



HAL
open science

L'aérosolthérapie par nébulisation

Céline Comboroure

► **To cite this version:**

Céline Comboroure. L'aérosolthérapie par nébulisation. Sciences pharmaceutiques. 2003. dumas-01228609

HAL Id: dumas-01228609

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01228609>

Submitted on 13 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2003

N° 7020

L'AEROSOL THERAPIE PAR NEBULISATION

**THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE**

DIPLÔME D'ETAT

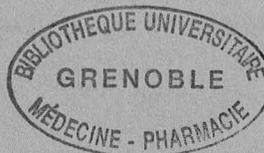
COMBOROURE CELINE

Née le 01 Avril 1979

A Bourg de Péage

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

Le 3 septembre 2003 à 18h



DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur DEMENGE

Membres :

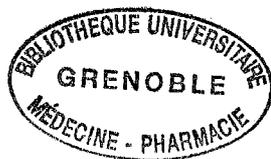
Monsieur CHAMPON, Professeur associé

Mme BARTOLI, Maître de conférence

Merci à mes parents pour leur soutien tout au long de mes études et leur aide pour la réalisation de ma thèse.

Merci à ma sœur, Emilie, et à mon fiancé, Cyril pour leur soutien affectif.

Merci à Monsieur le Professeur Champon pour sa disponibilité et son aide précieuse.



SOMMAIRE :

INTRODUCTION

I. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DES VOIES RESPIRATOIRES :

1. le nez
2. le pharynx
3. le larynx
4. la trachée
5. les bronches
6. les poumons
7. l'innervation pulmonaire

II. LES AEROSOLS ET L'AEROSOL THERAPIE PAR NEBULISATION :

1. Définitions et objectifs de l'aérosolthérapie
2. L'Aérosolthérapie Aujourd'hui
 - 2.1. Caractéristiques des appareils
 - 2.2. Caractéristiques des aérosols produits
 - 2.3. Dépôt des aérosols :
 - 2.3.1. Facteurs influençant la quantité déposée
 - 2.3.2. Facteurs influençant le site de dépôt
 - 2.4. Principes de fonctionnement des appareils de nébulisation
 - 2.4.1. L'appareil pneumatique
 - 2.4.2. L'appareil de Pierre
 - 2.4.3. L'appareil sonore
 - 2.4.4. L'appareil manosonique
 - 2.4.5. Les appareils à fonction synchrone
 - 2.4.6. Les appareils à fonction dosimétrique
 - 2.4.7. L'appareil ultrasonique
 - 2.4.8. Principe d'utilisation de quelques appareils
 - 2.5. Les médicaments nébulisés disposant d'une AMM spécifique
 - 2.6. Les médicaments sans AMM dans l'aérosolthérapie
 - 2.7. Compatibilité
 - 2.7.1. Compatibilités des différents médicaments nébulisés
 - 2.7.2. Compatibilités médicaments-nébuliseur

2.8. Nettoyage et entretien des appareils

2.9. Indications actuelles de l'aérosolthérapie :

2.9.1 Traitement des voies respiratoires inférieures

- L'asthme
- Les BPCO
- La mucoviscidose :
- La pneumocystose
- La bronchite
- La bronchiolite du nourrisson

2.9.2. Traitement des voies respiratoires supérieures

- La laryngite aiguë sous glottique de l'enfant
- La laryngite de l'adulte
- La rhinite et la sinusite
- Pathologies tubo tympaniques

III. La recherche :

1. l'insuline :
2. prostacycline et HTAP
3. la ciclosporine
4. la morphine
5. les héparines
6. les diurétiques
7. interférons et autres cytokines
8. la thérapie génique
9. la testostérone
10. le système AERx

CONCLUSION

ANNEXE

BIBLIOGRAPHIE

SERMENT DES APOTHICAIRES

INTRODUCTION :

L'aérosolthérapie est une méthode simple d'administration du médicament : il suffit de respirer. Cette méthode fut utilisée dès l'antiquité pour traiter les maladies des voies respiratoires. Il s'agissait alors de fumigation, vaporisation... etc.

L'aérosolthérapie se développa petit à petit et actuellement il existe trois modes d'administration de l'aérosolthérapie :

- aérosols vrais administrés par nébulisation
- les aérosols doseurs
- les inhalateurs de poudre

Seule l'aérosolthérapie par nébulisation sera traitée ici.

L'activité des médicaments administrés par cette voie peut-être soit locale, soit systémique. Les particules en suspension pénètrent dans les voies respiratoires lors de l'inhalation (traitement local) et peuvent, dans certaines conditions, passer dans la circulation sanguine (traitement systémique).

Actuellement seuls neuf principes actifs sont commercialisés pour ce type d'administration, mais de nombreux autres principes actifs sont couramment utilisés par cette voie hors AMM. Il s'agit principalement de médicaments à visée traitement local. Certains produits sont aussi utilisés de façon expérimentale, notamment pour un usage systémique.

Après un bref rappel sur l'anatomie des voies respiratoires, la première partie de cette étude sera consacrée à l'aérosolthérapie aujourd'hui : dans cette partie, seront décrits les appareils, les produits (ainsi que leurs indications) qui sont utilisés actuellement de façon courante.

Puis une seconde partie sera consacrée à la description de quelques médicaments utilisés pour le moment de façon expérimentale en aérosolthérapie et qui dans un futur proche pourront peut-être être administrés par la voie respiratoire pour le traitement des pathologies notamment systémiques.

I. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DES VOIES RESPIRATOIRES

(41,79) :

Le système respiratoire a pour fonction de faire parvenir l'oxygène qu'il y a dans l'air jusqu'aux globules rouges du sang. Ce système (cf. figure 1) comprend :

- le nez
- le pharynx
- le larynx
- la trachée
- l'arbre bronchique
- les poumons

Le nez et le pharynx constituent les voies respiratoires supérieures.

Le larynx, la trachée, l'arbre bronchique et les poumons constituent les voies respiratoires inférieures.

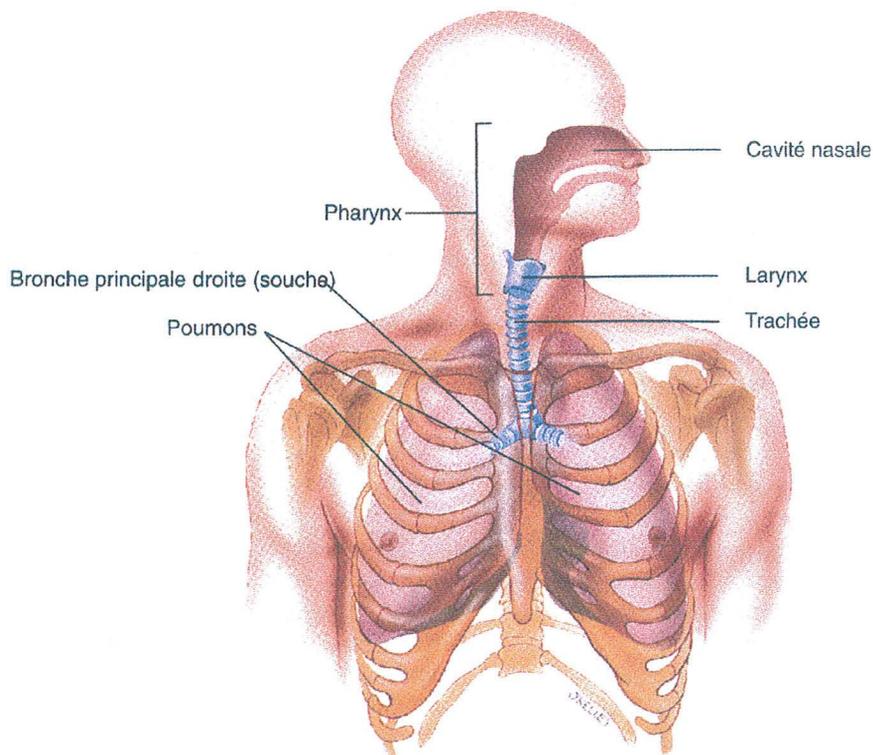


Figure 1 : Organes du système respiratoire (79)

Sur le plan fonctionnel, le système respiratoire peut aussi être divisé en deux parties :

- une zone de conduction comprenant le nez , le pharynx, le larynx, la trachée, les bronches et les bronchioles et permettant d' acheminer l'air jusqu'aux poumons,
- une zone respiratoire : bronchioles, canaux alvéolaires et alvéoles où se font les échanges gazeux.

1. le nez (cf. figure 2):

Il est formé de divers éléments cartilagineux et osseux qui assurent la béance des narines. À l'entrée de celles-ci, des poils, plus ou moins courts et orientés vers l'extérieur, empêchent la pénétration de corps étrangers. Les deux cavités nasales, isolées de la cavité buccale par l'os du palais, sont séparées l'une de l'autre par le septum nasal. À l'intérieur de ces cavités, 3 cornets (inférieur, moyen et supérieur), formés de feuillets osseux très fins, augmentent la surface des muqueuses en contact avec l'air. Les cavités nasales sont reliées par de petits orifices aux divers sinus (frontaux, ethmoïdaux, sphénoïdaux, etc.), qui contiennent des liquides physiologiques, mais aussi aux yeux par le conduit lacrymal et à l'oreille moyenne par le canal de la trompe d'Eustache. L'appareil olfactif est situé dans la partie supérieure des cavités nasales.

Physiologie :

Le nez joue un rôle primordial dans l'olfaction.

Il a aussi pour fonction de **réchauffer**, d'**humidifier** et de **filtrer** l'air.

En effet l'air est filtré grâce aux poils qui tapissent les narines et qui arrêtent les grosses particules, et grâce au mucus qui emprisonne les poussières.

L'air est réchauffé par le sang des capillaires, en circulant au niveau des cornets et des méats (car présence à ce niveau d'un riche plexus de veines aux parois minces).

L'air est humidifié grâce au mucus sécrété par certaines cellules de la cavité nasale.

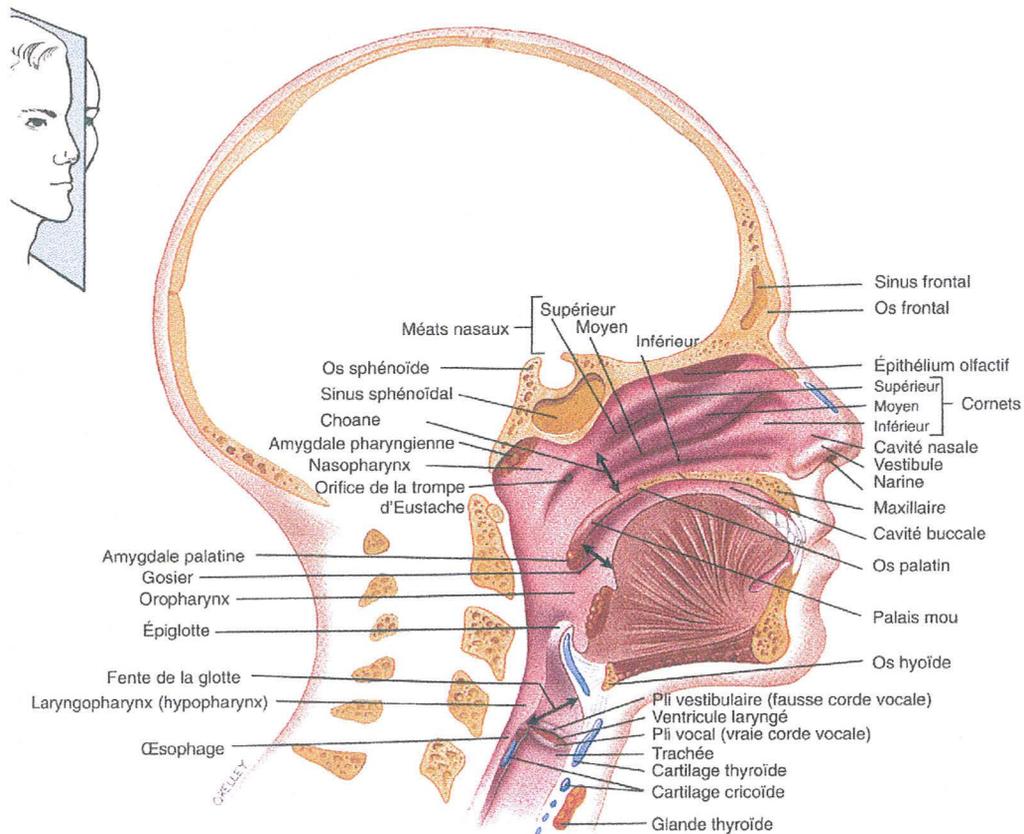


Figure 2 Diagramme du côté gauche de la tête et du cou (79)

2. Le pharynx (cf. figures 1 et 2):

Il s'étend des choanes jusqu'au niveau du cartilage cricoïde et il mesure environ 13 cm de long. Il sert de conduit permettant le passage de l'air et de la nourriture et constitue une caisse de résonance pour la phonation.

Le pharynx peut se diviser en trois parties :

- **nasopharynx** (= rhino-pharynx) : c'est la partie supérieure du pharynx. Il communique avec les fosses nasales par les choanes et il est limité en bas par le voile du palais (=palais mou). Latéralement, il porte les orifices des trompes d'Eustache, qui le font communiquer avec les oreilles. Son rôle est purement respiratoire et phonatoire.
- **oropharynx** : c'est la portion centrale du pharynx, allant du niveau du palais en haut, au niveau de l'os hyoïde en bas.

• **laryngopharynx** : il s'étend vers le bas à partir de l'os hyoïde et se continue avec l'œsophage vers l'arrière et avec le larynx vers l'avant.

L'oropharynx et le laryngopharynx permettent le passage des aliments et de l'air.

3. Larynx (cf. figures 1 et 3):

Il est situé dans la partie antérieure et médiane du cou, sous le pharynx, en dedans de la glande thyroïde, au dessus de la trachée par laquelle il se continue.

C'est le principal organe de la phonation : ; les sons émis sont produits par la vibration des cordes vocales au moment du passage de l'air expiré; le larynx a également une fonction respiratoire en permettant le passage de l'air du pharynx vers la trachée.

4. La trachée (cf. figure 3) :

C'est un conduit fibro-cartilagineux situé entre le larynx et les bronches.

Elle permet le passage de l'air entre les poumons et l'extérieur.

5. L'arbre bronchique (cf. figure 3):

La trachée se divise en deux bronches souches, une de chaque côté. Celles-ci se divisent à leur tour (à l'endroit où elles pénètrent dans les poumons) en bronches lobaires : une pour chaque lobe pulmonaire (3 à droite et 2 à gauche). Les bronches lobaires se ramifient en bronches segmentaires, bronchioles, bronchioles terminales qui aboutissent aux canaux alvéolaires.

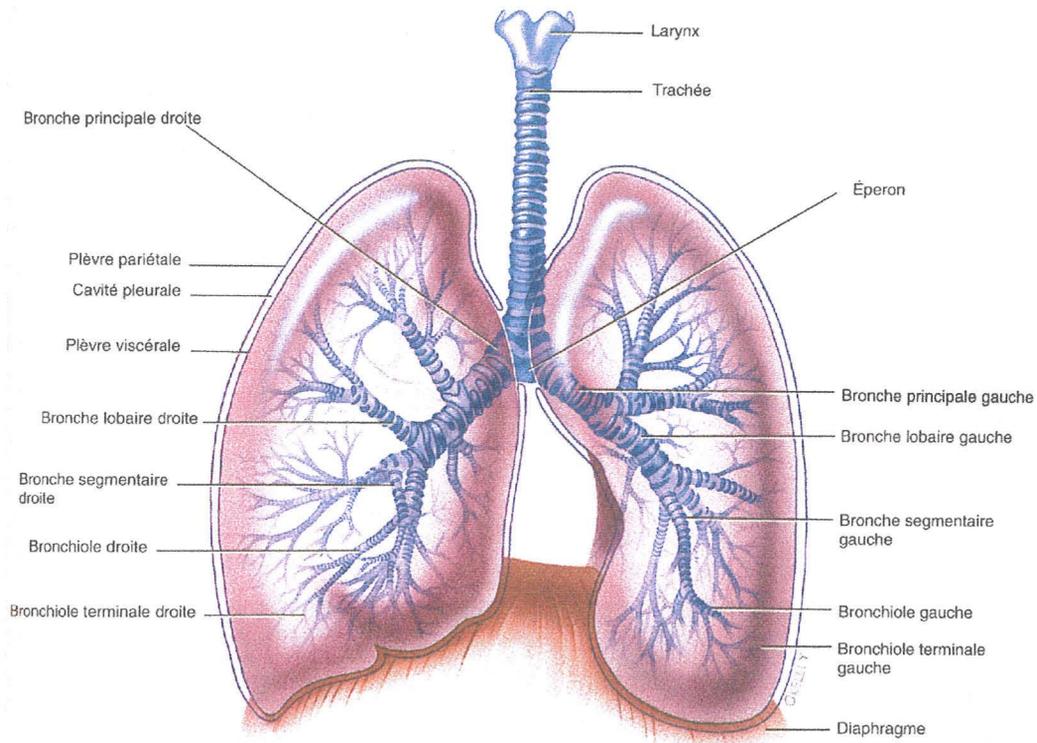


Figure3 : l'arbre bronchique (79)

6. Poumons :

Chacun des deux poumons a grossièrement une forme conique, avec

- un apex qui remonte jusqu'à la base du cou,
- une face latérale convexe qui s'applique contre la paroi thoracique,
- une base concave qui repose sur le diaphragme,
- et une face interne plaquée contre le médiastin qui reçoit en sa partie médiane, le hile : la bronche souche, les vaisseaux sanguins et les nerfs.

Chaque **poumon** est entouré d'une enveloppe, la plèvre, composée de deux feuillets étroitement appliqués l'un sur l'autre et se réunissant au niveau du hile, en formant une sorte de sac sans ouverture autour d'une cavité virtuelle, la cavité pleurale. Le feuillet externe de la plèvre (plèvre pariétale) est attaché à la paroi de la cavité thoracique, le feuillet interne (plèvre viscérale) recouvre les poumons eux-mêmes. La cavité pleurale contient un liquide qui empêche la friction entre les plèvres et permet à ces dernières de glisser l'une sur l'autre au cours de la respiration.

Les **poumons** sont anatomiquement séparés en lobes par des " scissures ", visibles sur leur face externe.

- Le **poumon droit** compte trois lobes, supérieur, inférieur et moyen,
- Le **poumon gauche** deux seulement : supérieur et inférieur.

Chaque lobe est doté de sa propre bronche lobaire. Ainsi la bronche souche droite donne naissance à trois bronches lobaires, la bronche lobaire supérieure, la bronche lobaire moyenne et la bronche lobaire inférieure. La bronche souche gauche donne naissance à une bronche lobaire supérieure et à une bronche lobaire inférieure. Dans le poumon, les bronches lobaires donnent naissance aux bronches segmentaires qui ont la même origine. Chaque poumon comprend 10 bronches segmentaires, chacune alimentant un segment broncho-pulmonaire (un lobe pulmonaire se divisant en segment broncho-pulmonaire)

Chaque segment broncho-pulmonaire se divise en un grand nombre de lobules (cf. figure 4). Chaque lobule contient un vaisseau lymphatique, une artériole, une veinule et une branche d'une bronchiole terminale. Les bronchioles terminales se divisent en bronchioles respiratoires et ces dernières se ramifient à leur tour en canaux alvéolaires qui s'ouvrent sur les alvéoles. Les alvéoles sont le siège des échanges gazeux.

Vascularisation pulmonaire:

Il existe deux types de vascularisation pulmonaire qui communiquent entre eux :

-le réseau pulmonaire : les artères pulmonaires, issues du coeur droit et contenant du sang pauvre en oxygène mais chargé en gaz carbonique, pénètrent dans les poumons au niveau du hile comme les bronches souches. Elles se divisent en artères lobaires puis segmentaires et, de façon parallèle à la ramification bronchique, par divisions successives, elles se terminent à la surface des alvéoles en un fin réseau de capillaires. Le sang libère le gaz carbonique et se charge d'oxygène, le transport gazeux se faisant à travers la barrière **alvéolo-capillaire**. Au-delà, les capillaires se réunissent à nouveau pour former le réseau veineux pulmonaire, qui aboutit aux veines pulmonaires, lesquelles se jettent dans l'oreillette gauche.

-le réseau systémique bronchique : le sang oxygéné est amené par les artères bronchiques qui prennent naissance dans l'aorte.

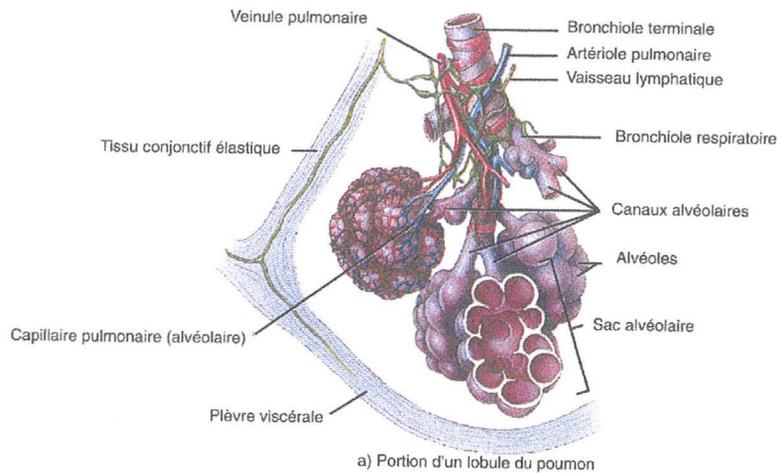


Figure 4 : Portion d'un lobule pulmonaire (79)

La membrane alveolo-capillaire :

Elle permet les transferts gazeux entre les voies aériennes et le sang.

Elle comprend :

- une couche de pneumocytes de type I et de type II accompagnés de macrophages alvéolaires libres, qui constitue la paroi alvéolaire
- la membrane basale épithéliale située sous la paroi alvéolaire
- la membrane basale capillaire
- les cellules endothéliales du capillaire .

Le surfactant :

Le surfactant confère au poumon sa stabilité mécanique. Il est principalement constitué de dipalmitate de lécithine, de cholestérol, de triglycérides et d'acides gras libres. Il est sécrété par les cellules de Clara (cellules non ciliées localisées uniquement au niveau des bronchioles chez l'homme) et les pneumocytes de type II, et il se répartit à la surface des alvéoles.

