

J. F. Dessanges
Service des explorations fonctionnelles respiratoires
Hôpital Cochin 75674 Paris Cedex 14

GENERALITES SUR LES AEROSOLS LES AEROSOLS DOSEURS

Généralités

La voie inhalée, pratiquée de longue date, redevient un mode d'administration de plus en plus utilisé dans le traitement de la sphère ORL et des maladies pulmonaires comme l'asthme, les BPCO et la mucoviscidose.

Autrefois, pour les thérapeutiques inhalées, on parlait de fumées, de fumigations de vapeurs et de pulvérisations. Il fallut attendre la fin des années 30 pour les remplacer par le terme générique "AEROSOLS". Les aérosols sont des suspensions de particules solides ou liquides dans un gaz ou un mélange gazeux .

L'histoire de l'inhalothérapie est une histoire qui sent le soufre pour plusieurs raisons ! En effet, Galien, du temps des Romains, profitait des fumerolles soufrées du Vésuve pour les préconiser à ses patients. Depuis, cette thérapeutique a connu un certain succès dans de nombreuses stations thermales.

D'autre part, et depuis longtemps, les sorciers avaient trouvé empiriquement les effets psychotropes de certaines racines et de feuilles choisies. Au tout début du 19ème siècle, un officier écossais de l'armée des Indes ramena de ces lointaines contrées, une plante, le DATURA ferox. Il avait observé que les indigènes du Sud de l'Inde fumaient les racines de cette Solanacée pour traiter l'asthme.

En Europe, on redécouvrit une variété de Datura, le Datura stramonium, vulgairement appelé "herbe aux sorciers" et pour cause... et aussi, l'Atropa belladonna ou Belladone, dont les feuilles délivrent lors de leur combustion un aérosol de dérivés atropiniques.

En 1860, Trousseau préconisait à ses patients des fumigations et des cigarettes de Datura que lui-même utilisait car il était asthmatique !

Les cigarettes de Datura comme les cigarettes anti-asthmatiques Legras étaient en vente dans les pharmacies jusqu'en août 1992. Leur retrait a fait suite à une série d'intoxications sévères liées à leur surconsommation par des toxicomanes. Ceux-ci avaient retrouvé les propriétés psychotropes de "l'herbe aux sorciers"...

Le développement de la technologie permit de fabriquer des pulvérisateurs, des vaporisateurs dont le plus célèbre est le Dyspne-Inhal, créé en 1935 et toujours disponible. Il permet de vaporiser de l'adrénaline, malheureusement "la pompe" ne produit qu'un aérosol de grosses gouttelettes qui impactent dans l'oropharynx, ce qui en fait un traitement très efficace de l'oedème de Quincke...

En 1940, Dautrebande jeta les bases de l'aérosolthérapie en apportant la quantification. En 1950, R. Tiffeneau, un pneumologue génial, inventa les thérapeutiques nébulisées modernes avec l'adrénaline, l'atropine et les corticoïdes. En 1957, il publia un ouvrage remarquable consacré aux traitements de l'asthme. La nébulisation pneumatique devenait un art en France. Malheureusement, un an auparavant, en 1956, un américain, le Dr Mason de la Société 3M, avait inventé le premier spray doseur le Medihaler.(10)

La thérapeutique inhalée retrouva si l'on peut dire, un nouveau souffle avec les aérosols doseurs, au détriment des nébuliseurs.

Au cours des dernières années, les thérapeutiques inhalées à visée respiratoire se sont largement développées. La voie inhalée permet de déposer rapidement sur l'organe cible la molécule active avec un minimum d'effets secondaires.

Cependant, la technique d'inhalation d'un spray d'aérosol-doseur nécessite une parfaite coordination main-poumon.

L'invention des chambres d'inhalation a permis d'une part de résoudre ce problème et d'autre part, un meilleur dépôt bronchique.

Récemment, le spectre du trou d'ozone lié aux CFC a incité les firmes pharmaceutiques à s'intéresser aux poudres à inhaler, délivrées par des dispositifs qui ne nécessitent plus de coordination.

Comme on le voit, un aérosol peut être généré par divers moyens. L'aérosol doseur est le dispositif le plus répandu.

