

Aérosolthérapie

F.Faurisson

Types d'appareils, types de médicaments.
Quelle utilisation optimale pour le kinésithérapeute hospitalier
ou en ambulatoire.

Sommaire

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCTION..... | 2 |
| 2. TYPES D'APPAREIL..... | 2 |
| 2.1. TYPES TECHNOLOGIQUES..... | 2 |
| 2.1.1. nébuliseurs pneumatiques..... | 2 |
| 2.1.2. nébuliseurs ultrasoniques..... | 3 |
| 2.1.3. autres nébuliseurs..... | 4 |
| 2.2. CARACTERISTIQUES D'UN NEBULISEUR..... | 4 |
| 2.2.1. caractéristiques principales..... | 5 |
| 2.2.2. circuit de délivrance..... | 6 |
| 2.2.3. accessoires..... | 8 |
| 2.3. ADEQUATIONS CARACTERISTIQUES/APPLICATION..... | 8 |
| 2.4. MAINTENANCE..... | 8 |
| 3. TYPES DE MEDICAMENTS..... | 10 |
| 3.1. MEDICAMENTS DANS LE CADRE DE L' A. M. M..... | 10 |
| 3.1.1. bronchodilatateurs β 2-mimétique..... | 10 |
| 3.1.2. broncho dilatateur anticholinergique : bromure d'ipratropium..... | 10 |
| 3.1.3. autre anti-asthmatique : cromoglycate disodique..... | 11 |
| 3.1.4. anti-inflammatoire stéroïdien : budésonide..... | 11 |
| 3.1.5. dornase alpha..... | 11 |
| 3.1.6. pentamidine..... | 11 |
| 3.2. LES MEDICAMENTS HORS A. M. M..... | 11 |
| 3.2.1. antibiotiques..... | 11 |
| 3.2.2. antifongiques..... | 13 |
| 3.2.3. corticoïdes..... | 13 |
| 3.2.4. mucolytiques autres que la dornase alpha..... | 13 |
| 3.2.5. adrénaline..... | 13 |
| 3.3. LES MEDICAMENTS A VISEE SYSTEMIQUE..... | 13 |
| 4. UTILISATION OPTIMALE..... | 14 |
| 4.1. AVANT L'ADMINISTRATION..... | 14 |
| 4.1.1. choix du nébuliseur..... | 14 |
| 4.1.2. préparation de la solution..... | 14 |
| 4.2. L'ADMINISTRATION..... | 14 |
| 4.2.1. mode ventilatoire..... | 14 |
| 4.2.2. éducation des patients..... | 15 |
| 4.3. PROBLEMES PARTICULIERS RENCONTRES A L'HOPITAL..... | 15 |
| 4.4. PROBLEMES PARTICULIERS RENCONTRES A DOMICILE..... | 16 |
| 4.4.1. matériel disponible..... | 16 |
| 4.4.2. location vs achat..... | 16 |

1. Introduction

L'administration d'un médicament par nébulisation présente de nombreux avantages en termes d'efficacité et de tolérance. Elle est néanmoins d'utilisation plus délicate que les voies habituelles, orales ou parentérales, et nécessite formation et coopération du prescripteur, du kinésithérapeute et du patient pour assurer une génération et une inhalation de l'aérosol adaptées aux objectifs thérapeutiques nécessaires à l'efficacité de ces traitements

2. Types d'appareil

Les aérosols de médicaments peuvent avoir deux origines : aérosols doseurs ou nébuliseurs. Les premiers qui associent le médicament au dispositif de nébulisation ont un mode de fonctionnement assez reproductible mais sont limités aux quelques spécialités disponibles sous cette forme. De plus ils ne sont destinés qu'à l'administration de quelques bouffées et donc inadaptés aux posologies importantes comme celles des antibiotiques par exemple.

Les nébuliseurs permettent de produire un nuage à partir d'une solution ou d'une suspension de médicament que celle-ci soit destinée à cette voie ou non. Ces appareils disposent le plus souvent d'un certain nombre de réglages pouvant influencer sur leur puissance et sur la taille des particules. Ces libertés, tant dans le choix des produits que dans le mode d'utilisation des nébuliseurs, représentent un avantage par rapport aux aérosols doseurs. Inversement, elles exposent à des mauvaises utilisations qui risquent diminuer voire annuler l'effet thérapeutique recherché. L'efficacité d'un traitement nébulisé nécessite donc la maîtrise de ce mode d'administration par les différents partenaires : prescripteur, kinésithérapeute et patient.

