable de 1500 à 2000 décès par an en France. La plupart des décès surviennent chez des patients insuffisamment traités.

Le taux de mortalité serait de 0,5 à 1/100000. Il semble en régression dans la population globale, mais continue à augmenter chez certains sujets. En effet, l'adolescence (13-16 ans) s'accompagne d'un pic de mortalité.

1.1.2- Traitement

L'asthme fut longtemps uniquement caractérisé par le bronchospasme et les bronchodilatateurs avaient une place importante dans son traitement. Cependant, depuis quelques années, les anti-inflammatoires sont passés en premier plan.

Le traitement est divisé en deux grands axes, le traitement de fond (prévenir les symptômes) et le traitement symptomatique (corriger les symptômes). Pour les asthmes d'origine allergique, l'éviction des allergènes est la base du traitement.

• Traitement de fond

Son objectif est de supprimer ou de contrôler la composante inflammatoire de l'asthme. Les molécules utilisées sont :

- les cromones
- la théophylline
- les glucocorticoïdes

- les corticoïdes inhalés
- le cromoglycate de sodium.

Ils sont capables, après plusieurs semaines, de diminuer la fréquence et la sévérité des crises d'asthme ainsi que l'hyperactivité bronchique non spécifique et ils améliorent la fonction pulmonaire.

• *Traitement symptomatique*

- les β -2 mimétiques classiques,
- les théophylliniques à action brève,
- les anticholinergiques,
- les β -2 mimétiques et les théophylliniques longue action,
- les antileucotriènes,

1.2- L'asthme aigu grave (AAG)

1.2.1- Définition⁽⁴¹⁾

L'AAG est défini comme une crise d'asthme inhabituelle dans sa rapidité d'installation, mettant en jeu le pronostic vital. C'est avec l'état de mal asthmatique, la forme clinique la plus sévère de la maladie asthmatique, l'état de mal étant classiquement d'installation plus progressive. L'AAG reste l'une des urgences respiratoires les plus fréquentes.

1.2.2- Epidémiologie⁽⁴²⁾

Le nombre de consultations pour AAG aux urgences est d'environ 100 000 par an, aboutissant dans plus de 60% des cas à une hospitalisation.

1.2.3- Traitement^(43, 44, 45)

Le choix du traitement de l'AAG repose sur l'efficacité immédiate, la facilité d'administration, la maniabilité et la tolérance. Les voies parentérales et inhalées sont efficaces en quelques minutes (80% de l'effet maximum dans les cinq minutes).

La prise en charge repose sur l'utilisation en première intention des β -2 mimétiques à forte dose par voie inhalée. La corticothérapie par voie générale n'a pas d'effet immé-

diat mais elle permet de prévenir les rechutes et elle doit être systématiquement associée. Les traitements β -2 mimétiques et les corticoïdes seront poursuivis lors de l'hospitalisation et éventuellement renforcés par l'adjonction d'anticholinergiques en nébulisation.

• *Les β -2 mimétiques*

Ils sont caractérisés par leur rapidité d'action et leurs effets secondaires limités.

Les β -2 mimétiques de longue durée d'action n'ont pas de place dans l'urgence. Pour les autres, la voie inhalée reste préférable car elle s'avère aussi efficace, voire supérieure, à l'administration par voie intra-veineuse.

La posologie préconisée est de 2,5 à 5 mg de salbutamol (VENTOLINE®) en nébulisation, renouvelés toutes les trente à quarante minutes en fonction de l'évolution à un débit de 6 à 8 litres d'oxygène par minute. En utilisant un masque facial, l'efficacité intervient en quelques minutes pour une durée d'action de quelques heures.

L'administration par voie parentérale n'est justifiée qu'en cas d'impossibilité de recours à une technique d'inhalation efficace ou après échec manifeste de la voie inhalée.

• *Les corticoïdes*

Leur efficacité sur l'obstruction bronchique résulte de leur action anti-inflammatoire. Ils agissent également en potentialisant l'effet des β -2 mimétiques et en diminuant l'hypersécrétion bronchique. Même si leur délai d'action est de quatre à six heures, leur emploi dans le traitement initial de l'AAG est totalement justifié et prouvé par de nombreux auteurs.

Ils permettent en effet d'éviter l'aggravation des phénomènes inflammatoires et de prévenir les rechutes après amélioration (due au β -2 mimétiques).

Une corticothérapie orale de sept à quatorze jours est généralement proposée. L'arrêt de celle-ci peut être brutal mais une corticothérapie inhalée de relais doit être instaurée avant la sortie du patient (bromure d'ipratropium).

Actuellement, de nombreux auteurs posent la question des conséquences d'un traitement anti-inflammatoire au long cours. Les études prospectives les plus longues, disponibles, ne dépassent pas les 5 ans. Les corticoïdes inhalés semblent capables de réduire la dégradation accélérée de la fonction pulmonaire ou l'hyperactivité bronchique, à la fois

chez l'enfant et l'adulte. On ignore ensuite si un traitement au très long cours (sur 20 à 30 ans) par des corticoïdes inhalés ne pourrait pas induire d'effets secondaires bronchiques et généraux.

• *Les anticholinergiques*

Les traitements β -2 mimétiques et corticoïdes seront poursuivis lors de l'hospitalisation et éventuellement renforcés par l'adjonction d'anticholinergiques en aérosols. En pratique, les anticholinergiques seront associés en cas de réponse clinique jugée insuffisante au décours de la première nébulisation de β -2 mimétiques.

D'autre part, il semble que l'association profite d'autant plus que l'exacerbation est sévère.

1.2.4- Place de l'aérosolthérapie dans le traitement^(46, 47, 48, 49)

L'inhalation de β -2 mimétiques constitue le traitement de première ligne de la crise d'asthme de l'enfant, quels que soient la gravité de la crise et l'âge de l'enfant. Contrairement à l'administration des médicaments par voie orale, la voie inhalée améliore presque immédiatement les paramètres ventilatoires avant que toute trace de médicament soit détectable dans le plasma. De plus, l'efficacité bronchodilatatoire peut encore augmenter avec la répétition des séances.

Si au cours d'une crise d'asthme usuelle, les β -2 mimétiques en aérosols-doseurs ou inhalateurs de poudre peuvent être utilisés chez l'enfant de plus de six ans, au cours d'une crise d'asthme modérée, une nébulisation sera préconisée si une hypoxie est mise en évidence. Mais, lorsque l'enfant est très dyspnéique, quel que soit son âge, ou tout simplement incapable d'utiliser correctement une chambre d'inhalation, le recours à la voie inhalée est impératif.

En effet, au cours d'une crise d'asthme sévère, l'obstruction bronchique devient majeure, dans ce cas là, les β -2 mimétiques délivrés par aérosols-doseurs sont alors insuffisants ou inefficaces. De plus, ces malades nécessitent très souvent une oxygénothérapie, leur gêne respiratoire les empêchant d'avoir une technique d'inhalation efficace.

L'administration d'importantes doses de β -2 mimétiques ne pourra donc être obtenue que par une nébulisation et/ou éventuellement la voie parentérale. Eventuellement, l'association d'atropinique en aérosols aux β -2 mimétiques peut permettre chez l'enfant

de plus de 6 ans une bronchodilatation meilleure qu'avec les β -2 mimétiques seuls.

Si la voie nébulisée est la voie de référence aux USA, en Europe, la voie intraveineuse est toujours fréquemment employée. Les diverses études entreprises pour comparer les deux voies d'administration ont constaté la supériorité de la voie nébulisée dès lors qu'elle est réalisée de façon correcte. De plus, la tolérance serait bien meilleure en terme de fréquence cardiaque et de kaliémie.

La nébulisation reste la technique privilégiée pour le traitement de la crise d'asthme sévère à tout âge du fait de la dyspnée qui est installée. Les difficultés à bien coordonner ou à produire un débit inspiratoire suffisant sont des obstacles à une utilisation correcte des autres techniques.

L'utilisation quotidienne des nébulisations au domicile ne se conçoit que chez les enfants de moins de 3 ans incapables d'apprendre à utiliser un autre système d'inhalation ou souffrant d'un asthme sévère résistant au traitement inhalé par chambre d'inhalation.

Conclusion

Les nébulisations sont donc réservées au traitement des crises d'asthme de l'adulte et au traitement continu des nourrissons atteints d'asthme sévère, tout en gardant en mémoire que le but du traitement est bien de permettre à l'enfant de mener une vie normale sur le plan physique, scolaire et sportif. Cet objectif ambitieux doit être atteint avec des traitements à la fois efficaces et très bien tolérés, en particulier vis-à-vis de la croissance et au développement de l'enfant.

2- LA MUCOVISCIDOSE (MVD)

2.1- Épidémiologie⁽⁵⁰⁾

Chaque jour, naît en France un enfant atteint de MVD. Avec un cas sur 2500 naissances, il s'agit de la plus fréquente des maladies génétiques chez l'enfant.

Plus de 2 millions de personnes saines sont porteuses du gène muté et sont susceptibles de le transmettre à leurs enfants. La fréquence de cette maladie est donc très élevée et il faut mentionner une nette prédominance en Bretagne.

En 1996, le nombre de patients atteints était estimé entre 5000 et 6000. Actuellement, les traitements ont repoussé la médiane de survie à 30 ans⁽⁵¹⁾.

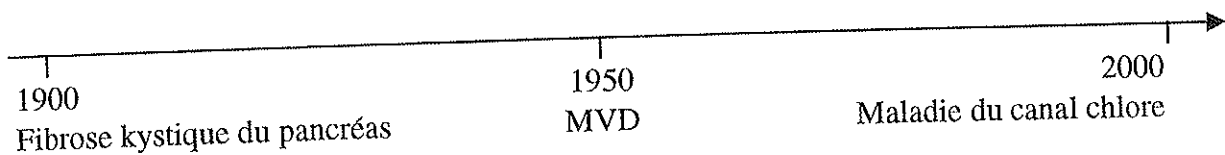
2.2- Rappel historique⁽⁵⁰⁾

La "fibrose kystique du pancréas" (cystic fibrosis) est la première dénomination de cette pathologie. Par la suite, dans les années 1930-1940, l'appellation MVD suggère des manifestations plurifocales tant digestives que bronchopulmonaires.

Mais, c'est au milieu du siècle que la "qualité de la sueur" des malades sera interprétée comme l'élément spécifique de la MVD.

Avant les années 1950, la MVD, entraînant des diarrhées chroniques chez l'enfant, était souvent confondue avec la maladie coeliaque, mais le test sudoral différenciera les deux pathologies.

Pendant plus de deux décennies, les interrogations sur le mécanisme exact de cette "mystérieuse" maladie vont se multiplier. Enfin, la nature génétique de la maladie est mise à jour. Il s'agit d'une maladie transmise sur un mode autosomique (les deux sexes sont touchés) et récessif, le nombre d'hétérozygotes étant très fréquent (1/20 à 1/23).



2.3- La protéine CFTR⁽⁵⁰⁾

TSUI et RIORDAN, au Canada, et COLLINS, aux Etats-Unis, ont localisé le gène de la MVD sur la VIIe paire chromosomique (bras long).

Puis, l'isolement du Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) a fait apparaître de nouveaux espoirs. La CFTR est une protéine de 1480 acides aminés dont l'agencement est parfaitement connu. Sa "désorganisation" par des mutations aboutit à une diminution de sa valeur fonctionnelle. Plus de 350 mutations ont été répertoriées, la mutation delta-F-508 étant retrouvée dans 60% des cas. Cette mutation entraînerait l'absence de phénylamine en position 508 de la protéine CFTR codée par le gène. La protéine CFTR se localiserait au niveau des membranes du pôle apical des cellules épithéliales (pancréas, intestin, glandes sudorales, tractus respiratoire). Sa fonction la mieux connue est celle d'un canal chlore, régulant les échanges entre les milieux intra et extracellulaires, ce canal étant sous le contrôle de l'AMP cyclique. Il permet la sortie des ions chlore vers le milieu extracellulaire. Dans la MVD, la sortie du chlore est très diminuée et s'accompagne d'une hyperabsorption de sodium et d'eau par la cellule, avec pour conséquence la production de sécrétions déshydratées et visqueuses à l'origine des trou-

bles pulmonaires et digestifs caractéristiques de la maladie. Si, à la suite d'une mutation, les membranes sont dépourvues de protéines CFTR efficaces, une perturbation de l'équilibre hydroélectrique se produit à la surface des muqueuses entraînant une altération de la qualité rhéologique des sécrétions, la stase des sécrétions qui suit, associée ou non à une surinfection, conduit à la destruction des parenchymes en amont (pancréas, poumon).

2.4- Symptomatologie clinique⁽⁵⁰⁾

La plupart des organes peuvent être touchés, mais ce sont surtout les appareils respiratoire et digestif qui sont atteints, les manifestations pathologiques apparaissant dès le plus jeune âge, voire à la naissance.

2.4.1 - Atteinte respiratoire

L'atteinte respiratoire conditionne, pour l'essentiel, le pronostic vital et la qualité de la survie. Cette atteinte est constante chez l'adulte et responsable de 97% des décès.

La toux chronique devient rapidement productive et des germes sont très souvent retrouvés dans les crachats chez l'enfant très jeune, les plus courants étant le staphylocoque doré et haemophilus influenzae.

La colonisation du tractus bronchique par la suite, par pseudomonas aeruginosa, qui survient en moyenne entre 8 et 10 ans, traduit souvent un "tournant" dans la maladie, l'éradication de ce germe étant très difficile. Mais, plus encore, l'infection par pseudomonas cepacia, genre très résistant aux antibiotiques, se transmetant préférentiellement de patient à patient, elle reste critique par sa gravité pronostique.

Des bronchites, souvent compliquées de multiples épisodes de surinfection bactériennes à bacille pyocyanique en général, conduiront au développement d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) qui évoluera vers une insuffisance chronique grave.

2.4.2- Atteinte intestinale

L'atteinte intestinale associe malabsorption et ralentissement du transit. Dans 10% des cas, l'iléus méconial (occlusion intestinale aiguë en période néonatale) est la première manifestation de la MVD. De même, un prolapsus rectal doit faire rechercher cette maladie.

L'insuffisance en lipases est responsable d'une stéatorrhée dans plus de 85% des cas et la malabsorption qui en résulte engendre un retard staturo-pondéral accompagné d'une carence en vitamines liposolubles et en oligoéléments.

2.4.3- Autres manifestations

Chez l'adulte, l'intolérance en glucose est fréquente (40 à 50% des cas), ainsi que l'apparition de diabète insulino-dépendants (8 à 15% des cas).

La stérilité touche 98% des malades de sexe masculin.

2.5- Diagnostic⁽⁵⁰⁾

Chez l'enfant, l'émission de selles grasses abondantes et nauséabondes secondaires à une atteinte pancréatique est très évocatrice de cette pathologie surtout si elle est associée à des bronchites répétitives.

Le diagnostic est souvent porté dans l'enfance. Le test sudoral est alors positif, dans 91% des cas une insuffisance pancréatique est présente et la prévalence de la mutation delta F-508 est effective dans 75%.

En cas de diagnostic après 15 ans, des atteintes pulmonaires sévères sont retrouvées, une insuffisance pancréatique est présente chez seulement 45% des patients, le test sudoral est négatif dans 35% des cas et la prévalence de la mutation est retrouvée chez 41% des patients.

Chez les patients adultes présentant des bronchites récidivantes, des sinusites, un diabète ou une stérilité, le dépistage de la MVD ne consiste pas simplement en un test sudoral mais aussi en l'identification des mutations génétiques.

2.6- Traitement⁽⁵⁰⁾

Il nécessite l'intervention de plusieurs spécialistes pédiatres, diététiciens, kinésithérapeutes et psychologues.