Ce surfactant permet de réduire la tension superficielle du liquide alvéolaire. En effet il se produit une tension de surface à la jonction air-eau dans les alvéoles, parce que les molécules d'eau très polaires sont plus attirées entre elles que par les molécules de gaz. Cette tension favorise l'affaissement des alvéoles. Or ce surfactant permet de diminuer cette tendance à l'affaissement.

7. Innervation pulmonaire :

L'innervation est assurée par le système sympathique et parasympathique

Le système parasympathique comprend :

- Des nerfs afférents (sensitifs) issus des revêtements épithéliaux bronchique et alvéolaire, des muscles lisses pariétaux et de la plèvre
- Des nerfs efférents (moteurs) stimulateurs cholinergiques du muscle lisse pariétal et des glandes bronchiques entraînant la sécrétion de mucus et la vasodilatation artériolaire.

Le système sympathique comprend des nerfs principalement efférents qui peuvent être séparés en deux catégories :

-le système alpha-adrénergique : il entraîne une constriction du muscle lisse des parois bronchiques et vasculaires

- le système beta-adrénergique : il déclenche une bronchodilatation et une diminution de la mucosecretion glandulaire.

II. LES AEROSOLS ET L'AEROSOL THERAPIE PAR NEBULISATION:

1. définitions et objectifs:

1.1. Définitions (28, 91, 120):

Un aérosol : C'est une suspension de particules fines solides ou liquides en dispersion stable dans un gaz.

L'aérosolthérapie : C'est une voie d'administration particulière du médicament.

L'aérosolthérapie correspond à l'emploi thérapeutique de certains médicaments réduits en aérosols : le brouillard ainsi formé, inhalé, pénètre profondément dans les voies respiratoires ; le médicament y produit une action locale (et peut aussi être absorbé par l'organisme cf. partie recherche).

Nébulisation : création d'un aérosol de particules liquides à partir d'un liquide.

Nébuliseur : Appareil permettant de nébuliser un liquide, une substance médicamenteuse.

Nébulisât : Forme médicamenteuse obtenue par l'emploi d'un nébuliseur.

1.2. Objectifs de l'aérosolthérapie (23, 92, 96):

Selon le produit, l'aérosolthérapie par nébulisation a pour effets :

- L'humidification simple (eau distillée ou soluté de chlorure de sodium à 0,9%) des voies aériennes.
- La déposition in situ, dans le tractus respiratoire, de produits médicamenteux.
- Un effet systémique du produit médicamenteux dans certaines conditions.

C'est donc une voie d'administration particulière du médicament. Cette voie se développe de plus en plus, mais elle est souvent utilisée de façon inadéquate.

Jusqu'à présent, l'administration du médicament par l'intermédiaire de la voie pulmonaire visait surtout un effet local. Mais de nombreuses études sont en cours, portant sur de nouveaux traitements à visée locale mais aussi à visée systémique....

2. L'Aérosolthérapie aujourd'hui (23, 92,96):

Aujourd'hui l'aérosolthérapie est principalement utilisée dans le cadre d'un traitement local car l'aérosol n'est pas ou peu absorbé.

Avantages de l'aérosolthérapie:

- Le principe actif est administré directement au niveau de l'organe à soigner : sphère ORL, bronches, poumons.
- Cette voie d'administration nécessite de faibles doses de produits actifs : en effet le principe actif n'est pas distribué dans plusieurs organes, il n'y a pas d'effet de premier passage hépatique.
- L'action est rapide
- Dans le traitement de l'asthme cela permet de palier l'incoordination main-poumon
- Il n'y a qu'un minimum de produit qui passe dans le sang d'où un minimum d'effet systémique
- Il y a donc moins d'effets secondaires du fait des doses plus faibles de produits utilisées et du faible passage du médicament dans le sang.
- Il existe une faible pression de sélections des antibiotiques par voie locale.

2.1. CARACTERISTIQUES DES APPAREILS (14, 23, 92, 93, 96):

- La vitesse de nébulisation :

C'est la **vitesse de production de l'aérosol** : elle peut varier de 0,3 ml/min, en moyenne, pour un appareil pneumatique, à 3ml/min pour un appareil ultrasonique. Pour une durée de séance fixe, le volume de solution nébulisé pourra donc être 10 fois plus important avec un ultrasonique qu'avec un pneumatique. De ce fait pour les grandes quantités de solution à nébuliser (supérieures à 6ml) il faudra préférer un aérosol ultrasonique. Cependant cette différence tend à se réduire avec les nouveaux appareils pneumatiques.

- Le volume mort résiduel :

Le VMR correspond à la **quantité de solution restant dans le nébuliseur et les tubulures, après une séance de nébulisation lorsque l'appareil n'émet plus de brouillard**. Ce volume de solution ne pourra jamais être nébulisé. Chaque nébuliseur est caractérisé par un volume mort donné.

On admet qu'il faut au minimum un volume initial de solution égal à quatre fois le volume mort pour obtenir un pourcentage suffisant de principe actif inhalé.

- Capacités :

Détermination de la **capacité maximale** du nébuliseur au-delà de laquelle la nébulisation ne se fera pas et de la **capacité minimale**.

- Analyse thermique :

C'est l'étude de l'**augmentation thermique du volume à nébuliser** (pour les appareils ultrasoniques). Cette notion est importante pour les molécules thermosensibles.

2.2. CARACTERISTIQUES DES AEROSOLS PRODUITS:

- Diamètre géométrique (Dg) (23):

Dimension de la projection de la particule sur un axe microscopique préalablement choisi.

- Diamètre thermodynamique (Dth) (15, 23) :

Dans le cas d'une particule de forme quelconque, le diamètre de la sphère ayant le même coefficient de diffusion que la particule considérée est appelé diamètre thermodynamique.(le coefficient de diffusion étant un coefficient qui dépend de la mobilité dynamique de la particule et de son diamètre)

- Diamètre aérodynamique équivalent (Dae) (23,103):

Il est défini comme étant le diamètre d'une sphère de masse volumique 10^3Kg.m^{-3} dont la vitesse de chute en air calme est identique à celle de la particule dans les mêmes conditions de pression, température et humidité relatives. Le diamètre aérodynamique intègre à la fois la taille de la particule, sa densité et sa forme.

Ainsi pour une particule de forme proche de la sphère (goutte) de densité ρ et de diamètre géométrique $D_g (>0,5\mu\text{m})$, on peut utiliser la relation approchée :

$$D_{ae} = \sqrt{\rho} \cdot D_g$$

La figure 5 montre quelques exemples de variation de DAE en fonction de la densité de la particule.

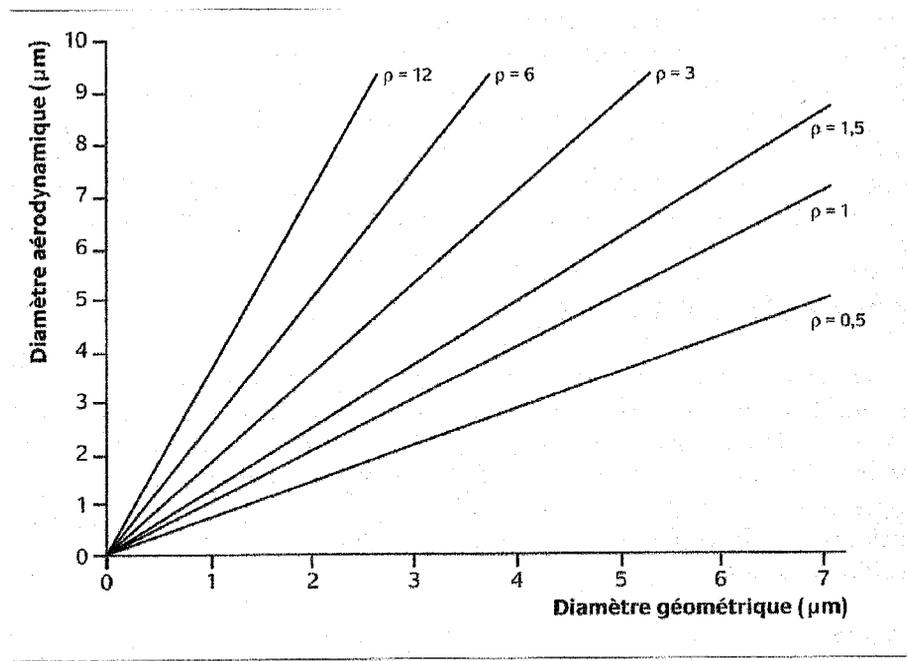


Figure 5. Relation entre le diamètre géométrique de particules sphériques de densités différentes (ρ) et le diamètre aérodynamique équivalent (23 p14)

• MMD : Mass Median Diameter ou diamètre masse médian (90, 92) :

C'est le diamètre de part et d'autre duquel se situe la moitié de la masse de la solution nébulisée :

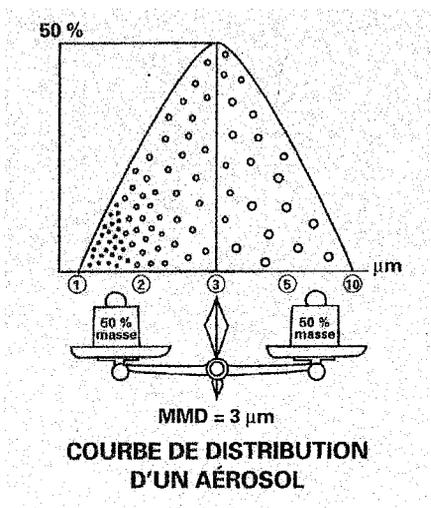


Figure 6 : Courbe de distribution d'un aérosol si MMD=3μm (92)

• MMAD (25, 90, 92) :

Pour chaque appareil, on détermine le MMAD des particules, c'est à dire un Diamètre Aérodyamique Massique Médian .Il correspond au diamètre aérodyamique de particule au-dessous duquel se trouve la moitié de la masse de la solution. Il tient donc compte :

- du diamètre géométrique des particules
- de la forme des particules
- de la densité des particules.

C'est une caractéristique **collective** des particules d'un aérosol. Il permet de déterminer le site de dépôt principal des particules dans l'appareil respiratoire.

$MMAD = MMD \times \sqrt{\text{densité d liquide}}$

MMAD =MMD si test fait avec du sérum physiologique.

• GSD (= ρg) =Geometric Standard Deviation= déviation standard géométrique ou écart type géométrique (5, 23, 103, 103) :

C'est le rapport des diamètres correspondant à 84,3 % et 50% sur la courbe de distribution cumulative de la masse.

$GSD = D_{ae 84,3\%} / D_{ae 50\%}$

En pratique, le GSD donne une image de la dispersion de taille des particules autour d'une valeur médiane.

Si $GSD < 1,2$: l'aérosol est monodispersé

Si $GSD \geq 1,2$: l'aérosol est polydispersé.

Le MMAD et le GSD sont les deux paramètres principaux utilisés pour définir un aérosol.

2.3. DEPOT DES AEROSOLS :

La quantité de produit délivré et le site anatomique où le médicament va être déposé dépendent d'un certain nombre de conditions :

2.3.1. Facteurs influençant la quantité déposée (14) :

•La vitesse de nébulisation :

Plus la vitesse de nébulisation est élevée, plus la quantité de solution nébulisée pendant une durée fixe est élevée, et donc plus la quantité de principe actif se déposant dans l'appareil respiratoire sera importante.

Cependant au delà d'une certaine limite dépendante du patient, il devient inutile d'augmenter le débit. En effet si l'on augmente trop le débit de l'appareil, le pic de débit inspiratoire spontané (dépendant du patient) sera inférieur au débit de l'appareil et la quantité d'air inhalé sera inférieure au débit gazeux délivré.

•Le volume mort résiduel :

Afin d'augmenter la quantité d'aérosol atteignant les voies respiratoires, il ne doit rester qu'un minimum de produit dans la cuve en fin de séance : le volume mort résiduel doit être le plus faible possible.

2.3.2. Facteurs influençant le site de dépôt (14, 90, 92):

a/ Diamètre des particules :

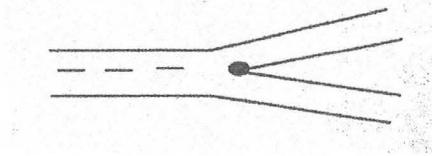
Le site de dépôt des particules dans l'appareil respiratoire dépend principalement de la taille des particules formées par le nébuliseur ou du MMAD.

Trois phénomènes peuvent intervenir selon le diamètre aérodynamique des particules (ou le MMAD):

- **L'impaction :**

Les grosses particules, entraînées par leurs vitesses, vont s'écraser sur les parois dans la partie haute des voies respiratoires lors des virages et des bifurcations.

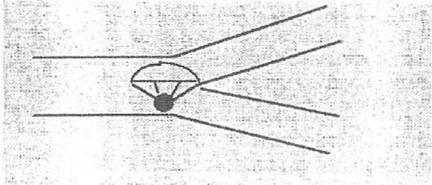
Figure 7 : Impaction (92) :



- **La sédimentation :**

Les particules de tailles moyennes vont progresser, grâce à leur vitesse (qui est plus faible que celle des précédentes) jusqu'à la zone tracheo-bronchique. Arrivées dans cette zone, elles ont perdu toute leur vitesse et elles peuvent sédimenter, c'est à dire se déposer, sous l'influence de leurs poids, sur les parois.

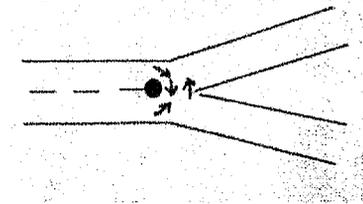
Figure 8 : Sédimentation (92) :



- **La diffusion :**

Les plus petites particules vont atteindre les alvéoles. Arrivées dans cette zone, elles auront aussi perdu leur vitesse mais elles ne vont pas sédimenter comme les précédentes. Elles vont être animées de mouvements browniens (=mouvements incessant de particules microscopiques en suspension dans un gaz ou un liquide, dû à l'agitation thermique des molécules du flux): ces particules vont donc s'agiter dans tous les sens et vont se retrouver projetées de façon aléatoire sur les parois. Ce mode de dépôt s'appelle la diffusion mais il correspond à une très faible quantité de particule. La majorité (de l'ordre de 80%) des particules très fines ne se dépose pas du tout et est rejetée à l'extérieur lors de l'expiration.

Figure 9 : Diffusion (92) :



Site de dépôt et mode de dépôt selon la taille (cf. figure 10):

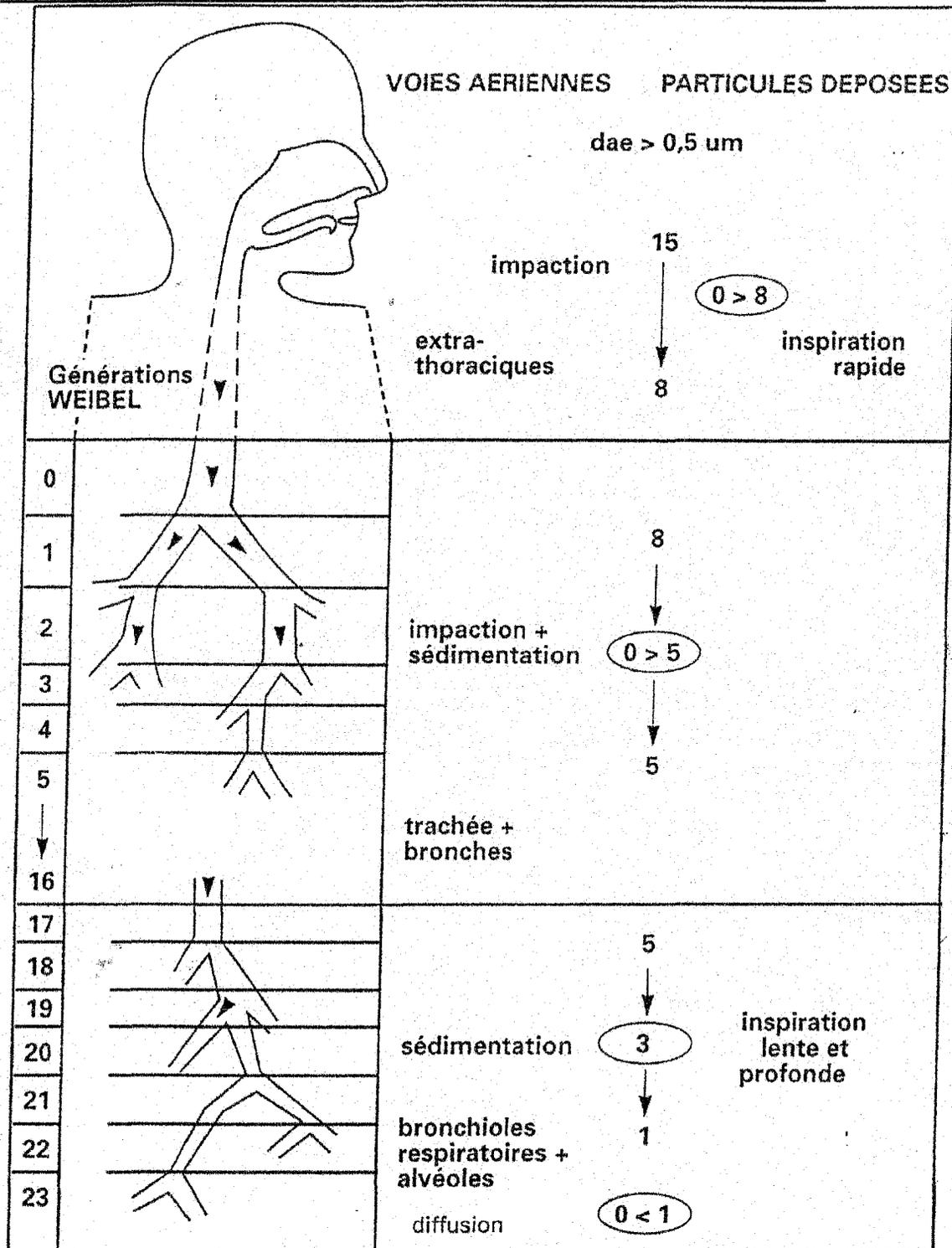
Si les particules ont un Dae supérieur à $8\ \mu\text{m}$, leur dépôt se fait uniquement dans le haut de l'appareil respiratoire, par impaction.

Si le Dae des particules se situe entre 5 et $8\ \mu\text{m}$, le dépôt de ces particules se fera majoritairement au niveau de la trachée et des bronches. Ce dépôt se fait par sédimentation mais aussi par impaction

Si le Dae est inférieur à $5\ \mu\text{m}$, le dépôt de ces particules se fera majoritairement au niveau des bronchioles et des alvéoles, soit par sédimentation, soit par diffusion.

En dessous de $1\ \mu\text{m}$, le dépôt se fait principalement par diffusion.

Figure 10 : Dépôt des particules selon leur diamètre aérodynamique (92):

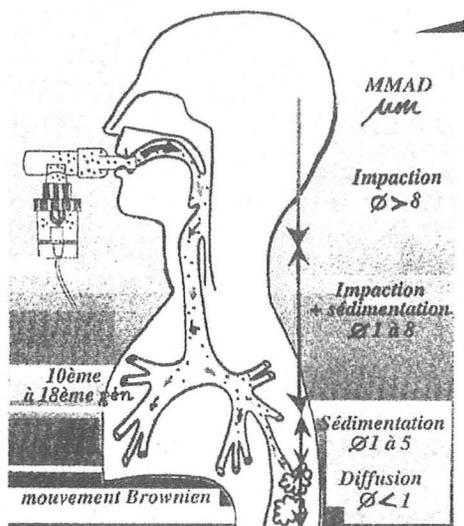


Remarque :

Les tailles des particules citées si dessus ne sont que des ordres d'idées, ces tailles variant selon les auteurs. En fait il faut considérer que rien n'est fixe, par exemple l'impaction ne s'arrête pas à une taille fixe, elle peut se faire même en dessous de cette taille.

De plus dans le paragraphe ci-dessus je n'ai parlé que du diamètre aérodynamique or il est possible de remplacer ce Dae par le MMAD, dans ce cas on ne considère plus une seule particule mais la moyenne de toutes les particules. Par exemple si le MMAD est de $6\mu\text{m}$, la majorité des particules va se déposer dans la zone trachéo-bronchique, mais il y en aura aussi quelques unes qui vont se déposer au niveau du haut de l'appareil respiratoire et d'autres qui vont se déposer au niveau alvéolaire.

Figure 11 : Dépôt des particules dans les voies aériennes selon leur MMAD (90 p 27) :



b/ L'interface (14, 23, 97):

L'interface est le point de jonction entre le nébuliseur et le patient. Elle joue aussi un rôle important dans le lieu où se déposent les particules inhalées. Il existe plusieurs types d'interfaces : le masque facial, l'embout nasal, l'embout buccal, l'embout narinaire et le tuyau ouvert.

• *Le masque facial :*

L'aérosol va pénétrer à la fois par la bouche et par le nez : il est destiné aux personnes ayant du mal à inspirer uniquement par la bouche ou par le nez, tels que les enfants de moins de 6 ans, les personnes âgées.

Pour les autres, il est préférable d'utiliser un embout nasal, narinaire ou buccal afin d'éviter une déperdition de produit du fait de la respiration à la fois nasale et buccale. Par exemple dans le cas du traitement des voies respiratoires basses, il faut qu'un minimum de produit soit arrêté par les voies respiratoires hautes. Or le nez est un organe de défense de l'organisme, son but est d'empêcher les particules telles que la pollution ou les bactéries de passer. Le problème, c'est qu'il va aussi arrêter les particules médicamenteuses. Ce dépôt nasal va entraîner une diminution de la déposition pulmonaire et il va s'accroître avec l'âge :

- Chez le nouveau-né, il n'y a pas de poil ni de cornet, la déposition nasale est donc quasiment nulle
- chez un enfant de 8 ans, utilisant un masque facial : 13% de l'aérosol se déposent dans le nez
- chez un enfant de 13 ans, 16% de l'aérosol se déposent dans le nez
- Chez un adulte, 22% soit quasiment le quart de l'aérosol se dépose dans le nez. C'est donc une quantité très importante qui est perdue.