Les nébuliseurs pneumatiques ou ultrasoniques sont plus ou moins ignorés des médecins et de ce fait moins répandus, sauf chez les ORL et les pneumologues.

L'arrivée de nouvelles solutions nébulisables nécessite une information des prescripteurs médicaux, afin de permettre une meilleure application de cette thérapie.

Physique des aérosols. Définitions

A Diamètre des particules :

La plupart des aérosols nébulisés ne contiennent pas de gouttelettes identiques. Souvent, elles couvrent une large gamme de tailles et de formes : dispersion hétérogène.

Les plus intéressants paramètres de classement dimensionnel des particules sont probablement

Le MMD (Mass Median Diameter):

Le MMD correspond à un diamètre de particules tel que la moitié de la masse de l'aérosol est représentée par de petites particules en grand nombre, et l'autre moitié par de plus grosses particules en moindre quantité.

Le pourcentage de la masse de l'aérosol qui est formé de particules inférieures à 5µm de diamètre.

Le GSD (Geometric Standard Deviation):

C'est le rapport des diamètres correspondants à 84 % et 50 % sur la courbe de Distribution Cumulative de la masse.

Les aérosols hétérogènes ont par définition un $GSD \geq 1.22$.

Le concept de GSD suppose que les points de la courbe suivent une loi Log-normale de distribution. En pratique, la distribution de la masse d'aérosol produite par un nébuliseur est proche du type Log normal. Cependant, quelquefois, la distribution de la masse est multimodale, montrant plus d'un pic de distribution.

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

Le **AD** (Aerodynamic Diameter) est donc le diamètre d'une sphère de densité 1 ayant la même vitesse terminale que la particule considérée de forme et de densité différentes.

Le diamètre aérodynamique prend donc en considération :
Le diamètre géométrique + la forme + la densité des particules.

Il est capital de coter les tailles des particules générées par les nébuliseurs en terme de **MASSE DE DISTRIBUTION** +++, et non pas en nombre de particules plus petites qu'une taille donnée, ce que font généralement les fabricants. En effet, la masse de médicament contenue dans chaque gouttelette est **proportionnelle au CUBE DE SON RAYON**.

Ainsi, une seule gouttelette de 10 µm contiendra la même quantité de médicament qu'un millier de gouttelettes de 1 µm.

$$10^3 \mu\text{m} = 1 \mu\text{m} \times 1\,000 !$$

B Dépôt des particules

Le but de l'aérosolthérapie est le dépôt dans l'arbre bronchique de substances actives. Plusieurs facteurs conditionnent le dépôt des particules jusque dans l'arbre bronchique :

- une taille adéquate des particules, de 1 à 5 micromètres (μm) :
- une quantité de produit nébulisé suffisante
- une morphologie des voies aériennes compatible avec le transfert des particules ;
- une fréquence respiratoire adaptée : en effet, en cas de polypnée, les particules sont expulsées avant qu'elles n'atteignent les bronchioles.
- hygroscopie de la particule : les bronches sont saturées en vapeur d'eau et une particule hygroscopique va grossir d'un rapport de 1 à 5 entre le moment où elle est émise et celui où elle parvient au niveau des bronches.

L'aérosolthérapie a de nombreux avantages : atteinte directe de la cible : les bronches ; peu d'effets systémiques ; faibles doses administrées ; action rapide du fait de la biodisponibilité locale.

Plusieurs mécanismes permettent le dépôt des aérosols dans les voies aériennes :(1, 5, 12, 26)

- *Impaction* : les grosses particules (d'un diamètre supérieur à $8 \mu\text{m}$), animées d'une grande vitesse, ne franchissent pas la sphère ORL : elles percutent la paroi des voies aériennes supérieures

- *sédimentation* : les petites particules respirables de 1 à $5 \mu\text{m}$, parvenues dans les bronchioles, répondent au phénomène de la sédimentation : elles tombent, grâce à la pesanteur, et, favorisées par une éventuelle apnée de quelques secondes, elles vont se déposer sur l'épithélium bronchique.