2.6.1- Mesures diététiques et extraits pancréatiques

Elles contribuent non seulement à l'amélioration de l'état général et de la croissance des patients, mais aussi de leur fonction respiratoire.

L'apport d'extraits pancréatiques sous forme gastro-protégée a constitué un essor important dans le traitement.

Exemple : ALIPASE*, CREON*, EUROBIOL*.

La posologie doit être adaptée en fonction de la teneur en lipides du repas et de la tolérance clinique.

Chez les nourrissons, les pédiatres prescrivent des laits contenant des hydrolysats de protéines et de triglycérides à chaîne moyenne.

Exemple : ALFARE*, GALLIAGENE TCM*, PEPII JUNIOR*, PREGESTIMIL*.

Ces laits sont remboursés par la Caisse d'Assurance Maladie.

Les autres mesures consistent en une supplémentation vitaminique et en oligo-éléments. Le régime doit être hypercalorique et la ration calorique recommandée doit atteindre 130 à 140% des recommandations habituelles pour un âge donné. Pour les cas les plus graves, une nutrition entérale sera prescrite.

2.6.2- Lutte anti-infectieuse

Elle améliore la durée et la qualité de la vie.

Les antibiotiques anti-staphylococciques les plus utilisés sont les suivants :

- FUCIDINE* (acide fusidique)
- BRISTOPEN* (oxacilline)
- PYOSTACINE* (pristinamycine)
- BACTRIM* (cotrimoxazole)
- RIFADIN* (rifampicine)

La famille des macrolides est aussi sollicitée.

L'association amoxicilline et cotrimoxazole peut être employée pour lutter contre *hæmophilus influenzae*.

Par voie orale, la durée de l'antibiothérapie ne doit pas dépasser 10 jours. En cas d'échec et dans les formes les plus graves, des cures intraveineuses de 14 à 21 jours sont proposées (cures itératives tous les trois mois). Ces cures sont souvent organisées à do-

micile en éduquant les patients et en s'assurant au préalable de leur abord veineux.

2.6.3- La kinésithérapie respiratoire⁽⁵²⁾

• *Définition*

La kinésithérapie respiratoire constitue un ensemble de techniques gestuelles applicables aux perturbations des mécaniques internes ou externes de l'appareil respiratoire. Elle a donc pour but d'éduquer, de rééduquer ou de corriger l'acte ventilatoire (mécanique externe) et, en situation de spasme, de désencombrer l'arbre aérien (mécanique interne).

• *Kinésithérapie respiratoire et aérosolthérapie*

Tous les aérosols médicamenteux sont voués à l'échec si les voies aériennes sont encombrées et ceci quels que soient les médicaments employés et les plus performants générateurs d'aérosols utilisés.

Comme nous l'avons dit, l'objectif de la kinésithérapie respiratoire est de désencombrer les patients hypersécrétants mais aussi de les éduquer à inhaler de manière correcte les thérapeutiques prescrites, de façon à obtenir une distribution et une déposition optimales pour une meilleure efficacité.

Le freinage expiratoire est la technique la plus simple pour réduire le "collapsus bronchique". Le patient devra expirer en serrant légèrement les lèvres. Or, il est parfaitement possible d'adopter le freinage expiratoire au cours d'une séance d'aérosolthérapie. Ainsi, certains appareils sont équipés d'un système PEP (Pression Expectorante Positive) comme le "PARI PEP" dont nous avons déjà parlé.

Nous mesurons donc ainsi l'ampleur de l'imbrication profonde entre l'aérosolthérapie et la kinésithérapie respiratoire.

• *Kinésithérapie respiratoire et MVD*

Chez le patient atteint de MVD, la kinésithérapie respiratoire doit être biquotidienne. Il faut toujours vérifier sa bonne exécution et elle doit être effectuée au minimum 30 minutes après l'administration de PULMOZYME® solution pour nébulisation.

Notons que la plupart des patients arrivés à l'âge adulte effectuent seuls leur kinési-

thérapie respiratoire. La pratique d'un sport sélectionné (marche, course, tennis...), quand cela est possible, peut aussi favoriser le drainage bronchique.

• *Conclusion*

La kinésithérapie respiratoire fait partie intégrante de l'aérosolthérapie lors de la prise en charge de la MVD. Elle est indissociable de celle-ci, car aucun médicament n'a jamais fait expectorer totalement un malade et, en cas d'encombrement bronchique, la kinésithérapie respiratoire demeure irremplaçable.

2.6.4- Transplantation pulmonaire

Au stade ultime de la maladie, la transplantation pulmonaire peut être proposée. Elle offre une espérance de vie de 3 ans dans 52% des cas. Les principales complications précoces sont les infections virales, mais également bactériennes, et les rejets pulmonaires aigus.

2.7- Place de l'aérosolthérapie dans le traitement⁽⁵³⁾

L'aérosolthérapie est depuis longtemps considérée comme un traitement palliatif dans la MVD, utilisant des mucolytiques, des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires et des antibiotiques.

Des molécules plus récentes comme la rhDNase, l'amiloride et l' α -1 antitrypsine (en cours d'expérimentation), mais surtout deux nouvelles directions porteuses d'espoir, empruntent la voie de l'aérosolthérapie : la thérapie génique (que nous reverrons dans le chapitre VI) et le traitement pharmacologique du canal "chlore" par des molécules agissant soit sur la CFTR, soit sur ses précurseurs cytoplasmiques (en cours d'expérimentation).

2.7.1- Antibiotiques utilisés en aérosols

Aminosides

COLIMYCINE* colistine

Carboxypénicilline
Ceftazidime

En période d'exacerbation infectieuse, des études cliniques ont démontré l'absence de bénéfice clinique de l'association de l'aérosolthérapie à la voie parentérale. Cependant, l'usage d'antibiotiques par aérosols sur plusieurs mois permettrait un effet bénéfique sur la stabilisation des paramètres spirométriques sans négliger l'absence d'effets secondaires.

2.7.2- Amiloride

L'amiloride est un diurétique inhibant la réabsorption du sodium à travers la membrane apicale. Il s'oppose ainsi aux anomalies de transport ionique de l'épithélium bronchique dans la MVD. Il augmenterait donc par conséquent la clairance muco-ciliaire et faciliterait la toux, en restaurant une viscosité et une élasticité proches de la normale. L'amiloride peut être associé à l'adénosine triphosphate (ATP), cette dernière stimulerait la sécrétion de chlore.

2.7.3- α -1 antitrypsine

L' α -1 antitrypsine est un puissant inhibiteur de l'élastase, enzyme libérée par la lyse des globules blancs lors de la réaction inflammatoire chronique de l'épithélium bronchique. Cette enzyme bloquerait les réactions de défenses immunitaires empêchant par exemple la phagocytose du pyocyanique.

2.7.4- Désoxyribonucléase recombinante humaine

La désoxyribonucléase recombinante humaine, obtenue par génie génétique, "rompt" les brins d'ADN issus de leucocytes détruits, provenant du pus et responsables de l'hyperviscosité du mucus bronchique.

L'utilisation de cette molécule devrait permettre de ralentir l'évolution de la maladie, de désencombrer les voies respiratoires, de diminuer le risque d'infection respiratoire et donc de limiter l'utilisation des antibiotiques.

Conclusion

En résumé, le traitement de la bronchite sécrétante lors de la MVD se caractérise par :

-une fluidification des sécrétions obtenue par deux séances quotidiennes d'aérosols de mucolytiques de dix minutes,

-une mobilisation des sécrétions par kinésithérapie respiratoire trente minutes après la nébulisation du PULMOZYME*,

-la prévention et le traitement des infections respiratoires : nébulisation d'antibiotiques.

3- LES BRONCHOPNEUMOPATHIES CHRONIQUES OBSTRUCTIVES (BPCO)

3.1- Définition⁽⁵⁴⁾

Les BPCO se définissent par un syndrome obstructif associé à une limitation persistante des débits aériens, non totalement réversible sous β -2 mimétiques.

Les BPCO représentent donc un terme générique incluant la bronchite chronique, l'emphysème et l'atteinte des voies périphériques.

Les BPCO représentent environ 30% des cas de bronchites chroniques.

Une bronchite chronique simple se définit par une toux chronique productive qui se manifeste trois mois par an et au moins durant deux années consécutives, en l'absence d'autres étiologies possibles ainsi que des épreuves fonctionnelles respiratoires normales.

Un emphysème pulmonaire se caractérise par une augmentation de la taille des espaces distaux aériens au-delà de la bronchiole terminale, soit par dilatation soit par rupture des parois alvéolaires.

3.2- Epidémiologie

Avec une fréquence de 5% dans la population française, les BPCO constituent un véritable problème de santé publique.

Les bronchites aiguës représentent 92% des infections des voies aériennes inférieures.

Les bronchites chroniques touchent 2,5 à 3 millions de français dont 10 à 30% d'adultes de 45 à 65 ans. 10 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année et 30 000 décès sont déplorés. 10% des bronchites chroniques évoluent vers une insuffisance respiratoire chronique obstructive soit 30 à 40 000 décès annuels dans l'hexagone.

Dans les années à venir, la population de malades souffrant de BPCO va se féminiser. Même si les femmes bronchopathes sévères ont à gravité égale une survie meilleure que les hommes, il ne faut pas oublier que le premier facteur de risque est le tabac.

3.3- Traitement de la bronchite chronique

Les grandes lignes du traitement sont les suivantes :

- améliorer le niveau dyspnéique,
- traiter les complications infectieuses,
- prévenir et ralentir l'aggravation de la maladie.

Le traitement va donc s'efforcer de lutter contre les manifestations physiopathologiques (obstruction, inflammation, hypersécrétions, infection...).

- *Les antibiotiques* : (lors des poussées de surinfection bronchiques)

Les germes les plus souvent rencontrés sont les pneumocoques et *Haemophilus influenzae*.

Le traitement instauré se compose d'ampicilline et de macrolides pendant dix à quinze jours. En cas d'échec, après antibiogramme, on aura recours aux céphalosporines de troisième génération par voie orale ou aux quinolones.

- *Les bronchodilatateurs*

β -2 mimétiques

- salbutamol (VENTOLINE*, SPREOR*, AIROMIR*)
- pirbutérol (MAXAIR*)
- fénotérol (BEROTEC*)
- terbutaline (BRICANYL*)

Atropine

- bromure d'ipratropium (ATROVENT*)
- bromure d'oxitropium (TERSIGAT*)
- fénotérol et bromure d'ipratropium (BRONCHODUAL*)
- salbutamol et bromure d'ipratropium (COMBIVENT*).

Théophylline (THEOLAIR LP*, THEOSTAT LP*)

- *Les corticoïdes*

- budésonide (PULMICORT 200 ou 400 *)

250*)

- dipropionate de béclométhasone (BECLOJET 250*, BECOTIDE 250*, SPIR

- fluticasone (FLIXOTIDE 250*)
- isonicotinate de dexaméthasone (AUXISONE*)
- hémidrate de flunisolide (BRONILIDE 250*)

• *Les modificateurs des sécrétions bronchiques*

Ils peuvent être utilisés pour régulariser la sécrétion bronchique et en faciliter l'évacuation par le patient.

- mucolytiques : N-acétylcystéine (MUCOMYST*, FLUIMUCIL*).
- mucorégulateurs carbocystéine (RHINATHIOL*)
- ambroxol (SUBRONC*).

• *La kinésithérapie respiratoire* (dont nous avons déjà parlé)

Quel que soit le stade, la vaccination antigrippale et les mesures préventives anti-infectieuses utilisant les immunomodulateurs sont nécessaires.

3.4- Place de l'aérosolthérapie dans le traitement^(55, 56)

Les BPCO doivent bénéficier de l'aérosolthérapie, plus encore que d'autres pathologies, en raison de leur débit inspiratoire trop limité pour l'inhalation à l'aide d'un aérosol-doseur.

• *Les bronchodilatateurs*

-Les β -2 mimétiques (β -2M) nébulisés (salbutamol et fénotérol).

Ils entraînent une bronchodilatation rapide avec un maximum à dix-quinze minutes pour une durée de quatre à six heures. Cette action est dose dépendante et une posologie de 1 mg/10 kg de poids serait considérée comme la dose optimale.

-Les anticholinergiques (AC) nébulisés (bromure d'ipratropium = BI).

La bronchodilatation maximale dont ils sont responsables est plus retardée (environ quarante cinq minutes) mais plus longue (environ huit heures). Ils semblent donc être plus adaptés au traitement des BPCO. Une dose de 0,4 à 0,6 mg de BI paraît assurer une réponse optimale.

Tous les malades atteints de BPCO ne répondent pas de la même façon au traitement d'où l'intérêt d'un test thérapeutique avant de démarrer un traitement au long cours. Dans les BPCO stables, la plupart des études semblent accorder une action plus intéressante aux AC ou aux associations AC- β -2M par rapport aux β -2M seuls. Dans les BPCO en décompensation, le BI seul serait aussi efficace à 90 minutes que les β -2M ou l'association des deux.

• *Les mucolytiques*

Ils sont très fréquemment utilisés dans les décompensations de BPCO sous forme d'aérosols. Si leur intérêt théorique paraît clair, favoriser l'épuration mucociliaire en diminuant l'hyperviscosité du mucus, en pratique, peu d'études ont démontré un intérêt objectif.

• *Les corticoïdes*

L'utilisation des corticoïdes par voie générale dans les BPCO n'est justifiée que dans les formes bronchospastiques. Seulement 10 à 15% des malades souffrant de BPCO sont répondeurs aux tests des corticoïdes oraux.

La plupart des études ne montrent pas d'amélioration clinique ou spirométrique par voie inhalée.

• *Les antibiotiques*

Les antibiotiques par aérosol s'appliquent essentiellement aux BPCO avec suppuration bronchique chronique. Le germe le plus souvent responsable est *Pseudomonas Aeruginosa*.

Les aérosols permettent une concentration bronchique des antibiotiques de 50 à 600 fois supérieure à celle obtenue après administration par voie générale.

4- LA PNEUMOCYSTOSE (PNC)⁽⁵⁷⁾

4.1- Historique

Au début du siècle, CHAGAS découvrait le pneumocystis carinii. Le parasite est encore aujourd'hui mal classifié. Il a un tropisme certain pour les alvéoles pulmonaires.

Malgré cette découverte ancienne, les premiers cas de PNC pulmonaire n'ont été décrits que lors de la deuxième Guerre Mondiale, en particulier chez des enfants cachectiques d'Europe Centrale. Ces cas sont devenus plus nombreux à partir des années 60 avec l'avènement des traitements immunodépresseurs et surtout dans les années 80 lors de "l'arrivée" du SIDA. Le parasite fut alors qualifié d'opportuniste.

4.2- Epidémiologie

Au cours de la première décennie de l'épidémie liée au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), avant la mise en œuvre des prophylaxies primaires, la PNC était de loin l'infection opportuniste la plus fréquente, au cours du SIDA, en Amérique du Nord et en Europe.

Mais, depuis quelques années, l'incidence des PNC au cours du SIDA diminue régulièrement de façon variable selon les groupes à risque et selon les zones géographiques.

L'incidence des PNC dans les pays industrialisés, chez les patients ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mm³, a baissé.

En France, la PNC inaugurale du SIDA a diminué de 35% à 28% de 1987 au premier trimestre 1992. Celle-ci demeure toujours la cause de décès chez 25% des sidéens.

Le risque de récurrence après une première pneumocystose chez les malades non-traités par zidovudine est estimé à 35% à 6 mois et supérieur à 60% à 12 mois. Il est donc logique de proposer une prophylaxie dès la première atteinte.

4.3- Répartition géographique

Ce parasite est cosmopolite. Cependant, les PNC d'Afrique semblent relativement rares malgré l'extrême fréquence du SIDA.