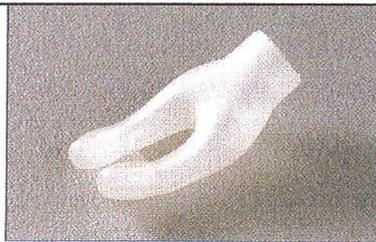
En conclusion le masque facial est à éviter chez les personnes pouvant utiliser correctement les embouts spécifiques afin de minimiser les pertes de produits.

• *L'embout nasal :*

Il permet le dépôt de l'aérosol dans les fosses nasales.

Il est réservé aux **rhinites, sinusites**

Figure 12: Embout nasal ATOMISOR C26 (97)



• *L'embout buccal :*

Il évite la perte de produit au niveau nasal

Il est recommandé chez l'adulte et le grand enfant pour tous les **traitements broncho-pulmonaires**.

Figure 13: Embout buccal ATOMISOR C27 (97)



• *L'embout narinaire :*

Il est réservé au traitement des **pathologies tubotympaniques** par l'aérosol manosonique. En effet l'embout narinaire se distingue de l'embout nasal par le fait qu'il s'applique sur les narines sans pénétrer dans le nez. Il réalise ainsi une étanchéité au niveau des narines et va permettre le maintien de la surpression créée par le manosonique dans les fosses nasales.

Figure 14 : Embout narinaire ATOMISOR C28 (97)



Remarque : l'embout narinaire peut aussi être utilisé comme un embout nasal, l'étanchéité au niveau des narines n'étant alors pas utilisée.

• *Tuyau ouvert :*

La délivrance de l'aérosol en cas de nébulisation de sérum physiologique à visée d'humidification se fait simplement à l'aide d'un tuyau sans masque ni embout. Ce dernier doit être placé à proximité du patient.

c/ Autre facteur influant sur le site de dépôt de l'aérosol : la respiration du patient (14, 89, 90):

L'impaction, mode de dépôt principal des grosses particules dans la partie haute de l'appareil respiratoire, est favorisée par un **flux inspiratoire rapide**

La sédimentation, mode de dépôt principal des petites particules dans les bronches et les bronchioles, est favorisée par une **inspiration lente et profonde** ainsi que par une **pause après l'inspiration**.

La diffusion, mode de dépôt principal des particules les plus fines dans le secteur alvéolaire, est favorisée par un **volume courant important** et par une **apnée en fin d'inspiration**

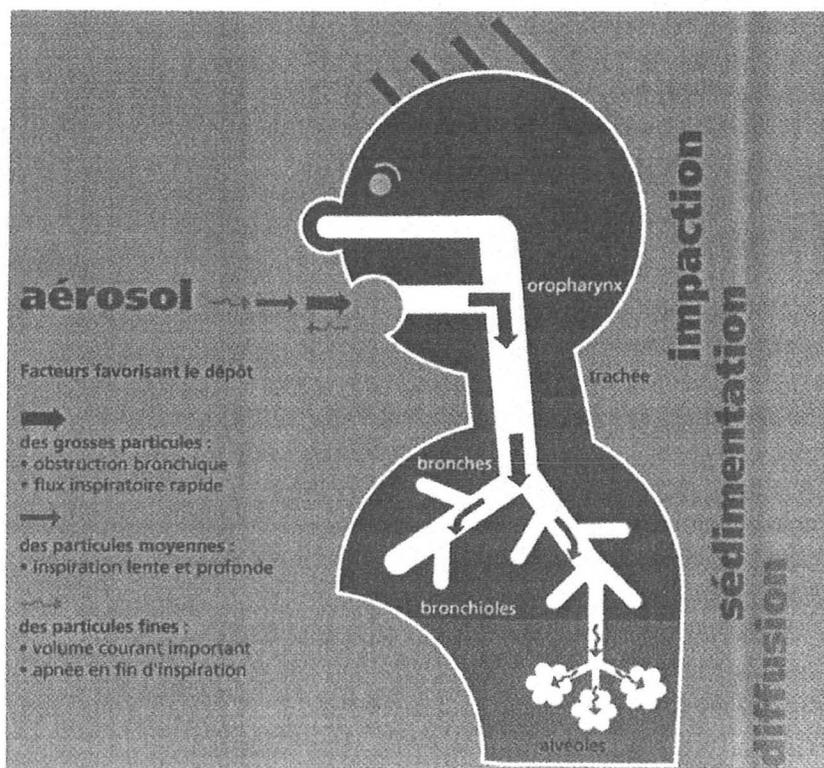


Figure 15 : Facteurs favorisant la déposition proximale ou distale (source 89) .

2.4. PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT DES APPAREILS DE NEBULISATION :

2.4.1. APPAREILS PNEUMATIQUES (5, 14, 16, 23, 57, 92, 93, 102):

La nébulisation pneumatique fut la première à être mise au point.

2.4.1.1. Composition d'un appareil pneumatique :

Il est composé :

- d'une source de pression (compresseur ou source d'oxygène comprimé) (a)
- d'une tubulure acheminant le gaz sous pression de la source jusqu'au nébuliseur
- d'un nébuliseur (b)
- d'un masque (ou embout)

(a) les sources de pression :

La source d'air comprimé peut-être :

- un compresseur : il s'agit soit d'un compresseur à membrane ou à piston

Les appareils munis de tel compresseur sont de transports faciles mais très bruyants.

- une bombonne d'air comprimé

- une prise murale dans les hôpitaux ou les cliniques

Attention : si l'air comprimé=O₂ :

L'oxygène médical ne doit pas être considéré comme un simple gaz propulseur. Il est utilisé uniquement sur prescription médicale après avoir vérifié l'absence d'incompatibilité avec le produit nébulisé et de contre-indication à l'oxygénothérapie à fort débit (ex : BPCO sévère)

Les sources de pression utilisées pour la nébulisation pneumatique ont en général un débit de 6 à 8 L/min .

(b) le nébuliseur :

Il est composé :

- d'une cuve dans laquelle sera versée la solution médicamenteuse,
- d'un gicleur : c'est un fin conduit permettant la sortie du gaz

- un système de tube capillaire qui plonge dans la solution à nébuliser et qui fait la liaison entre cette dernière et le gicleur
- d'un déflecteur qui va permettre la transformation du jet de gouttelettes, formé au niveau du gicleur, en gouttelettes très fines

Remarque : un nébuliseur est spécifique d'un générateur donné. En effet les caractéristiques techniques (MMAD, rendement du nébuliseur...) fournies par les fabricants ne sont valables que pour un couple générateur - nébuliseur donné : pour un nébuliseur donné, si l'on utilise un autre type de générateur que celui qui lui correspond, les caractéristiques techniques peuvent être modifiées.

2.4.1.2. Principe de fonctionnement :

Les nébuliseurs pneumatiques fonctionnent selon le théorème de Bernoulli et selon l'effet Venturi :

- **Théorème de Bernoulli (57) :**

$$P + \frac{1}{2}\mu v^2 + \mu gh = \text{constante}$$

μ = masse volumique du fluide

v = vitesse du fluide

h = altitude de l'élément de fluide considérée

g = pesanteur

P = Pression statique absolue (c'est-à-dire la pression atmosphérique plus la pression par rapport à l'atmosphère)

Cette relation traduit la conservation de l'énergie pour l'écoulement idéal permanent d'un fluide.

- **Effet venturi (57) :**

L'effet venturi peut être résumé en une phrase : à un étranglement correspond une augmentation de vitesse locale et la relation de Bernoulli implique une baisse de pression au niveau de l'étranglement.

Application :

La source de pression alimente en air comprimé (ou en oxygène comprimé) le nébuliseur contenant le liquide à nébuliser. Dans le nébuliseur cet air comprimé va créer un nuage, par effet venturi, à partir de ce liquide. En fait ce nuage est créé en deux temps :

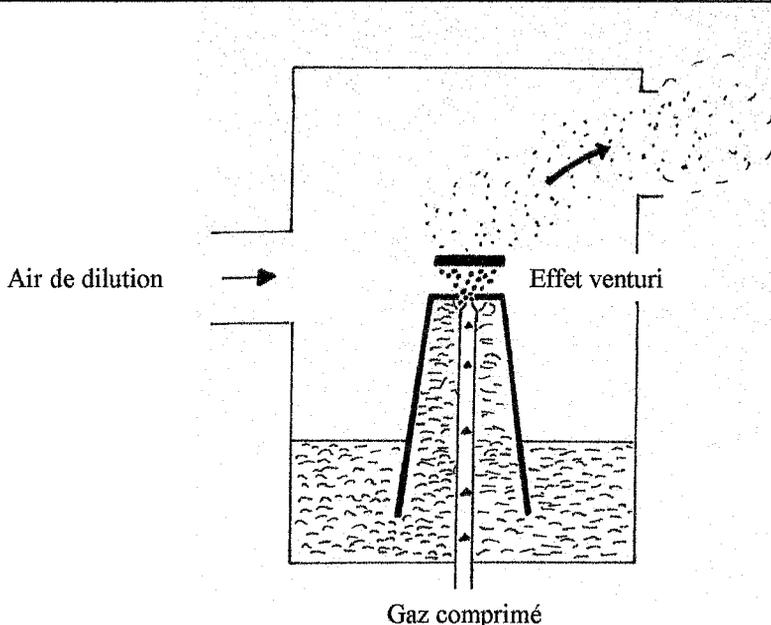
-1^{er} temps : l'air ou l'oxygène comprimé qui arrive dans le nébuliseur va passer dans un tube très fin qui se termine par un gicleur (ce tube peut aussi être appelé venturi) : le gaz va subir une chute de pression au niveau de ce gicleur (car il s'agit d'un étranglement sur le circuit du fluide) et une augmentation de vitesse.

Un système capillaire plongé dans le réservoir de la solution à nébuliser va présenter une petite ouverture près du gicleur. La dépression du gaz va entraîner la montée du liquide dans le capillaire et la production de fins filets liquidiens au niveau du gicleur. Ces fins filets liquidiens vont se désintégrer en gouttelettes sous l'influence des forces de tensions superficielles.

C'est la génération primaire

-2^{ème} temps : ce jet de gouttelettes est ensuite projeté vivement sur un déflecteur ou il va se briser : les gouttelettes très fines ainsi formées constituent l'aérosol. C'est la génération secondaire.

Figure 16 : Principe de nébulisation d'un générateur pneumatique (standard) :



2.4.1.3. Différents types de nébuliseurs pneumatiques :

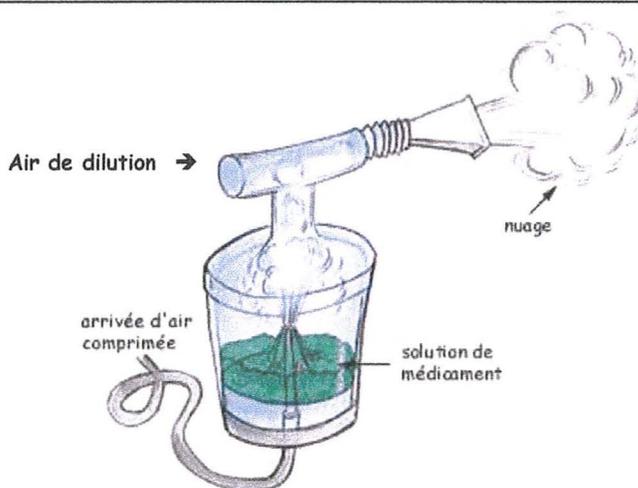
Il existe plusieurs types d'appareils pneumatiques :

- les systèmes de nébulisation standard
- les systèmes de nébulisation à double effet venturi

remarque : les appareils dosimétriques, les appareils Pierre et, généralement, les appareils soniques sont aussi des appareils pneumatiques , ils seront abordés un peu plus loin.

-les systèmes de nébulisation standard :

Figure 17 : Nébuliseur pneumatique standard (source 26)



De fonctionnement simple, ces appareils ont deux inconvénients majeurs :

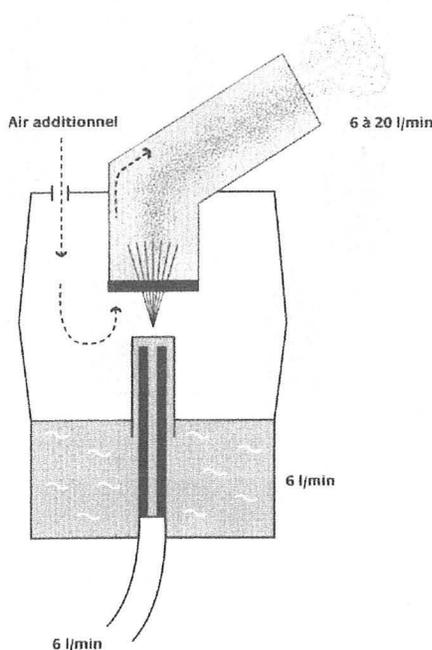
- **Nébulisation longue** : en effet dans ces appareils le débit d'aérosol est identique au débit de la source d'air comprimé. **Si le patient inspire à un débit plus élevé**, il inspirera, en plus de l'aérosol, de l'air de dilution d'où une quantité de médicament inhalé faible par rapport à ce qu'elle serait si le débit d'aérosol était adapté au débit inspiratoire du patient.
- **Gaspillage de médicament** : le nébuliseur fonctionnant en continu, le débit d'aérosol est identique en phase inspiratoire et en phase expiratoire. L'aérosol produit lors de l'expiration est alors rejeté à l'extérieur par l'air expiré d'où un gaspillage important de médicaments.

-les systèmes de nébulisation à double effet venturi :

Les appareils de conception élaborée utilisent un nébuliseur à double venturi afin d'améliorer le débit. Ce deuxième venturi s'active uniquement si le débit inspiratoire du patient est

supérieur à celui du compresseur .Il est constitué d'un orifice dans la partie supérieure du nébuliseur permettant l'entrée de l'air extérieur dans ce dernier, ainsi que d'un circuit acheminant cet air additionnel au niveau du gicleur où se produit la génération primaire de l'aérosol. Cela va donc permettre d'augmenter le débit de la solution médicamenteuse nébulisée. **Plus le débit inspiratoire du patient sera important, plus la quantité de solution nébulisée par minute sera importante.**

Figure 18 : Système de nébulisation pneumatique à double venturi (source 23):

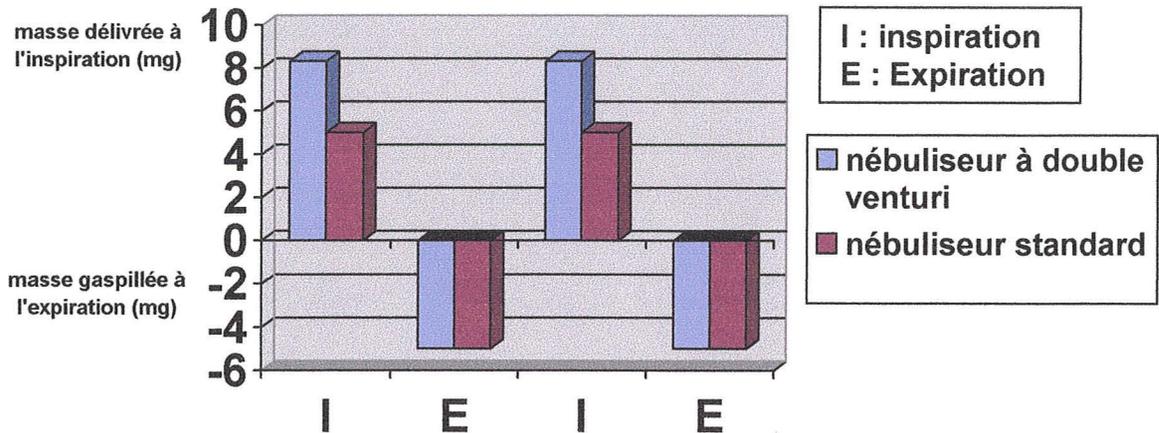


Exemple de système de nébulisation à double venturi :

Atomisor NL7, NL9, NL11

Ce double venturi a un autre avantage : il est actif uniquement pendant la phase inspiratoire. L'appel d'air ne se faisant pas pendant la phase expiratoire, la quantité de médicament gaspillé sera limitée à la valeur minimale liée au débit du compresseur.

Figure 19: quantité de médicament délivrée sous forme d'aérosol par un nébuliseur standard et par un nébuliseur à double venturi, sous un débit inspiratoire de 12l.min (source 23) :



Les nébuliseurs à double venturi permettent donc :

- de diminuer la durée de nébulisation (si le débit inspiratoire du patient est supérieur à celui du compresseur)
- de réduire les pertes de médicaments pendant l'inspiration.

2.4.1.4. Granulométrie des appareils pneumatiques :

Pour un nébuliseur donné, la granulométrie de l'aérosol est inversement proportionnelle à la pression d'alimentation du nébuliseur. Ainsi plus la pression d'alimentation est élevée, plus la taille des particules est réduite. Mais d'autres facteurs interviennent aussi sur la taille des particules tel que : la tension superficielle et la masse volumique de la solution à nébuliser.

Généralement le MMAD des appareils pneumatiques se situe entre 1 et 8 μ m.

2.4.1.5. Vitesse de nébulisation des appareils pneumatiques :

0,1 à 0,5ml/min selon le nébuliseur.

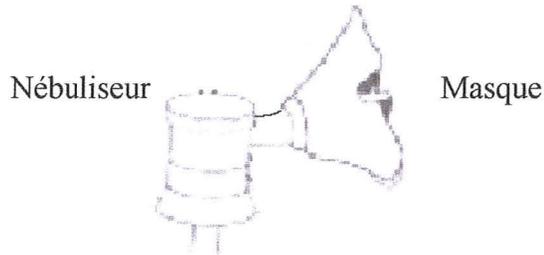
2.4.1.6. Indication principale des appareils pneumatiques classiques :

- pathologie broncho-pulmonaire (asthme, bronchite, pneumopathie, mucoviscidose)

2.4.1.7. Utilisation de l'appareil pneumatique (exemple de l'appareil

Atomisor vanity+ nébuliseur NL9) (97,99):

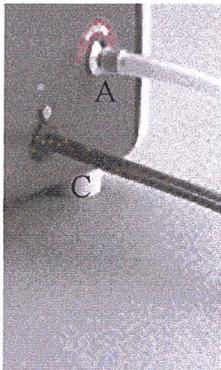
Description du nébuliseur (exemple du nébuliseur NL9)



1 : Buse d'arrivée d'air comprimé

1

Description du générateur (exemple de l'appareil Atomisor vanity)



A : Buse de sortie Pression

C : cordon d'alimentation

(+interrupteur marche arrêt (non présent sur l'image))

Mode d'utilisation

• *Branchements :*

Brancher le tuyau d'air marqué « PRESSION » sur la buse (1) du nébuliseur et la buse PRESSION (A) de l'appareil.

• *Introduction du médicament :*

Oter le corps supérieur en dévissant d'un quart de tour et introduire le médicament dans le réservoir sans dépasser le niveau « PLEIN » (12 ml).

• *Mise en marche de l'appareil :*

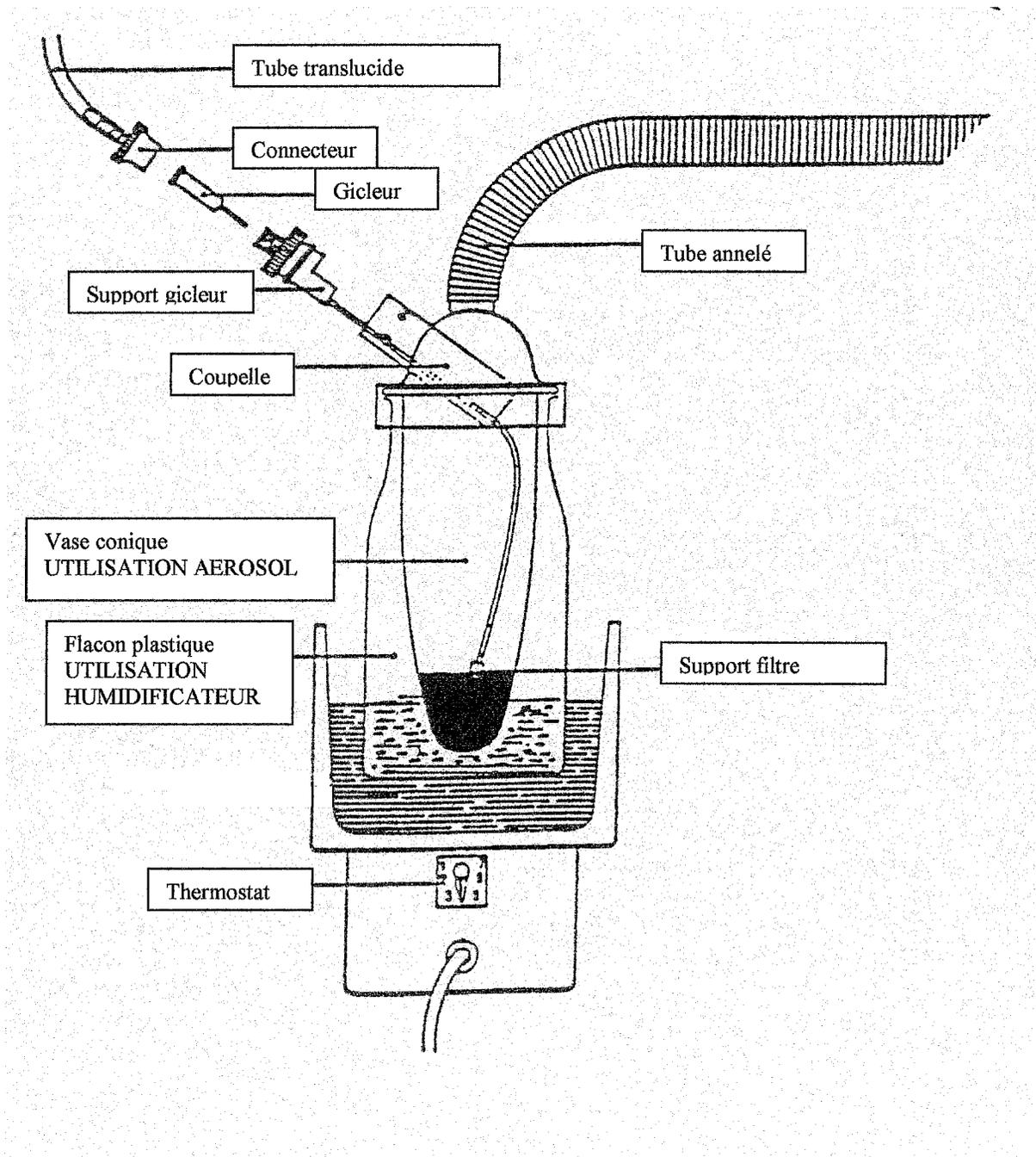
Brancher et Mettre en marche l'appareil.