2.1. types technologiques

Quelle que soit la technologie utilisée, les nébuliseurs doivent fractionner le liquide en fines particules et donc vaincre sa tension active qui tend à en assurer la cohésion. Les deux principaux types de générateurs sont les nébuliseurs pneumatiques et les nébuliseurs ultrasoniques.

2.1.1. nébuliseurs pneumatiques

Les nébuliseurs pneumatiques ont été les premiers disponibles. Ils utilisent comme source d'énergie un gaz comprimé. Ce gaz peut être soit délivré par une source externe (gaz « au mur » à l'hôpital, bouteille d'air comprimé), soit produit par un compresseur.

Le nébuliseur proprement dit comporte un réservoir de médicament de 2 à 10 ml. Le gaz comprimé est projeté à la surface du liquide à nébuliser. Ce jet fait éclater la surface du liquide en fines gouttelettes. La taille des gouttelettes est inversement proportionnelle à la vitesse du flux gazeux. Le

nuage ainsi formé est expulsé à l'extérieur du dispositif par le flux gazeux qui l'a généré. Les nébuliseurs pneumatiques peuvent fonctionner de manière continue, ce qui entraîne une perte de médicament pendant la phase expiratoire de chaque cycle ventilatoire, ou uniquement pendant les phases inspiratoires des patients. Le couplage entre génération de l'aérosol et inspiration peut être assuré soit par le patient au moyen d'un bouton actionné à chaque inspiration, soit automatiquement grâce un dispositif détectant la dépression inspiratoire pilotant une vanne. Parmi les appareils fonctionnant en continu certains limitent les pertes en augmentant la puissance de nébulisation pendant l'inspiration : dans ces appareils dits à « effet Venturi », le flux inspiratoire des patients s'ajoute au flux de gaz comprimé pour générer le nuage.

Les dispositifs asservis ou à effet Venturi ne demandent pas la coopération du patient, par contre ceux qui sont à déclenchement manuel impliquent une éducation et une bonne coordination du sujet. Cette coopération qui nécessite une certaine attention peut être « en compétition » avec d'autres activités comme la télévision ou la lecture et ainsi limiter l'observance ou la qualité de la coordination.

La relation existant entre flux gazeux et taille des particules limite les possibilités de réglage de ce type de nébuliseurs : la réduction du flux gazeux entraînerait une augmentation de la taille des particules, préjudiciable à un dépôt profond du médicament. La pression, ou le débit gazeux indiqué par le constructeur doivent donc être absolument respectés. Pour les mêmes raisons, il n'est pas possible d'utiliser un couple compresseur/nébuliseur si celui-ci n'a pas été préalablement validé.

2.1.2. nébuliseurs ultrasoniques

Dans les nébuliseurs ultrasoniques la source d'énergie est une petite plaque qui vibre à haute fréquence au fond de la cuve. Selon le type de nébuliseur la solution à nébuliser est contact direct avec cette plaque ou contenue dans une coupelle, l'énergie étant transmise de la plaque au fond de la coupelle par de l'eau. Les nébuliseurs à coupelle, un peu plus volumineux, présentent deux avantages majeurs : le volume d'eau qui transmet les ondes offre une inertie thermique évitant une élévation de température du médicament, la coupelle de médicament, située sur le circuit en contact avec le patient, est un élément consommable simplifiant le respect des règles d'hygiène lors de l'utilisation d'un même appareil pour plusieurs patient, en particulier à l'hôpital.

La plaque en vibrant entraîne une succession d'ondes de sur- et de sous-pression qui progresse jusqu'à la surface de la solution. Là, par un phénomène de cavitation, la surface du liquide éclate en gouttelettes, produisant ainsi l'aérosol. La taille des particules est proportionnelle à la longueur d'ondes des vibrations et donc inversement proportionnelle à la fréquence de vibration. Les nébuliseurs performants ont fréquence supérieure à 2 MHz. La fréquence de vibration de la plaque

est fixe pour un appareil donné. L'amplitude de vibration peut être réglée sur la plupart des appareils ultrasoniques : plus l'amplitude est importante, plus l'énergie cédée est grande, ce qui permet de moduler la puissance de nébulisation sans modifier la taille des particules.

Le nuage formé au-dessus de la surface du liquide est initialement immobile. Sa sortie du nébuliseur nécessite un flux gazeux. Ainsi, le nuage, produit en continu, n'est mobilisé que pendant la phase inspiratoire, évitant ainsi les pertes expiratoires sans qu'il soit nécessaire d'adjoindre un dispositif particulier d'asservissement à la respiration de l'utilisateur.