4.4- Mode de contamination

La contamination se fait par inhalation.

La voie transplacentaire a été incriminée dans certaines espèces animales. D'autre part, des études sont en cours sur la possibilité de contamination nosocomiale.

4.5- Symptomatologie clinique

Les signes cliniques les plus fréquents sont la toux et une dyspnée aggravée à l'effort, accompagnés de fièvre et parfois d'une expectoration non purulente. L'auscultation pulmonaire est normale.

La PNC extra-pulmonaire est relativement rare et pourrait être favorisée par l'usage de la prophylaxie par aérosols de pentamidine. Elle concerne le plus souvent le système hématopoïétique avec des localisations dans les ganglions, le foie, la rate ou la moelle osseuse.

4.6- Diagnostic

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) constitue l'étape-clé du diagnostic.
Les biopsies peuvent se montrer utiles dans les localisations extra-pulmonaires.

4.7- Traitement

• Traitement prophylactique

Les premières recommandations américaines de prophylaxie de la PNC datent de juillet 1989 puis elles furent réactualisées en avril 1992. La prophylaxie s'applique à tous les patients séropositifs pour le VIH, quel que soit le stade clinique, dont les lymphocytes CD4+ sont inférieurs à 200 par mm³ et surtout chaque fois que le pourcentage de CD4+ est inférieure à 20% de la totalité des lymphocytes. Elle est proposée systématiquement à tout patient ayant des antécédents de maladies opportunistes (PNC ou autre) ou atteint de lymphomes.

• Traitement symptomatique

Le traitement de première intention de la pneumocystose est le cotrimoxazole (tri-

méthoprime-sulfaméthoxazole) bien qu'il entraîne chez le patient sidéen une fréquence d'effet indésirable, surtout allergiques et granuloneutropéniques, supérieure à celle des autres patients. Une corticothérapie est prescrite lorsque la pression en oxygène initiale est inférieure à 75 mm de mercure.

Dans le cadre d'une intolérance au cotrimoxazole et d'une forme relativement peu sévère de PNC, les alternatives sont :

-soit un traitement par la pentamidine en injection intra-veineuse (IV), mais sous surveillance stricte, en raison des effets indésirables potentiels (toxicité rénale et hépatique), ou par la pentamidine en aérosols, à la condition que la pression en oxygène soit au moins égale à 50%,

-soit un traitement par l'atovaquone.

4.8- Place de l'aérosolthérapie dans le traitement^(58, 59)

Les aérosols de pentamidine (PENTACARINAT*) ont pour indication la prophylaxie primaire et secondaire de la PNC et le traitement de la PNC en cas d'intolérance au cotrimoxazole.

En 1997, MONTGOMERY⁽⁶⁰⁾ puis CONTE⁽⁶¹⁾ démontrent que l'administration de pentamidine par aérosol permet d'obtenir une concentration de médicament dans l'alvéole pulmonaire dix fois supérieure à celle obtenue par voie générale pour des taux sériques plus bas, donc des effets systémiques beaucoup plus faibles.

La posologie préconisée est de 300 mg d'iséthionate de pentamidine délivré par un générateur pneumatique à un débit de 6 à 8 l/min, toutes les quatre semaines. Ces séances peuvent être réalisées à domicile, sous la conduite d'un kinésithérapeute au début.

La tolérance est bonne, hormis l'existence possible d'une toux ou d'un bronchospasme qui doivent être prévenus systématiquement par une bouffée de β -2 mimétiques avant chaque séance.

Mais, actuellement, cette prophylaxie à base d'aérosols de pentamidine est de plus en plus décriée. En effet, certains aspects cliniques de la PNC seraient modifiés sous l'influence des prophylaxies. Ainsi, des présentations atypiques (atteintes localisées aux lobes pulmonaires supérieurs associées à des pneumothorax, formes disséminées et extra-pulmonaires) ont été rapportées plus fréquemment dans la littérature et seraient pour certaines dues à une trop large utilisation des aérosols de pentamidine.

La prévention de la PNC tend à déplacer les causes de décès des sidéens vers des

pathologies plus graves et plus tardives telles que la toxoplasmose cérébrale, les infections à cytomégalovirus ou les infections disséminées à mycobactéries atypiques. C'est pour cela que l'utilisation des aérosols de pentamidine doit donc être maintenant prescrite en seconde intention pour tenir compte de l'émergence des autres infections à la fois fréquentes et sévères.

Le cotrimoxazole ayant prouvé une meilleure efficacité en prophylaxie primaire et secondaire de la PNC, de même que l'association dapson-pyriméthamine, les aérosols de pentamidine sont actuellement réservés aux patients intolérants à ces prophylaxies par voie orale.

» *En pratique*

En cas de prophylaxie, une dose de 300 mg est administrée par aérosol toutes les 4 semaines. Le PENTACARINAT® se présente sous forme de poudre. Cette poudre doit être reconstituée avec 6 ml d'eau stérile (non avec du sérum physiologique, il y aurait précipitation).

Pour le traitement curatif, la dose utilisée sera de 5 mg/kg en aérosols quotidiens de 45 minutes pendant 3 semaines, en traitement d'attaque, puis, pour le traitement d'entretien, 300 mg/15 jours pendant un mois puis 300 mg/mois.

Les conditions de réalisation de ce traitement sont directement liées à son efficacité. Ainsi, seuls les appareils ayant les caractéristiques suivantes peuvent être utilisés :

-MMAD = 1,4 µm

-DGS > 1,9

Les appareils ayant un DAMM compris entre 1 et 2 µm s'ils sont validés avec une solution d'iséthionate de pentamidine sont également utilisables.

De plus, le dispositif de nébulisation devra obligatoirement comporter un embout buccal et un filtre expiratoire (dont nous avons déjà parlé), et un nébuliseur à usage unique sera employé chaque fois.

Contrairement aux autres aérosols, le patient ne sera pas en position assise mais en décubitus droit et gauche puis dorsal.

Pour finir, la nébulisation de PENTACARINAT* est contre-indiquée dans les cas suivants :

-asthme mal contrôlé,

-pneumothorax récent,

-tuberculose bacillifère,

-état marastique avec perte importante de la force musculaire.

5- LES LARYNGITES AIGUES DE L'ENFANT

Les laryngites aiguës touchent les enfants de 1 à 5 ans et particulièrement les garçons.

Les germes responsables sont :

- des virus : Myxovirus influenzae et para-influenzae
- des bactéries ; *Hæmophilus influenzae*, streptocoque, staphylocoque.

5.1- Le traitement

Il consiste en la création d'une atmosphère humide (par humidification de la pièce par un générateur ultrasonique de grand volume nébulisant du sérum physiologique). Un traitement anti-inflammatoire et antipyrétique lui est adjoint ainsi qu'une antibiothérapie par voie systémique (Ampicilline). Des corticoïdes par voie IM ou IV peuvent être préconisés.

5.2- Place de l'aérosolthérapie

Seule la néblisation d'adrénaline est validée pour cette indication (chapitre VI).

Cependant, les aérosols utilisés dans la littérature et dans les autres pays sont les suivants :

- aérosols à visée antalgique (anesthésique local),
- aérosols d'antibiotiques,
- aérosols de corticoïdes,
- aérosols antiseptiques.

6- LES BRONCHITES AIGUES ET LES PNEUMOPATHIES COMMUNAUTAIRES

Aucune molécule nébulisée n'est validée pour cette indication.

7- LA BRONCHIOLITE AIGUE DU NOURRISSON⁽⁶²⁾

7.1- Epidémiologie

Les infections virales respiratoires sont la cause la plus fréquente de mortalité et de morbidité chez l'enfant de moins de 5 ans.

Les virus les plus souvent rencontrés sont :

- le virus respiratoire syncytial (VRS),
- les para-influenzae I et III,
- l'influenzae A et B,
- l'adénovirus et le virus de la rougeole (plus rarement).

L'infection à VRS représente 50% des infections respiratoires avant 2 ans. Elle prédomine en automne et en hiver. Le VRS apparaît chaque année à date fixe. C'est le plus souvent rencontré chez l'enfant, notamment dans les infections sévères des voies aériennes inférieures entre 6 semaines et 6 mois de vie. Il est responsable de 80% des bronchiolites du nourrisson. Le VRS est un virus à ARN appartenant au genre des pneumovirus du groupe des paramyxoviridae. Il se propage de proche en proche dans l'épithélium respiratoire en 2 à 4 jours. L'épidémie débute en octobre et s'achève en avril, avec un maximum en décembre et janvier.

L'infection est locale, souvent bénigne, mais elle peut être grave sur certains terrains (immunodépression, cardiopathie congénitale, bronchopathie chronique obstructive, mucoviscidose, séquelles de détresses respiratoires néonatales) et chez le nouveau-né, ce dernier n'étant pas protégé par les anticorps maternels transmis.

La contagiosité est grande et la contamination est interhumaine. En période épidémique, l'infection par le VRS touche généralement 100% des nourrissons vivant en crèche, 30 à 50% des nourrissons élevés à domicile, 20% des enfants en âge scolaire, 3% des adultes et 17 à 42% du personnel soignant.

7.2- Transmission

Le virus se transmet très facilement par les sécrétions nasales et bronchiques. Il reste contaminant plusieurs heures et peut donc se transmettre par les mains du personnel soignant, les jouets...

La fréquence des infections nosocomiales peut être diminuée par des mesures sim-

ples (port de bavettes, lavage des mains...) et des mesures d'isolement pour éviter la propagation du VRS dans les services hospitaliers.

7.3- Symptomatologie clinique

Le nourrisson souffre d'une bronchiolite et après 12 mois, une pneumonie peut être associée ainsi qu'une pharyngite, une laryngite, une otite ou une bronchite.

La bronchiolite est précédée d'une infection des voies respiratoires supérieures avec un coryza puis d'éventuels troubles de l'alimentation et des manifestations générales. Les manifestations respiratoires se traduisent par une toux, une polypnée et une dyspnée, un wheezing...

La sévérité du tableau respiratoire est liée à une éventuelle pathologie sous-jacente ainsi qu'à l'anatomie des bronchioles du nourrisson qui s'obstruent facilement par œdème par hypersécrétion et nécrose épithéliale.

7.4- Séquelle

La survenue d'un asthme après une infection à VRS s'observe dans 20 à 50% des formes sévères.

7.5- Diagnostic

Le diagnostic est virologique (immunofluorescence, ou la technique ELISA).

7.6- Traitement⁽⁶³⁾

◦ Curatif

Il consiste en une kinésithérapie respiratoire, une antibiothérapie pour éviter la surinfection due à *Haemophilus influenzae* et un fractionnement de l'alimentation. Une détresse respiratoire impose l'hospitalisation, la correction de l'hypoxémie et la mise en place d'une nutrition entérale.

• *Préventif*

Les vaccinations sont très limitées. La vaccination anti-grippale à l'automne assure une protection générale de 36%. La diminution des complications respiratoires prévient les formes mortelles dans 76% des cas. Il n'existe pas de vaccination contre le VRS, l'adenovirus et le virus influenzae actuellement, mais des vaccins anti-VRS sont à l'étude.

Les autres moyens consistent en l'éviction des crèches la première année de vie et au moment des épidémies, (surtout si le terrain est à risque) un contrôle de l'environnement du nourrisson et en la prévention des infections nosocomiales.

7.7- Place de l'aérosolthérapie dans le traitement⁽⁶³⁾

La nébulisation de β -2 mimétique est encore très controversée en France et n'est proposée qu'en cas de réponse clinique favorable initiale. Quant aux aérosols de corticoïdes, ils ne sont pas validés pour cette indication.

Les aérosols de ribavirine, même s'ils sont recommandés par l'Académie Américaine de Pédiatrie, demeurent expérimentaux en France, mais ils sont sans conteste, avec les aérosols de gammaglobulines G humaines, les thérapeutiques d'avenir.

• *Les bronchodilatateurs*

L'utilisation d'aérosols de bronchodilatateurs est controversée au cours des bronchiolites. Les différents travaux montrent une efficacité quasi constante après 6 mois, surtout pour les aérosols de β -2 mimétiques. Dans l'infection à VRS, elle est d'autant plus importante que la détresse respiratoire est sévère et que le taux d'immunoglobulines E dirigé contre le VRS est augmenté.

Mais, avant l'âge de 6 mois, leur efficacité reste inconstante. L'adjonction de corticoïdes ne semble pas apporter d'effet thérapeutique supplémentaire.

• *La ribavirine*

La ribavirine est un nucléoside de synthèse, analogue de la guanosine, qui interfère avec l'expression de l'ARNm et inhibe la synthèse de protéines virales. C'est un virostatique de large spectre *in vivo* et *in vitro* contre des virus à ARN et ADN. Elle diminuerait non seulement l'excrétion virale, mais aussi la libération des leucotriènes et des immunoglobulines E. L'administration sous forme d'aérosol permet d'obtenir des concentrations

élevées de ribavirine au niveau bronchique. La granulométrie de l'aérosol produit doit être faible, de l'ordre de 1 à 2 μm . La ribavirine est administrée en nébulisation 12 à 20 heures par jour durant 3 à 5 jours, parfois plus en cas de déficit immunitaire, par l'intermédiaire d'un masque pédiatrique ou d'une enceinte de Hood.

La tolérance de la ribavirine est très bonne. Une anémie fut observée après des administrations orale ou parentérale. Elle n'a pas été constatée lors de l'emploi de l'aérosol. La ribavirine n'entraîne pas de mutagénèse ni de cancérogénèse. Cependant, la survenue de tératogénèse chez les rongeurs par voie orale incite à recommander que les femmes enceintes ou susceptibles de l'être ne travaillent pas auprès d'enfants traités.

Certains auteurs ont conclu à une amélioration des signes respiratoires et à une meilleure saturation en oxygène après un traitement par aérosol de ribavirine. D'autres auteurs n'ont retrouvé aucune amélioration. L'analyse des résultats de ces diverses études est très controversée. Il a été montré, chez des nourrissons (n'ayant pas de pathologie sous-jacente), hospitalisés pour une bronchiolite sévère et nécessitant une ventilation mécanique, que la ribavirine en aérosol diminuait la durée de la ventilation assistée et de l'hospitalisation. Les résultats dans la population à risque semblent donc plus nets sur l'amélioration clinique.

L'Académie Américaine de Pédiatrie recommande l'utilisation de la ribavirine en aérosol chez :

- les nourrissons à risque dont les prématurés,
- les nourrissons ayant une forme sévère mal tolérée,
- les nourrissons nécessitant une ventilation assistée,
- les nourrissons âgés de moins de 6 semaines.

Le coût du traitement et la contrainte d'utilisation sont les principaux inconvénients. C'est pourquoi, l'administration, dans l'avenir, de fortes doses plus brèves (60 mg/ml, 6 heures par jour) pourrait faciliter l'emploi des aérosols de ribavirine. L'espoir d'avoir une action à plus long terme sur les rechutes de bronchiolites doit encourager à mener des études prospectives.

◦ *Les gammaglobulines G humaines anti-VRS*

Des travaux réalisés chez le rat et le singe montrent que des doses bien moindres de gammaglobulines peuvent être utilisées en aérosol. Des travaux plus récents chez l'animal montrent également que l'administration en aérosol d'immunoglobulines G humaines

anti-VRS ou de fraction Fab d'anticorps anti-VRS recombinants, permet de réduire la charge virale pulmonaire, même lorsqu'elles sont administrées après l'inoculation du VRS.

Conclusion

Actuellement en France, seuls les aérosols de β -2 mimétiques sont employés.