• *Arrêt de l'appareil :*

Basculer l'interrupteur sur la position arrêt.

2.4.2. APPAREIL DE PIERRE (93):

Figure 20: l'appareil type PIERRE (source 93)



C'est un appareil type pneumatique avec un réservoir de grande contenance. Il utilise donc un compresseur d'air électrique, une chambre de nébulisation et fonctionne selon « l'effet Venturi ».

Ce type d'appareil n'est plus employé aujourd'hui qu'en mode humidificateur mais il y a quelques années il était aussi utilisé pour nébuliser des solutions médicamenteuses.

Mode de fonctionnement :

Le nébuliseur comprend un système de bain marie (idem chauffe biberon) permettant de chauffer la solution.

- Si l'on utilise l'appareil en mode humidificateur, le sérum physiologique sera placé dans le flacon de grande contenance. Le flacon conique ne sera pas utilisé dans ce cas.
- Si l'appareil est utilisé pour nébuliser des médicaments (ce qui est très rare aujourd'hui), la solution sera placée dans le flacon conique petit modèle à placer à l'intérieur du grand flacon. De l'eau est placée dans ce dernier, le niveau de l'eau devant dépasser le niveau de la solution d'un centimètre afin de permettre un réchauffement homogène de la solution.

L'air comprimé arrive au niveau d'un gicleur positionné sur un support gicleur. La violence de la projection de l'air sur une butée entraîne la montée de la solution dans le tube plongeant dans la solution. Lorsque la solution arrive au niveau du gicleur d'où sort l'air comprimé, elle se retrouve pulvérisée, d'où la formation d'un brouillard d'aérosol (C'est l'effet venturi)
Le brouillard ainsi formé est acheminé grâce à l'air comprimé jusqu'à la sortie du tube annelé.

2.4.3. APPAREILS A FONCTION SONIQUE (14, 23, 92, 95, 97) :

Ce type d'appareil est destiné au traitement des pathologies ORL ou broncho-pulmonaire et ORL associées (rhinopharyngite, laryngite, bronchite, toux et surtout **sinusite**)

2.4.3.1. Composition :

- un appareil pneumatique
- un vibreur (fréquence =100Hz)
- un masque facial ou embout narinaire.

En théorie, il est possible de rajouter une fonction sonique à un appareil ultrasonique mais en pratique seuls les appareils pneumatiques sont utilisés.

2.4.3.2. Principe de fonctionnement :

Il s'agit d'un appareil pneumatique (généralement) auquel on a rajouté une onde acoustique intermittente destinée à canaliser l'aérosol vers les sinus.

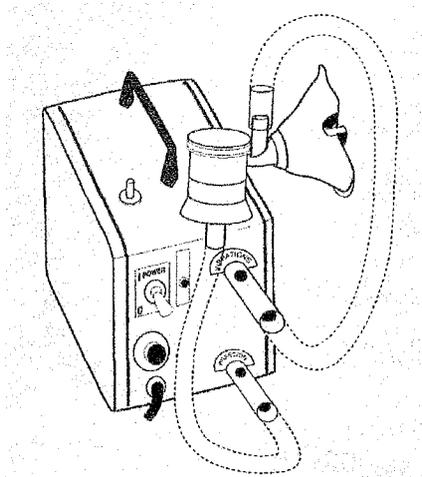


Figure 21 : Aérosol sonique « DTF » (source 92)

En effet les aérosols produits par les appareils pneumatiques ou ultrasoniques classiques pénètrent peu dans les cavités annexes des fosses nasales notamment dans les sinus. Or il a été découvert par Guillermin, Badré et coll que, si l'on soumet le courant d'aérosol classique à des vibrations sonores intenses, de l'ordre de 100Hz, cette difficulté est résolue .

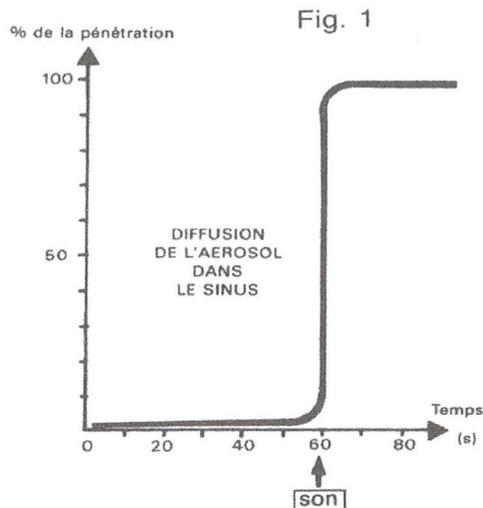


Figure 22 : diffusion de l'aérosol dans les sinus grâce à l'application d'une onde sonore (source 95)

L'onde sonore de fréquence 100Hz va modifier la diffusion des particules de l'aérosol au cours de son trajet dans les fosses nasales et va permettre la pénétration de l'aérosol notamment dans les cavités difficiles d'accès tels que les sinus.

La pénétration s'effectue à condition qu'il n'y ait pas obstruction ostiale complète.

Cependant si l'onde sonore est émise de façon ininterrompue, les particules pénètrent dans les sinus mais ne s'y déposent pas. Il faut interrompre périodiquement l'onde pour permettre une phase de sédimentation de l'aérosol dans les sinus.

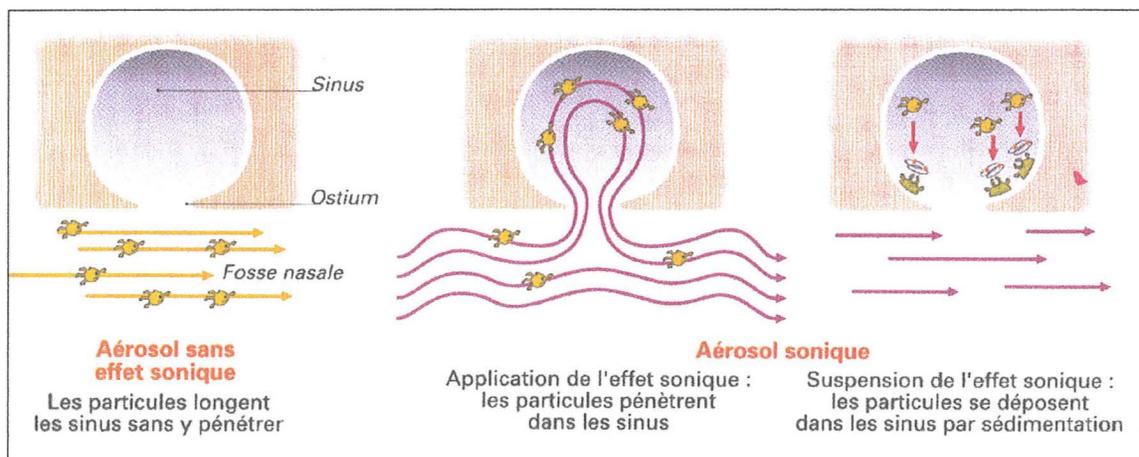


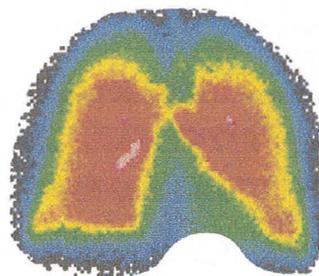
Figure 23 : Principe de fonctionnement d'un aérosol avec effet sonore (14)

En théorie et en pratique (cf. étude A), l'aérosol émis par un appareil sonore s'impacte plus facilement dans la sphère ORL qu'un appareil classique. Par contre il ne sera pas ou peu efficace dans le traitement des bronches, car ces dernières sont faiblement atteintes.

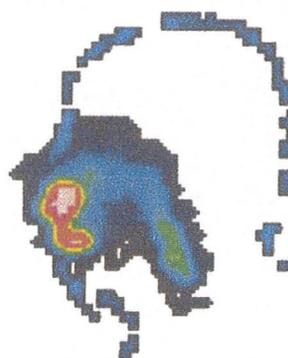
Etude (A) réalisée par le service de médecine nucléaire du CHU de Saint Etienne sur la sélectivité des nébuliseurs ATOMISOR NL9 et NL11SONIQUE dans la visée pulmonaire ou ORL (97):

ATOMISOR NL9 a visée pulmonaire :

Le dépôt pulmonaire est maximal :

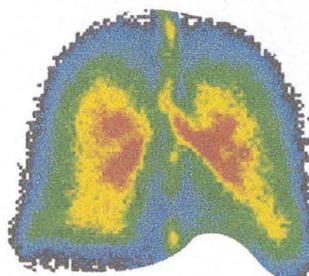


Le dépôt dans la sphère ORL est réduit :

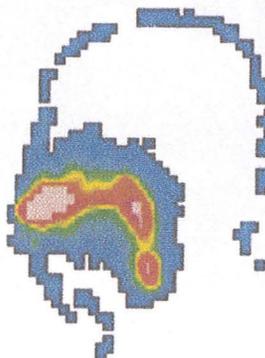


ATOMISOR NL11SONIQUE a visée O.R.L. :

Le dépôt pulmonaire est plus faible :



Le dépôt dans la sphère ORL est important :



2.4.3.3. Granulométrie :

Les vibrations ne modifient pas la granulométrie de l'aérosol. Cependant la granulométrie de l'aérosol sonore doit être inférieure à 5 μm (MMAD) afin d'assurer le passage dans les chicanes du méat sinusien.

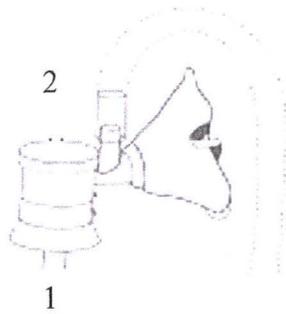
ATTENTION NE PAS CONFONDRE « SONIQUE » et « ULTRASONIQUE » :

Le terme « sonore » s'applique au mode de diffusion de l'aérosol, et s'oppose au terme « classique » : il qualifie l'aérosol.

Le terme « ultrasonique » s'applique au mode de production de l'aérosol et s'oppose au terme « pneumatique » : il qualifie le générateur.

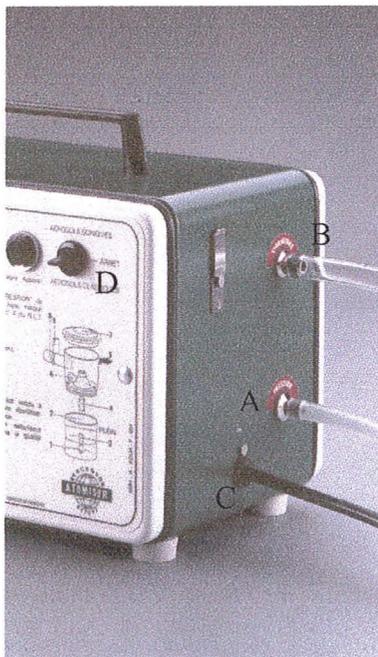
2.4.3.4-Utilisation de l'appareil sonique (exemple de l'Atomisor autosonique) (97,99) :

Description du nébuliseur Sonique



1 : Buse d'arrivée d'air comprimé
2 : Buse d'arrivée vibration

Description du générateur sonique (Atomisor autosonique):



A : Buse de sortie Pression
B : Buse de sortie Vibrations
C : cordon d'alimentation
D : interrupteur marche arrêt (+ sélection du mode classique/sonique)

Mode d'utilisation

Branchements

- Brancher le tuyau d'air marqué « PRESSION » sur la buse (1) du nébuliseur et la buse PRESSION (A) de l'appareil.
- Brancher le tuyau marqué « VIBRATIONS » sur la buse (2) du nébuliseur et la buse VIBRATIONS (B) de l'appareil

Introduction du médicament

Oter le corps supérieur en dévissant d'un quart de tour et introduire le médicament dans le réservoir (2) sans dépasser le niveau « PLEIN » (12 ml).

Mise en marche de l'appareil :

- Mettre en marche l'appareil
- Basculer l'interrupteur sur la position « Aérosol sonore »

Arrêt de l'appareil.

- Basculer l'interrupteur sur la position arrêt.

Remarque :

Certains modèles d'appareils soniques sont à commande manuelle (exemple modèle Atomisor vanity ORL sonore, ALORL présenté ci-dessous)



Les vibrations soniques doivent être émises à volonté, à l'aide de la commande manuelle (en bouchant le tuyau de commande manuelle avec le doigt pendant environ 15 secondes). Il faut respecter une alternance de périodes avec vibrations (tuyau de commande manuelle bouché) et de périodes sans vibrations (tuyau de commande manuelle non bouché environ toutes les 15 secondes).

2.4.4. APPAREIL MANOSONIQUE : AMSA (14, 23, 94)

La fonction manosonique est dérivée de la fonction sonique. L'appareil manosonique est destiné à administrer des solutions aqueuses ou huileuses dans le traitement des sinusites et des pathologies tubo-tympaniques (pas avant l'âge de 3 ans).

2.4.4.1. Composition :

- un appareil pneumatique
- un vibreur (fréquence =100Hz)
- un dispositif produisant une surpression
- un embout narinaire

2.4.4.2. Principe de fonctionnement :

Il s'agit d'un appareil combinant trois fonctions :

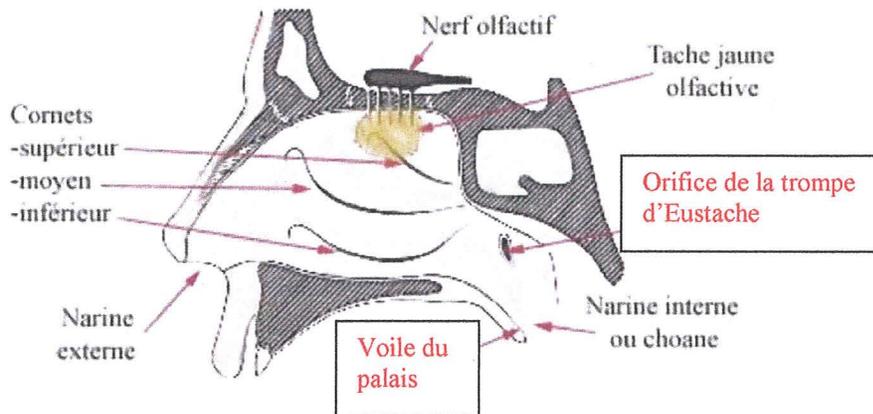
- production d'un aérosol
- émission de vibrations à 100Hz
- application temporaire d'une surpression réglable.

Les appareils AMSA sont conçus pour synchroniser automatiquement ces trois fonctions avec la déglutition du patient, permettant ainsi la pénétration des aérosols médicamenteux dans la trompe d'Eustache.

La surpression est acheminée par des embouts narinaires étanches. Elle est déclenchée automatiquement au moment de la déglutition. La déglutition rendant étanche l'arrière des fosses nasales par relèvement du voile du palais, cette surpression se retrouve notamment au niveau de l'ostium de la trompe auditive qui débouche dans les fosses nasales. La surpression force l'orifice de la trompe d'Eustache à s'ouvrir. L'aérosol aidé par l'effet sonique peut ainsi atteindre la trompe d'Eustache et l'oreille moyenne (rem:l'aérosol manosonique pénètre aussi par ce mécanisme dans les sinus à ostium peu perméable.

Figure 24 :

Coupe verticale montrant la paroi externe de la fosse nasale droite



Selon les études de Badré et Coll (94) l'efficacité de pénétration serait 100 fois supérieure à celle des générateurs d'aérosols simples.



Figure 25 : Représentation de l'appareil manosonique ATOMISOR AMSA®
(source 94)

2.4.4.3. Indication en otologie de l'appareil manosonique :

- otites moyennes séreuses ou séromuqueuses
- otites séromuqueuses de l'enfant dès l'âge de trois ans
- dysperméabilités tubaires
- barotraumatismes des plongeurs et des aviateurs et des chocs traumatiques

2.4.4.4. Indication en rhinologie de l'appareil manosonique :

Sinusite

2.4.4.5. Granulométrie :

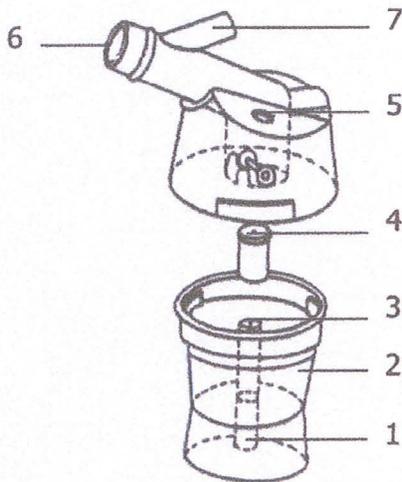
L'émission de vibration ne modifie pas la granulométrie.

2.4.4.6. Utilisation de l'appareil manosonique (AMSA de ATOMISOR)

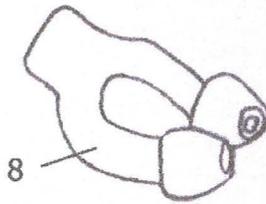
(94, 97, 99) :

Description du nébuliseur manosonique :

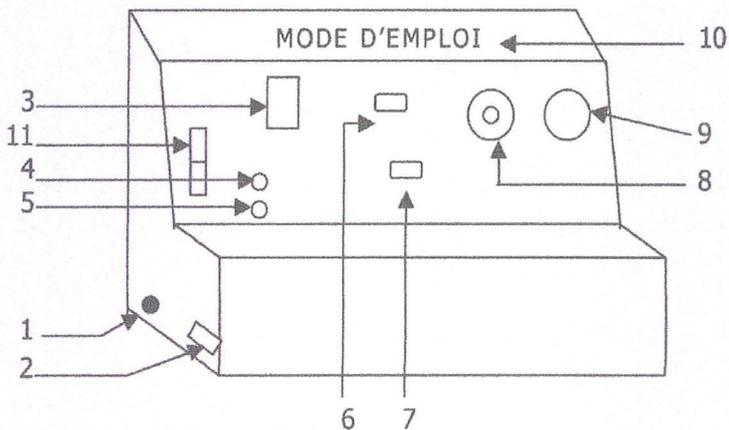
Schéma 1



- 1 : Buse d'arrivée d'air comprimé
- 2 : réservoir
- 3 : gicleur
- 4 : buse gicleur de mélange
- 5 : prise d'air additionnel
- 6 : sortie de l'aérosols
- 7 : Buse d'arrivée Vibration et Surpression
- 8 : embout narinaire



Description du générateur manosonique :



- 1 : cordon d'alimentation
- 2 : Fusible
- 3 : interrupteur marche-arrêt
- 4 : voyant jaune de mise sous tension
- 5 : Voyant vert de disponibilité de la surpression
- 6 : buse de sortie Vibrations et Surpression
- 7 : buse de sortie Pression
- 8 : bouton de réglage de la surpression
- 9 : manomètre indicateur de la surpression
- 10 : mode d'emploi
- 11 : support de nébuliseur

MODE D'UTILISATION

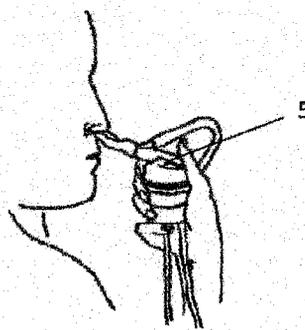
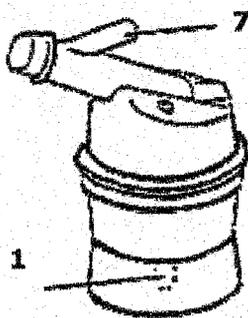
Attention: pour les points a, b et c, l'appareil ne doit pas être mis en marche

a. Branchements

- Brancher le tuyau d'air marqué « **PRESSION** » sur la buse (1) du nébuliseur et la buse **PRESSION** de l'appareil.
- Brancher le tuyau marqué « **VIBRATIONS** » sur la buse (7) du nébuliseur et la buse **VIBRATIONS** de l'appareil

b. Contrôle de l'étanchéité

- Mettre en place l'embout narinaire sur le NEBULISEUR MANOSONIQUE.
- S'assurer que la taille convient bien aux narines du sujet et que l'étanchéité est bonne.
- Introduire les extrémités souples à l'entrée des narines, obturer l'entrée d'air additionnel (5) du nébuliseur et **SOUFFLER PAR LE NEZ** . L'aiguille du manomètre (9), doit dévier nettement lorsque le bouton de réglage est sur 10.
- Sinon, humecter les cônes de l'embout et recommencer l'opération



c. Introduction du médicament

Oter le corps supérieur en dévissant d'un quart de tour et introduire le médicament dans le réservoir (2) sans dépasser le niveau « **PLEIN** » (12 ml).

d. PHASE A: sans surpression -avec vibrations soniques (2 minutes)

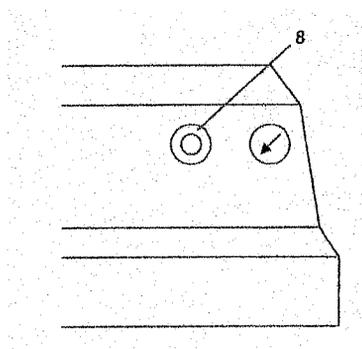
- Mettre en marche l'appareil.
- Introduire l'embout narinaire de façon étanche dans les narines.

- Inspirer calmement par le nez et expirer par la bouche pendant 2 minutes. Les vibrations soniques sont émises peu avant l'allumage du voyant vert.

- Puis BIEN SE MOUCHER.

e. PHASE B : avec surpression et vibrations soniques périodiques (8 minutes environ).

- Régler la surpression de départ sur 2-3 (bouton 8). Voyant vert allumé; la surpression est disponible.



- Obturer l'entrée d'air additionnel du nébuliseur (5) avec le doigt et déglutir . La déglutition déclenche la surpression.

Le déclenchement de la surpression doit être perçu par le patient par une sensation de plénitude de l'oreille.

Sinon, recommencer en augmentant surpression à l'aide du bouton de réglage (8).