- *Diffusion* : elle concerne les fines particules de diamètre inférieur à $0,5 \mu\text{m}$. Ces particules sont animées de mouvements browniens ; seulement 20 % d'entre elles se déposent par collision avec les autres molécules, le reste étant expulsé au cours de l'expiration.

Il existe plusieurs modes d'administration des aérosols, que l'on peut regrouper dans deux catégories : les nébuliseurs et les aérosoldoseurs. La nébulisation est traitée par F. Faurisson.

LES AÉROSOLS DOSEURS

Cette thérapeutique est largement utilisée par les malades asthmatiques en crise ou comme traitement de fond. L'efficacité de l'aérosolthérapie, en plus de la qualité du médicament utilisé, dépend de deux facteurs: d'une part, de la quantité d'aérosols atteignant les poumons et, d'autre part, de la distribution de l'aérosol à l'intérieur des voies aériennes en sachant que la surface de contact de l'épithélium trachéobronchique est de l'ordre de 22 dm^2 .

De nombreuses raisons pratiques et cliniques font préférer les aérosols doseurs dans l'asthme. Ils sont portables, ne nécessitent que peu de maintenance ; ils peuvent délivrer plusieurs centaines de doses médicamenteuses stériles, tout en ayant une bonne stabilité à l'oxydation, à la lumière et à l'humidité de l'air. Pour le clinicien, l'administration de ce type d'aérosol est souhaitable car c'est le moyen d'atteindre la réponse thérapeutique voulue, rapidement et avec une faible dose de

médicament. D'ailleurs, parce que les médicaments peuvent être directement appliqués à l'organe cible, il est théoriquement possible d'obtenir une action sélective avec une diminution des effets collatéraux.

Les aérosols étant des suspensions dans un milieu gazeux de fines particules solides ou liquides, les laboratoires pharmaceutiques les ont conditionnés dans des flacons étanches. Le principe actif est dispersé sous forme d'une fine poudre, dans un gaz propulseur, généralement un Fréon sous haute pression (À 400 kPa) et aussi plus récemment par des HFA (Hydrofluoroalcanes) non dangereux pour la couche d'ozone. Un agent tensioactif est aussi ajouté pour diminuer l'agglomération des cristaux de principe actif.(31)

Quand on actionne l'aérosol doseur on libère un jet de gouttelettes à grande vitesse (30 m/s). Seulement 20 % du propulseur s'évaporent brutalement à la sortie ce qui, refroidit le reste du gaz propulseur. Celui-ci continue à s'évaporer plus lentement pendant le passage des gouttelettes dans l'air. Les cristaux de produit actif sont enrobés à l'intérieur des gouttelettes comme des pépins dans des grains de raisin.

Le nuage de ce spray, par exemple pour le terbutaline, est caractérisé par un MMAD (Mass Median Aerodynamic Diameter) de 43 μm .(24) Cela signifie que la moitié de la masse du propulseur est composée de particules ayant un diamètre aérodynamique de 43 μm . Le MMAD n'est plus que de 14 μm à 10 cm du fait de l'évaporation mais cette diminution de diamètre devient minime à 25 cm. Quant aux cristaux de principe actif leur MMAD est de 3,2 μm ..

Il est probable que l'évaporation complète des gaz propulseurs n'apparaisse que plusieurs secondes après avoir actionné l'aérosol doseur. Quand les gaz propulseurs sont évaporés, la taille d'une substance médicamenteuse hydrosoluble peut encore varier lors du passage de l'aérosol à travers le tractus respiratoire car celui-ci possède une température élevée et une importante humidité relative. Ceci peut aboutir à une augmentation en diamètre et par voie de conséquence à un dépôt rapide des particules .(20, 22)

Les techniques d'inhalation des aérosols doseurs

Les aérosols doseurs sont un moyen pratique et efficace d'administrer un aérosol médicamenteux aux asthmatiques. Les aérosols sont de plusieurs types, bêta-2 adrénergiques, atropiniques de synthèse, corticoïdes et cromones.