8 - LES RHINITES AIGUES ET CHRONIQUES, LES SINUSITES AIGUES ET A OSTIUM OUVERT, LES OTITES SEROMUQUEUSES ET CHRONIQUES^(64, 65)

En ORL, bien que des progrès récents aient encore amélioré la pénétration aérosolisée (générateur à effet sonore), cette voie d'administration reste relativement peu utilisée et apparaît souvent comme un complément à la thérapeutique appliquée par voie générale, voire comme un recours en cas d'échec de celle-ci⁽⁶⁶⁾.

8.1- Les rhinites aiguës

En cas d'échec des thérapeutiques locales et lorsque les symptômes persistent ou s'aggravent, afin d'éviter le recours à une antibiothérapie par voie générale, l'emploi d'un antibiotique, d'un corticoïde et d'un régulateur mucociliaire sous forme d'aérosol sonore paraît judicieux car il permet un traitement immédiat et ciblé et il limite les effets systémiques.

La prescription est généralement d'une séance d'un quart d'heure, le soir, pendant huit jours.

8.2- Les sinusites aiguës

La base du traitement est une antibiothérapie probabiliste servant à éradiquer les germes suivants : haemophilus influenzae, staphylocoque, pneumocoque, streptocoque, moraxella-catarhalis.

Le plus souvent, un traitement anti-inflammatoire est associé : corticoïdes ou anti-inflammatoire non-stéroïdiens.

L'antibiotique sera :

- soit une céphalosporine de première, deuxième ou troisième génération,
- soit une association amoxicilline-acide clavulanique,
- soit une association sulfafurazole-érythromycine.

Le traitement est instauré généralement cinq à dix jours et entraîne la guérison sans séquelle.

En cas d'échec ou d'évolution traînante, dus à un défaut de drainage des sinus, aucun antibiotique, malgré un large spectre, ne pourra résoudre le problème. De plus, la flore bactérienne peut devenir polymorphe voire anaérobie. Nous voyons donc là tout l'intérêt

de l'aérosolthérapie qui agit directement sur l'ostium sinusien, par l'apport d'aérosols d'antibiotiques, d'anti-inflammatoires et de mucolytiques. Quand l'obstruction nasale est importante, un vasoconstricteur peut être prescrit dix à quinze minutes avant chaque séance.

8.3- Les sinusites chroniques purulentes

Les sinusites chroniques purulentes sont souvent associées à une pathologie clinique bronchopulmonaire. Le tapis mucociliaire est généralement déficient et les germes en cause sont souvent polymorphes.

Les sinusites chroniques sont caractérisées par la persistance d'un œdème de la muqueuse sinusienne, associé parfois à une suppuration.

La prescription d'aérosols permet de diminuer la fréquence de l'antibiothérapie par voie générale dont on connaît les contraintes. L'œdème chronique de la muqueuse sinusienne est souvent associé à un dysfonctionnement mucociliaire, responsable de surinfections itératives qui ne nécessitent pas toujours une antibiothérapie par voie générale. Chaque poussée de surinfection peut être alors traitée par l'association d'un antibiotique à un corticoïde en aérosol. Une kinésithérapie respiratoire peut être aussi préconisée. Si les symptômes généraux persistent, au bout de sept jours, il faudra recourir à la voie générale.

8.4- Suite de chirurgie rhino-sinusienne endonasale

Dans les huit jours précédant l'intervention, la prescription d'aérosol permet une détertion des sinus. Ainsi, l'intervention peut se dérouler dans de bonnes conditions.

En post-opératoire, l'aérosolthérapie permet de lutter contre les infections locales, tant que la cicatrisation n'est pas obtenue. Elle favorise une cicatrisation plus rapide tout en assurant des suites opératoires plus confortables pour le patient. Il faut lui associer systématiquement un lavage des fosses nasales.

Les buts sont donc d'éviter toute surinfection, de diminuer la formation de croûtes et de favoriser la régénérescence de la muqueuse.

Les médicaments utilisés sont les antibiotiques (NETROMICINE*, LINCOCINE*, SOFRAMYCINE*), les corticoïdes (SOLUMEDROL*) et les fluidifiants (BISOLVON*, MUCOFLUID*, MYCOMYST*).

En général, on pratique deux séances par jour, de dix à quinze minutes, matin et

soir, pendant sept à quatorze jours.

8.5- Les otites séromuqueuses et chroniques

Nous ne développerons pas ces indications dont nous avons déjà parlé lors de la description de l'A.M.S.A ®. (Chapitre II).

Conclusion

Malheureusement, comme dans de nombreux domaines, des études cliniques manquent encore pour valider toutes ces indications thérapeutiques de l'aérosolthérapie en O.R.L.

SIXIEME PARTIE :

L'avenir de l'aérosolthérapie

1- LES AEROSOLS A VISEE SYSTEMIQUE⁽⁶⁷⁾

1.1- Introduction

Auparavant, l'essor de la voie inhalée avait différentes justifications comme l'obtention de concentrations bronchopulmonaires élevées, des effets secondaires moindres car l'absorption systémique était limitée.

Or, l'épithélium respiratoire représente une surface d'échange de 300 m², et c'est donc une formidable voie d'accès au secteur vasculaire pour des thérapeutiques à visée systémique. Cette voie a de nombreux avantages comme celui de limiter les risques liés à l'antigénicité par rapport à la voie sous-cutané pour les hormones de croissance lors d'une administration chronique ou, apporter une autre voie pour les molécules dont l'administration entérale est impossible comme l'insuline et l'héparine.

1.2- Les problèmes posés par la voie inhalée

Malgré ces avantages, de nombreux problèmes restent à résoudre tels que la difficulté de standardiser les caractéristiques physiques de l'aérosol ainsi que les paramètres de la déposition pulmonaire et la pharmacocinétique du médicament. Tous ces paramètres conditionnent l'efficacité thérapeutique des aérosols.

En outre, certaines substances peuvent être dégradées par le poumon. La lipophilie des médicaments influence leur cinétique d'absorption à travers la membrane alvéolo-capillaire.

L'absorption pulmonaire des médicaments est aussi influencée par l'intégrité de l'épithélium respiratoire. Ainsi, 25% de la dose inhalée d'insuline sont absorbés par le poumon du non-fumeur contre 75% chez le fumeur.

Enfin, la dernière condition étant que la molécule soit nébulisable, il faut donc que les caractéristiques physico-chimiques soient compatibles avec la nébulisation sans que les propriétés pharmacologiques de la molécule ne soient altérées comme c'est le cas pour les propriétés hypoglycémiantes de l'insuline après nébulisation ultrasonique.

1.3- Les différentes molécules retenues

1.3.1- Furosémide

Si l'efficacité des aérosols de furosémide pour la prévention de la bronchostriction est admise, son efficacité à plus long terme semble aléatoire.

Le furosémide préviendrait la bronchostriction induite par différents agents provocateurs : l'exercice, les métrasulfites, les allergènes, les aérosols d'eau distillée ou de solution hypertonique. Le furosémide inhalé n'est pas un bronchodilatateur et n'a pas d'indication dans l'asthme aigu. Son seul intérêt résiderait dans la prévention des crises. Or, cette indication reste à vérifier.

Aux doses testées, l'aérosol de furosémide n'entraîne pas d'effet indésirable local ou systémique et n'a pas d'effet diurétique.

1.3.2- Amiloride

Par voie orale, l'amiloride est ultrafiltré par le glomérule rénal puis son action diurétique se manifeste en bloquant les canaux sodiques des cellules tubulaires du néphron. Il faut signaler que le pôle apical des cellules épithéliales des voies aériennes possède des canaux similaires.

Au cours de la mucoviscidose, une imperméabilité de la membrane épithéliale au chlore, mais aussi une absorption élevée de sodium ont été observées, ces deux éléments altérant les propriétés rhéologiques du mucus bronchique. L'utilisation d'aérosols d'amiloride chez ces malades aurait donc pour but de limiter la réabsorption de sodium et ainsi de diminuer l'élasticité du mucus bronchique ce qui permettrait d'optimiser la clairance mucociliaire et la toux. Ces aérosols n'ont en aucun cas d'actions antimicrobienne ou bronchodilatatrice. Aucun effet secondaire systémique n'a encore été observé. Les aérosols d'amiloride sont très bien tolérés. Cependant, les études de leur emploi au long cours restent décevantes comme celles de GRAHAM. L'amiloride ne semble donc n'avoir qu'un rôle additionnel négligeable dans la prise en charge du traitement de la MVD au long cours, mais il pourrait garder un rôle dans la prise en charge des formes peu évoluées de MVD.

D'autre part, les aérosols d'amiloride ont été aussi étudiés pour leur éventuel effet protecteur lors de la bronchoconstriction induite dans l'asthme. Si cette protection a été reproduite chez l'animal, des résultats contradictoires ont été rapportés chez l'homme, même si ces aérosols préviendraient la bronchoconstriction induite par l'aérosolisation d'eau distillée chez l'enfant asthmatique.

1.3.3- La morphine

Une dyspnée chronique pourrait favoriser la synthèse d'opiacés endogènes capables de réduire la sensation de dyspnée chez les bronchiteux chroniques obstructifs. Ces résultats sont très controversés, de même que la diminution de cette sensation par l'administration de morphine par voie orale. La faiblesse des doses de morphine utilisées a été critiquée pour expliquer le non-effet de la morphine, il s'avère que des doses plus importantes ne peuvent cependant pas être employées à cause de la majoration des effets secondaires (en particulier digestifs) qu'elles entraînent, d'où la proposition d'une administration de morphine par nébulisation.

Les aérosols de morphine pourraient pallier ces inconvénients, tout en ayant une action locale.

Mais actuellement ils n'ont pas d'avenir thérapeutique en France, dans un futur proche, même s'ils sont utilisés à l'étranger.

1.3.4- Interférons

Les interférons, cytokines sécrétées par les cellules Natural Killer (NK) et les lymphocytes T, ont dans leur mission l'activation des macrophages, d'où leur action bénéfique dans la lutte anti-tumorale et anti-microbienne. Or, l'administration par voie systémique de ces derniers ne permet pas l'activation des macrophages et expose en plus à d'importants effets indésirables, d'où la recherche d'un nouveau mode d'administration.

En effet, l'emploi d'aérosols d'interférons permet l'activation désirée des macrophages intra-alvéolaires. Même si quelques réactions bronchomotrices ont été observées, cette nouvelle voie reste dans l'ensemble bien tolérée. Des effets secondaires systémiques n'ont été observés que lors de l'utilisation de fortes doses. Ils se sont manifestés sous forme de réactions hyperthermiques et de nausées. Ces essais ont été réalisés chez l'animal et l'homme.

L'interféron gamma aurait une action préventive sur l'apparition des métastases pulmonaires. Ainsi, les aérosols d'interféron gamma ont fait l'objet d'études expérimentales concernant leurs activités anti-virales, anti-bactériennes et anti-parasitaires. Leur action favorable aurait été démontrée sur un modèle murin de pneumonie à *Legionella pneumophila*.

Ainsi, les aérosols d'interféron sont source de nombreux espoirs.

1.3.5- Ciclosporine

Les traitements immuno-suppresseurs administrés par voie systémique après allo-greffe, sont très lourds et responsables d'effets secondaires fréquents et graves. Pour pallier à ces problèmes, une administration locale, permettant d'obtenir de plus grandes concentrations au site à traiter et de réduire la diffusion systémique, semblerait la solution.

La ciclosporine, dissoute dans l'alcool éthylique, le propylène glycol ou encore incorporée à des liposomes de phospholipides, peut ainsi être administrée en aérosol sans perte d'activité pharmacologique. Cependant, d'importantes variations inter-individuelles de déposition régionale pulmonaire de l'aérosol ont été montrées par méthode isotopique chez des greffés pulmonaires.

L'efficacité des aérosols de ciclosporine, pour la prévention du rejet de greffe pulmonaire, a été démontrée sur des modèles animaux d'allogreffe pulmonaire. En effet dans ces études, les aérosols de ciclosporine permettaient même un meilleur contrôle du rejet par rapport à la voie systémique, tout en limitant nettement les effets secondaires. Même lors de l'utilisation de concentrations élevées de ciclosporine dans le paranchyme pulmonaire, les taux sériques demeuraient faibles.

L'administration de ciclosporine en aérosol pourrait, dans l'avenir, éviter d'augmenter les doses d'immuno-suppresseurs par voie systémique, lors des épisodes de rejet, et aussi limiter les effets secondaires systémiques.

Quand on connaît la croissance du nombre de greffés par an, on peut aisément comprendre l'importance de ces aérosols s'ils étaient développés.

1.3.6- Prostacycline

La prostacycline est utilisée pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive. Par voie intraveineuse, elle permet de diminuer les résistances vasculaires pulmonaires et la pression artérielle pulmonaire chez les patients souffrant d'une hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP) ou d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Mais, la prostacycline par voie intraveineuse peut s'avérer délétère par vasodilatation de certains territoires pulmonaires mal ventilés, entraînant une augmentation du shunt intrapulmonaire, responsable d'une diminution de la pression artérielle en oxygène. D'autre part, de nombreux effets indésirables étaient décrits lors de l'emploi de cette molécule.

Ainsi, pour limiter ces effets indésirables, des aérosols de prostacycline (PGI₂) ont été utilisés et ont entraîné une diminution de la pression artérielle pulmonaire ainsi que des résistances vasculaires, ceci associé à une augmentation de la pression artérielle en oxygène et à une diminution du shunt intrapulmonaire, jusqu'à une demi-heure après l'arrêt de la séance alors que la demi-vie de la prostacycline était de l'ordre de cinq minutes. Les doses employées étaient faiblement supérieures à celles utilisées par voie intraveineuse, bien que la fraction déposée soit seulement de 10 à 20 % de la charge nébulisée.

L'ilomédistine analogue stable de prostacycline a été aussi utilisée. Cette molécule aurait la même efficacité que la prostacycline avec une durée d'action plus longue (60 à 120 minutes après l'inhalation).

Ainsi, les aérosols d'ilomédistine permettraient dans l'avenir d'envisager des traitements au long cours, beaucoup moins contraignants que la perfusion IV continue proposée actuellement.

1.3.7- Insuline

Jusqu'alors, le recours aux propriétés hypoglycémiantes de l'insuline supposait l'injection intra-veineuse ou sous-cutanée de la molécule. Depuis toujours, de nombreuses alternatives ont été envisagées pour contrer cette voie contraignante. Ainsi, la déposition nasale ou pulmonaire de l'insuline, administrée par aérosol, pourrait être une voie d'avenir.

Les aérosols administrés par nébulisation ont été beaucoup moins étudiés que les spray nasaux, aucune étude au long cours n'ayant été rapportée. L'absorption de l'insuline serait maximale à la 40^{ème} minutes, avec d'importantes variations inter-individuelles, et que la dose inhalée parviendrait à normaliser la glycémie (diminution de 50%) en environ 2 heures.

Actuellement, les recherches sont plus orientées vers les sprays nasaux, sans négliger pour autant l'utilisation éventuelle des aérosols. Si ces projets aboutissaient, le gain en confort pour les malades diabétiques pourrait être considérable.

1.3.8- Hormone de croissance

La nébulisation d'hormone de croissance permettrait une absorption de meilleure

qualité par rapport aux spray nasaux. En effet, la biodisponibilité par cette voie a été estimée à 10%. La déposition de l'aérosol serait périphérique et les pics sériques seraient observés aux alentours de la 120ème minute. La croissance des animaux testés serait proportionnelle à la dose inhalée. Aucune lésion pulmonaire ne serait retrouvée et la croissance des poumons serait harmonieuse par rapport aux autres organes.

L'intérêt de l'administration de l'hormone de croissance par nébulisation réside dans le fait que l'antigénicité de cette hormone pourrait être plus faible qu'après une injection sous-cutanée, ce qui permettrait une meilleure efficacité au long cours avec des taux d'anticorps anti-GH plus faibles.