Il est recommandé avant de déglutir de bien rassembler sa salive. S'aider au besoin en suçant un bonbon acidulé, ou avaler une gorgée d'eau (aspirée avec une paille).

La valeur de la surpression atteinte se lit sur le manomètre.

Régler la surpression entre 10 et 50 mbars (100 et 500 daPa) en fonction de la sensation du patient et des indications du médecin.

Si l'aiguille du manomètre ne dévie pas, vérifier la bonne étanchéité de l'embout narinaire sur le nez.

- Recommencer l'opération suivant les indications du médecin.

Durée optimale: 10 minutes, soit 15 déglutitions efficaces.

Arrêter l'appareil, débrancher les tuyaux (pression et vibrations) du générateur.

2.4.5. LES APPAREILS A FONCTION SYNCHRONE (23, 97) :

Les appareils équipés de cette fonction génèrent l'aérosol uniquement pendant la phase inspiratoire.

2.4.5.1. Composition :

- un appareil pneumatique ou ultrasonique
- un système permettant la synchronisation

2.4.5.2. Principe de fonctionnement :

Au début les appareils pneumatiques, possédant cette fonction, étaient équipés d'une vanne à actionner manuellement. Les appareils plus récents utilisent un capteur de pression qui synchronise automatiquement la nébulisation avec l'inspiration du patient
Pour les appareils ultrasoniques un système de valve peut assurer la même fonction.

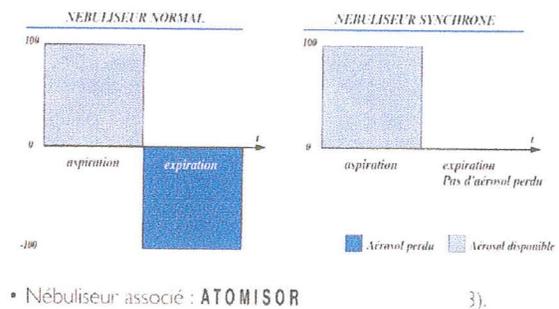


Figure 26 : exemple d'appareil à fonction synchronisée : L'ATOMISOR synchronisé (source 97):

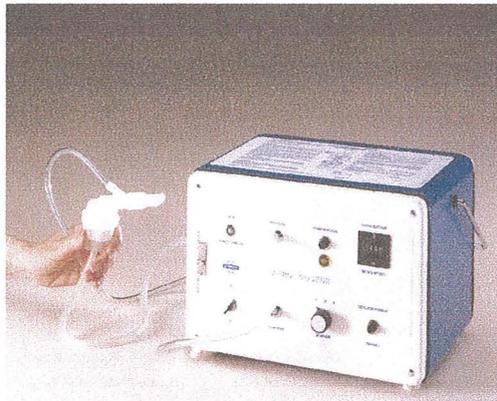
2.4.5.3. Avantages :

- Non rejet de l'aérosol dans l'atmosphère : protection de l'environnement : il n'y a pas de rejet dans l'atmosphère de médicament notamment lorsque le patient retire le nébuliseur de la bouche. Cette fonction est recommandée en cas de traitement antibiotique ou en cas d'utilisation de médicament potentiellement toxique pour le milieu extérieur.
- économie de produit onéreux
- incitation du patient à réaliser des inspirations lentes et prolongées
- diminution de la charge initiale de médicament pour une quantité inhalée identique
- réduction du temps pendant lequel le médicament subit la nébulisation : cela diminue la dénaturation des molécules fragiles.

2.4.6. LES APPAREILS A FONCTION DOSIMETRIQUE (23,97):

Il s'agit d'un appareil à fonction synchrone auquel on a rajouté une fonction de calibrage de chaque bouffée délivrée au patient. Un commutateur « dosage » permet de choisir la quantité de produit à nébuliser lors d'une bouffée. Un totaliseur de bouffée facilite la quantification. Il est ainsi possible de choisir précisément la quantité d'aérosol inhalée par le patient, indépendamment de son cycle respiratoire.

Pour le moment, il s'agit exclusivement d'appareil pneumatique



**Figure 27 : l'ATOMISOR AERODOSEUR AD + nébuliseur associé :
ATOMISOR NL11D (97) :**

Indication :

- à visée diagnostique : pour la réalisation de test de provocation bronchique
- en thérapeutique : pour la nébulisation de certains médicaments nécessitant une quantification exacte . C'est le cas, par exemple, pour les essais d'administration d'adénovirus en thérapie génique, afin de garantir la constance et la reproductibilité des bouffées inhalées par le patient.

2.4.7. APPAREILS ULTRASONIQUES (14, 23, 90, 92, 93, 97, 98, 102, 104, 118) :

Ce sont des appareils légers, peu bruyants, issus de la technologie moderne.

2.4.7.1. Composition :

Un appareil ultrasonique comprend quatre parties :

- le générateur (a)
- la cuve de nébulisation contenant un élément piézo-électrique (b).
- un tuyau reliant le nébuliseur au masque
- un masque (ou un embout buccal)

(a) le générateur (ou oscillateur):

C'est un appareil produisant des courants électriques alternatifs périodiques de très hautes fréquences (de 1 à 4 Mégahertz)

(b) l'élément piézo-électrique :

Il s'agit d'un quartz

2.4.7.2. Principe de fonctionnement (10-4) :

Le principe de fonctionnement de l'appareil ultrasonique repose sur la **piézo-électricité** :

On appelle piézo-électricité, la propriété que possèdent certains matériaux de pouvoir transformer une énergie électrique en énergie mécanique, c'est-à-dire une onde électrique en onde acoustique ou inversement. Si on place des électrodes métalliques sur la surface d'une plaque de matériau piézo-électrique et qu'on applique une tension oscillante dans le temps, à la fréquence de 5 MHz par exemple, à ces deux électrodes, la plaque se déformera à la fréquence de 5 MHz. Son mouvement se communiquera au milieu adjacent engendrant ainsi des ultrasons. La piézo-électricité est un phénomène permettant de coupler énergie électrique et énergie mécanique.

Dans les appareils ultrasoniques, l'élément piézo-électrique est le quartz.

Le quartz, sous l'effet d'un courant électrique, va vibrer. Cette vibration, transmise à la solution médicamenteuse (soit directement, soit à travers un « coussin » d'eau) crée une colonne en surface appelée **fontaine de cavitation** d'où vont se détacher les particules formant l'aérosol.

2.4.7.3. Les différents appareils ultrasoniques :

Ces appareils ultrasoniques peuvent se différencier par le type de transmission de la vibration à la solution médicamenteuse :

- Soit cette transmission est directe (c'est le cas des appareils de petite contenance) :

La nébulisation de la solution médicamenteuse se fait directement au contact du quartz.

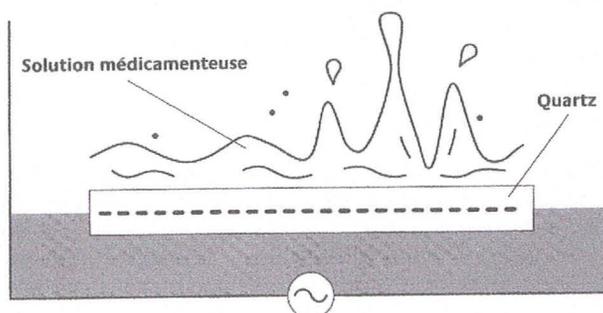


Figure 28 : Principe du nébuliseur ultrasonique de petite contenance (source 23Page51).

Ce type d'appareils présente plusieurs inconvénients : le quartz en générant une vibration à haute fréquence, entraîne une élévation de température, ce qui risque de dénaturer certaines molécules médicamenteuses fragiles (par exemple le Pulmozyme® ne doit pas être utilisé avec ce type d'appareil).

De plus il est très difficile de désinfecter ce type d'appareil : la cuve de ces appareils ultrasonique est fragile au niveau du quartz. Il ne faut jamais utiliser de produit abrasif pour nettoyer le quartz, et ne pas enlever la pellicule protectrice du quartz si celui-ci en possède une. Les chocs peuvent endommager le quartz, il faut manipuler le nébuliseur avec précaution.

Enfin les éléments du circuit de délivrance de ces appareils sont non démontables : ils sont donc destinés à un patient unique.

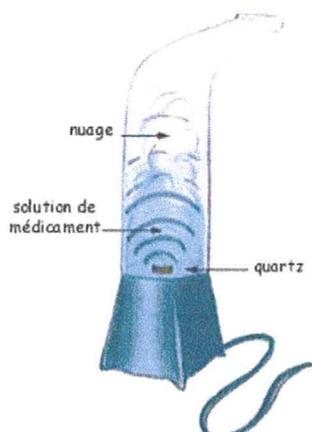


Figure 29 : Nébuliseur ultrasonique de petite contenance (26)

- Soit la transmission est indirecte (c'est le cas des nébuliseurs ultrasoniques de plus grande contenance) :

Parmi les appareils ultrasoniques, les nébuliseurs ultrasoniques de grande contenance sont les plus répandus sur le marché.

Le quartz et la solution médicamenteuse sont séparés par un « coussin » d'eau. Cette interface d'eau permet la transmission de la vibration du quartz vers la solution médicamenteuse, en évitant l'échauffement et donc le risque de dénaturation de la solution médicamenteuse par le quartz.

De plus le circuit de délivrance de ce type d'appareil ne pose pas de problème de désinfection, ce circuit est démontable et il sera changé entre chaque patient. En effet tous les éléments en contact direct avec la solution médicamenteuse, l'aérosol ou avec le patient sont à usage patient unique.

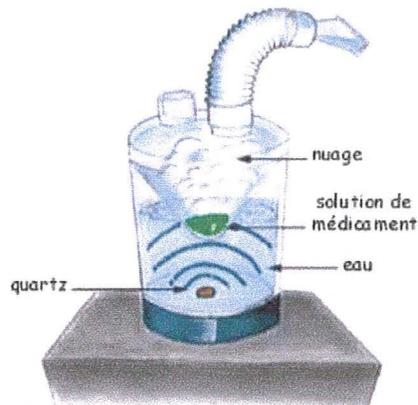


Figure 30 :Appareil ultrasonique de grande contenance (26)

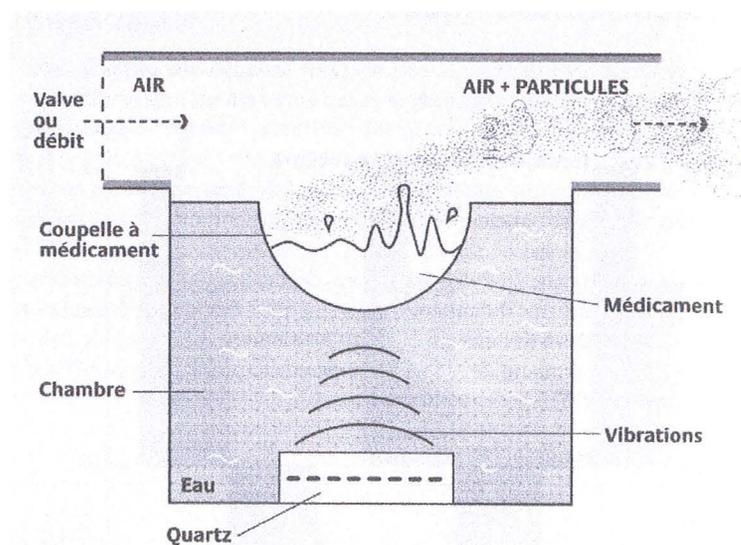


Figure 31:Principe de la création du nuage dans une cuve d'appareil ultrasonique de grande contenance (source 23 p52)

2.4.7.4. Le circuit de nébulisation :

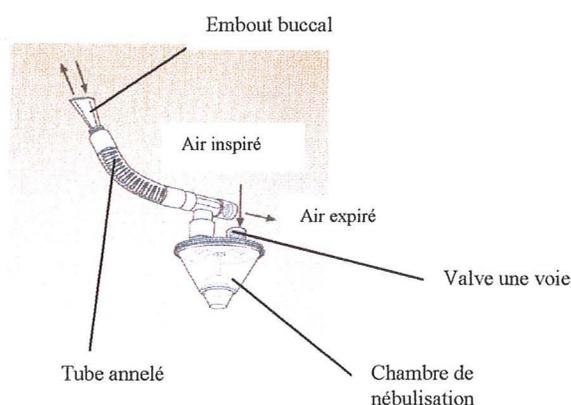
La production piézo-électrique ne véhicule pas l'aérosol. Celui-ci stagne au fond de la cuve. Il peut être véhiculé vers le patient de deux manières :

• **Soit par l'inspiration du patient.** Ce système délivre les particules aérosolisées uniquement durant la phase inspiratoire. En effet grâce à un système de valves l'air inspiré va pouvoir véhiculer l'aérosol de la cuve vers le patient, alors que l'air expiré ne pourra pas rentrer dans la cuve, il sera rejeté à l'extérieur par une valve.

Ce système n'est utilisable que si le patient est actif c'est à dire s'il peut inspirer correctement.

Exemple de circuit de nébulisation ne véhiculant pas l'aérosol :

Figure 32 : Série ultrakit 2301(SYSTAM) (source 98)



• **Soit par un système de ventilation intégré à l'appareil.** Un ventilateur permet le mouvement du brouillard vers la sortie pour utilisation. Ce système est à réserver aux patients passifs : nourrissons et jeunes enfants, insuffisants respiratoires importants.

Exemple de circuit de nébulisation véhiculant l'aérosol :

Figure 33 : Série ultrakit 2901 (SYSTAM) : à utiliser avec un appareil équipé de la ventilation (source 98).

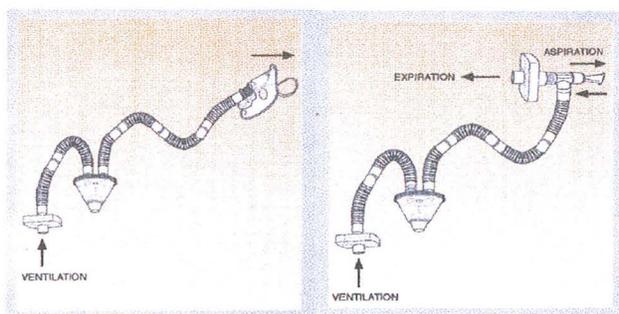
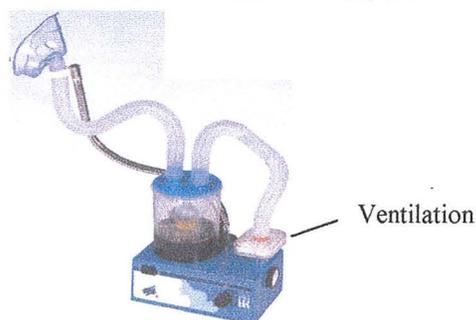


Figure 34 : Appareil system LS (+kit de nébulisation ultrakit2901) (source 98)



2.4.7.5. Granulométrie des appareils ultrasonique (90) :

Elle dépend principalement de la fréquence d'oscillation du quartz. Le MMAD est inversement proportionnel à la fréquence des ultrasons.

La puissance de la nébulisation et de la ventilation interviennent aussi sur la granulométrie mais à un degré plus faible.

Les appareils actuels vibrant à plus de 2 MHz, le MMAD des aérosols produit par ces appareils est voisin de 3µm.

(Remarque : pour un appareil donné, la fréquence d'oscillation du quartz est fixe)

2.4.7.6. Débit moyen des appareils ultrasoniques :

1 à 6 ml/min

Sur la majorité des appareils il est possible de régler la puissance de nébulisation en modifiant l'amplitude des vibrations : le produit sera donc nébulisé plus ou moins rapidement. Il est cependant recommandé d'utiliser une puissance pas trop élevée car il est possible que les particules augmentent de taille et/ou s'agglomèrent entre elles si la puissance est trop élevée (phénomène mal connu).

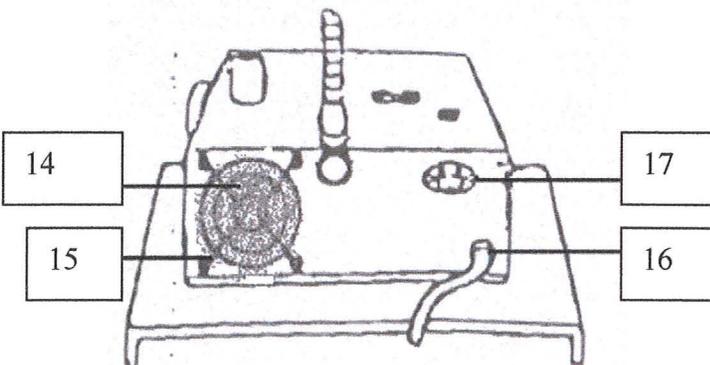
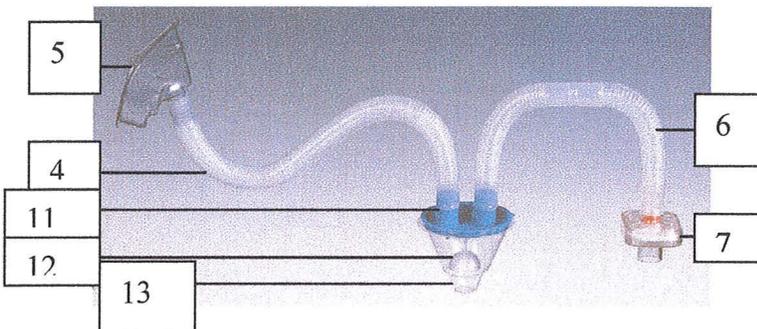
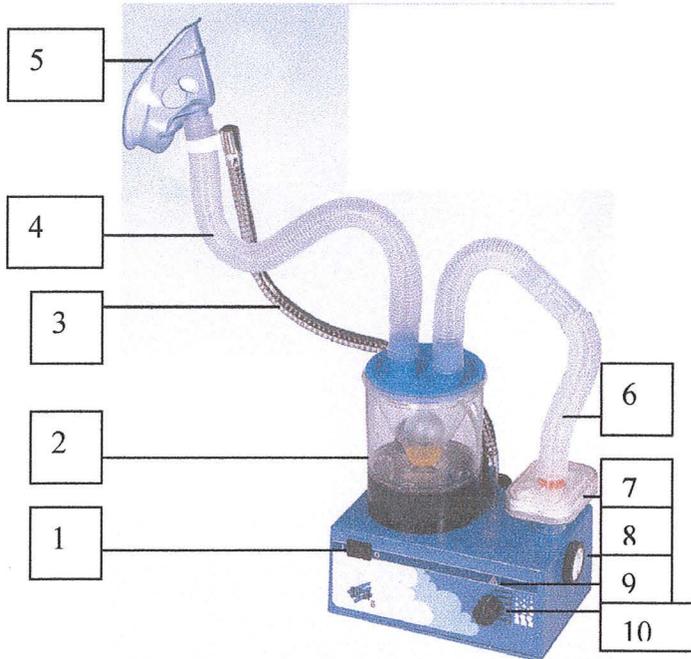
2.4.7.7. Indication principale :

- pathologie broncho-pulmonaire
- humidification (utilisation d'appareil de grande capacité)

2.4.7.8. Utilisation de l'appareil ultrasonique : (exemple de l'appareil

Syst'am LS2000)

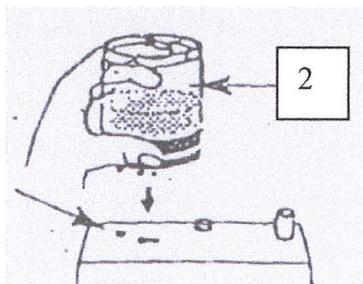
Description de l'appareil :



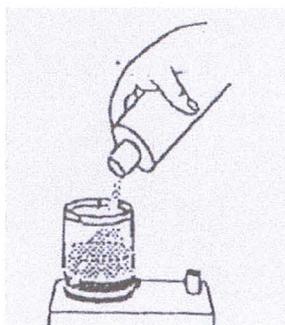
- 1 : Interrupteur marche/arrêt
- 2 : Cuve
- 3 : Flexible
- 4 : Tuyau patient
- 5 : masque
- 6 : Tuyau d'arrivée d'air
- 7 : Filtre bactériologique
- 8 : Réglage débit d'air
- 9 : Témoin d'alarme
- 10 : Réglage nébulisation
- 11 : Couvercle cuve
- 12 : Control'dose
- 13 : Coupelle à médicaments
- 14 : Filtre anti-poussière
- 15 : grille de protection
- 16 : Cordon secteur
- 17 : Prise réchauffeur

Installation de l'appareil :

- Installer la cuve sur l'appareil en enfonçant les trois contacts dans les fiches

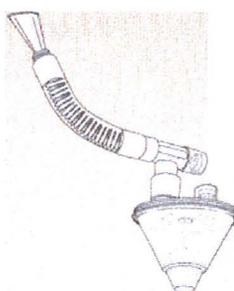


- Remplir d'eau la cuve jusqu'au niveau indiqué

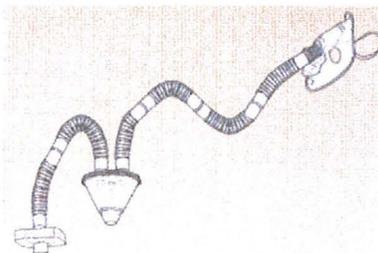


- Mettre la solution à nébuliser dans la coupelle à médicament.
- Si la solution à nébuliser fait de 2 à 8 cc : emboîter le Control'dose® sous le couvercle de la cuve (afin d'assurer une utilisation régulière et complète de la solution à nébuliser). Au delà, ne pas utiliser le control'dose®.
- Brancher le tuyau patient et le système de ventilation selon le système utilisé :

-exemple du kit Syst'am 2301 :



-exemple du kit syst'am 2901 :

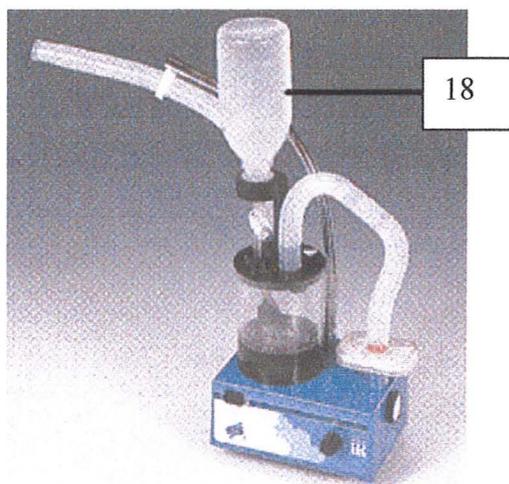


Mode d'utilisation :

- Brancher et mettre en marche l'appareil à l'aide de l'interrupteur (1) situé sur la face avant
- Régler la puissance de nébulisation souhaitée à l'aide du bouton (10)
- Si utilisation de la ventilation : régler la puissance de ventilation souhaitée à l'aide du bouton (8)

OPTIONS :

Humidification : utilisation de la bouteille :



La bouteille (18) est utilisée pour la nébulisation de volume supérieur à 30 cc.