Malheureusement entre l'aérosol-doseur et les bronches du patient, de nombreuses fausses manoeuvres peuvent réduire l'arrivée de médicament et ainsi l'efficacité du traitement: chez les jeunes enfants un manque de coopération; chez les personnes âgées, en plus des tremblements des mains, une diminution de la force musculaire ce qui est gênant pour appuyer sur le flacon doseur ; enfin chez tous les patients un manque de coordination entre la libération de l'aérosol et le début de l'inspiration.

Malgré une bonne technique d'inhalation les aérosols doseurs délivrent seulement 10 % environ de la dose libérée aux poumons, avec 80 % de dépôt dans l'oropharynx .(25)

Les dépôts dans l'oropharynx entraînent une augmentation de l'absorption systémique ce qui se traduit avec les bêta-bronchodilatateurs par des tremblements, des tachycardies, et, avec les corticostéroïdes, par un accroissement des effets secondaires comme les candidoses buccales. L'industrie pharmaceutique a essayé de réduire, d'une part, les problèmes liés à de mauvaises techniques d'inhalation comme l'incoordination main-inspiration, ce qui représente la moitié des patients et, d'autre part, d'augmenter le dépôt des principes actifs au niveau des poumons.

Dès 1978, Moren (21) eut l'idée d'intercaler un tube prolongateur de 10 cm de longueur entre la bouche et l'aérosol doseur. Il montra une réduction du médicament contenu dans les lavages de bouche et aussi une amélioration de la coordination main-inspiration. Newman (24) dans un autre travail a fait inhaler à des patients obstructifs un aérosol contenant des particules de Téflon ⁹⁹Tcm marqué au technétium. L'inhalation se faisait de manière contrôlée, soit à partir d'un aérosol doseur seul, soit associée à un tube ou un prolongateur conique. La distribution de l'aérosol radioactif était mesurée par scintigraphie-corps entier.

Le dépôt sur l'ensemble des voies aériennes était significativement augmenté par les deux types de prolongateurs. En effet, le dépôt pulmonaire total était de 7,8 % pour l'aérosol doseur seul, de 11,5 % pour le tube prolongateur et de 13 % pour le prolongateur conique ce qui fait une augmentation significative avec le prolongateur conique par rapport à l'aérosol seul. En revanche, la déposition alvéolaire était inchangée. Le dépôt oropharyngé était réduit avec les deux types de prolongateurs.

Au point de vue vocabulaire, on utilise le terme générique « prolongateur ». On distingue deux types de prolongateurs manufacturés, les tubes et les chambres d'inhalation.

Les prolongateurs « tubes » ont comme leur nom l'indique une forme de tube plus ou moins cylindrique d'une dizaine de cm de longueur, de 2 à 3 cm de diamètre donc de faible volume (50 à 80 ml), le plus utilisé étant le Inhalation AID de Boehringer Ingelhelm.

Les aérosols doseurs « poudre » sont de plus en plus répandus et coexistent parfois avec l'aérosol pressurisé délivrant le même produit, permettant le choix au prescripteur. Le médicament se trouve sous forme de particules solides dans l'appareil. Il est libéré par le patient à l'aide d'une pression des doigts ou d'une rotation et inhalé avec l'air d'une inspiration. Le milieu gazeux de l'aérosol est constitué de l'air ambiant. L'utilisation des poudres supprime le problème des gaz propulseurs, et résout celui de la synchronisation entre bouffée et temps inspiratoire.

Les chambres d'inhalation

Les prolongateurs « chambre d'inhalation » CI (2, 19, 28) ont un volume de 125 à 1 000 ml et sont souvent munis soit d'une valve unidirectionnelle inspiratoire, soit de valves bidirectionnelles : inspiratoire et expiratoire qui ont toutefois l'inconvénient d'augmenter l'espace mort. Elles sont de plusieurs types et les différents auteurs dans leurs comparaisons descriptives mélangent allégrement la botanique et la géométrie. (7, 18, 23, 27)

- soit on utilise la géométrie :

- Cône allongé: Nebuhaler (Astra);
- Cône double: Volumatic (Glaxo Welcome),
- soit on aime les poires : (17)
 - variété «Conférence»: Nebuhaler' (Astra)
 - variété «Doyennée du Comice »: Volumatic (Glaxo Welcome).