2.1.3. autres nébuliseurs

A côté de ces deux modes de génération d'autres voient le jour actuellement. Certains de ces appareils ont un mode de fonctionnement qui les apparente aux aérosols doseurs, par projection d'un flux de liquide au travers d'une buse ou d'une grille: la brutale chute de pression à la sortie de la buse vainct les tensions superficielles et permet la production du nuage.

Une mention particulière doit être faite au sujet des appareils dit « soniques ». Cette dénomination, bien que passée dans les habitudes, est extrêmement critiquable, car contrairement aux termes de « pneumatique » ou « ultrasonique » elle ne concerne pas la génération du nuage mais l'application à celui-ci d'une onde acoustique (100 Hz) dont l'objectif est de favoriser le dépôt sinusien. Il existe donc des appareils « soniques » pneumatiques et des appareils « soniques » ultrasoniques.

2.2. caractéristiques d'un nébuliseur

Pendant de longues années, on a constaté de vives oppositions entre partisans et adversaires des nébuliseurs pneumatiques et ultrasoniques. Ces controverses, parfois plus passionnelles que réellement scientifiques étaient alimentées pour part par les constructeurs de matériel mais aussi par des différences culturelles entre pays, notamment la méfiance des anglo-saxons vis-à-vis des appareils ultrasoniques.

S'il est utile de connaître le mode de fonctionnement d'un dispositif pour en tirer le meilleur parti, la technologie ne doit pas être *per se* un critère de choix du matériel. Par contre, les caractéristiques et performances objectives des systèmes de nébulisation doivent être déterminantes.

Le recours à la forme nébulisée comporte un double objectif : quantitatif, apporter une masse connue et reproductible de médicament et qualitatif, déposer le médicament à un site particulier des voies respiratoires. Les caractéristiques à prendre en compte sont celles qui influent sur ces deux aspects.

2.2.1. caractéristiques principales

Le rendement de l'administration par nébulisation, rapport entre la masse de médicament effectivement délivré et celle mise en œuvre lors de l'administration est assez faible, rarement supérieur à 25%. Les différents mécanismes de « perte » de médicament doivent être connus afin de maîtriser l'administration

2.2.1.1. volume du réservoir et volume mort

La taille du réservoir de médicament peut varier de quelques millilitres à plusieurs dizaines de millilitres. Il convient de s'assurer que ce volume est au moins égal à celui de la solution à nébuliser.

Lorsque la production de nuage cesse, on constate qu'il reste encore un certain volume de solution dans le réservoir : le volume mort. Le volume mort, de quelques dixièmes de millilitres à quelques millilitres représente une quantité de solution jamais nébulisée et contribue à limiter le rendement de nébulisation. Il est important de vérifier qu'il ne représente pas une fraction trop importante de la dose totale, en évitant par exemple d'utiliser un nébuliseur dont le volume mort est de 2 ml pour nébuliser 3 ml de médicament. En général plus le volume du réservoir est important plus le volume mort l'est aussi.

2.2.1.2. puissance de nébulisation

La puissance de nébulisation conditionne la durée de l'administration du médicament. Il s'agit d'un élément fondamental pour une bonne observance de la prescription. En effet une durée d'administration jugée trop longue par le patient peut le conduire à abandonner son traitement, en particulier dans les affections chroniques et/ou celles nécessitant plusieurs administrations quotidiennes. Une durée de 10 à 15 minutes semble constituer un maximum accepté par les patients. Avec de nombreux nébuliseur le débit de nébulisation est lié au volume de solution présent dans le réservoir, diminuant au cours de la nébulisation. Il n'est alors pas possible de définir un débit moyen de nébulisation. La puissance de nébulisation se mesure alors par le temps nécessaire à nébuliser un volume donné (ou plus précisément à atteindre le volume mort).

2.2.1.3. granulométrie

La taille des particules influe sur leur probabilité de dépôt par les trois mécanismes que sont l'impaction, la sédimentation et la diffusion. De ce fait, elle influe sur la topographie de dépôt. On considère qu'un dispositif à visée O.R.L. doit produire une majorité de particules de plus de 5 μm de diamètre, pour une application trachéo bronchique une majorité entre 2 et 6 μm , et pour un dépôt pulmonaire profond, de 0,5 à 3 μm .

2.2.1.4. ergonomie

Bien que plus difficiles à évaluer objectivement, la simplicité et le confort d'utilisation sont des critères à prendre en compte dans le choix du nébuliseur. Seule la manipulation du dispositif permet de détecter d'éventuelles difficultés de montage ou de fonctionnement de l'appareil.

Parmi les défauts de conception relevés on peut citer l'absence de détrompeur indiquant le sens du flux gazeux, des boutons de réglage en continu au lieu de crans ou de niveaux discrets, la difficulté de montage de certaines pièces (force physique ou gestes très fins), l'absence de voyants de dysfonctionnement. Le bruit mérite une attention particulière, particulièrement pour une utilisation chronique : s'il représente une gêne par exemple pour écouter la télévision, il risque fort de diminuer l'observance du traitement.