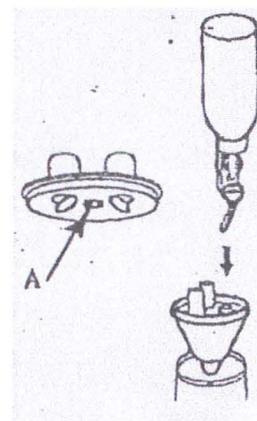
- Remplir la bouteille et la visser dans le bouchon du support bouteille.
- Emboîter l'ensemble sur le couvercle de la cuve.
- Ouvrir les clamps.

ATTENTION : Pour l'emploi d'une solution saline, utiliser la bouteille avec la coupelle.

- Remplir d'eau, jusqu'au niveau indiqué, la cuve de nébulisation
- Découper l'ouverture « A » sur le couvercle de la coupelle
- Positionner la coupelle avec son couvercle dans la cuve de l'appareil (le fond de la coupelle doit être au contact de l'eau).

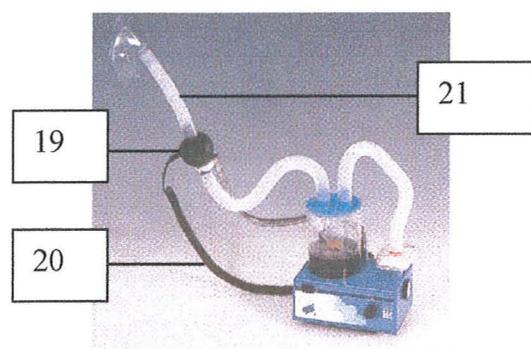
L'ergot du couvercle de la coupelle doit coïncider avec le repère sur la cuve.

- Remplir la bouteille et la visser dans le bouchon du support bouteille
- Emboîter l'ensemble dans l'ouverture A du couvercle
- Ouvrir les clamps.



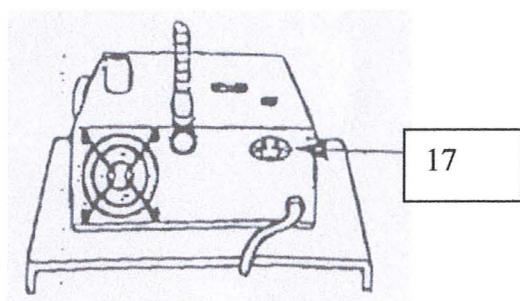
Installation et utilisation du réchauffeur :

Le réchauffeur permet de maintenir la nébulisation à une température de 38° environ à la sortie de la tubulure annelée



19 : réchauffeur
20 : cordon d'alimentation du réchauffeur
21 : tubulure annelée

- Positionner le réchauffeur (19) à l'extrémité du tuyau patient, en le maintenant avec la pince du flexible. (Une seconde tubulure annelée (21) peut être placée en sortie du réchauffeur)
- Brancher le cordon d'alimentation du réchauffeur (19) sur la prise située sur la face arrière de l'appareil (17).



En cas de problème :

S'il n'y a pas de brouillard à la sortie de la tubulure, cela peut être du :

- à un niveau d'eau anormal dans la cuve
- à trop ou trop peu de liquide dans la coupelle (maxi 30 cc, mini 2cc)
- à un ou des clapets du couvercle non ouverts
- à l'utilisation d'une coupelle détériorée
- à un mélange de médicaments nécessitant un autre protocole d'aérosol (contacter dans ce cas votre pharmacien)

Si l'appareil se met en alarme, cela peut être du :

- à un niveau d'eau insuffisant dans la cuve
- à une cuve mal connectée

**Tableau récapitulatif des caractéristiques des appareils
générateurs d'aérosol pneumatiques ou ultrasoniques**

	AEROSOL PNEUMATIQUE				AEROSOL ULTRASONIQUE
	Standard	Sonique	Manosonique	Pierre	
Indication	Laryngite Pharyngite Pathologie broncho pulmonaire	sinusite	Pathologie tubo- tympanique	humidific ation	Pathologie broncho pulmonaire Humidification (si présence du générateur de vapeur)
Mode de fonction- nement :	Effet Venturi				Piézo-électricité
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • granulométrie fine (MMAD : 1,3 à 6 µm selon l'appareil) • ce sont des appareils robustes 				<ul style="list-style-type: none"> • la vitesse de nébulisation est élevée (1 à 6ml/mn) donc les ultrasoniques sont intéressants pour un grand volume à nébuliser) • ce sont des appareils plus silencieux que les pneumatiques • granulométrie fine (MMAD : 1 à 4 µm selon l'appareil)
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> • Débit faible (≈0,2ml/min) (pour de grand volume, le temps nécessaire est beaucoup trop long) • Ils sont bruyants 				<ul style="list-style-type: none"> • les appareils ultrasoniques ne peuvent pas nébuliser les produits huileux ou de viscosité trop élevée, ni les médicaments en suspension. • Pour les appareils de petite capacité qui sont dépourvus d'un « coussin » d'eau, le quartz est susceptible de dénaturer les molécules fragiles (cela est dû à l'élévation de température produite par le quartz)

2.5. Les médicaments nébulisés disposant d'une AMM spécifique (88, 100, 105):

Les médicaments disposant d'une AMM dans l'indication d'aérosolthérapie sont peu nombreux : il n'y en a que neuf et seulement quatre sont délivrables à l'officine

Les 8 premières spécialités de ce tableau possèdent l'AMM pour la nébulisation pour les voies aériennes basses. Seul le Gomenol® a l'AMM pour la nébulisation pour les voies aériennes supérieures.

Nom commerciale	DCI	Classification	AMM uniquement hospitalière
VENTOLINE®	salbutamol	Béta-2-mimétique	Oui
BRICANYL®	terbutaline	Béta-2-mimétique	Oui
ATROVENT®	Bromure d'ipratropium	anticholinergique	Oui
PULMICORT®	Budésonide	Glucocorticoïde	
LOMUDAL®	Cromoglycate sodique	Antiasthmatique	
PULMOZYME®	rhDNase	Fluidifiant	Oui
PENTACARINAT®	Pentamidine	Antiparasitaire	
TOBI®	Tobramycine	Antibiotique	Oui
GOMENOL®	Huile essentielle de Melaleuca viridiflora	Décongestionnant	

2.5.1. Ventoline® (salbutamol) , solution pour inhalation par nébuliseur

(88, 105) :

- Présentations :**
- récipient unidose à 1,25mg/ml ; 2,5 mg/ml et 5 mg/ml
 - flacon avec embout compte goutte de 10 ml à 5 mg/ml

Pharmacodynamie : bronchodilatateur bêta-2-mimétique à action rapide et de courte durée d'action par voie inhalée

Indication :

- traitement symptomatique des asthmes aigus graves
- traitement des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives de l'adulte

Posologie :

- adulte : 5 à 10mg par nébulisation
- enfant et nourrisson : 50 à 150 µg/kg , sans généralement dépasser 5mg par nébulisation.

La nébulisation peut être renouvelée toutes les 20 à 30min. en fonction du résultat clinique et de la tolérance du traitement.

Mode d'administration : Voie inhalée exclusivement (à l'aide d'un appareil pour nébulisation)

• Solution à 1,25mg/ml ; 2,5 mg/ml et 5 mg/ml :

La solution est prête à l'emploi, cependant si une dilution est nécessaire, elle doit être réalisée dans du sérum physiologique stérile.

Retirez un récipient unidose de la plaquette.

Ouvrez le récipient en tordant vigoureusement son extrémité supérieure.

Pressez le récipient pour le vider dans le réservoir du nébuliseur.

Assembler le nébuliseur pour l'administration selon les instructions du fabricant.

Il convient d'éviter le contact des yeux par l'aérosol généré par le nébuliseur. La nébulisation ne doit en général pas excéder 10 à 20 minutes.

La technique d'utilisation par le patient doit être vérifiée régulièrement.

Après la nébulisation, la solution inutilisée restant dans la cuve de l'appareil doit être jetée. Le nettoyage et l'entretien du matériel se feront selon les recommandations du fabricant.

Les récipients unidoses ne contiennent aucun conservateur, ils doivent être **utilisés**

immédiatement après l'ouverture. Pour chaque nébulisation un nouveau récipient doit être utilisé. Le contenu des récipients unidoses partiellement ouverts ou endommagés ne doit pas être administré.

• **Solution à 5mg/ml :**

Diluer la quantité nécessaire de solution de Salbutamol dans du sérum physiologique pour obtenir un volume total de 4 à 5 ml.

Assembler le nébuliseur pour l'administration selon les instructions du fabricant

La technique d'utilisation par le patient doit être vérifiée régulièrement.

La nébulisation ne doit en général pas excéder 10 à 20 minutes.

Après inhalation la solution inutilisée restant dans la cuve de l'appareil doit être jetée.

Contre-indication :

-allergie à l'un des constituants, (en particulier au chlorure de benzalkonium pour la solution à 5mg/ml)

-intolérance à ce médicament (survenue de toux ou de bronchospasme après inhalation du produit)

Condition de conservation :

• **Solution à 1,25mg/ml ; 2,5 mg/ml et 5 mg/ml :**

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver le récipient unidose dans l'emballage extérieur, afin de protéger ce médicament contre la lumière.

Jeter le récipient unidose après utilisation.

• **Solution à 5mg/ml :**

Le flacon doit être conservé dans son emballage d'origine et à l'abri de la lumière.

Tout flacon ouvert doit être remis dans l'emballage d'origine et utilisé dans le mois qui suit son ouverture.

Après dilution les solutions doivent être utilisées dans les 24h ou détruites.

2.5.2. Bricanyl® (terbutaline) , solution pour inhalation par nébuliseur à 5mg/2ml (récipients unidoses de 2 ml, sous sachets de 5 , boîte de 50) (88, 105):

Pharmacodynamie : Bronchodilatateur bêta2mimétique à action rapide et de courte durée par voie inhalée.

Indication :

- Traitement symptomatique des asthmes aigus graves.
- Traitement des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives de l'adulte.

Posologie :

Adulte : 5 à 10 mg soit 1 à 2 doses de 2ml par nébulisation.

Enfant et nourrisson : 0,1 à 0,2 mg/Kg par nébulisation.

La nébulisation peut être renouvelée toutes les vingt à trente minutes en fonction du résultat clinique et de la tolérance du traitement.

Mode d'administration : Voie inhalée (administration à l'aide d'un appareil pour nébulisation)

Ouvrir l'unidose de Bricanyl Solution pour inhalation par nébuliseur et verser la quantité prescrite dans la cuve du nébuliseur.

Si nécessaire, en fonction du volume de la cuve, le produit peut être dilué dans le sérum physiologique stérile.

Assembler et utiliser le nébuliseur pour l'administration selon les instructions du fabricant.

Respirer au rythme habituel. La nébulisation ne devra pas excéder 10 à 20 mn.

Après inhalation, la solution inutilisée restant dans la cuve du nébuliseur doit être jetée.

Une dose unitaire entamée doit être utilisée dans les 24 heures

Contre-indication :

-intolérance à ce médicament (survenue de toux ou de bronchospasme après inhalation du produit)

Condition de conservation :

A l'abri de la lumière et à une température inférieures à 25°C

Après ouverture du sachet : les doses doivent être maintenues dans le sachet et utilisées dans les trois mois.

2.5.3. Atrovent® 0,5mg/2ml et 0,25mg/2ml, solution pour inhalation par nébuliseur (105)

Pharmacodynamie : bronchodilatateur anticholinergique par voie inhalée

Indication :

Atrovent® 0,25mg/2ml : Traitement symptomatique des asthmes aigus graves de l'enfant, en association avec un bêta-2 mimétique d'action rapide.

Atrovent® 0,5mg/2ml : Traitement des asthmes aigus graves et des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives de l'adulte, en association avec un bêta -2- mimétique d'action rapide.

Posologie :

Atrovent® 0,25mg/2ml :

Enfant : la dose usuelle est de 0,25 mg par nébulisation, soit 1 dose unitaire de 2 ml diluée dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume de 4 ml.

Atrovent® 0,5mg/2ml :

Chez l'adulte : zéro cinq milligramme par nébulisation, soit une dose unitaire de 2 ml diluée dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume de 5 ml.

Les nébulisations peuvent être répétées toutes les 20 à 30 minutes en fonction de l'état clinique du patient.

Mode d'administration :

Diluer la quantité nécessaire de la solution d'ipratropium dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume total de 4 ml.

Le mélange obtenu est pulsé par un débit d'air ou d'oxygène (6 à 8 l/min) pendant environ 10 à 15 minutes durant lesquelles le patient respire à son rythme habituel.

La technique d'utilisation par le patient doit être vérifiée régulièrement.

Après inhalation, la solution inutilisée restant dans la cuve de l'appareil doit être jetée.

Contre-indication :

Intolérance a ce médicament.

Condition de conservation :

Les unidoses non ouvertes se conservent 36 mois à température ambiante.

2.5.4. Pulmicort® (budésonide), suspension pour inhalation par nébuliseur à 0,5mg/2ml et 1mg/2ml(récipients uni doses de 2 ml, boîte de 20) : (88, 105)

Pharmacodynamie : glucocorticoïde par voie inhalée, antiasthmatique

Indication : Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant.

Posologie :

La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de la maladie avant traitement et sera ensuite ajustée en fonction des résultats individuels. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace.

Chez l'enfant, la posologie recommandée est de 0,5 à 2 mg par jour répartis en 2 séances d'aérosolthérapie par jour. Après plusieurs jours (ou semaines) de ce traitement lorsque l'état clinique est amélioré, que les symptômes ont régressé et que l'asthme est contrôlé, la posologie minimale efficace devra être recherchée. Dans ce but, la dose quotidienne pourra être administrée en une séance d'aérosolthérapie par jour, si ce rythme d'administration favorise la compliance au traitement.

En cas de déstabilisation de l'asthme, la dose et le nombre de prises devront être réaugmentés .

Une dose unitaire entamée doit être utilisée dans les 12 heures.

Mode d'administration :

Cette suspension de budesonide doit être administrée par voie inhalée à l'aide d'un appareil pour nébulisation **PNEUMATIQUE**.

La suspension de Pulmicort® est prête à l'emploi. Si une dilution est nécessaire, elle se fera dans du sérum physiologique stérile. Le mélange obtenu est pulsé par un débit d'air ou d'oxygène (6 à 8 l/min) pendant environ 10 à 15 minutes durant lesquelles le patient respire à son rythme habituel. La technique d'utilisation par le patient doit être vérifiée régulièrement. Après inhalation, la solution inutilisée restant dans la cuve de l'appareil doit être jetée.

Se rincer la bouche après inhalation du produit.

Contre-indication : allergie au budesonide

Condition de conservation : A utiliser à une température inférieure à 30°C

Une fois le sachet protecteur ouvert, les doses doivent être maintenues dans le sachet et utilisées dans les trois mois.

2.5.5. Lomudal® (cromogliccate de sodium) , solution pour inhalation par nébuliseur à 20mg/2ml (ampoule de 2ml, boîte de 48)(88, 105) :

Pharmacodynamie :

Le cromogliccate de sodium par voie inhalée exerce une action locale au niveau de la muqueuse bronchique. Son mécanisme d'action reste mal élucidé. Il est classiquement décrit comme un inhibiteur de la dégranulation du mastocyte, prévenant la libération des médiateurs chimiques de l'anaphylaxie. Il n'a pas d'effet direct vis-à-vis de ces médiateurs au niveau de leurs récepteurs.

Indication :

Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant léger.

Prévention de l'asthme d'effort

Posologie :

La posologie habituelle est de 4 ampoules par jour réparties en 4 séances d'aérosolthérapie.

Une dose unitaire entamée doit être utilisée dans les 12 heures.

Mode d'administration :

Cette solution de cromogliccate doit être administrée par voie inhalée à l'aide d'un appareil pour nébulisation (nébuliseur).

La solution de Lomudal® est prête à l'emploi. Si une dilution est nécessaire, elle se fera dans du sérum physiologique stérile.

Assembler et utiliser le nébuliseur pour l'administration selon les instructions du fabricant.

Respirer au rythme habituel.

La nébulisation ne devra pas excéder 10 à 20 min.

La technique d'utilisation par le patient doit être vérifiée régulièrement.

Après inhalation, la solution inutilisée restant dans la cuve de l'appareil doit être jetée

Contre-indication : Allergie à l'un des constituants

Condition de conservation :

A l'abri de la lumière et à température inférieure à 30°C.

2.5.6. Pulmozyme®(dornase alfa)2,5mg/2,5ml, solution pour inhalation par nébuliseur (ampoules unidoses de 2,5ml, boîte de 6) (88, 105) :

Pharmacodynamie :

La désoxyribonucléase recombinante humaine (dornase alfa) est une enzyme obtenue par génie génétique similaire à l'enzyme humaine endogène qui hydrolyse l'ADN extracellulaire. La rétention des sécrétions purulentes et visqueuses dans les voies respiratoires contribue à la dégradation de la fonction respiratoire et favorise les exacerbations infectieuses. Dans les sécrétions purulentes, les concentrations en ADN extracellulaire sont très élevées, ce polyanionique visqueux est libéré par les leucocytes altérés qui s'accumulent en réponse à l'infection.

In vitro, la dornase alfa hydrolyse l'ADN du mucus et diminue la viscosité des expectorations des patients atteints de mucoviscidose.

Indication : Traitement de l'encombrement bronchique afin d'améliorer la fonction respiratoire des patients âgés de plus de 5 ans, atteints de mucoviscidose dont la Capacité Vitale Forcée (CVF) est supérieure ou égale à 40% de la valeur attendue.

Posologie : Adulte et enfant de plus de 5 ans :

- Une nébulisation une fois par jour avec une ampoule de deux milligrammes cinq (deux mille cinq cents unités) de désoxyribonucléase I.
- Le contenu d'une ampoule (2.5 ml de solution) non dilué sera nébulisé à l'aide d'un système **nébuliseur / compresseur pneumatique** conformément aux recommandations.
- Certains patients de plus de 21 ans peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie jusqu'à une ampoule deux fois par jour.
- Pour obtenir un effet optimal le traitement devra être administré régulièrement chaque jour. En effet, dans les études cliniques, lorsque le produit a été administré de façon intermittente, l'amélioration de la fonction respiratoire disparaît à l'arrêt du traitement. En conséquence, les patients devront être informés de la nécessité d'une administration quotidienne sans interruption.
- Les thérapeutiques en cours telles que la kinésithérapie respiratoire devront être poursuivies selon les modalités habituelles.
- En cas d'exacerbation d'une infection respiratoire, l'administration de ce médicament pourra être poursuivie sans risque.

- La tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 5 ans ou dont la Capacité Vitale Forcée (CVF) est inférieure à 40 % de la valeur attendue

Mode d'administration : La totalité du contenu d'une ampoule à usage unique doit être versée dans la cuve du nébuliseur pour les systèmes nébuliseurs/compresseurs pneumatiques

suivants :

- Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide,
- AirLife Misty/Pulmo-Aide,
- Respigard adapté/Pulmo-Aide,
- Acorn II/Pulmo-Aide.

Pulmozyme peut également être utilisé avec un système nébuliseur/compresseur pneumatique

tels que :

- Pari LL/Pari Boy,
- Pari LC/Pari Boy ou Master,
- Aiolos/ Aiolos,
- Side Stream/CR 50 ou MobilAire ou Porta - Neb.

- Les nébuliseurs ultrasoniques peuvent ne pas être adaptés à l'administration de Pulmozyme® en raison du risque de dégradation du produit et des caractéristiques inadaptées de l'aérosol délivré.

Pour l'utilisation et l'entretien des systèmes de nébulisation, l'utilisateur devra se conformer au mode d'emploi fourni par les fabricants de l'appareil.

- L'usage de tente de nébulisation n'est pas nécessaire.

Incompatibilités Physicochimiques :

Ce médicament est une solution aqueuse non tamponnée. **Elle ne doit pas être diluée ou mélangée avec d'autres produits ou solutions dans la cuve du nébuliseur.** Le mélange de cette solution peut conduire à des modifications structurales ou fonctionnelles de ce médicament ou des autres produits du mélange.

Contre-indication : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients

Conditions de conservation : A conserver à une température entre **+2°C et +8°C** (au réfrigérateur) et à l'abri de la lumière. Eviter toute exposition à une chaleur excessive. Une exposition brève et unique à une température élevée (jusqu'à 24h à +30°C) ne modifie pas la stabilité du produit.

2.5.7. Pentacarinat® (pentamidine) flacon de poudre pour aérosol et usage parentéral à 300mg(boite unitaire) : (88, 105)

Pharmacodynamie :

L'isethionate de pentamidine est un dérivé organique de synthèse doué de propriétés trypanocides sur *Trypanosoma gambiense* et *rhodesiense*. Il est également actif sur les leishmanies et sur le *Pneumocystis carinii*.

Le mode d'action de la pentamidine n'est pas complètement élucidé. Son action trypanocide semble s'effectuer soit par inhibition de la synthèse de l'ADN par blocage de la thymidine-synthétase, soit par fixation sur l'ARN de transfert.

Indication :

En aérosol : prévention des infections à *Pneumocystis carinii* chez l'immunodéprimé, notamment chez les patients infectés par le VIH et à risque de pneumocystose, en cas d'intolérance ou de contre-indication au sulfaméthoxazole-triméthoprime. D'éventuelles localisations extra respiratoires de cette infection ne sont pas prévenues par les aérosols.

L'appareil de nébulisation de référence est le Respigard II. Tout autre appareil ayant les mêmes caractéristiques (cf. Posologie et Mode d'administration) peut être utilisé à condition que la granulométrie ait été validée avec une solution de pentamidine.

Posologie :

En aérosol : prophylaxie de la pneumopathie à *Pneumocystis carinii* : 300mg une fois par mois.