1.3.9- Leucoprotide

L'acétate de leucoprotide, agoniste de la LHRH, entraîne une castration chimique lors d'une utilisation au long cours, dans les cancers de la prostate et du sein. Cette molécule ne peut pas être administrée par voie orale.

Les essais d'administration par nébulisation, réalisés chez des volontaires sains, ont permis d'observer des pics plasmatiques une à huit heures après l'inhalation et une biodisponibilité variant de 4,3 à 18,3%, soit beaucoup plus faible que lors d'une injection sous-cutanée (94%).

L'expérimentation des aérosols d'acétate de leucoprotide s'est donc révélée non concluante.

1.3.10- Calcitonine

L'administration d'aérosol de calcitonine pourrait constituer une alternative à la voie intramusculaire (I-M) ou sous-cutanée (S-C).

Les études d'expérimentation animale ont démontré que l'absorption pulmonaire serait favorisée en ajoutant à la calcitonine des acides gras insaturés (facilitant le transport transmembranaire) ou des inhibiteurs de protéases (diminuant la catabolisme épithélial de la molécule).

D'autres études doivent être réalisées pour approfondir et confirmer ces résultats.

1.3.11- Nicotine

La fumée de cigarette n'est autre qu'un aérosol contenant des particules de nicotine

de très petit diamètre aérodynamique médian (0,5 μm). Grâce à ce paramètre, elle peut se déposer dans le poumon profond et son absorption sanguine est très rapide et comparable à une injection intraveineuse. Rappelons que le pic plasmatique de nicotine apparaît deux minutes après la fin de l'inhalation de la cigarette. Jusqu'à maintenant, la substitution en nicotine s'effectuait par voie transcutanée mais ce mode d'administration ne reproduisait pas le pic plasmatique de nicotine, contrairement à la voie inhalée.

Avec un aérosol de 5 mg de nicotine nébulisée en 5 minutes, le pic sérique serait identique à celui provoqué par l'inhalation d'une cigarette contenant 1 à 2 mg de nicotine. Du fait d'un diamètre massique médian élevé (4 μm), le rendement de l'aérosol de nicotine reste médiocre, ce qui limite la déposition périphérique à 10% de la charge nébulisée. De plus, le dépôt est important dans les voies aériennes supérieures.

Notons, pour finir, que l'absorption de la nicotine augmente avec le pH de la solution inhalée. Pour conclure, le principe de la nicotine aérosolisée semble séduisant mais nous pouvons déplorer actuellement l'absence d'études cliniques pour évaluer le bénéfice par rapport aux autres modes d'administration.

1.3.12- Héparine

Dès les années 60, la voie inhalée paraissait une alternative à la voie parentérale pour l'administration de l'héparine. Les aérosols d'héparine ont été évalués pour leurs propriétés anticoagulantes, anti-thrombotiques, anti-inflammatoires et anti-bronchoconstrictrices.

En 1985, l'aérosol d'héparine a été étudié pour la prévention de récurrences emboliques avec un générateur ultrasonique. Ainsi, la voie inhalée permettrait une anticoagulation pendant une dizaine de jours après une administration unique. En effet, l'héparine inhalée serait rapidement captée par les cellules épithéliales, l'endothélium et les macrophages alvéolaires, puis stockée dans ces cellules et libérée progressivement dans la circulation systémique. Le poumon, très riche en cellules de stockage, permet cette pharmacodynamie originale de l'héparine administrée par aérosol. Cet élément, ainsi qu'une bonne tolérance, pourrait permettre une administration au long cours de l'héparine pour ses indications anticoagulantes, antitrombotiques ou de prévention de l'artériosclérose.

Les autres propriétés de l'héparine ont fait l'objet d'études plus récemment. En effet, l'héparine est susceptible d'interagir avec les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les fibroblastes, les mastocytes ou la matrice extracellulaire du poumon. L'héparine aurait des propriétés anti-inflammatoires par inhibition du complément, récepteur

de l'inositol triphosphate, de la libération d'histamine et de la protéine cationique éosinophilique.

Chez l'homme, l'héparine en aérosol inhiberait la bronchoconstriction induite par la méthacholine, par une action directe sur les cellules musculaires lisses.

L'héparine aérosolisée serait alors plus efficace que les cromoglycates sodiques aérosolisés pour la prévention de l'asthme d'effort chez l'homme.

Les aérosols d'héparine se révèlent donc particulièrement efficace dans de nombreuses indications. Il faudrait donc exploiter pleinement leurs ressources à l'avenir.

1.4 - Conclusion

Même si aujourd'hui l'administration de médicaments à visée systémique par voie inhalée reste anecdotique, il pourrait sagir d'une voie d'avenir du fait du très vaste interface entre le milieu extérieur aérien et le milieu intérieur vasculaire qui offre d'immenses possibilités.

Les difficultés techniques rencontrées ainsi que les nombreux facteurs de variation de l'absorption des substances inhalées demeurent complexes.

Parmi toutes les molécules citées, certaines sont plus aptes au développement. Ainsi, la furosémide, trop médiatisée, n'aboutira pas à un développement clinique. L'amiloride, pourrait avoir une indication dans la prise en charge des formes peu évoluées de MVD. L'action de la morphine reste à évaluer en ce qui concerne la dyspnée. Les aérosols d'interféron ont un avenir certain dans l'immuno-modulation. Il faudra aussi compter avec la cyclosporine qui sera un médicament d'avenir dans le contrôle du rejet chez les greffés. La prostacycline en aérosol est pleine de promesses dans l'HTAPP et le SDRA. L'emploi des aérosols d'insuline doit être approfondi et mieux maîtrisé sur le plan pratique. L'hormone de croissance les agonistes de la LHRH et la calcitonine n'en sont encore qu'aux études pharmacologiques. Quant à l'héparine, médicament essentiel, la voie inhalée lui ouvre peut-être de nouveaux horizons.

2- LES ETUDES EXPERIMENTALES⁽⁶⁸⁾

2.1- Aérosol d'anticorps monoclonaux anti-idiotypes d'une toxine de pichia anomala contre Pneumocystis carinii (Université de Lille)

Pneumocystis carinii est un parasite qui siège plus particulièrement au niveau de l'alvéole pulmonaire comme nous l'avons vu précédemment. Une toxine "Killer", synthétisée par *pichia anomala*, posséderait des propriétés antibactériennes contre de nombreuses espèces pathogènes.

• But de l'étude

Le but de cette étude française était de montrer, d'une part l'effet de cette toxine sur ce parasite, puis, d'autre part, de produire des anticorps monoclonaux anti-idiotypes qui mimeraient son activité.

Les deux modèles animaux utilisés étaient la souris SCID et le rat NUDE.

• Résultats

Une diminution de l'infectivité du parasite a été en effet induite, mais du fait de nombreux paramètres (température, pH...), la toxine ne peut être directement utilisée comme agent thérapeutique, d'où l'intérêt de la production d'un anticorps monoclonal anti-idiotype possédant les mêmes propriétés.

Une nébulisation d'anticorps monoclonal anti-idiotype chez des rats atteints de pneumocystose a donc été réalisée. Les résultats montrent que ce traitement local anti-*P. carinii* inhiberait le développement du parasite grâce à une action directe sur le parasite.

Par la suite, les peptides recombinants mimant l'activité de la toxine "killer" ont été produits.

• Conclusion

Ces résultats ont confirmé que de nouvelles stratégies de prévention de la pneumocystose, fondées sur le phénomène "killer", méritent d'être explorées plus longuement.

2.2- Aérosol d'ozone pour inactiver des virus (Canada)⁽⁶⁹⁾

• But de l'étude

Le but de cette étude canadienne était de montrer qu'une nébulisation d'ozone pourrait être employée pour inactiver des virus dans de grands volumes de liquides corporels tels le plasma, le sang fractionné et peut-être à court terme le sang total.

Le modèle virologique utilisé était le coliphage MS2, du fait de son innocuité, de sa facilité de manipulation et de sa forte résistance aux désinfectants chimiques.

• Déroulement et résultats

Dans un premier temps, une réduction de la viabilité du MS2 a été obtenue ainsi que la possibilité de diminuer les concentrations d'ozone nébulisée requise pour tuer les virus. Par la suite l'étude a été étendue à une suspension de virus incluse dans un film fin créé expérimentalement. Les résultats obtenus ont alors montré une inactivation du virus influenza A et du "vesicular stomatitis virus" par l'ozone.

Il faut noter que le temps d'exposition à l'aérosol d'ozone était de l'ordre de quelques secondes pour la première phase, mais qu'il se comptait en heures en ce qui concerne le film mince.

• Conclusion

Cette étude est une étude préliminaire qui montre donc la nécessité d'autres études expérimentales sur l'ozone pour approfondir et vérifier ces résultats.

2.3- Aérosol de manganèse superoxyde dismutase (E-U)⁽⁷⁰⁾

• Rappel

Les dommages hyperoxydes du parenchyme pulmonaire sont dus à une production importante de composés réactifs de l'oxygène tels l'ion superoxyde, ces derniers "débordant" les défenses antioxydantes de l'organisme. Les conséquences sont le plus souvent des lésions pulmonaires et une détresse respiratoire.

• Le but de l'étude

Le but de cette étude américaine était de montrer que la manganèse superoxyde dismutase (MnSOD) augmenterait les défenses antioxydantes extracellulaires et atténuerait les lésions de l'épithélium pulmonaire durant l'hyperoxie des primates.

• Déroulement

Trente quatre babouins mâles ont été anesthésiés et ventilés mécaniquement avec 100 % d'O₂ pendant 96 heures, de l'oxygène seul pour la première moitié, de l'oxygène additionné de MnSOD à la dose de 3 mg/kg/j pour les autres .

Par la suite, deux doses de MnSOD furent utilisées pour étudier les effets et la toxicité (1 et 10 mg/kg/j).

• Résultats

Les résultats montrèrent que la MnSOD avait diminué significativement le shunt pulmonaire, avait préservé l'oxygénation artérielle durant l'hyperoxie, et avait diminué l'œdème pulmonaire.

La protection était assurée pour une dose de 3 mg/kg/j, même si ces effets s'observaient mieux à plus forte dose.

De plus, la localisation de cette enzyme au niveau des macrophages (par immunomarquage) serait en faveur d'un mécanisme d'action lié à la fonction des macrophages alvéolaires.

• Conclusion

La MnSOD en aérosol favoriserait donc significativement la préservation des échanges gazeux pulmonaires durant des dommages hyperoxiques des poumons.

2.4- Aérosol d'adrénaline : efficacité dans les laryngites sous-glottiques de l'enfant (CHD de la Roche-sur-Yon)⁽⁷¹⁾

Les laryngites sous-glottiques demeurent encore aujourd'hui une cause fréquente

d'obstruction des voies aériennes supérieures chez l'enfant.

Dans les formes graves, dans le contexte de l'urgence, un traitement efficace et d'action rapide doit être immédiatement instauré dans le but d'éviter une intubation trachéale.

L'adrénaline nébulisée répond donc à ces critères, de plus, son association aux corticoïdes apporte un confort supplémentaire.

Cependant, l'absence d'effets secondaires ne doit en aucun cas faire oublier le risque toujours présent d'"effet rebond" qui nécessite une surveillance hospitalière de courte durée.

• Conclusion

Les professionnels de l'urgence rappellent donc l'intérêt des aérosols d'adrénaline en situation d'urgence, mais, cependant ils n'en "banalisent" pas l'emploi et ne minimisent pas les conséquences.

2.5- Aérosol de lidocaïne administré à des enfants avant l'introduction d'un flexible de bronchoscopie (E-U)⁽⁷²⁾

• But de l'étude

Cette étude américaine avait pour but d'évaluer l'inocuité et l'efficacité de l'hydrochloride de lidocaïne nébulisé comme anesthésique topique chez des enfants, pour faciliter l'emploi d'un flexible bronchoscopique.

• Déroulement

Cette étude prospective, randomisée en double aveugle, était caractérisée par le groupe suivant :

- 20 patients non intubés, ne souffrant d'aucune affection hépatique ou cardiaque. Ils reçurent 4 mg/kg ou 8 mg/kg d'une solution de 2 % de lidocaïne nébulisée avant la bronchoscopie.

Les taux sériques de lidocaïne ainsi que la tension et la fréquence cardiaque des patients ont été mesurés pour démontrer l'absorption systémique puis l'efficacité thérapeuti-

que de cette nébulisation.

• Les résultats

L'aérosol de lidocaïne apparaît donc sans danger. Il est bien toléré et assure une anesthésie suffisante d'une demi-heure chez les patients.

Les taux sériques de lidocaïne sont inférieurs aux valeurs toxiques. De plus une certaine tendance à la facilité de la progression du flexible a été observée pour le groupe ayant reçu les doses les plus fortes.

• Conclusion

Un aérosol de lidocaïne à la dose de 8 mg/kg serait sans danger et modérément efficace comme anesthésique topique pour la progression d'un flexible bronchoscopique, chez des enfants. Il faut souligner que 50 % des sujets n'ont pas nécessité de doses supplémentaires de lidocaïne.

2.6- Aérosol de budésonide : chemoprévention de la carcinogénèse pulmonaire
(E-U)⁽⁷³⁾

• But de l'étude

Cette étude a pour but d'explorer l'utilisation de l'administration de budésonide en aérosol. Le choix s'est porté sur ce glucocorticoïde de synthèse, car un travail antérieur avait démontré que cette molécule inhiberait la formation d'adénomes chez des souris femelles. Cependant, de fortes doses avaient été employées (de l'ordre de 300 g/kg de poids corporel).

• Déroulement

Les concentrations de budésonide utilisées étaient les suivantes : 26,87 et 148 g/l d'air (soit 23,72 et 126 g/kg de poids corporel).

La nébulisation de budésonide a débuté après trois administrations orales de benzo-pyrène (toxique pulmonaire) chez les souris femelles.

• Résultats

Les diverses doses de budésonide employées ont provoqué 80 % d'inhibition de la formation de la tumeur pulmonaire par rapport au groupe recevant un aérosol placebo.

• Conclusion

Cette étude figure parmi les premiers efforts de publication sur l'utilisation d'aérosol pour prévenir les néoplasies du tractus respiratoire.

L'administration d'un agent potentiel chémopréventif à faible dose inhiberait la survenue de carcinogénèse chez les souris.

Cette investigation s'intègre dans l'effort continu de développer une chémoprévention efficace contre la carcinogénèse pulmonaire.

2.7- Aérosol de liposomes d'interleukine chez des chiens atteints de métastases pulmonaires (E-U)⁽⁷⁴⁾

• But de l'étude

Cette étude avait pour but de démontrer la régression objective de la survenue naturelle de métastases chez des chiens, après 1 mois de nébulisations de liposomes d'IL-2.

• Déroulement

Sept chiens atteints de métastases pulmonaires et deux souffrant d'un carcinome primaire du poumon ont été traités par aérosols.

• Résultats

Chez 2 chiens sur 4 atteints d'un ostéosarcome métastatique pulmonaire, les métastases ont complètement régressé, cette régression demeurant stable pendant 12 à 20 mois. Chez un des deux chiens atteint d'un carcinome du poumon, la maladie a été stabilisée pendant 8 mois. Chez l'autre animal, la maladie a progressé. La toxicité a été minimum. Aucune réaction allergique n'a été observée.

• Conclusion

Les chiens de cette étude ont "accepté" facilement le traitement. Ce traitement n'est pas toxique et s'est révélé très efficace.