Dans les chambres d'inhalation, il faut aussi signaler les sacs plastiques pliables InspirEase (Laboratoire Key), ainsi que l'Aérochamber qui est un système intermédiaire entre les tubes et les chambres d'inhalation ; son volume est modeste (125 ml); il possède une valve unidirectionnelle et peut s'adapter sur tous les aérosols doseurs, ce qui n'est pas toujours le cas.

En dehors du circuit commercial, les asthmatiques et leurs médecins ont « bricolé » des systèmes peu coûteux, mais aussi efficaces, qui ont leur intérêt dans les pays en voie de développement.

Les pédiatres ont préconisé un gobelet en plastique dont le fond est percé de façon à s'adapter à l'embout buccal de l'aérosol doseur, le pourtour du gobelet étant placé sur la face de l'enfant .(11)

On peut aussi récupérer des bouteilles vides en plastique de 500 à 1000 ml et les utiliser comme chambre d'inhalation en perçant le fond de cinq trous indispensables à l'aspiration de l'aérosol. Malgré son absence de soupape, c'est une bonne alternative aux appareils du commerce. Toujours dans la rubrique « faites-le vous-même », Van Beuer (30) a comparé l'efficacité de deux systèmes, un sophistiqué Inspirease et un simple sac en plastique. Le fénoterol inhalé était aussi efficace sur le VEMS et la CV après utilisation de l'une ou l'autre des chambres d'inhalation.

Il est recommandé d'utiliser pour toutes ces chambres du plastique transparent, afin que le patient voie mieux le nuage de produit.

Les chambres d'inhalation doivent permettre de surmonter la mauvaise coordination, de diminuer le dépôt oropharyngé mais aussi d'augmenter le dépôt intrapulmonaire. On pense qu'en allongeant la distance entre l'aérosol-doseur et la bouche, le jet d'aérosol sera ralenti par la résistance de l'air ce qui va permettre une meilleure évaporation du gaz propulseur. La taille des particules va ainsi diminuer, permettant une meilleure pénétration dans les voies aériennes. On espère aussi que les chambres vont supprimer les problèmes de coordination, principalement en créant un délai entre le déclenchement du spray et l'inhalation mais aussi parce que le refroidissement brutal dû au jet de Fréon frappant la muqueuse oropharyngienne peut chez certains patients arrêter leur inspiration .(28)

Toutefois, en ce qui concerne les études sur le dépôt du produit actif, les auteurs sont unanimes pour affirmer que les tubes et les chambres d'inhalation diminuent de façon significative les dépôts oropharyngés par rapport à l'aérosol doseur.

Pour les études comparant l'efficacité des bronchodilatateurs administrés soit avec l'aérosol doseur seul, soit avec un prolongateur, chez des adultes avec mauvaise coordination, les résultats sont moins nets. Cependant il faut remarquer que ces études ont été faites avec des tubes prolongateurs alors que dans ce cas de figure les chambres d'inhalation ont une efficacité certaine. Chez les adultes asthmatiques sans trouble de la coordination, sur dix-sept études comparant l'efficacité des prolongateurs par rapport à l'aérosol-doseur seul, huit étaient en faveur des prolongateurs et neuf ne montraient pas de différence d'efficacité entre aérosol-doseur seul et prolongateurs.

Levison,(18) chez les enfants, trouve une meilleure réponse avec les chambres d'inhalation qu'avec les tubes prolongateurs.

Plusieurs études ont comparé l'efficacité de l'administration de la Terbutaline par un aérosol-doseur muni d'une chambre d'inhalation ou par un nébuliseur pneumatique; Laursen (16) chez des asthmatiques chroniques sévères n'a pas trouvé de différence significative dans la bronchodilatation obtenue avec 5 mg de terbutaline inhalée au moyen du nébuliseur par rapport à 1,5 mg de terbutaline délivrée avec chambre d'inhalation. Fuglsang (9) dans le traitement de l'asthme sévère aigu de l'enfant observe une augmentation significative du VEMS aussi bien après usage du nébuliseur qu'après usage d'une chambre d'inhalation (Nebuhaler). Le traitement par Nebuhaler a entraîné une bronchodilatation significativement plus grande que le traitement au moyen du nébuliseur. De plus la majorité des enfants préférait l'usage du Nebuhale , car l'administration de terbutaline par ce système était de plus brève durée.