2.2.1.5. entretien

L'aptitude à atteindre des territoires pulmonaires profonde constitue un atout thérapeutique mais représente également un risque infectieux. Les bactéries ou champignons peuvent provenir du patient lui-même comme dans la mucoviscidose, ou d'une contamination externe autre patient ou germes de l'environnement comme *Legionella pneumophila*. Le matériel doit donc pouvoir être nettoyé après chaque utilisation en prenant soin de sécher les différentes pièces du circuit. Dans les situations à risque infectieux élevé, cet aspect est particulièrement important, des infections à *Legionella pneumophila* et des contaminations croisées ayant été rapportées.

2.2.2. circuit de délivrance

Le circuit de délivrance comporte l'interface et éventuellement un tuyau de raccordement entre nébuliseur et interface. L'interface est la partie du circuit de délivrance directement en contact avec le sujet. Il peut être de 3 types : embout buccal, masque ou embouts nasaux.

2.2.2.1. tuyau de raccordement

Le tuyau de raccordement doit être le plus court possible pour éviter qu'il ne présente des courbures qui entraîneraient des phénomènes d'impaction et donc une perte de médicament. Les tuyaux sont le plus souvent annelés, pour éviter un pliage en cas de courbure importante. Les tuyaux lisses intérieurement sont cependant préférables, car ils sont d'un entretien plus facile, en particulier pour le séchage.

2.2.2.2. embout buccal

L'embout buccal permet l'inhalation de l'aérosol par la bouche en évitant ainsi la filtration nasale. Chez des enfants atteints de mucoviscidose, on a montré que cette filtration représentait une spoliation de 50 % de la dose et concernait autant le dépôt central que périphérique. L'embout

buccal doit donc être choisi dans toutes les indications pneumologiques sauf sérieuse contre-indication. Trop longtemps délaissé au profit de masques faciaux, il avait la réputation d'être d'utilisation difficile chez l'enfant. On a montré que la respiration au travers d'un embout buccal est possible dès l'âge de 3 ans, et probablement avant sous réserve d'une éducation ludique. De plus, laissant libre les narines, il est moins ressenti comme une agression étouffante ce qui peut être le cas avec un masque facial. Pour les mêmes raisons, l'utilisation d'un pince-nez n'est pas à conseiller. La nécessaire coopération du patient dans le mode ventilatoire est en effet peu compatible avec cet accessoire désagréable et là aussi agressif. Avec tous les appareils pneumatiques à délivrance inspiratoire ainsi qu'avec les appareils ultrasoniques le nuage n'est dispensé que pendant l'inspiration au travers du nébuliseur. L'intercalation d'une inspiration nasale, sans aérosol, au cours de l'administration ne constitue donc qu'une légère perte de temps mais pas de médicament, alors qu'elle représente un facteur de confort important pour le patient .

2.2.2.3. masques

Les masques nasaux ou faciaux sont, en règle, à réserver aux applications O.R.L.. Les seules exceptions sont le très jeune âge, des lésions buccales empêchant l'utilisation d'un embout buccal. L'impossibilité de coopération d'un patient mérite d'être envisagée séparément car au-delà de la difficulté d'utilisation d'un embout buccal, c'est l'administration même d'un aérosol qui peut être remise en question, en raison de l'importance du mode ventilatoire.

Les masques faciaux englobent bouche et narines. La ventilation du sujet dépassant le débit du nébuliseur, les masques possèdent des orifices permettant un apport d'air supplémentaire. Ces orifices ne sont généralement pas pourvus de valves inspiratoires, ce qui expose à une dissémination de l'aérosol dans l'environnement, majorée en cas de délivrance continue du nuage.

2.2.2.4. embouts narinaires

Les embouts narinaires sont réservés aux utilisations O.R.L.

2.2.2.5. filtre expiratoire

Certains produits destinés aux patients peuvent présenter des risques pour son entourage en cas de dissémination du nuage, notamment pour les aérosols d'agents anti-infectieux. Dans le cas de la pentamidine (Pentacarinat®) les textes réglementaires précisent que le circuit du nébuliseur doit comporter une branche expiratoire équipée d'un filtre capable d'arrêter 99% des particules d'une taille supérieure à 1 µm. Il paraît raisonnable d'appliquer la même précautions aux antibiotiques, l'inhalation fréquente par le personnel soignant ou la famille de faibles quantités d'antibiotiques

étant susceptibles de sélectionner des souches résistantes dans les voies aériennes et aussi dans les voies d'élimination du produit (appareil urinaire pour les aminosides).