Mode d'administration :

Aérosol : Les études de ce mode d'administration ont été effectuées et validées avec le **Respirgard II** (appareil pneumatique à usage unique, ne devant pas être réemployé), appareil ayant servi de référence.

Ses caractéristiques sont les suivantes :

- embout buccal d'inhalation et filtre expiratoire.
- diamètre massique moyen de 1,4 µm et une déviation géométrique standard de 1,9µm à l'embout buccal.
- un recyclage des grosses particules dans le réservoir du nébulisateur.

Tout autre nébulisateur produisant des particules de diamètre massique médian compris entre un et deux microns au niveau de l'embout buccal peut être utilisé, à condition que ses différentes caractéristiques soient validées avec une solution d'iséthionate de pentamidine. En cas d'emploi d'un appareil réutilisable, il convient de procéder à la stérilisation ou au changement du réservoir et du circuit.

Quel que soit l'appareil utilisé :

- la totalité du produit doit être aérosolisée et inhalée par l'intermédiaire d'une pièce buccale. La nébulisation est arrêtée lorsqu'il n'y a plus d'aérosol émis, soit habituellement après quinze à trente minutes.
- l'expiration doit toujours s'effectuer à travers le circuit expiratoire qui comprend un filtre (afin de protéger le personnel soignant ou l'entourage). En cas de suspension de la séance, il convient d'interrompre le fonctionnement de l'appareil.
- les caractéristiques de fonctionnement de l'appareillage (débit de gaz pour nébuliseurs pneumatiques, fréquence de vibration du quartz pour les nébuliseurs ultrasoniques) doivent être respectées.

Remarque : La solution doit être reconstituée avec 10ml d'eau ppi pour un flacon de poudre. En effet l'iséthionate de pentamidine précipite avec le chlorure de sodium.

Contre-indication :

Relatives :

- grossesse et allaitement
- médicaments donnant des torsades de pointes

Conditions de conservation :

Après reconstitution : ne pas conserver la solution au-delà de 24 heures à température ambiante.

Liste : liste I, pas de réserve hospitalière.

2.5.8. TOBI®(Tobramycine), solution pour inhalation par nébuliseur à 300mg/5ml (ampoules unidoses de 5 ml, boîte de 56 réparties en 4 poches de 14 dans un plateau plastique) : (88, 105)

Pharmacodynamie :

Antibiotique de la famille des aminosides produit à partir de *Streptomyces tenebrarius*. Elle agit principalement en bloquant la synthèse des protéines, altérant ainsi la perméabilité de la membrane cellulaire, entraînant la rupture progressive de l'enveloppe cellulaire puis éventuellement la mort de la cellule. Elle possède une action bactéricide à des concentrations égales ou légèrement supérieures aux concentrations inhibitrices.

Indication : traitement au long cours des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de six ans et plus.

Posologie :

La dose recommandée chez l'adulte et l'enfant est de 1 ampoule deux fois par jour pendant 28 jours. L'intervalle entre les doses doit être le plus proche possible de 12 heures et ne pas être inférieur à 6h. Après 28 jours de traitement, le patient doit interrompre pendant les 28 jours suivants.

Le dosage n'a pas à être ajusté en fonction du poids.

Le traitement par TOBI doit être poursuivi de manière cyclique aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique pour le patient.

Mode d'administration :

L'ampoule doit être vidée dans le nébuliseur et administrée par inhalation en 15 minutes environ, à l'aide d'un nébuliseur à main réutilisable **PARI LC PLUS, équipé d'un compresseur approprié**. Les compresseurs appropriés sont ceux qui, fixés sur un nébuliseur PARI LC PLUS, fournissent un débit de 4-6 litres/minute et/ou une contre-pression de 110-217 kPa. Pour l'utilisation et l'entretien du nébuliseur, suivre les instructions du fabricant.

Tobi® doit être inhalé par le patient en position assise ou debout en respirant normalement à travers la pièce buccale du nébuliseur.

Ce médicament est une préparation aqueuse stérile, apyrogène pour usage unique. Ce médicament ne contenant pas de conservateur, l'intégralité du contenu de l'ampoule doit être

utilisée immédiatement après ouverture. Les ampoules ouvertes ne doivent jamais être conservées pour être réutilisées.

Lorsqu'un patient reçoit plusieurs traitements respiratoires différents, il est recommandé d'observer l'ordre suivant : bronchodilatateur, kinésithérapie respiratoire, autres médicaments en inhalation et enfin TOBI®.

Condition de conservation :

A conserver entre +2°C et +8°C. Ce médicament est sensible à la lumière.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Hors du réfrigérateur ou si la réfrigération est impossible, les poches de Tobi® (ouvertes ou non) peuvent être conservées jusqu'à 25 °C pendant 28 jours au maximum.

La solution TOBI est normalement légèrement jaune, cependant, des variations de couleur peuvent être observées. Cela n'indique pas de perte de l'activité si le produit a été conservé conformément aux recommandations.

Liste : liste 1, réservé à l'usage hospitalier

2.5.9. Gomenol soluble®(huile essentielle naturel purifiée de Melaleuca viridiflora sélectionné) ampoule de 5ml, solution pour aérosol

Pharmacodynamie :

A visée decongestionnante (système respiratoire)

Indication :

Traitement d'appoint dans les états congestifs des voies aériennes supérieures

Posologie :

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

1 à 2 séances de 15 minutes par jour.

Mise en garde :

Cette spécialité contient du goménol (dérivé terpénique) qui peut entraîner, à doses excessives:

- des accidents à type de convulsions, chez le nourrisson et chez l'enfant,
- des pauses respiratoires et des collapsus chez le nourrisson.

Respecter les conseils d'utilisation et les posologies, en particulier : ne jamais dépasser les doses recommandées

Précaution d'emploi :

Il est préférable de **diluer le goménol avec du sérum physiologique ou de l'eau distillée, chez les asthmatiques ou en présence de certaines rhinites allergiques.**

Contre-indication : Hypersensibilité au produit
Enfant ayant des antécédents de convulsions

Condition de conservation : 36 mois a température ambiante.

Liste : NON

2.6. Les médicaments sans AMM dans l'aérosolthérapie (99):

Certaines spécialités sont prescrites et utilisées dans l'aérosolthérapie de façon empirique mais elles ne possèdent pas d'AMM en France pour cette indication. L'efficacité et surtout la tolérance de ces spécialités ne sont pas établies. Il peut donc être dangereux de les utiliser en nébulisation.

Les spécialités inhalées devraient au minimum posséder les caractéristiques suivantes

- un pH neutre ou voisin de 7,4. En cas de pH acide ou alcalin, l'aérosol peut provoquer une irritation bronchique.
- Une osmolarité voisine de celle du plasma : les solutions hypotoniques ou hypertoniques peuvent provoquer une toux voire un bronchospasme chez l'asthmatique.
- Une viscosité faible : les produits huileux peuvent provoquer une pneumopathie lipidique.
- L'absence d'additif potentiellement dangereux par voie inhalée.

Certains produits (cf. tableaux ci-dessous) sans AMM ont cependant fait l'objet d'études randomisées prouvant leurs efficacités contre placebo et leurs tolérances.

Médicaments sans AMM reconnus efficaces (source : 99) :

CLASSE THERAPEUTIQUE	PRINCIPE ACTIF	SPECIALITE
bronchodilatateurs	Epinephrine	Adrenaline®
Anti-inflammatoires	Bétaméthasone	Célestène®
	Tixocortol	Pivalone Neomycine® (Retiré du marché)
	Hydrocortisone	Hydrocortisone®
Fluidifiants	Acétylcystéine	Mucomyst®
	Mesna	Mucofluid®
	Ambroxol	Surbronc®
Antibiotiques	Colistine	Colymicine®
	Tobramycine	Nebcine®
	Netilmicine	Nétromicine®
	Gentamicine	Gentalline®
	Amikacine	Amiklin®
	Lincomycine	Lincocine®
	Framycétine	Soframycine®
Ceftazidime	Fortum®	

En pratique à l'officine, en cas de prescription de médicament en aérosolthérapie hors AMM et qui ne se trouve pas dans la liste ci-dessus, il faut vérifier les caractéristiques citées plus haut (pH, osmolarité....)

2.7. Compatibilité :

2.7.1. Compatibilité des différents médicaments nébulisés (100,101)

Il est parfois possible de mélanger plusieurs médicaments dans la même cuve de nébulisation, le but étant alors de diminuer le temps de nébulisation et d'accroître l'observance.

Malheureusement certains mélanges peuvent précipiter ou entraîner l'inactivation ou la modification des caractéristiques de l'aérosol formé (pour le principe actif lui-même ou pour les excipients). Il y a donc un risque d'inefficacité du traitement voire éventuellement d'une toxicité.

Certains mélanges de médicaments sont incompatibles quel que soit le type d'appareil utilisé (pneumatique ou ultrasonique). Cependant les appareils ultrasoniques posent plus de problème que les appareils pneumatiques du fait du mode de production de l'aérosol.

En pratique avec les appareils pneumatiques tous les mélanges semblent possibles sauf ceux présentés dans le tableau A.

Pour les appareils ultrasoniques seuls les mélanges ayant fait l'objet d'études de stabilité et de compatibilité peuvent être réalisés sans problème (Cf Tableau B). Pour les autres soit ils font partie du tableau A et dans ce cas le mélange est contre-indiqué, soit ils ne sont dans aucun des deux tableaux et, dans le doute, il ne faut mettre qu'un seul médicament à la fois dans la cuve.

Rem : En cas d'association possible, la préparation des mélanges médicamenteux devra être effectuée de manière extemporanée pour une question de stabilité.

Tableau A : Liste indicative et non exhaustive des médicaments non compatibles (quel que soit le type d'appareil utilisé) (101):

	Incompatible avec
Antibiotiques (type Netromycine® ou Soframycine®)	Corticoïde (type Celestene® ou Betnesol® ou Solumedrol®)
Mucofluid® Ou Mucomyst®	Antibiotiques
Pivalone Neomycine suspension endosinusienne® (<i>retiré du marché</i>)	Autres médicaments

Tableau B : Pour appareil ULTRASONIQUE (101):

	Betnesol® betamethasone	Bisolvon® Bromhexine	Celestene® Betamethasone	Gomenol®	Lomudal® Chromoglycate de sodium	Mucofluid® Mesna	Mucomyst® Acetylcysteine	Netromycine® Netimicine	Soframycine® framycetine	Solumedrol® methylprednisolon e	Surbronc® ambroxol	Ventoline® Salbutamol
Betnesol® Betamethasone		N	O	O	O	O	O	N	N	O	O	O
Bisolvon® Bromhexine	N		N	O	N	O	O	N (1)	O	Dec	O	O
Celestene® Betamethasone	O	N		O	O	O	O	O	N	O	O	O
Gomenol®	O	O	O		O	O	O	O	O	O	O	O
Lomudal® Cromoglycate de sodium	O	N	O	O		O	O	O	O	O	O	O
Mucofluid® Masna	O	O	O	O	O		O	O	O	O	O	O
Mucomyst® Acetylcysteine	O	O	O	O	O	O		O	O	O	O	O
Netromycine® Netimicine	N	N (1)	O	O	O	O	O		O	Dec	O	O
Soframycine® Framycetine	N	O	N	O	O	O	O	O		O	O	O
Solumedrol® Methylprednisolone	O	Dec	O	O	O	O	O	Dec	O		O	O
Surbronc® Ambroxol	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O		O
Ventoline® Salbutamol	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	

1 : Une ampoule de 1 ml de Netromycine 25 mg + 1 ml de bisolvon (2 mg) : nébulisation moyenne. Pour des quantités supérieure de Bisolvon , la nébulisation du mélange est impossible.

O : association possible

N : interaction

Dec : Association déconseillée : dans le cas ou deux séances consécutives ne seraient pas possible, mettre la nébulisation au maximum et la ventilation au minimum.

2.7.2. Compatibilité médicament-nébuliseur (100):

Les appareils ultra-soniques ne peuvent nébuliser efficacement que les solutions aqueuses non visqueuses.

La nébulisation de mélange est déconseillée avec ce type d'appareil car la viscosité de la solution a pu être modifiée par le mélange.

Certains appareils ultrasoniques produisent un échauffement de la solution, ce qui risque de dégrader les molécules fragiles.

Dans le cas des suspensions, il y a présence de deux phases :

- une phase liquide : l'excipient
- une phase solide : le principe actif

Dans les appareils ultrasoniques la phase solide est mal nébulisée.

Les appareils ultrasoniques ne peuvent pas nébuliser les médicaments huileux car la tension de surface de ces derniers ne permet pas la création d'aérosol.

Médicaments ne devant pas être nébulisés avec un appareil ultrasonique :

<i>Médicaments :</i>	<i>Pourquoi ce médicament ne peut-il pas être utilisé avec un appareil ultrasonique ?</i>
Pivalone Néomycine® (tixocortol, neomycine) (<i>retiré du marché</i>)	C'est une suspension.
Pulmicort® suspension pour inhalation par nébuliseur (budésonide)	C'est une suspension.
Pulmozymes® (RhDNase)	C'est une molécule très fragile
Pentacarinat®(pentamidine)	C'est un médicament visqueux

2.8. Nettoyage et entretien des appareils (25,26,89):

2.8.1. Entretien du nébuliseur par le patient :

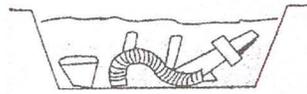
Il est important de nettoyer régulièrement son nébuliseur pour éviter la prolifération de germes, éviter la transmission de germes et éviter l'encrassement du nébuliseur.

L'entretien des systèmes de nébulisation se fait selon les instructions mentionnées dans la notice d'utilisation fournie par le fabricant.

APRES CHAQUE SEANCE DE NEBULISATION :

Généralement cet entretien consiste, après chaque utilisation, en trois étapes :

- *le nettoyage :*



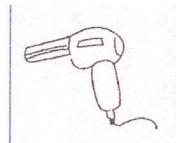
Le nébuliseur doit être démonté entièrement après chaque inhalation. Toutes les pièces entrant en contact avec la bouche du patient ou avec la solution médicamenteuse seront lavées à l'eau chaude (50°) et au détergent (liquide vaisselle).

Pour un appareil pneumatique, il faut nettoyer ainsi : l'embout ou le masque, les tuyaux et le nébuliseur pneumatique.

Pour un appareil ultrasonique, il faut nettoyer ainsi : l'embout ou le masque, les tuyaux et les coupelles médicamenteuses.

- *le rinçage :* il se fait à grande eau (de préférence chaude ,50°C) sous le robinet.

- *le séchage :*



Le séchage est indispensable afin d'éliminer l'eau stagnante (d'où provient le principal risque d'infection notamment pour les personnes à risques). Il doit être très soigneux à l'aide d'un linge propre. Il est aussi possible d'accélérer le séchage à l'aide d'un sèche cheveux.

Il est impératif que toutes les pièces soient sèches avant leur prochaine utilisation.

Remarque :

- avec un appareil pneumatique, il ne faut pas utiliser d'objet métallique pour déboucher les gicleurs, il faut utiliser uniquement de l'eau.
- Avec un appareil ultrasonique, en cas de présence de dépôts sur le quartz, il ne faut pas gratter : il est possible de laisser tremper dans du vinaigre.
- Avec un appareil ultrasonique, l'eau de la cuve doit être changée tous les jours.

UNE FOIS PAR SEMAINE : LA DESINFECTION :

Des études récentes ont démontré qu'il n'était pas nécessaire de désinfecter ou de faire bouillir les pièces du nébuliseur. Cependant il peut s'avérer important, notamment chez les personnes à risque, de conseiller une désinfection par semaine des embouts, tuyaux, nébuliseur pneumatique ou coupelle pour appareil ultrasonique. Ces derniers sont alors immergés dans une solution désinfectante (alcool à 70°, eau de javel diluée au vingtième) pendant une heure puis rincés et séchés.

TOUS LES MOIS :

Il est conseillé de changer le kit de nébulisation tous les mois.

2.8.2. A l'officine :

La désinfection du matériel est obligatoire : elle doit être réalisée au retour de la location à l'aide d'un désinfectant bactéricide et virucide.

Exemple : ATOMISOR, kit de désinfection DTF
 ORKYN, kit de désinfection

2.9. Indications actuelles de l'aérosolthérapie :

2.9.1. Traitement des voies respiratoires inférieures :

2.9.1.1. L'asthme (23, 28, 89):

Définition :

L'asthme est une maladie inflammatoire des voies aériennes.

L'asthme s'exprime par une dyspnée sifflante due à une obstruction bronchique, volontiers nocturne, récidivante, variable dans le temps, réversible spontanément ou sous l'effet du traitement ; l'obstruction bronchique est secondaire ou non à des phénomènes immunologiques.

La gravité de l'asthme peut-être appréciée selon la fréquence des crises (cf. tableau ci dessous).

Les différents stades de l'asthme (source : 89) :

Palier de l'asthme	Caractéristiques
I : asthme intermittent	Symptôme intermittents, <1 fois/semaine Crise brève de quelques heures à quelques jours Symptôme nocturne < 2 fois/mois Pas de symptômes et DEP normal entre les crises. VEMS-DEP \geq 80% de la valeur théorique Variabilité VEMS-DEP < 20%
II : asthme léger	Symptôme > 1 fois/semaine et < 1 fois/jour Activités et sommeil parfois troublés par les crises. VEMS-DEP \geq 80% de la valeur théorique Variabilité VEMS-DEP : 20 à 30%
III : asthme modéré	Symptômes quotidiens avec des crises gênant l'activité et le sommeil Symptômes nocturnes > 1 fois /semaine Usage quotidien de beta-2 mimétiques VEMS-DEP > 30%
IV : asthme sévère	Symptôme permanent avec des crises fréquentes le jour mais aussi la nuit Activité physique limitée VEMS-DEP \leq 60% de la valeur théorique Variabilité VEMS-DEP > 30%

(DEP : Debit Expiratoire de Pointe

VEMS : Volume Expiratoire Maximum Seconde)

L'aérosolthérapie dans l'asthme :

La thérapeutique de l'asthme comporte deux étapes : un traitement symptomatique et souvent un traitement de fond. L'aérosolthérapie peut être indiquée dans ces deux étapes :

Traitement symptomatique :

a-l'asthme aigu grave :

Il s'agit d'une crise d'asthme d'évolution inhabituelle, d'installation aiguë ou progressive, ne réagissant pas au traitement habituellement efficace et pouvant évoluer vers un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë.

Trois médicaments ont actuellement l'AMM dans le traitement de l'asthme aigu grave : ATROVENT®, BRICANYL®, VENTOLINE®. Ces traitements sont réservés à l'usage en situation d'urgence, sous surveillance médicale (en cas de nécessité de réanimation si aggravation). L'oxygène doit être le gaz vecteur de la nébulisation de ces produits.

Chez l'adulte et chez l'enfant les médicaments à nébuliser sont les mêmes, seules les doses sont à adapter.

Pourquoi préférer la nébulisation ?

Salmeron et al(72) ont comparé l'administration de salbutamol par voie IV et par nébulisation chez des patients souffrant d'asthme aigu sévère: ils ont constaté une amélioration plus franche de Débit Expiratoire de Pointe (DEP), de la PaCO₂, et de l'index clinique après nébulisation par rapport à la voie intra-veineuse. La voie inhalée est donc meilleure que la voie IV dans l'administration de médicaments au cours d'un AAG puisqu'elle permet grâce à son tropisme respiratoire direct, une plus grande efficacité pour des doses moindres que par voie IV et un délai d'action court.

Dans une autre étude, Raimondi(67) compara, il y a quelques années, l'efficacité dans le traitement de l'asthme aigu sévère du salbutamol administré par nébulisation, par aérosol doseur avec chambre d'inhalation ou en poudre sèche. Les trois modalités se sont révélées également efficaces. Cependant la nébulisation du salbutamol en solution revient pratiquement deux fois moins chers que les deux autres dispositifs. Outre cet aspect économique, la nébulisation permet l'administration de fortes doses quel que soit le mode respiratoire du patient sans exiger de coordination, ni la présence d'un personnel infirmier entraîné.

b- l'asthme aigu "non grave":

Aucun médicament ne possède l'AMM en nébulisation pour la prise en charge de la crise d'asthme non grave .

En pratique la ventoline® ,le bricanyl® et/ou l'atrovent® sont parfois prescrit en cas de crise d'asthme chez l'adulte ou l'enfant ne nécessitant pas une hospitalisation (ceci hors AMM) mais aucun avantage sur l'administration de ces produits par inhalateur de poche ou aerosol doseur et chambre de nébulisation n'a pour le moment été prouvé .

Traitement de fond :

a-l'asthme léger :

Seul le lomudal® a l'AMM dans le traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant léger notamment en cas d'asthme d'origine allergique (mode d'action non élucidé) [rem : il est aussi indiqué en prévention de l'asthme d'effort]

b-l'asthme sévère :

Seul le Pulmicort® (=budesonide) possède l'AMM dans le traitement de fond de l'asthme sévère : il est indiqué comme traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant en cas d'inaptitude à utiliser les autres modes d'administration tel que le turbuhaler ou le flacon pressurisé avec chambre d'inhalation et masque adapté.

Aucun médicament à nébuliser ne possède d'AMM dans le traitement de l'asthme sévère de l'adulte.

2.9.1.2. Les Broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) (23,

28, 89):

Définition :

C'est l'ensemble des maladies respiratoires caractérisées par l'atteinte des bronches et/ou du parenchyme pulmonaire accompagnées d'un trouble ventilatoire obstructif chronique et non réversible.

Aérosolthérapie et BPCO :

a-Traitement des poussées aiguës :

En traitement curatif des poussées de BPCO peuvent être prescrits en nébulisation des B2agoniste (**Ventoline®–Bricanyl®**) et/ou un broncho-dilatateur anticholinergique (**Atrovent®**), ceci en accord avec l'AMM. Mais là aussi l'avantage par rapport à l'administration avec aérosol doseur ou dispositif à poudre n'a été mis en évidence que dans les formes sévères. En effet dans les formes sévères l'altération de l'état respiratoire du patient peut empêcher la prise correcte de l'aérosol doseur ou de l'inhalateur de poudre. De plus des doses importantes de produits sont généralement nécessaires. La nébulisation permet l'administration de forte dose de produit même sans la coopération du patient.

b-Traitement de fond :

Aucun médicament n'a pour le moment l'AMM dans le traitement de la BPCO en dehors des poussées aiguës.