En dehors des bronchodilatateurs de type bêta-2-adrénergique ou de type atropinique, les prolongateurs ont un intérêt certain dans la corticothérapie inhalée. Toogood (28) a traité 35 adultes avec 400 µg et 1600 µg de budesonide par jour et conclu que le pouvoir thérapeutique doublait avec les prolongateurs (aussi bien tubes que chambres d'inhalation). Cependant à 1600 µg/jour l'administration avec des prolongateurs a causé plus d'effets secondaires systémiques probablement à cause de la plus grande absorption au niveau des alvéoles et des voies aériennes distales. Autre effet intéressant: l'utilisation d'un prolongateur, en diminuant l'impact oropharyngé des corticoïdes inhalés, va permettre de réduire la fréquence des candidoses buccales .(29)

Tous ces résultats ont été confirmés par Kim (13) à l'aide d'un modèle original comportant en plus de différents types de prolongateurs une modélisation en verre de l'oropharynx. A travers ce système Kim a étudié, par pesées, le devenir d'aérosols aussi bien corticoïdes que 2 mimétiques, utilisés aux Etats-Unis.

Dans les modèles de chambre d'inhalation avec soupape inspiratoire, les pertes par dépôt ne dépendent pas du débit inspiratoire car les aérosols sont délivrés avec le début de l'inspiration.

Dans les prolongateurs «tube ouvert» l'impact axial joue un rôle minime car le tube ne présente pas d'obstacle. En outre une augmentation du débit aérien axial peut orienter radialement les particules en mouvement et les aider à échapper à l'impact sur les parois. Cependant cette faible perte d'aérosol sur les parois est contrebalancée par un plus grand dépôt oropharyngé. Pour diminuer cet impact il faut que les particules de produit soient sélectionnées vers les petites tailles

(3 μm à 5 μm). Ceci se produit avec les chambres d'inhalation: elles augmentent le temps de stationnement de 0,5 à 1 s, ce qui permet d'une part une meilleure évaporation des gaz propulseurs donc une diminution du diamètre des particules, et d'autre part, pour une partie des particules de 10 μm ou plus dont la chute libre est de 0,3 cm/s, un dépôt dans l'appareil.

Il est aussi intéressant de constater que la plus faible perte dans la chambre d'inhalation est obtenue avec l'aérosol de Bécotide (diproprionate de bécloéthasone). Ceci est dû au fait que dans la fabrication de ce produit on utilise une grande quantité de gaz propulseur à vaporisation rapide (P 12) qui permet d'obtenir une plus petite taille des particules.

Kim a aussi constaté que la masse totale d'aérosol devient deux fois plus grande que la masse du produit actif par la présence d'additifs non volatiles et de surfactants.

Ces dernières années, malgré le développement des poudres à inhaler, de nouvelles chambres d'inhalation sont apparues sur le marché. L'Aérosopic de Boehringer Ingelheim, transparent, a un volume de 750 ml mais se replie par emboîtement ce qui a d'ailleurs nécessité plusieurs modifications afin d'éviter l'écrasement de l'appareil sur le visage du patient.

Glaxowellcome a développé son BabyHaler de forme cylindrique allongée spécialement destiné aux jeunes enfants (6, 15).Il est en plastique transparent de 350 ml de volume et de 20 cm de longueur et muni de deux soupapes, une inspiratoire, l'autre expiratoire, mobilisables à faibles débits respiratoires. Encombrante mais bien adaptée à la respiration du nourrisson, cette chambre d'inhalation s'est imposée depuis 3 ans en pédiatrie .(3)