2.8- Aérosol de liposomes encapsulés de ciprofloxacine et efficacité contre Francisella tularensis chez des souris (Canada)⁽⁷⁵⁾

• But de l'étude

Le but de cette étude canadienne était d'évaluer les caractéristiques d'un aérosol de ciprofloxacine encapsulé dans des liposomes produits par douze nébuliseurs pneumatiques.

• Déroulement

Les particules d'aérosols obtenues ont été analysées par un granulomètre laser. Le diamètre aérodynamique médian de masse, la déviation géométrique standard et la quantité de drogue contenue dans les échantillons de chaque filtre ont été déterminés par une analyse spectrophotométrique.

Par la suite, les aérosols ont été utilisés pour traiter des souris infectées avec deux fois la demi-dose létale de Francisella tularensis.

• Résultats

Toutes les souris traitées avec l'aérosol ont survécu à l'infection, contrairement aux souris témoins qui ont toutes succombé.

• Conclusion

Ces résultats suggèrent que la délivrance d'un tel aérosol dans les voies respiratoires basses est réalisable. Un traitement efficace pour le traitement des infections respiratoires pourrait donc être envisagé dans l'avenir.

2.9- Aérosol de S-carboxyméthylcystéine après intoxication au dioxyde de sulfure (Japon)⁽⁷⁶⁾

• Rappel

Depuis la découverte de l'augmentation de l'activité ciliaire de la muqueuse des sinus maxillaires par la S-carboxyméthylcystéine (S-CMC), chez des patients atteints de sinusites chroniques et en l'absence de changements physiologiques significatifs des cellules ciliées, de nombreux auteurs sont convaincus que la nébulisation pourrait être plus efficace qu'une administration orale dans le traitement des sinusites chroniques.

• But de l'étude

Cette étude japonaise avait pour but d'examiner l'efficacité d'une nébulisation d'une solution de S-CMC à 0,5 et 10 % chez des lapins exposés à 20 ppm de dioxyde de sulfure pendant 4 heures par jour et ceci durant quatre semaines consécutives.

• Déroulement

Trente trois lapins sains ont été recrutés, trois ont servi de témoin et trente ont été exposés au dioxyde de sulfure. Parmi ce dernier groupe, douze ne furent traités avec aucune médication avant l'exposition et dix-huit bénéficièrent d'une nébulisation de 10 %, 5 % ou 0,5 % d'une solution de S-CMC pendant vingt minutes par jour, quatorze jours consécutifs.

Les trente lapins furent sacrifiés vingt-quatre heures ou quinze jours après la dernière exposition ou la dernière nébulisation.

• Résultats

Dans le groupe de douze, au moment du sacrifice, l'activité ciliaire et la morphologie de la muqueuse des sinus ont été observées pour démontrer l'efficacité du traitement:

- l'activité ciliaire était très réduite,
- la muqueuse des sinus montrait des lésions des cellules épithéliales. De plus, une complète guérison de l'épithélium et de l'activité ciliaire n'a pas été observée chez les animaux sacrifiés quinze jours après la fin des expositions.

Par contraste, la guérison de l'épithélium a été accélérée chez les animaux traités après l'exposition :

- à la dose de 0,5 % de S-CMC, l'activité ciliaire demeurait inférieure à celle des animaux de contrôle et la répartition de l'épithélium n'était pas complète,

- à la dose de 10 %, l'activité ciliaire et la morphologie de l'épithélium étaient physiologiques.

• Conclusion

Cette étude suggère donc que l'administration de 10 % de S-CMC nébulisée pouvait fournir aux otolaryngologistes, un nouvel outil dans le traitement des affections des sinus comme les sinusites chroniques.

3- LA THERAPIE GENIQUE⁽⁷⁷⁾

En 1997, 180 patients atteints de mucoviscidose, ont été inclus, à travers le monde, dans une vingtaine de protocoles visant à transférer une copie du gène CFTR humain normal (dont nous avons déjà parlé) dans les cellules épithéliales de leur tractus respiratoire.

L'objectif final de ces différentes tentatives demeure le traitement préventif des manifestations pulmonaires de la maladie.

Rappelons qu'aucun des essais terminés ou actuellement en cours ne teste l'activité clinique et thérapeutique du transfert de gène, mais ils se limitent à l'analyse des effets biologiques et de la tolérance pour le patient et pour l'environnement.

En effet, la morbidité et la mortalité de la mucoviscidose sont essentiellement attribuées aux manifestations bronchopulmonaires avec une médiane de survie proche de 30 ans malgré les progrès des traitements symptomatiques.

Les cellules de l'épithélium bronchique étant directement accessibles par voie aérienne, sans passage systémique, elles constituent les cibles potentielles idéales pour la thérapie génique.

• Les autres rôles de la protéine CFTR

En plus de sa fonction de canal chlore, la protéine CFTR régulerait le fonctionnement d'autres canaux ioniques (chlorures et sodium). Il lui serait attribué également d'autres fonctions dont la liste n'est certainement pas exhaustive et toute aussi importante.

La protéine CFTR non fonctionnelle, retrouvée chez les patients atteints de mucoviscidose, entraîne des perturbations rhéologiques des sécrétions et influe négativement sur l'épuration mucociliaire.

Ainsi, lors de l'introduction dans le noyau des cellules épithéliales respiratoires, d'une copie du gène CFTR "normal" ou de son ADN recombinant, les chercheurs espèrent transformer les cellules de la mucoviscidose en cellules comparables à celles des hétérozygotes phénotypiquement "normaux" et ainsi restaurer les transports ioniques ainsi que les autres fonctions de la protéine CFTR.

La cellule cible utilisée est une cellule différenciée incapable de se diviser et de durée de vie limitée. Le vecteur biologique idéal doit introduire l'ADN-CFTR à l'intérieur

du noyau sans altérer la cellule, sans générer d'anomalie respiratoire et surtout sans se répliquer et sans se disséminer à l'intérieur ou hors de l'organisme, ceci lors d'administrations répétées. Les vecteurs sélectionnés pour ces essais sont les adénovirus recombinants déficients pour la réplication, les virus associés à l'adénovirus et les liposomes.

• Les essais chez l'homme

Les essais chez l'homme ont débuté en 1993, soit moins de 4 ans après la découverte du gène CFTR. Les résultats obtenus prouvaient que *in vitro* l'ADN transporté serait fonctionnel et capable de s'exprimer au niveau de l'ARN messenger et de la protéine CFTR elle-même. Cette dernière peut ainsi corriger les anomalies des transports ioniques et des différences de potentiels transmembranaires et, dans un deuxième temps, les vecteurs pouvaient *in vivo* transférer un gène fonctionnel jusqu'aux cellules épithéliales bronchiques des animaux de laboratoire, sans dissémination ni effet secondaire important.

Par la suite, vingt protocoles ont été lancés, ayant pour vecteurs des adénovirus, des liposomes et des virus associés à l'adénovirus.

• Réalisation des essais

Six patients ont reçu une administration unique d'un vecteur adénoval par instillation directe au niveau de la muqueuse nasale le premier jour, puis par aérosol au niveau des voies aériennes inférieures le jour suivant.

Il n'a pas été observé d'effet toxique aigu, ni de réactions immunitaires cellulaires ou humorales envers le vecteur, ni de diffusion ou d'excrétion de particules infectieuses.

L'ADN-CFTR a été mis en évidence chez tous les patients au niveau nasal 21 jours après l'administration et chez 3 patients au niveau bronchique jusqu'à 15 jours après l'administration. L'ARN messenger a été mis en évidence chez tous les patients au niveau nasal, et chez 1 patient au niveau bronchique 15 jours plus tard. La protéine CFTR a été retrouvée chez tous les patients au niveau nasal et chez deux patients au niveau bronchique au bout de 15 jours.

L'expression est donc transitoire et le nombre de cellules concernées demeure faible.

• *Tolérance*

Lors d'une administration unique, les vecteurs adénovirus sont susceptibles d'entraîner une réaction inflammatoire modérée, transitoire et réversible, difficile à distinguer des fluctuations propres de la maladie. Elle serait donc en partie liée au mode d'administration.

En octobre 95, une réaction locale sans conséquence à long terme avait déjà rapportée chez 11 patients sur 50 après une administration bronchique.

La série de DORKIN confirme la bonne tolérance de l'aérosol qui s'avère meilleure lors d'une administration endoscopique avec des résultats biologiques plus intéressants⁽⁷⁸⁾.

Les expériences d'administrations répétées de vecteurs adénoviraux se limitent à celles de ZABNER au niveau de la muqueuse nasale et de CRYSTAL au niveau de la muqueuse bronchique^(78, 79).

Dans la première expérience, aucun effet indésirable n'a été détecté. Les auteurs ont observé une correction partielle des anomalies, des différences de potentiel au niveau de la muqueuse nasale, avec une grande variabilité inter-individuelle. Cependant, la correction est apparue moins nette après les dernières administrations, ce fait étant attribuable probablement au rôle délétère de la réponse immunitaire.

Dans la deuxième expérience, l'auteur a confirmé la possibilité de survenue d'une inflammation locale modérée (déjà vu précédemment) et l'absence d'excrétion de particules infectieuses de vecteur au-delà de trois jours.

D'autres auteurs tels GARDER et FLOTTE ont obtenu des résultats équivalents après administration au niveau de la muqueuse nasale et bronchique^(80, 78).

• *Les liposomes*

Lors de la conférence nord-américaine de la Cystic Fibrosis Association à Orlando en octobre 1996, les résultats des quatre essais réalisés au moyen de liposomes, en administration unique, ont confirmé une tolérance toujours bonne ainsi que des effets biologiques comparables à ceux obtenus avec les vecteurs adénoviraux. L'ADN-CFTR a été mis en évidence chez 15 patients sur les 17 testés, jusqu'à 28 jours après l'administration, l'ARNm de 5 patients sur 14 testés jusqu'au 7ème jour et la protéine CFTR chez 1/3 des patients testés.

L'efficacité fonctionnelle du transfert a été jugée significative par une technique de fluorescence chez 5 patients sur 8 et par la mesure de différence de potentiel chez 11 patients sur 28.

• Conclusion

De nombreuses questions restent encore sans réponse.

La correction de 6 à 10 % des cellules, suffisante pour normaliser les transports ioniques *in vitro*, sera-t-elle correcte pour un effet clinique *in vivo* ?

L'ARNm exprimé correspondant à 5% de la normale, suffira-t-il pour corriger les différences de potentiel, comme c'est le cas chez la souris transgénique ?

Quels sont les critères d'évaluation de l'efficacité clinique du transfert génique ?

Après une phase trop médiatisée, les recherches cliniques pour évaluer les possibilités du transfert du gène CFTR dans l'épithélium des patients atteints de MVD vont se poursuivre. Les résultats actuels sont certes modestes mais positifs. Des progrès restent à faire pour obtenir un niveau et une durée de transfection compatibles avec un effet thérapeutique, mais la réalité d'un transfert de gène efficace *in vivo* dans les cellules respiratoires des patients a été vérifiée. Le risque de dissémination et d'excrétion des vecteurs viraux est négligeable, mais les difficultés présentes lors d'administrations répétées face à la réponse immunitaire du patient se sont confirmées. Il faudra donc en tenir compte dans l'avenir.

Les résultats actuels sont encore insuffisants pour affirmer que ce transfert génique permettra un jour de traiter ou de prévenir les manifestations respiratoires de la MVD, mais, cependant, rien jusqu'alors ne permet d'affirmer le contraire.

Le transfert génique est donc une piste d'avenir pour l'aérosolthérapie, pas seulement pour la MVD mais aussi pour d'autres maladies génétiques une fois que le gène responsable est identifié. Encore faut-il domestiquer tous les paramètres de la transfection et sélectionner les vecteurs les plus performants ! Mais, l'aérosolthérapie mise au service de la thérapie génique n'est plus seulement un traitement symptomatique mais plutôt étiologique de la maladie.

4- LA NORME EUROPEENNE OU NORME DU COMITE EUROPEEN DE NORMALISATION (CEN)

La monographie "préparations pour inhalation" de la Pharmacopée Européenne a été publiée en 1995 et mise en application en 1996.

La Commission Européenne de Pharmacopée avait néanmoins décidé :

- d'engager immédiatement des travaux portant sur la révision de cette monographie,

- de soumettre cette monographie à la procédure d'harmonisation internationale, la Pharmacopée Européenne étant pharmacopée responsable en la matière.

La monographie de 1996 était donc provisoire et la Commission Européenne de Pharmacopée a dans le même temps autorisé un Groupe de Travail à engager une nouvelle révision. Cette décision était motivée par la rapide évolution des technologies d'administration des médicaments dans les voies pulmonaires.

Le groupe de travail est constitué de spécialistes de l'aérosolthérapie et de la normalisation des organismes d'homologation de chaque pays.

• Choix de la méthode de mesure des particules d'un aérosol

A l'initiative d'une norme anglaise en 1994, la diffracteur laser avait été choisi comme méthode de mesure. Certes, il est facile d'utilisation mais son inconvénient majeur est l'imprécision.

La Pharmacopée Européenne a choisi l'impacteur à inertie pour les inhalateurs de poudre sèche et les aérosols-doseurs. Les laboratoires sont tenus d'utiliser la même méthode, l'impacteur à inertie étant plus précis que la méthode par diffraction laser, car la masse du principe actif est retenue à chaque étage.

Cependant, pour les générateurs d'aérosols, la diffraction laser a été quand même retenue contre l'avis de nombreux spécialistes.

La norme européenne en préparation définira les exigences de déclaration du débit du rendement, de la granulométrie, du niveau sonore, de puissance électrique, du volume résiduel...

Cette norme a pour but de comparer de manière satisfaisante les caractéristiques des

différents générateurs d'aérosols sur le marché européen.

5- CONCLUSION

L'avenir verra une augmentation croissante des pathologies respiratoires.

La voie nébulisée s'imposera d'elle-même, tout simplement afin d'éviter la voie générale chez les polymédicamentés. La dernière avancée technologique dans l'aérosolthérapie fut la création des nébuliseurs synchrones s'inscrivant dans une politique écologique (minimisant les pertes vers l'extérieur) et économique (moins de perte du principe actif).

Certes, certains laboratoires, tels Rhône-Poulenc, recherchent de nouvelles formes galéniques comme la nébulisation d'un gel qui aurait une durée de rétention supérieure sur la muqueuse nasale.

Mais de nombreux problèmes demeurent comme l'AMM des médicaments nébulisés et de leur mélange (rappelons que seulement dix médicaments ont l'AMM pour la voie nébulisée) et la nécessité de bien adapter la posologie aux caractéristiques de nébuliseur. Mais, la zone d'ombre la plus dramatique est l'interdiction de la scintigraphie *in vivo* en France. Cette mesure constitue un frein pour le développement du matériel, les constructeurs étant dans l'incapacité de démontrer l'efficacité *in vivo* des aérosols produits par leurs appareils.

CONCLUSION

Que de chemin parcouru entre la pythie de Delphes, assise sur son trépied et respirant les émanations gazeuses sortant des entrailles de la terre pour entrer en transes et proférer ses vaticinations, et le malade respirant son aérosol médicamenteux...

L'aérosolthérapie empirique et magique à sa naissance, en se liant aux progrès de la physiopathologie bronchopulmonaire et de la technologie, est devenue une science.

Après avoir souffert d'une réputation d'efficacité incertaine, la thérapie par aérosols médicamenteux semble maintenant mieux acceptée comme traitement de certaines affections des voies respiratoires. Le succès résulte d'interactions subtiles entre la formulation de l'appareil générateur et la courbe de fixation dans le poumon des particules inhalées. Cependant, il demeure encore des zones d'ombre pour bien maîtriser le devenir des particules et le dépôt *in situ*.