2.2.3. accessoires

En plus de la génération du nuage, certains nébuliseurs disposent de fonctions annexes les plus fréquentes étant:

- le réchauffage de l'aérosol : fonction dont l'intérêt lors de l'administration d'un aérosol médicamenteux reste à démontrer, peut-être utile lors de l'utilisation continue d'un nébuliseur comme humidificateur,
- l'émission d'une onde sonore avec ou sans modification de pression (nébuliseurs « soniques » et « manosoniques », proposée dans l'objectif de favoriser le dépôt dans les sinus et la trompe d'Eustache,
- quantification du volume délivré à chaque inhalation et du nombre d'inspirations,
- ventilation mobilisant le nuage, à éviter car facteur de perte de médicament en phase inspiratoire,
- visualisation du flux inspiratoire
- minuterie avec ou sans alarme, dont la fonction est discutable, l'administration devant se poursuivre jusqu'à ce que le nébuliseur ne produise plus d'aérosol.

2.3. adéquations caractéristiques/application

Il n'existe pas de nébuliseur « universel » adapté à toutes les situations. L'indication, O.R.L. ou pneumologique, conditionne à la fois la granulométrie recherchée et le type d'interface. Le volume de solution à nébuliser peut également intervenir. Dans tous les cas, le choix se fera sur des critères mesurables et non sur une technologie. Il peut être utile tant pour le prescripteur que le kinésithérapeute de bien connaître 3 ou 4 appareils répondant aux diverses situations thérapeutiques.

2.4. maintenance

Les performances des nébuliseurs, notamment des compresseurs à membrane, peuvent se modifier, aussi est-il important que ces appareils soient régulièrement contrôlés, tant à l'hôpital que pour les utilisations à domicile. Cet entretien fait partie intégrante des prestations qui incombent au loueur de matériel : même en cas de location de longue durée comme dans la mucoviscidose, l'appareil doit être périodiquement contrôlé. Cet entretien n'est que rarement effectué en cas d'achat du nébuliseur par le patient.

Le nébuliseur peut être à usage unique ou réutilisable.

Le sens d'usage unique est pour les nébuliseurs parfois ambigu. Alors que pour une seringue, par exemple, l'usage unique limite leur utilisation à une seule administration, la partie consommable d'un dispositif de nébulisation est le plus souvent à « patient unique », celui-ci utilisant son dispositif pour un certain nombre d'administrations ou de jours d'utilisation. Dans ce cas les précautions d'entretien, en particulier d'hygiène, des matériels réutilisables doivent être appliquées de la même manière.

3. Types de médicaments

Seuls 7 médicaments, dont 5 concernent l'asthme, possèdent une autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) prévoyant leur administration par nébulisation. En pratique de nombreux autres médicaments sont administrés de cette manière.

3.1. médicaments dans le cadre de l'A.M.M.

3.1.1. bronchodilatateurs β 2-mimétique

3.1.1.1. Salbutamol

Le salbutamol est un bronchodilatateur β 2-mimétique commercialisé sous le nom de *Ventoline® solution pour inhalation par nébuliseur* par le laboratoire Glaxo Wellcome. Son utilisation sous cette forme est réservée aux hôpitaux.

Il est indiqué dans le traitement symptomatique des asthmes aigus graves et des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives de l'adulte.

3.1.1.2. Terbutaline

La terbutaline est un bronchodilatateur β 2-mimétique commercialisé sous le nom de *Brycanul® solution pour inhalation par nébuliseur* par le laboratoire Astra France. Son utilisation sous cette forme est réservée aux hôpitaux.

Elle est indiquée dans le traitement symptomatique des asthmes aigus graves et des poussées aiguës des broncho-pneumopathies chroniques obstructives de l'adulte.

3.1.2. bronchodilatateur anticholinergique : bromure d'ipratropium

Le bromure d'ipratropium est un bronchodilatateur anticholinergique commercialisé sous les noms d' *Atrovent® Adulte solution pour inhalation par nébuliseur* et d' *Atrovent® Enfant solution pour inhalation par nébuliseur* par le laboratoire Boehringer Ingelheim France. Son utilisation sous cette forme est réservée aux hôpitaux.

Il est indiqué dans le traitement symptomatique des asthmes aigus graves en association à un β 2-mimétique d'action rapide chez l'enfant, dans le traitement symptomatique des asthmes aigus graves et des poussées aiguës des broncho-pneumopathies chroniques obstructives graves en association à un β 2-mimétique d'action rapide chez l'adulte.