Quant au Laboratoire Astrazeneca , lui aussi vient de mettre sur le marché une chambre d'inhalation pédiatrique. Elle est originale par sa taille et sa matière. Elle est peu volumineuse (250 ml et seulement 13 cm de longueur). Pour sa fabrication, la , glastnost a été abandonnée : un métal, de l'acier inoxydable, a remplacé le plastique transparent. Cet appareil le Nes-Spacer (4) a repris la technique bien connue des industriels qui manipulent des poudres fines chargées électriquement. Il suffit d'utiliser du métal sans charge électrostatique. Dans ce type de chambre, il a été observé que les doses finales sont constamment plus élevées que celles délivrées par les chambres en plastique de petit volume. La demi-vie du médicament administré avec la Nes-Spacer est de 30 secondes comparée aux 10 secondes observées avec une chambre en plastique. Le nourrisson ou le jeune enfant, peut, grâce à la chambre métallique, faire tranquillement et calmement plusieurs inhalations efficaces.

Une nouvelle chambre de petite taille et polyvalente -pour tous les aérosols-doseurs- vient d'être commercialisée, « Able Spacer », qui est moins chère que les précédentes.

CONCLUSION

Konig (14) avait déjà posé le problème: les chambres d'inhalation utilisées sont elles une percée technologique ou un gadget? Il avait conclu comme actuellement la majorité des auteurs (8, 29) que ces systèmes n'étaient, ni une nouveauté technique d'une ampleur telle que leur usage devrait être

obligatoire pour tous les utilisateurs d'aérosols doseurs, ni un gadget inutile, mais qu'ils avaient leur place entre ces deux extrêmes.

Les innovations Technologiques de ces dernières années, d'abord avec la BabyHaler puis maintenant avec le Nes-Spacer métallique, ont réactivé leur utilisation dans le domaine de la pédiatrie.

En dehors des nourrissons et des jeunes enfants les indications des chambres d'inhalation restent les suivantes:

- les asthmatiques ayant des problèmes de synchronisation main- inhalation;
- les asthmatiques âgés (tremblements et diminution de la force musculaire);
- tous les asthmatiques en crise;
- les asthmatiques n'aimant pas le goût de certains médicaments;
- surtout les patients qui développent des candidoses orales ou des dysphonies avec les corticoïdes inhalés.

Certes les aérosols-doseurs associés à une chambre d'inhalation sont souvent efficaces . Mais en cas de crise d'asthme sévère la nébulisation est beaucoup plus efficace car elle délivre plus de produit, elle humidifie les voies aériennes et ne demande pas de coordination de la part du patient angoissé , qui est rassuré par l'utilisation d'un masque comme dans le téléfilm « Urgences ».

1. Becquemin M.H. - Thèse Biologie Humaine, Paris, 1987, 113 p
2. Benoist M.R., Rufin P., De Blic J., Scheinmann P. - Nebuhaler in Young asthmatic children. *Arch. Dis. Child*, 1988, 63, 997.
3. Bidat E. - Babyhaler. Trois ans d'expérience. *Méd. Enfance*, 199 206-207.
4. Bisgaard H. - A metal aerosolholding chamber devised for young children with asthma. *Eur Respir J.*, 1995, 8, 856-860.
5. Blair J.D., Valberg P.A. - Deposition of aerosol in the respiratory tract. *Am. Rev. Respir Dis.*, 1979, 12d, 1325-1373.
6. Casault A., Aebischer C., Graf U., Modelska K., Kraemer R. Efficacy of Beclomethasone dipropionate (BDP) in combination with salbutamol, administered by the Babyhaler inhaler, in wheezy infants. *Am. Rev. Respir Dis.*, 1992, 145, A709.
7. Crompton G.K - Inhalation devices. *Eur J. Respir Dis.*, 1982, 489-492.
8. De Blic J., Scheinmann P. - Les traitements par inhalation dans l'asthme. *Arch. Fr Pédiatr*, 1997, 47, 487-489.
9. Fuglsang G., Pedersen S. - Comparison of a new multidose powder inhaler with a pressurized aerosol in children with asthma *Pediatr Pulmonol.*, 1989,7,112-115.
10. Grossman J.A.Y - The evolution of inhaler technology. *Asthma*, 1994, 31, 1, 55-64.
11. Henry R.L., Miner, A.D., Davis J.G. - Simple drug delivery system for use by young asthmatics. *Br Med. J.*, 1983, 286, 202 1.
12. Hiller C., Mazumder M., Wilson D., Bone R. - Aerodynamic size distribution of metered dose bronchodilator aerosols. *Am. Rev. Respir Dis.*, 1978, 118, 311-317.
13. Kim C.S., Eldridge M.A., Sackner M.A. - Oropharyngeal deposition and delivery aspects of metered-dose inhaler aerosols. *Am. Rev. Respir Dis.*, 1987, 135, 157-164.
14. Konig P. - Spacer devices. Used with metered dose inhaler. Breakthrough or gimmick. *Chest*, 1985, 88, 276-284.
15. Kraemer R., Frey U., Wirz Sommer C., Russi E. - Short-term effect of albuterol delivered via a new auxiliary device in wheezy infants. *Am. Rev. Respir Dis.*, 1991, 144, 347-35 1.