L'aérosolthérapie n'est pas seulement importante pour les malades par la douceur et la qualité de l'administration de médicaments efficaces mais également par l'action mécanique que réalise une inhalation correctement conduite avec une inspiration et une expiration profondes, le mouvement de la cage thoracique étant ainsi entretenu et l'expulsion des mucosités facilitée.

Les indications principales sont le traitement de l'asthme aigu grave chez l'adulte, le traitement continu des nourrissons atteints d'asthme sévère, le traitement de la bronchite sécrétante lors de la MVD, la prophylaxie de la pneumocystose en cas d'intolérance aux autres traitements. L'utilisation des générateurs d'aérosol dans les pathologies O.R.L. est limité, mais actuellement en cours de développement.

La mise en place de la norme européenne va harmoniser les paramètres de l'aérosolthérapie et les méthodes de mesure des différents pays, mais elle permettra surtout de mettre à la disposition des utilisateurs européens des générateurs d'aérosols fiables et efficaces. Cette norme contribue donc à une plus grande reconnaissance de cette science et lui donne enfin une dimension internationale.

Dans les années à venir les générateurs d'aérosols ne seront pas l'objet de modifications techniques importantes, les laboratoires ayant pour but immédiat de limiter la perte d'aérosol dans l'atmosphère, d'un point de vue écologique et économique. L'avenir de l'aérosolthérapie serait plutôt axée sur l'emploi de nouvelles molécules, sous forme d'aérosols systémiques, tels la ciclosporine dans le contrôle du rejet chez les greffés, la prostacycline dans l'hypertension artérielle pulmonaire primitive, les interférons dans l'immu-

no-modulation.

Les études expérimentales sont nombreuses et variées et témoignent des immenses possibilités qu'offrent la voie inhalée.

Mais l'avenir c'est surtout une nouvelle stratégie de traitement mise à jour grâce à l'essor de la thérapie génique pas seulement comme traitement étiologique de la MVD mais aussi pour d'autres maladies génétiques, une fois tous les paramètres maîtrisés.

L'avenir de l'aérosolthérapie semble donc des plus prometteurs...

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 FAUROUX B.
Bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation.
Propositions des Assises nationales de la nébulisation. Paris 4-5 Avril 1997.
Arch. Pédiatr., 1999, 5, 175-180.
- 2 BADRE R., GUILLERM R.
Les Aérosols " La physiologie des sinus" par FLOTTES L. et al. p. 522-1960.
- 3 BADRE R., GUILLERM R.
Diffusion et rétention des aérosols thérapeutiques dans les voies respiratoires supérieures.
Rev. Poumon, 1979, 35, 341-347.
- 4 BELLON G., BARBIER Y.
Physiologie de l'installation des aérosols.
Rev. Pédiatrie, 1990, 45, 5, 1435-1475.
- 5 DOLOVICH H.
Physical principles underlying aerosol therapy.
J.A.M., 1989, Vol. 2, n° 1, 171-186.
- 6 GUICHARD J-C.
Les générateurs d'aérosols médicamenteux.
Rev. Poumon, 1979, 35, 327-335.
- 7 MADELAINE G.J.
Particules aérosols poussières.
Rev. Poumon, 1979, 35, 313-322.
- 8 SWIFT D.L.
Design of aerosol delivery systems to optimize regional deposition and agent utilization.
J.A.M., 1989, vol 2, n°2, 211-220.
- 9 GUICHARD J.-C.
La mesure des caractéristiques des générateurs d'aérosols médicamenteux soumis à homologation.
6ème Congrès International de la Société des Aérosols en Médecine, Vichy, 1986.
- 10 JULIANO R.L.
Controlled delivery of drugs to the respiratory system.
7, 141-151.
- 11 HEYDER J.
Assessment of airway geometry with inert aerosols.
J.A.M., 1989, Vol. 2, n°2, 89-97.
- 12 MON F., VLASTOS F.D., SANSONNETTI M., PRETET S., MARSAC J.
Aérosolthérapie dans l'asthme.
Rev. Maladies Respiratoires, 1989, 6, 189-200.
- 13 SMALDONE G.C., WALSER L., PERRY R.J., ILWNITE J.S., BENNETT W.D., GRECO M.
Generation and administration of aerosols for medical and physiological research studies.
J.A.M., 1989, Vol. 2, n°2, 81-87.

- 14 SYMPOSIUM sur l'aérosolthérapie à domicile 1993- Paris
Intervenant : BECQUEMIN M-H. Aérosolthérapie -Mesure en velocimétrie laser.
- 15 SMALDONE G.C., PERRY R.J., DEUTSCH D.G.
Characteristics of nebulizers used in the treatment of oids - related pneumocystis carinii pneumonia.
J.A.M. 1988, vol. 1, n° 2, 113-126.
- 16 TASK GROUP ON LUNG DYNAMICS
Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract.
He alth. Physics, 1966, 12, 173.
- 17 GUICHARD J.-C.
Les générateurs d'aérosols médicamenteux.
Rev. Poumon, 1979, 35, 327-335.
- 18 NEWMAN S.P., AGNEW J.E., PAVIA D., CLARKE S.W.
Inhaled aerosols : lung deposition and clinical applications.
Chin. Phys. Physiol Meas, 1982, vol. 3, n°1, 1-20.
- 19 SYMPOSIUM sur l'aérosolthérapie à domicile 1993- Paris
Intervenant : HUCHON G. - La pénétration et le dépôt des aérosols dans l'appareil respiratoire.
- 20 JULIANO R.L.
Controlled delivery of drugs to the respiratory system 7, 141-151.
- 21 KIM C.S.
Aerosol deposition in the lung with obstructed airways.
J.A.M., 1989, vol. 2, n°2, 111-119.
- 22 SYMPOSIUM sur l'aérosolthérapie à domicile 1993- Paris
Intervenant : DESSANGES J-F. - Principe de fonctionnement des générateurs d'aérosols
- 23 GRUMEZ F., BEERSAERTS G., ZREIK H.
Diffusion pulmonaire comparée selon deux techniques de nébulisation chez des sujets sains.
Annales de la kinésithérapie, 1989, t. 16, n°10, 471-478.
- 24 NEWMAN S.P., PELLOW P.G.P., CLARKE S.W.
In vitro comparison of devilbiss, jet and ultrasonic nebulizers.
- 25 GUILLERM R., BADRE R., FLOTTES L., RIU R., REY A.
Notions nouvelles concernant la pénétration des aérosols dans les sinus.
Journal Français d'Oto-Rhino-Laryngologie Audio -Phonologie, Cr 8, 592-599. 1959.
- 26 GUILLERM R., BADRE R., HEE J.
Les aérosols soniques. Mécanisme de leur action. 6ème congrés international sur les aérosols en Médecine - Vichy 1986.
- 27 BADY E., LENOIR G., LAABAN J-P., LAFAY M., SAUVAGET J.
La mucoviscidose à l'âge adulte
Actualités pharmaceutiques, décembre 1995, n°337.

- 28 RENON P., CASANOVA M., LORY D., FERRON J.J., BELLIATO R.
Plaidoyer pour l'antibiothérapie locale dans les sinusites maxillaires supurées.
Les cahiers d'O.R.L., 1988, T XXIII, n° 8, 563-570.
- 29 SATO Y.
A review of aerosol therapy in otorhinolaryngology
J.A.M. 1988, vol. 1, n° 2, 133-145.
- 30 DUBREUIL C., GUILLERM R., BADRE R., BUFFE P., LORY D., OLIVIA A., BRE M.,
ESTEVE P.
Intérêt de l'aérosolisation manosonique automatique (AMSA®) dans le traitement des
affections d'origine tubotympanique.
JFORL, vol. 41, n° 1, 1992.
- 31 ESTEVE D., DE BAILLIENCOURT T., JUDA J. DUBREUIL C., GUILLERM R.,
BADRE R.
Intérêt de l'utilisation de l'aérosoliseur manosonique automatique (AMSA ®) dans le
traitement de l'otite sérumuqueuse et la cataracte tubaire de l'enfant.
Revue Internationale de pédiatrie n° 224, septembre 1992.
- 32 HUCHON G.
Avantages et difficultés de l'aérosolthérapie.
La Revue du praticien, septembre 92, T 43-13, 1657-1661.
- 33 DAUTREBANDE L.
Microaérosols. Un vol., 1962 Academic.
Press Publ. New-York.
- 34 TASK GROUP ON LUNG DYNAMICS
Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract.
Health Physics, 1966, 12, 173.
- 35 LIPPMANN M., ALBERT R.E., PETERSON H.T.
The regional deposition of inhaled aerosols in man.
Inhaled particles III. Un vol. NALTON N.H, edit. 1971, p. 105, Unwin Brothers
limited publ., Old Woking Angleterre.
- 36 SYMPOSIUM sur l'aérosolthérapie à domicile 1993- Paris
Intervenant : BLANCHON B. -Assurance Maladie et Maternité des Travailleurs non
salariés et des professions non Agricoles.
- 37 MERLIN H.
Peut-on mettre n'importe quoi dans les générateurs aérosols ?
La Revue Prescrire Sept 1996, T16 n° 165, 652-653.
- 38 BEASLEY R. et coll.
Adverse reactions to the non-drug constituent of rebuliser solution.
Br J. Clin Pharmac 1988, 25, 283-287.
- 39 REYNOLDS RD
Nebulizer bronchitis induced by bacteriostatic saline.
J.A.M.A. 1990, 264, (1) 35;
- 40 BOUSQUET J., CHANEZ P., GODARD PH., MICHEL FB.
Asthme bronchique : conceptions actuelles.
La Presse Médicale, 7 septembre 1996, 25, n° 25.

- 41 PERRIN C., LEMOIGNE F., BLAIVE B.
Asthme aigu grave
La Revue du praticien 1996, 46, 1143-1147.
- 42 NEUKIRCH F., SALMERON S., FAUROUX B.
Asthme aigu grave aux urgences.
Urgences Médicales, juin 1997, 6-7.
- 43 DIDIER A., MURRIS-ESPIN M., LACASSAGNEL L.
Asthme aigu grave - Aspects cliniques et thérapeutiques.
Revue Française d'Allergologie 1997, 37 (3), 305-311.
- 44 JAFFUEL D., DEMOLY P., MOULAIRE V. LANDREAU L. BOUSQUET J.,
MICHEL F.B, JONQUET O., GODARD Ph.
Prise en charge thérapeutique de l'asthme aigu grave de l'adulte.
La Presse Médicale 19 avril 1997, 26, n° 13, 640-645.
- 45 PENNEC J-M.
Vers une prise en charge standardisée de l'asthme aigu grave.
Urgences Médicales, juin 1997, 10-11.
- 46 REFABERT L., SCHEINMANN P., DE BLIC J.
Les thérapeutiques inhalées de l'asthme de l'enfant.
Annales de pédiatrie Mai 1997, Volume 44, n°5.
- 47 SYMPOSIUM sur l'aérosolthérapie à domicile 1993- Paris
Intervenant : GRIMFELD A. - Traitement par nébulisation à domicile dans l'asthme
de l'enfant.
- 48 PECQUET C.
Pour un usage limité des appareils générateurs d'aérosols dans l'asthme.
Prescrire, sept 94, n° 143, T 14, 488-490;
- 49 SYMPOSIUM sur l'aérosolthérapie à domicile 1993- Paris
Intervenant : BARAMELLE B.
Utilisation des aérosols à domicile chez l'adulte asthmatique.
- 50 FALLET C.
La mucoviscidose
Le moniteur des pharmacies, 8 juin 1996, n°2171, 35-36.
- 51 FALLET C.
Une première en thérapie génique
MPL, 8 octobre 1994, n°2092, 34-35.
- 52 POSTIAUX G., NAPOLEONE P., LAHAYE J-M.
Place de l'aérosolthérapie en kinésithérapie respiratoire
Ann. Kinésither., 1989, T16, n°10, 457-470
- 53 SYMPOSIUM sur l'aérosolthérapie à domicile 1993- Paris
Intervenant : SILLY C.
L'aérosolthérapie dans la mucoviscidose.
- 54 TONNEL A.B.
Les mécanismes de l'obstruction bronchique aiguë grave.
Urgences Médicales, juin 1997, 1,2,3.

- 55 SYMPOSIUM sur l'aérosolthérapie à domicile 1993- Paris
Intervenant : ANTOUN F.
Utilisation des aérosols chez les BPCO.
- 56 MUIR J-F.
Bromure d'ipratropium dans les extractions de BPCO
Urgences Médicales, juin 1997.
- 57 SOLIGN A.C M.
Actualités sur la pneumocystose
La Presse Médicale, 25 octobre 1997, 26, n°32.
- 58 DAUTZENBERG B., ANTOUN F., BROUSSIER P.M., DOHIN E., FARINOTTI R.
Aérosol de pentamidine dans la prévention des pneumocystoses des malades atteints
du SIDA.
La Presse Médicale, 22 juin 1991, 20, n°24.
- 59 SYMPOSIUM sur l'aérosolthérapie à domicile 1993- Paris
Intervenant : LANDMAN R.
Utilisation des aérosols de pentamidine dans la prévention des pneumopathies
à pneumocystis carinii.
- 60 MONTGOMERY A.B., LUCE J.M., TURNER J., LINE T., DEBS R.J., CORKERY K.J.,
BRUNETTE E.M., HOPEWELL P.C.
Aerosolised pentamidine as sole therapy for Pneumocystis carinii pneumonia in patients
with acquired immunodeficiency syndrom.
Lancet, 1987, 480-483.
- 61 CONTE J.E., HOLLANDER H., GOLDEN J.A.
Inhaled or reduced dose intravenous pentamidine for Pneumocystis carinii pneumonia.
Ann. Intern. Med., 1987, 107, 495-498.
- 62 SARDET A., COUVREUR J.
Viroses respiratoires chez l'enfant
La presse Médicale, 13 mars 1993, 22, n°9.
- 63 DE BLIC J.
Prise en charge des infections à VRS du nourrisson.
La lettre de l'Infectiologue, juin 1996, Tome XI, n° 12.
- 64 DUBREUIL C.
Intérêt de l'aérosolthérapie dans le traitement des rhinosinusites
JFOR, 1993, vol. 42, numéro 2, 2-4.
- 65 PESSEY J-J., SERRANO E.
Place des aérosols en pathologie rhino-sinusienne non allergique.
La Gazette Médicale, Tome 101, n°2.
- 66 SYMPOSIUM sur l'aérosolthérapie en ORL
5ème assises d'ORL, Nice, 29-31 janvier 1998.
- 67 MALLET J.P., DIOT P., LEMARIE E. .
Voie inhalée pour l'administration de médicaments à visée systémique.
Revue Mal. Resp., 1997, 14, 257-267.