3.1.3. autre médicament anti-asthmatique : cromoglycate disodique

La cromoglycate disodique est un anti-asthmatique inhibant la dégranulation mastocytaire commercialisé sous le nom de *Lomudal*® par le laboratoire Spécia.

Il est indiqué dans le traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant de l'adulte et dans la prévention de l'asthme d'effort

3.1.4. anti-inflammatoire stéroïdien : budésonide

Le budésonide est un glucocorticoïde commercialisé sous le nom de *Pulmicort*® *suspension pour inhalation par nébuliseur* par le laboratoire Astra France..

Il est indiqué dans le traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant et le sevrage de la corticothérapie orale chez l'enfant.

3.1.5. dornase alpha

La dornase alpha ou rhDNase est une enzyme anti-ADN utilisée pour ses propriétés fluidifiantes sur les sécrétions bronchiques des patients atteints de mucoviscidose. Elle est commercialisée sous le nom de *Pulmozyme*® *suspension pour inhalation par nébuliseur* par le laboratoire Roche. Son utilisation est réservée aux hôpitaux.

Elle est indiquée dans le traitement de l'encombrement bronchique des patients atteints de mucoviscidose de plus de 5 ans et de capacité vitale forcée au moins égale à 40% de la valeur théorique attendue.

3.1.6. pentamidine

La pentamidine est un antiparasitaire actif sur les pneumocystis, leishmania et trypanosomes commercialisée sous le nom de *Pentacarinat*® *suspension pour inhalation par nébuliseur* par le Bellon.

Elle est indiquée dans la prévention des infections respiratoires à *Pneumocystis carinii* chez l'immunodéprimé, notamment les patients infectés par le VIH, en cas d'intolérance ou de contre-indication du cotrimoxazole.

3.2. les médicaments hors A.M.M.

3.2.1. antibiotiques

Parmi les médicaments administrés par nébulisation hors du cadre de l'A.M.M. les antibiotiques occupent une place particulière. Bien que leur utilisation soit fréquente (40% des pneumologues déclarent les prescrire, la quasi totalité des sujets atteints de mucoviscidose ont reçu cette forme d'antibiothérapie), l'A.M.M. d'aucun antibiotique ne prévoit ce mode d'administration. Le premier

antibiotique enregistré pour cette voie devrait être la tobramycine pour laquelle une forme dédiée à la nébulisation est déjà enregistrée aux U.S.A. et en Autorisation Temporaire d'Utilisation en France (A.T.U.) sous le nom de Tobi®.

3.2.1.1. aminosides

Les aminosides sont des antibiotiques à faible index thérapeutique. Leur administration par nébulisation qui permet de focaliser la dose au site recherché en limitant la diffusion systémique potentiellement toxique, paraît logique dans le traitement des infections respiratoires. Divers aminosides ont été utilisés, en particulier dans le traitement des infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa* des patients atteints de mucoviscidose : gentamicine, tobramycine et amikacine. Des intolérance à type de bronchospasme ont été parfois rapportées lors de leur inhalation. Il apparaît aujourd'hui que ces manifestations d'intolérance n'étaient pas dues aux principes actifs mais aux conservateurs des formes utilisées, destinées aux voies IM ou IV. Au premier rang des conservateurs susceptibles d'entraîner une réaction bronchique se trouvent les sulfites. Il est donc recommandé d'utiliser une forme exempte de sulfites, Tobi® tobramycine sans sulfite destiné à la nébulisation ou Amiklin® amikacine dédié aux voies parentérales mais également sans sulfites (forme lyophilisée sans conservateurs).

Les posologies d'aminosides nébulisés ont beaucoup varié au cours des 30 années de leur utilisation : initialement la dose prescrite était inférieure ou égale à la posologie parentérale (20 mg de gentamicine pour Pines en 1970) alors qu'aujourd'hui les posologies utilisées dépassent largement ces valeurs (300 mg de tobramycine x 2 pour Ramsey en 1999).

3.2.1.2. colistine

La colistine (Colimycine®) est également un antibiotique actif sur *Pseudomonas aeruginosa* et de faible index thérapeutique. A ce titre elle est également utilisée dans le traitement de ces infections chez les patients atteints de mucoviscidose.

3.2.1.3. β lactamines

Les β -lactamines ont également été proposées par certains auteurs mais on dispose de peu d'études évaluant leur efficacité et leur tolérance.

3.2.1.4. autres antibiotiques

Dans une étude portant sur les pratiques d'antibiothérapie nébulisée réalisée en 1994 en France il apparaissait qu'un certain nombre d'autres antibiotiques étaient également nébulisés. En l'absence de toute donnée tant d'efficacité que de tolérance ces prescriptions sont à éviter.