16. Laursen L.C., Munch E.P., Weeke E., Hidinger K.G. Comparison of a 750 ml spacer and a nebulizer in domiciliary treatment of severe chronic asthma with terbutaline. *Eur j Resp. Dis.*, 1983, 64, 498-503.
17. Leslavois J.P. - Les bonnes poires que voilà. *L'Ami des jardins*, 1982, 687, 63-69.
18. Levison H., Reilly P.A., Worsley G.H. - Spacing devices and metered-dose inhalers in childhood asthma. *J. Pediatr*, 1985, 107, 662-668.
19. Lindgren S.B., Larsson S. - Inhalation of terbutaline sulfate through a conventional actuator or a pear-shaped tube: effect and side effects. *Eur J. Resp. Dis.*, 1982, 63, 504-509.
20. Moren F., Anderson. - Fraction of dose exhaled after administration of pressurized aerosol. *J Int. j Pharm.*, 1980, 6, 295-300.
21. Moren, F - Drug deposition of pressurized inhalation aerosols 1 influence of actuator tube design. 2 influence of pressure an metered volume. *J Int. J. Pharm.*, 1978, 1, 205-218.
22. Moren F. - Drug déposition of pressurized inhalation aerosols. *Eur J Respir Dis. (suppl.)*, 1982, 119, 63, 51-55.
23. Newman S.P., Millar A.B., Lennard-Jones T.R., Moren F., Clar S.W. - Improvement of pressurized aerosol deposition with nebu haler spacer device. *Thorax*, 1984, 39, 935-941.
24. Newman S.P., Moren F., Pavia D., Littel F., Clarke S.W. Deposition of pressurized suspension aerosold inhaled through extension devices. *Am. Rev. Respir Dis.*, 1981, 124, 317-320.
25. Newman S.P., Pavia D., Moren F., Scheahan N.F., Clarke S.W. Deposition of pressurized aerosol in human respiratory tract. *Thorax*, 1981, 36, 525.
26. Orehek J., Gayrard P., Grimaud P., Charpin J. - Patient error in use of bronchodilators metered aerosols. *Br Med.J.*, 1976, 1, 76.
27. Pujet J.C. - *Les chambres d'inhalation*. Nebuhaler, Astra France, 22 p., 1987.

28. Toogood J., Baskerville J., Jennings B., Lefoee N., Johanson S.A. - Use a spacer to facilitate inhaled corticosteroids treatment of asthma. *Am. Rev. Respir Dis.*, 1984, 124, 727-729.
29. Toogood J.H., White A.F., Baskerville J.C., Fraher L. J., Jennings B. - Comparison of the antiasthmatic oropharyngeal and systemic glucocorticoid effects of budesonide administered through a pressurized aerosol plus spacer or the Turbuhaler dry powder inhaler. *J. Allergy Clin Immunol*, 1997, 22, 186-193.
30. Van Bever H.P., De Saeger K, Stevens W.J. - Comparison of two delivery systems (Inspirease and a simple plastic bag) with metered dose inhaler (MDI) in asthmatic children. *Bull. Eur Physiopath. Resp.*, 87, 23, 407S (abstract).
31. Wener M.V. - How to formulate aerosols to obtain the desired spray pattern. *J Soc. Cosmet. Chem.*, 1958, 2, 289-297.