- 68 SEGUY N.
Etude de la sensibilité de pneumocystis carinii vis à vis d'une toxine de pichia anomala et des anticorps anti-idiotypes mimant son action.
Thèse doct., 1996, Université de Lille.
- 69 KEKEZ M.M., SATTAR S.A.
A new ozone-based method for virus inactivation : preliminary study.
Physics in medicine and biology, 1997, 42 (11), 2027-2039.
- 70 SIMONSSON S.G., WELTY-WOLF K.E., HUANG Y.C.T., TAYLOR D.E.,
KANTROW S.P., CARRAWAY M.S., CRAPO J.D., PIANTADOSI C.A.,
Aerosolized manganese SOD decreases hyperoxic pulmonary injury in primates.
Journal of applied physiology, 1997, 83(2), 550-558 et 559-568.
- 71 WEYD B., BELLOUMA P., BOIDIN L., JUVIN D.
Efficacité de l'adrénaline en aérosol dans les laryngites sous-glottiques de l'enfant.
Médecine d'urgence, Paris, 1996, 18(6), 192-195.
- 72 GJONJK S.T., LOWENTHAL D.B., DOZOR A.J.
Nebulized lidocaine administered to infants and children underdoing flexible
bronchoscopy.
Chest. 1997, 112 (6), 1665-1669.
- 73 WATTENBERG L.W, WIEDMANN T.S., ESTENSEN R.D., ZIMMERMAN C.L.,
STEELE V.E., KELLOFF G.J.
Chemoprevention of pulmonary carcinogenesis by aerosolized budesonide in female
A/J mice.
Cancer research, Baltimore, 1997, 57(24), 5489-5492.
- 74 KHANNA C., ANDERSON P.M., HASZ D.E., KATSANIS E., NEVILLE M.,
KLAUSNER J.J.
Interleukin-2 liposome inhalation therapy is safe and effective for dogs with spontaneous
pulmonary metastases.
Cancer, 1997, 79(7), 1409-1421.
- 75 CONLEY J., YANG H., WILSON T., BLASETTI K., DI-NINNO V., SCHNELL G.,
WONG J.P.
Aerosol delivery of liposome encapsulated ciprofloxacin : aerosol charecterization and
efficacy against Francisella tularensis infection in mice.
Antimicrob. Agents chemother., 1997, juin, 41(6), 1288-92.
- 76 SUGIURA Y., OHASHI Y., NAKAI Y.
Improvement of mucosal pathology of the sinuses after exposure to sulfur dioxyde by
nebulisation of S-carboxymethylcysteine. Experimental evidence of the usefulness of
clinical application of pharmacological ciliostimulatory agents in middle ear and
paranasal sinus diseases.
Acta oto laryngologica Supplementum, 1997 (531), 10-16.
- 77 BELLON G.
Du transfert de gène à la thérapie génique dans la mucoviscidose, quelle est la longueur
du chemin ?
La revue du Praticien, 1998, 48, 5-8.
- 78 Tenth. Annual North American Cystic.
Fibrosis Conférence. Orlando, Florida, 1996, October 24-27.
Abstracts in Pédatrie Pulmonol 1996 (suppl. 13).

- 79 ZABNER J., RAMSEY B.N, MEEKER D.P. et al.
Repeat administration of an adenovirus vector encoding cystic fibrosis transmembrane
conductance regulator to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis.
J. Clin. Invest, 1996 ; 97, 1504-11.
- 80 XII th International Cystic Fibrosis Congress.
ICF ((M)A, Jerusalem 1996, June 16-21
J. Med. Sci. 1996 (suppl. 32).

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	P.2
PREMIERE PARTIE : Historique, définition et caractéristiques des aérosols médicamenteux	
<u>1- ORIGINE ET HISTORIQUE DES AEROSOLS</u>	P.4
<u>2- DEFINITION</u>	P.6
<u>2.1- Les aérosols</u>	P.6
<u>2.2- Les aérosols médicamenteux</u>	P.6
<u>2.3- L'aérosolthérapie</u>	P.8
<u>3- CARACTERISTIQUES DES AEROSOLS MEDICAMENTEUX</u>	P.10
<u>3.1- La granulométrie</u>	P.10
3.1.1- Définition	P.10
3.1.2- Distribution granulométrique	P.10
3.1.3- Paramètres de la granulométrie	P.12
3.1.3.1- Diamètre aérodynamique médian de masse (DAMM)	P.12
3.1.3.2- Déviation géométrique standard (DGS)	P.12
3.1.4- Méthodes de mesure de la granulométrie	P.13
3.1.4.1- Les impacteurs à cascade	P.13
3.1.4.2- Les systèmes optiques	P.13
3.1.5- Rétention pulmonaire en fonction de la granulométrie	P.14
<u>3.2- Mécanismes de dépôt</u>	P.18
3.2.1- L'impactation	P.18
3.2.2- La sédimentation	P.18
3.2.3- La diffusion	P.18
<u>3.3- Influence du mode ventilatoire</u>	P.19
<u>3.4- Influence de l'anatomie pulmonaire</u>	P.20
<u>4- CONCLUSION</u>	P.21

DEUXIEME PARTIE : Le système de nébulisation

1- LES GENERATEURS D'AEROSOLS

1.1- Les générateurs pneumatiques

1.2- Les générateurs ultrasoniques

1.3- Avantages et inconvénients des deux générateurs d'aérosols

1.4- Conclusion

P.23

P.23

P.28

P.33

P.34

2 - LE CIRCUIT DE DELIVRANCE

2.1- Tuyaux

2.2- Interface

P.35

P.35

P.35

3- LES FONCTIONS ANNEXES

3.1- Emission d'ondes sonores appliquées lors de la délivrance de l'aérosol (effet sonique)

3.2- Emission d'ondes sonores avec modification de la pression appliquée lors de la délivrance de l'aérosol (effet manosonique)

3.3- Déclenchement de la production et/ou de la délivrance de l'aérosol manuel ou asservi à l'inspiration du patient (nébuliseur synchrone)

3.4- Débit d'entraînement mobilisant l'aérosol

3.5- Chauffage de l'aérosol

3.6- Visualisation du débit inspiratoire

3.7- Autres fonctions non citées dans les BNP

3.7.1- Les générateurs équipés d'une batterie rechargeable

3.7.2- Les nébuliseurs équipés d'un "frein à l'exhalation"

P.41

P.41

P.46

P.53

P.54

P.54

P.56

P.61

P.61

P.63

4- LA NOTICE D'UTILISATION

P.66

**TROISIEME PARTIE : Homologation, prise en charge et mise en œuvre
de l'aérosolthérapie par nébulisation**

<u>1- HOMOLOGATION ET PRISE EN CHARGE</u>	P.68
<u>1.1- Homologation</u>	P.68
<u>1.2- Prise en charge</u>	P.69
<u>2- MISE EN OEUVRE DE L'AEROSOLTHERAPIE PAR NEBULISATION</u>	P.76
<u>2.1- Directives de la prescription</u>	P.76
<u>2.2- Bonne pratique de mise en œuvre de l'aérosolthérapie</u>	P.76
2.2.1- Rôle du pharmacien	P.76
2.2.1.1- Choix du système de nébulisation	P.77
2.2.1.2- Adéquation compresseur-nébuliseur	P.78
2.2.1.3- Conseils d'utilisation	P.78
2.2.2- Formation des patients et des familles	P.82
2.2.3- Entretien et désinfection des systèmes de nébulisation	P.82
2.2.3.1- Nettoyage des appareils d'inhalation	P.82
2.2.3.2- Entretien	P.83
2.2.3.3- Désinfection	P.84

QUATRIEME PARTIE : Les molécules nébulisées

<u>1- LES PRODUITS NEBULISES</u>	P.87
<u>2- LES EFFETS SECONDAIRES DE L'AEROSOLTHERAPIE</u>	P.90
<u>3- COMPATIBILITE AVEC LA PREPARATION PRESCRITE</u>	P.91
<u>4- LES NOTICES DES MEDICAMENTS</u>	P.91
<u>5- LES REGLES DE BON USAGE</u>	P.93
<u>6- LES INCOMPATIBILITES MEDICAMENTEUSES</u>	P.93

CINQUIEME PARTIE : Les indications de l'aérosolthérapie

<u>1- LA MALADIE ASTHMATIQUE</u>	P.97
<u>1.1- Généralités</u>	P.97
1.1.1- Epidémiologie	P.97
1.1.2- Traitement	P.97
<u>1.2- L'asthme aigu grave (AAG)</u>	P.98
1.2.1- Définition	P.98
1.2.2- Epidémiologie	P.98
1.2.3- Traitement	P.98
1.2.4- Place de l'aérosolthérapie dans le traitement	P.100
<u>2- LA MUSOVISCIDOSE (MVD)</u>	P.101
<u>2.1 Epidémiologie</u>	P.101
<u>2.2- Rappel historique</u>	P.102
<u>2.3- La protéine CFTR</u>	P.102
<u>2.4- Symptomatologie clinique</u>	P.103
2.4.1- Atteinte respiratoire	P.103
2.4.2- Atteinte intestinale	P.103
2.4.3- Autres manifestations	P.104
<u>2.5- Diagnostic</u>	P.104
<u>2.6- Traitement</u>	P.104
2.6.1- Mesures diététiques et les extraits pancréatiques	P.105
2.6.2- Lutte anti-infectieuse	P.105
2.6.3- Kinésithérapie respiratoire	P.106
2.6.4- Transplantation pulmonaire	P.107
<u>2.7- Place de l'aérosolthérapie dans le traitement</u>	P.107
2.7.1- Antibiotiques utilisés en aérosols	P.107
2.7.2- Amiloride	P.108
2.7.3- α -1 antitrypsine	P.108
2.7.4- Désoxyribonucléase recombinante humaine	P.108

<u>3- LES BRONCHOPNEUMATHIES CHRONIQUES OBSTRUCTIVES</u>	
<u>(BPCO)</u>	P.110
<u>3.1- Définition</u>	P.110
<u>3.2- Epidémiologie</u>	P.110
<u>3.3- Traitement de la bronchite chronique</u>	P.111
<u>3.4- Place de l'aérosolthérapie dans le traitement</u>	P.112
<u>4- LA PNEUMOCYSTOSE (PNC)</u>	P.114
<u>4.1- Historique</u>	P.114
<u>4.2- Epidémiologie</u>	P.114
<u>4.3- Répartition géographique</u>	P.114
<u>4.4- Mode de contamination</u>	P.115
<u>4.5- Symptomatologie clinique</u>	P.115
<u>4.6- Diagnostic</u>	P.115
<u>4.7- Traitement</u>	P.115
<u>4.8- Place de l'aérosolthérapie dans le traitement</u>	P.116
<u>5- LES LARYNGITES AIGUES DE L'ENFANT</u>	P.118
<u>5.1- Traitement</u>	P.118
<u>5.2- Place de l'aérosolthérapie</u>	P.118
<u>6- LES BRONCHITES AIGUES ET LES PNEUMOPATHIES COMMUNAUTAIRES</u>	P.118
<u>7- LA BRONCHIOLITE AIGUE DU NOURRISSON</u>	P.119
<u>7.1- Epidémiologie</u>	P.119
<u>7.2- Transmission</u>	P.119
<u>7.3- Symptomatologie clinique</u>	P.120
<u>7.4- Séquelle</u>	P.120
<u>7.5- Diagnostic</u>	P.120
<u>7.6- Traitement</u>	P.120
<u>7.7- Place de l'aérosolthérapie dans le traitement</u>	P.121
<u>8- LES RHINITES AIGUES ET CHRONIQUES, LES SINUSITES AIGUES ET A OSTIUM OUVERT, LES OTITES SEROMUQUEUSES ET CHRONIQUES</u>	P.124
<u>8.1- Les rhinites aiguës</u>	P.124
<u>8.2- Les sinusites aiguës</u>	P.124
<u>8.3- Les sinusites chroniques purulentes</u>	P.125
<u>8.4- Suite de chirurgie rhino-sinusienne endonasale</u>	P.125
<u>8.5- Les otites séromuqueuses et chroniques</u>	P.126

SIXIEME PARTIE : L'avenir de l'aérosolthérapie

1- LES AEROSOLS A VISEE SYSTEMIQUE	P.128
1.1- Introduction	P.128
1.2- Les problèmes posés par la voie inhalée	P.128
1.3- Les différentes molécules retenues	P.128
1.3.1- Furosémide	P.129
1.3.2- Amiloride	P.129
1.3.3- Morphine	P.130
1.3.4- Interférons	P.130
1.3.5- Ciclosporine	P.131
1.3.6- Prostacyline	P.131
1.3.7- Insuline	P.132
1.3.8- Hormone de croissance	P.132
1.3.9- Leucoprotide	P.133
1.3.10- Calcitonine	P.133
1.3.11- Nicotine	P.133
1.3.12- Héparine	P.134
1.4- Conclusion	P.135
2- LES ETUDES EXPERIMENTALES	P.136
2.1- Aérosol d'anticorps monoclonaux anti-idiotypes d'une toxine de pichia anomala contre Pneumocystis carinii (Université de Lille)	P.136
2.2- Aérosol d'ozone pour inactiver des virus (Canada)	P.137
2.3- Aérosol de manganèse superoxyde dismutase (E-U)	P.137
2.4- Aérosol d'adrénaline : efficacité dans les laryngites sous-glottiques de l'enfant (CHD de la Roche-sur-Yon)	P.138
2.5- Aérosol de lidocaïne administré à des enfants avant l'introduction d'un flexible de bronchoscopie (E-U)	P.139
2.6- Aérosol du budésonide : chemoprévention de la carcinogénèse pulmonaire (E-U)	P.140
2.7- Aérosol de liposomes d'interleukine chez des chiens atteints de métastases pulmonaires (E-U)	P.141
2.8- Aérosol de liposomes encapsulés de ciprofloxacine et efficacité contre Francisella tularensis chez des souris (Canada)	P.142
2.9- Aérosol de S-carboxyméthylcystéine après intoxication au dioxyde de sulfure (Japon)	P.143
3- LA THERAPIE GENIQUE	P.145
4- LA NORME EUROPEENNE OU NORME DU COMITE EUROPEEN DE NORMALISATION (CEN)	P.149
5- CONCLUSION	P.150
CONCLUSION	P.152
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
TABLES DES MATIERES	

REMERCIEMENTS :

Nous tenons à remercier plus particulièrement les sociétés et les laboratoires suivants, pour leur collaboration précieuse et leur documentation :

-Ascletech - **PARI** (Nogent-sur-Oise)

-**LA DIFFUSION TECHNIQUE FRANCAISE** (Saint-Etienne)

- Délégué hospitalier : Monsieur Jean CORNET
- Directeur : Monsieur Gilles CHANTREL

-**LOCAPHARM** (Châteauroux)

- Monsieur Jacques LAURENT

-**ORKYN'** (Limoges)

- Monsieur Jean-Yves LEYRIS

-**SYT'AM** (Villeneuve-sur-Lot)

Serment des Apothicaires

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

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

BON A IMPRIMER N° 327

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

PETOIN (Carine). - L'aérosolthérapie et le pharmacien. - 153 f. ; ill. ; tabl. ; 30cm (Thèse : pharm. ; Limoges ; 1999).

RESUME :

L'aérosolthérapie est aujourd'hui bien reconnue et son efficacité n'est plus à démontrer. Les générateurs d'aérosols sont classés en fonction de leur mode de production : pneumatique et ultrasonique. Selon leur mode de diffusion, ils pourront produire des aérosols classiques (pathologies broncho-pulmonaires), soniques (pathologies O.R.L.), manosoniques (pathologies tubaires). Ils doivent être homologués depuis 1997. Cette procédure a permis de mettre à la disposition des utilisateurs des appareils fiables et efficaces. Leur prise en charge par les organismes d'assurance maladie n'est effective qu'après une demande d'entente préalable, à l'exception des actes d'urgence.

Le rôle du pharmacien est primordial. Il doit choisir le système de nébulisation, vérifier l'adéquation du couple compresseur-nébuliseur et expliquer les conseils d'utilisation au patient et/ou à la famille.

L'avenir de l'aérosolthérapie repose sur l'utilisation d'aérosols systémiques tels que les interférons, la ciclosporine et la prostacycline, ainsi que sur les recherches de thérapie génique. Une norme européenne est en préparation. Elle permettra d'harmoniser les paramètres et les méthodes de contrôle des générateurs d'aérosols du parc européen afin de favoriser la concurrence.

MOTS CLES :

- Aérosolthérapie.
- Nébulisation.
- Bronchopneumopathies.
- Bronchodilatateurs.

JURY : Président : Monsieur BUXERAUD Jacques, Professeur.
: Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences.
: Monsieur LEGRAND Jean-Jacques, Pharmacien.
: Monsieur RAFFIER Gilbert, Pharmacien.