3.2.2. antifongiques

l'Amphotéricine B (Fungizone®) en raison de sa médiocre tolérance par voie systémique a été utilisée sous forme nébulisée dans la prévention des infections fongiques respiratoires chez des patients immunodéprimés. Si les résultats des études sont le plus souvent encourageants, on ne dispose d'étude avec des effectifs suffisants pour affirmer l'efficacité de ces traitements.

3.2.3. corticoïdes

En l'absence de formes dédiées à la nébulisation, plusieurs corticoïdes ont été administrés par nébulisation : bexaméthasone (Celestène®, Betnesol®), méthylprednisolone (Solu Médrol®), Dexaméthasone (Soludécadron®) pour des indications O.R.L. et dans l'asthme. Dans cette dernière indication le Pulmicort®, dédié à cette voie doit être aujourd'hui préféré, ses propriétés pharmacocinétiques étant mieux adaptée

3.2.4. mucolytiques autres que la dornase alpha

Les mucolytiques classiques, acétylcystéine (Mucomyst®), ambroxol (Sorbronc®), bromhexine (Bisolvon®) et mesna (Mucofluid®), ont assez longtemps été utilisé sous forme nébulisée, sans que leur efficacité clinique n'ait été validée dans des études rigoureuses portant sur des effectifs suffisants de patients. Depuis 1998 l'A.M.M. de ces produits ne mentionne plus l'administration par nébulisation et leur utilisation ne paraît donc plus justifiée.

3.2.5. adrénaline

Bien que relevant également d'une prescription hors du cadre de l'A.M.M. l'efficacité de l'adrénaline nébulisée paraît validée dans le traitement de la bronchiolite aiguë du nourrisson et des laryngites sous-glottique. Dans ce dernier cas, sa rapidité d'efficacité permet d'éviter le recours à l'intubation nasale.

3.3. les médicaments à visée systémique

Bien que le principal objectif de la nébulisation soit une exposition pulmonaire plus sélective, il s'agit également d'un mode d'administration susceptible d'entraîner une résorption systémique en évitant la voie orale et l'effraction cutanée des voies parentérales. Pour cette raison des travaux sont en cours afin de l'utiliser pour l'administration de médicament aujourd'hui injectés comme l'insuline ou les morphiniques.

4. Utilisation optimale

4.1. Avant l'administration

4.1.1. choix du nébuliseur

Compte tenu des différences de performances et d'adéquation à un objectif thérapeutique donné, il est indispensable que le nébuliseur utilisé soit choisi par le prescripteur et/ou le soignant qui a la responsabilité de l'administration. L'imprécision d'une prescription peut conduire un loueur de matériel à fournir un matériel inadapté. Même en cas de prescription précise, il appartient au prescripteur et/ou au soignant responsable de l'administration de contrôler que l'appareil délivré correspond bien aux spécifications requises.

4.1.2. préparation de la solution

Le mode de préparation de la solution ou de la suspension nébulisée doit être fait dans le respect des règles d'hygiène : sérum physiologique stérile (ou eau stérile si la solution médicamenteuse est déjà isotonique) comme éventuel diluant, manipulation dans des conditions, sinon stériles, du moins ultra-propres. Il est fortement déconseillé de fractionner l'administration d'une ampoule ou d'un flacon sur deux ou plusieurs séances. En cas d'absolue nécessité le contenant sera soigneusement fermé et conservé au réfrigérateur.

On évitera les cocktails médicamenteux dans les nébuliseurs, la compatibilité des différents composants n'ayant pas été, dans la plupart des cas, contrôlée.

4.2. L'administration

4.2.1. mode ventilatoire

La quantité et la topographie du dépôt du médicament sont étroitement dépendantes du mode ventilatoire du sujet en cours d'inhalation. Le principal écueil à éviter est un dépôt trop superficiel du médicament. Dans ce but, il convient d'éduquer les patients à une ventilation à grand volume courant et faible flux, ce qui conduit à augmenter le temps inspiratoire et à réduire légèrement la fréquence respiratoire. La pause inspiratoire en fin d'inspiration, qui peut être effectuée à l'occasion de l'inhalation de quelques bouffées d'un aérosol doseur, n'est pas applicable à la nébulisation qui dure plusieurs minutes. L'augmentation du temps inspiratoire, en augmentant le temps de présence des particules dans l'appareil respiratoire remplit la même fonction.

4.2.2. éducation des patients

Le mode ventilatoire adapté au dépôt optimum du médicament requiert un apprentissage. Le plus souvent les patients, adultes ou enfants ont peu de connaissances sur la phase inspiratoire, alors qu'ils ont expérimenté l'expiration par la parole le chant, le jeu instrumental, le gonflage d'objets, le soufflage de poussière ou de plume, etc.

L'éducation respiratoire doit viser à bien dissocier la notion de volume courant de celle de flux, en bannissant par exemple des expressions comme « respirer fort » dont on ne sait si elle décrit volume ou débit. Cet apprentissage, mené sur un mode ludique est possible dès l'âge de 3-4 ans. Une fois acquis ce mode ventilatoire peut être reproduit sans intentions suggérant un apprentissage plus proprioceptif que conscient. De plus, les sujets décrivent le plus souvent ce mode ventilatoire comme relaxant.

Il faut tenir compte de la sensation d'agression que peut provoquer l'inhalation d'un aérosol médicamenteux. Bien que de nature liquide, les gouttelettes de solution médicamenteuse sont le plus souvent perçues par les patients sous leur aspect particulaire et non liquidien, comme de la poussière. Il est fondamental de prévenir les sujets de cette éventuelle sensation qui s'estompe assez rapidement. En effet le risque principal serait de laisser d'instaurer le cercle vicieux :

- sensation d'agression (poussière)
- « protection » par une ventilation superficielle (réponse adaptée lors de l'inhalation de fumées toxiques ou brûlantes mais pas au traitement nébulisé!)
- confinement de l'aérosol dans la trachée et les grosses bronches qui sont les zones les plus réactives de l'arbre respiratoire
- majoration de la sensation d'agression. etc.

En cas de sensation d'irritation, ou de toux, il est préférable d'interrompre l'inhalation, puis après quelques instants de la reprendre avec une ventilation adaptée, plutôt que d'essayer de continuer à tout prix (en particulier celui d'une ventilation superficielle).

L'éducation du patient inclut également l'apprentissage des règles d'hygiène d'entretien de son matériel. Chez les grands enfants et les adolescents la part revenant au patient et à ses parents doit être clairement établie.

4.3. Problèmes particuliers rencontrés à l'hôpital

Les prescriptions hospitalières sont souvent plus codifiées et les patients bénéficient plus facilement de l'aide d'un kinésithérapeute pour son apprentissage à l'inhalation. La « culture » hospitalière, et la disponibilité de gaz comprimé « au mur » privilégie souvent l'utilisation de nébuliseurs pneumatiques. Ce choix, parfois *a priori*, mérite d'être remis en cause lors du renouvellement de matériel. Il est important que les responsables d'un service, médecins et soignants aient conscience que le même appareil ne peut convenir à toutes les situations. La constitution d'un « parc »

important d'un même appareil peut être également un obstacle à l'acquisition ultérieure d'appareils plus récents et répondant mieux à certaines situations.

4.4. Problèmes particuliers rencontrés à domicile

4.4.1. matériel disponible

Le matériel utilisé par le patient est le plus souvent loué. Le prestataire service peut être du domaine associatif, comme l'ANTADIR, ou privé, réseau spécialisé comme Orkyn ou délivrance dans une pharmacie. Dans tous les cas, le choix du nébuliseur est du domaine du prescripteur (guidé ou non par un kinésithérapeute compétent) et non du prestataire. Le droit de substitution applicable aux médicaments génériques ne peut s'appliquer aussi simplement aux nébuliseurs. Il ne viendrait pas à l'idée de substituer à un antibiotique un autre de même famille ou d'une famille différente. De même, la mise à disposition d'un appareil différent de celui qui a été prescrit n'est acceptable que si la preuve d'équivalence de leurs performances a été établie.

Lors de traitements chroniques ou répétitifs, ou en cas de pratique assez fréquente chez des patients différents, le prescripteur contrôlera que le prestataire « local » fournit bien le matériel requis.

4.4.2. location vs achat

Chez les patients atteints de pathologie chronique l'achat du nébuliseur peut apparaître comme une solution économiquement préférable. De plus il peut aider le patient à « s'approprier » symboliquement ce mode de traitement en même temps que matériellement et ainsi favoriser l'observance thérapeutique. A côté de ces avantages il convient de peser également les inconvénients : l'appareil, propriété du patient risque fort de ne pas bénéficier des contrôles réguliers de maintenance auxquels les prestataires loueurs doivent satisfaire. De plus l'achat, après entente avec les organismes de sécurité sociale suppose une utilisation sur une longue durée et prive donc le patient de la possibilité de changer de nébuliseur pour un appareil mieux adapté ou un modèle plus récent, plus performant. Enfin, l'achat de matériel en signant la chronicité de la maladie peut être perçu comme un signe d'aggravation