En pratique, en dehors des exacerbations de Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive et en cas de symptômes continus (dyspnée...) les broncho-dilatateurs nébulisés sont parfois prescrits. Cependant la nébulisation n'apparaît généralement pas plus efficace que l'administration en aérosol doseur ou par dispositif en poudre. Le seul intérêt de la nébulisation dans cette indication serait de permettre l'administration de forte dose chez les patients se trouvant dans un état grave et/ou ayant du mal à utiliser les aérosols doseurs ou les dispositifs à poudre

La nébulisation d'antibiotiques, de corticostéroïdes et de modificateurs de la fluidité des sécrétions bronchiques dans le traitement des exacerbations aiguës et dans le traitement des états stables n'est pour le moment pas recommandée en l'absence de données.

2.9.1.3. La mucoviscidose (8, 23, 28, 40, 88, 89, 90):

Définition :

La mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas est une exocrinopathie généralisée, frappant les glandes séreuses et les glandes à sécrétion muqueuse. Sont touchés principalement : l'appareil respiratoire, le tube digestif et ses annexes

L'aérosolthérapie dans la mucoviscidose:

Les symptômes respiratoires étant importants, il a semblé logique, dès le début des années 40 de tenter l'administration de médicaments par aérosol directement dans l'appareil respiratoire. Actuellement près de $\frac{3}{4}$ des patients utilisent l'aérosolthérapie.

Seule le **Pulmozyme® (= RhDNase)** et un antibiotique **TOBI® (= tobramycine)** ont l'AMM dans la prise en charge de cette pathologie.

a. rhDNase recombinante humaine : PULMOZYME®:

C'est une enzyme capable d'hydrolyser l'acide desoxyribonucléique extracellulaire produit par la lyse des noyaux des cellules détruites et présent dans les expectorations épaisses et purulentes du patient [La source principale de cet ADN est constituée par les débris des noyaux de polynucléaires accumulés à l'occasion des infections pulmonaires récidivantes]. Cette molécule réduit ainsi la viscosité des expectorations et vise à diminuer la fréquence et la sévérité des infections respiratoires.

Pulmozyme ® traite donc l'encombrement bronchique afin d'améliorer les fonctions respiratoires des patients atteints de mucoviscidose âgés de plus de 5 ans et dont la Capacité Vitale Forcée (CVF) est supérieur ou égale à 40 % de la valeur attendue. Il est réservé à l'hôpital.

b. Tobii® (40) :

Il est aujourd'hui établi que les infections endobronchique par *Pseudomonas aeruginosa* sont une cause majeure de morbidité et de mortalité au cours de la mucoviscidose. Cette infection étant très localisée, l'antibiothérapie inhalée pourrait être intéressante puisqu'elle permet de délivrer directement les antibiotiques au site de l'infection endobronchique. De plus les antibiotiques utilisés habituellement dans cette indication par voie systémique sont souvent toxiques pour les reins ... or l'aérosolthérapie diminue la toxicité en minimisant l'absorption systémique.

Plusieurs études ont été réalisées, confirmant ou infirmant le bénéfice de l'antibiothérapie inhalée dans la mucoviscidose. Les principaux antibiotiques testés ont été : les aminosides

(tobramycine, gentamycine) et les beta-lactamines (carbenicilline, ceftazidime) , seuls ou en association , ainsi que les polymyxines (colistine) :

Tableau récapitulatif de quelques études cliniques réalisées avec des antibiotiques inhalés dans la mucoviscidose : (source :40)

Référence	Type d'étude	Durée de l'étude (de la prise de l'aérosol)	Nombres de patients (évaluables)	antibiotiques	CVF (traitement/ placebo)	VEMS (traitement/ placebo)
Hodson [38]	croisée	12 mois (6 mois)	20(17)	Carbenicilline 1g×2 + gentamicine 80mg×2	+15%	+20%
Stead [74]	Croisée	12 mois (4 mois)	18(13)	Carbenicilline 1g×2 + gentamicine 80mg×2 ou ceftazidime 1g×2	+8%	+15%
					+9%	+15%
Jensen [47]	Parallèle	3 mois (3 mois)	40(29)	Colistine 1 million d'unité ×2	+11%	+6%
Ramsey [68]	Parallèle croisée	84 jours (28 jours)	71(66)	Tobramycine 600mg×3	+6,2%	+9.7%
					+2,5%	+4.3%
Ramsey [69]	Parallele	24 semaines (12 semaines)	520(464)	Tobramycine 300mg×2 (1 mois/2)	+9%	+12%

Les résultats de quelques une de ces études sont présentés ci-dessus. L'étude la plus importante est celle de Ramsey [69] en raison du nombre important de patients testés. De plus cette étude a été réalisée avec de la tobramycine en solution pour inhalation par nébuliseur (Tobi®). En effet la solution parentérale utilisée précédemment était insuffisamment concentrée, d'où de grands volumes inhalés, elle contenait des conservateurs potentiellement toxiques pour l'arbre respiratoire et l'osmolarité , le pH n'étaient pas adaptés.

L'étude de Ramsey a conclu qu'un traitement intermittent au long cours avec de la tobramycine améliorerait la fonction respiratoire, réduisait le nombre d'hospitalisations et de cures d'antibiotiques en perfusion intraveineuse. Tobi® a donc obtenu l'AMM en France en novembre 2000 et il est actuellement le seul antibiotique à avoir obtenu une AMM pour administration par voie inhalée. Cependant des études de longue durée restent nécessaires pour mieux préciser son bénéfice à long terme.

Autres traitements fréquemment prescrits dans la mucoviscidose, mais n'ayant pas l'AMM dans cette pathologie :

- Fluidifiant tel que les mucolytiques vrais (Acétylcysteine, Mesna) ou les mucomodificateurs : (Bisolvon, Ambroxil)

- Dilatateurs bronchiques

- Antibiotiques autres que Tobi ® :

D'autres antibiotiques sont actuellement utilisés en inhalation dans la mucoviscidose. C'est le cas de la colimycine® qui ne possède pas d'AMM en France (mais qui possède l'AMM au Royaume-Uni dans l'infection par germes gram-négatifs dans la mucoviscidose)

Du fait de leur faible degré d'absorption à travers les muqueuses, du faible risque d'émergence de résistance, de leur toxicité par voie parentérale, les polymyxines notamment la colistine ont fait l'objet d'investigations en nébulisation dans la mucoviscidose. Cependant d'après une étude récente (37) réalisée au Royaume-Uni, aucune amélioration fonctionnelle respiratoire n'a été observée sous colimycine.

2.9.1.4. la pneumocystose (28,88,89):

Définition :

C'est une pneumopathie très grave due à un protozoaire : *Pneumocystis carinii*, survenant chez des sujets en état de carence immunitaire (notamment chez les patients infectés par le VIH).

L'aérosolthérapie dans la pneumocystose :

Le **pentacarinat** en aérosol est indiqué en traitement préventif de la pneumocystose chez l'immunodéprimé, notamment chez le patient infecté par le VIH et à risque de pneumocystose (càd si $CD4 < 200 \text{ mm}^3$ ou si infection à VIH symptomatique ou chez le patient qui vient de faire une pneumocystose car le risque de rechute est important), en cas d'intolérance ou de contre-indication au sulfaméthoxazole-triméthoprime .

Posologie : 300mg une fois/mois

(Pour plus de renseignements cf. partie pentacarinat)

2.9.1.5. la bronchite (28,92):

Définition :

C'est une inflammation de la muqueuse des bronches.

L'aérosolthérapie dans la bronchite :

Aucun produit n'a actuellement l'AMM en aérosol dans le traitement de la bronchite.

Les médicaments les plus souvent prescrits (hors AMM) sont :

- antibiotiques
- mucolytiques
- corticoïdes

Dans cette pathologie les médicaments doivent être nébulisés avec un appareil classique (Pneumatique ou ultrasonique) afin d'atteindre leur cible : les bronches

Conseil à donner au patient afin d'améliorer la pénétration d'un aérosol à visée broncho-pulmonaire :

- S'installer confortablement : position demi-assise
- Utiliser au mieux un embout buccal, au pire un masque adapté (notamment chez l'enfant)
- Respirer par la bouche : inspiration lente et profonde (10 à 15 inspirations par minutes)

2.9.1.6. la bronchiolite du nourrisson (28,106):

Définition :

Il s'agit de l'inflammation des bronchioles.

L'aérosolthérapie dans la bronchiolite (106) :

Aucun produit pour nébulisation n'a actuellement d'AMM pour la prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. Certains médecins conseillent l'administration de Beta-2-mimétiques. Cependant l'intérêt des bêta-2 mimétiques au cours des broncho alvéolites est controversé. En effet, certains auteurs avancent que les broncho-dilatateurs ne peuvent être

efficaces puisque les bêta-2 récepteurs sont peu ou pas fonctionnels à cet âge et que les bronches des nourrissons de moins de 18 mois ne comportent pas de muscles lisses. D'autres auteurs notent qu'outre l'hypoventilation alvéolaire et la distension pulmonaire présentes dans la broncho alvéolite, il existe, même avant 18 mois, un bronchospasme au cours de l'accès aigu et que d'autre part, certaines études ont permis de démontrer que le score de mise en jeu des muscles accessoires et la SpO2 s'améliorent significativement après une dose de bêta-2 mimétiques (contre placebo).

2.9.2. Traitement des voies respiratoires supérieures :

Aucun médicament antibiotiques, corticoïdes, mucoregulateurs ne possède d'AMM pour l'aérosolthérapie en ORL. Seul le Goménol®, à base d'huile essentielle, a l'AMM.

2.9.2.1. La laryngite aiguë sous glottique de l'enfant (23, 78, 89):

Définition :

La laryngite aiguë sous glottique est due à une infection virale responsable d'un œdème de cette région. Cet œdème va entraîner une gêne respiratoire.

L'aérosolthérapie dans la laryngite aiguë sous glottique de l'enfant :

Le traitement de base des laryngites aiguës de l'enfant en France est la corticothérapie. Cependant en cas de laryngite aiguë associée à une dyspnée importante, certains médecins préconisent sous surveillance hospitalière l'administration d'adrénaline par nébulisation puisque l'adrénaline a des propriétés anti-œdémateuses et broncho-dilatatrices. En pratique il faut diluer 3mg d'adrénaline dans de l'eau PPI de manière à amener l'ensemble à un volume de cinq millilitres et administrer à l'aide d'un masque facial adapté à la morphologie de l'enfant. Cela doit se faire sous surveillance hospitalière car l'effet est de courte durée et un éventuel effet rebond imposant la reprise du traitement ainsi qu'une tachycardie transitoire modérée sont possibles. Mais attention cet usage, largement validé par la pratique, n'est pas encore confirmé officiellement par une extension des mentions de l'AMM de ce produit.

Rem : en Amérique du nord la nébulisation d'adrénaline est le traitement de première intention des laryngites aiguës sous glottiques.

2.9.2.2. La laryngite de l'adulte (28, 89, 92):

Définition :

Il s'agit d'une inflammation du larynx :

L'aérosolthérapie dans la laryngite de l'adulte :

Médicaments le plus souvent prescrits (hors AMM) en nébulisation dans la prise en charge de la laryngite de l'adulte :

-antibiotique

-corticoïde

Ces produits doivent être nébulisés avec un appareil classique (pneumatique ou ultrasonique) et administrés à l'aide d'un embout buccal

Conseil au patient :

- Respirer normalement.

2.9.2.3. La rhinite et la sinusite (92)

L'aérosolthérapie dans la rhinite et la sinusite :

Appareil à utiliser :

Appareil sonore

+ Embout nasal (ou masque bucco nasal si l'embout nasal est mal toléré)

Médicament :

Antibiotique

Et/ou corticoïde

Et/ou fluidifiant

Et/ou décongestionnant (GOMENOL®)

Exemple de prescription :

Pivalone Neomycine®

Mucomyst®

+appareil sonore.

Rem : chez l'homme sain l'effet sonique a été testé avec succès .Sato (27) avec un modèle en plastique moulé sur un cadavre à montré en 1981 que les aérosols se déposaient plus sur les parois et les cornets des fosses nasales avec l'application du son. Durand M. (27) grâce à des travaux récents sur un modèle de sujet sain obtenu par plastination, confirme l'intérêt des aérosols soniques pour l'acheminement des particules dans les fosses nasales et les cavités annexes représentées par les sinus maxillaire. Malheureusement aucune étude ne démontre une efficacité significative de l'aérosolthérapie en cas de rhinite et/ou de sinusite. D'importants efforts doivent donc être menés afin de savoir si l'aérosolthérapie a sa place dans le traitement de la sphère rhino-sinusienne.

Conseil pouvant être donné au patient afin d'améliorer la pénétration d'un aérosol à visée rhino-sinusienne :

- se moucher avant et si besoin pendant la séance
- s'installer confortablement en position assise
- utiliser l'embout nasal
- respirer par le nez : instillation nasale rapide
- émission des vibrations par intermittence : 15 secondes avec vibrations puis 15 secondes sans vibrations (pour l'aérosol AUTOSONIQUE la cadence de vibration est automatique)

2.9.2.4. Pathologies tubo tympaniques (92, 94):

L'aérosolthérapie dans les pathologies tubo-tympanique :

L'aérosol manosonique permet le traitement des pathologie tubo-tympanique (ainsi que des sinusites) chez l'adulte et l'enfant de plus de trois ans.

Les médicaments les plus souvent prescrits avec ce type d'appareil sont :

- corticoïdes
- antibiotiques
- fluidifiants
- huiles essentielles

Malheureusement peu d'études ont été réalisées sur ce type d'appareil. Par manque de donnée il est difficile d'émettre un avis sur la place de cet appareil par rapport au traitement classique (antibiotique et anti-inflammatoire per os, gouttes auriculaires) des pathologies tubo-tympaniques.

⇒ champ d'application très vaste de l'aérosolthérapie

III. La recherche (56, 121):

L'inhalation sera bientôt une voie d'administration privilégiée non seulement pour le traitement des pathologies respiratoires mais également pour les thérapeutiques à visée systémique. Le nombre d'essais cliniques réalisés ou en cours sur le sujet le confirme. En effet la possibilité d'obtenir des concentrations bronchopulmonaires élevées de médicaments, tout en limitant l'absorption systémique et donc les effets secondaires, justifie l'essor de la voie inhalée pour administrer les traitements de l'appareil respiratoire. A l'opposé, l'épithélium respiratoire qui représente une surface d'échange de plusieurs centaines de mètre carré entre le milieu aérien et le compartiment vasculaire, peut permettre à certains médicaments inhalés d'être absorbés et de passer dans le compartiment systémique. Cette absorption est intéressante notamment pour les substances peptidiques ou protéiques qui sont sensibles à la dégradation après administration per os, afin d'éviter l'administration par injection.

La taille des particules est un paramètre important pour l'absorption : elle doit être comprise entre 1 et 3 μ . En effet plus grosses, ces particules n'atteignent pas les alvéoles (où se fait l'absorption), et plus petites elles ne se déposent pas et sont rejetées du poumon lors de l'expiration.

D'autres facteurs jouent aussi sur l'absorption pulmonaire d'une molécule :

- la lipophilie du médicament influence la cinétique d'absorption du médicament à travers la membrane alvéolo-capillaire
- l'état de l'épithélium respiratoire : Par exemple pour l'insuline, la dose inhalée absorbée par le poumon est augmentée chez le fumeur (chez qui l'épithélium pulmonaire est plus ou moins altéré) par rapport au non fumeur.

Certains médicaments ont donc un effet topique après administration par aérosol : la prostacycline, la ciclosporine, les diurétiques

D'autres médicaments ont des effets systémiques après administration par aérosol : c'est le cas de l'insuline présentée dans ce chapitre

Enfin la morphine, l'héparine, les interférons ont été évalués à la fois pour leurs effets topiques et systémiques selon la dose, l'appareil, la taille des particules... utilisés.

Remarque : de nombreuses molécules ont fait l'objet d'études pour l'administration en aérosol, mais ne sont synthétisées dans ce chapitre que les connaissances sur les principales d'entre elles. Ainsi, outre les molécules citées plus haut, la nicotine, l'hormone de croissance, la LHRH et la calcitonine ont aussi fait l'objet de quelques études cliniques pour une administration en aérosol dans un but systémique,

1. L'insuline (17, 53, 73, 80, 107, 108, 109, 110):

Aucune alternative aux injections d'insuline n'est pour le moment proposée aux diabétiques de type 1, ou aux diabétiques de type 2 dont le traitement par voie orale ne s'avère plus efficace ou contre indiqué. Cependant les études sur l'administration d'insuline par voie pulmonaire se multiplient depuis 1925, elles ont mis en évidence le fait que la voie alvéolaire pulmonaire avec son énorme surface d'échange était la seule voie alternative permettant une biodisponibilité acceptable de l'ordre de 10% en l'absence de facteurs adjuvants pour la plupart mal tolérés.

Plusieurs projets sont en cours : certaines sociétés développent le principe d'une aérosolisation liquide d'insuline : c'est le cas du projet Novo-Nordisk-Aradigm : Le système AERxIDMS, développé par ces deux sociétés (Novo Nordisk et Aradigm corporation) permet un dosage précis et reproductible d'insuline inhalée :

- Il fonctionne à partir d'une préparation d'insuline liquide
- Il y a possibilité d'augmenter la dose unité par unité
- Un système de contrôle d'haleine électronique unique guide les utilisateurs dans l'apprentissage d'une technique de respiration correcte : l'inhalation n'est permise que lors d'une respiration adéquate d'où une inhalation quasi identique à chaque fois.

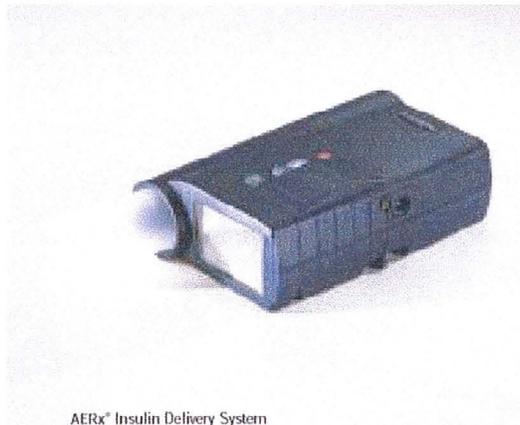


Figure 35 : le système AERxIDMS :

D'autres sociétés utilisent une technique de poudre sèche : c'est le cas du projet Aventis-Pfizer-Inhale ainsi que du projet Lilly. L'utilisation d'une poudre sèche permet d'obtenir plus d'insuline par bouffée, une meilleure stabilité à température ambiante et un moindre risque de contamination bactérienne par rapport à la technique d'aérosolisation liquide.

Le projet Aventis-Pfizer-Inhale est actuellement le plus avancé. Aventis et Pfizer se sont associés pour le développement et la fabrication d'une poudre inhalable d'insuline : Exubera® à administrer avec un inhalateur de poudre sèche. Les études de phase 1 montraient une cinétique très rapide proche de la lispro et une reproductibilité intra-sujet non significativement différente des insulines rapides ou lispro sous-cutanées. Les études de phase 2 ont porté sur plus de 200 patients insulino-traités ou non insulino-traités et ont montré une équivalence d'efficacité avec l'insuline sous-cutanée, sans différence pour les effets indésirables (hypoglycémie, prise de poids) et avec une tolérance pulmonaire évaluée par exploration fonctionnelle respiratoire satisfaisante à un an. Les études de phase 3 sont aujourd'hui terminées : quelques effets indésirables ont été mis en évidence tels qu'une légère toux régressant au cours du traitement ainsi qu'une légère diminution des fonctions pulmonaires. Afin d'établir la parfaite sécurité d'un traitement par Exubera®, la mise sur le marché est pour le moment retardée.

La société Eli Lilly s'est associée avec Dura pharmaceuticals pour développer l'inhalateur Spiros®. C'est un inhalateur de poudre sèche portable dont le système de délivrance est activé par la respiration : l'insuline est administrée lors de l'inspiration mais indépendamment du débit inspiratoire. Ce système est donc conçu pour fournir un dosage constant d'insuline indépendamment de la technique d'inhalation utilisée (ce qui semble être le contraire de ce que permet le système AERx).

Les essais du projet Lilly ont pour le moment montré les mêmes résultats que précédemment. Les chercheurs de ce projet ont cependant constaté que le tabagisme augmentait la bio disponibilité de l'insuline inhalée. Même si cet effet serait contrebalancé par une relative insulinoresistance, le tabac risque de majorer la variabilité de la dose administrée : cette voie pourrait donc être à proscrire chez les fumeurs.

Insuline inhalée, étude clinique :

Etude réalisée par :	ESSAI	OBJECTIF	METHODE	RESULTAT	CONCLUSION
Novo Nordisk	Phase II	Evaluer si l'insuline humaine, inhalée par le système de gestion d'insuline pour diabétique AERx en association avec l'insuline NPH, permet le même contrôle métabolique qu'une thérapie intensive sous cutanée (chez des diabétiques type II).	Patients divisés en deux groupes : <ul style="list-style-type: none"> • les patients du groupe expérimental ont reçu 3 inhalations par jour d'insuline au moyen d'AERxIDMS • les patients du groupe contrôle recevaient 3 injections d'insuline humaine soluble insuline habituelle Les deux groupes recevaient une dose de NPH la nuit 	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction de l'HbA1c significative et comparable dans les deux groupes. • Parmi les participants recevant l'insuline par inhalation au moyen de AERxIDMS ont été rapportées 151 incidences d'hypoglycémie comparées à 211 dans le groupe SC 	AERx@IDMS est aussi efficace que les injections d'insuline
Pfizer (73) Skyler JS.	Etude de phase II	Déterminer s'il est possible d'utiliser l'insuline inhalée à la place de l'insuline injectée en preprandiale sans perte du contrôle glycémique chez des diabétiques type I	Patients divisés en deux groupes : <ul style="list-style-type: none"> • les patients du groupe expérimental ont reçu l'insuline inhalée avant chaque repas plus une injection, au coucher, d'insuline ultra lente • les patients du groupe contrôle ont reçu leur insuline habituelle deux à trois fois par jour. <p>Dans les deux groupes les patients contrôlaient leur glycémie 4 fois par jour et ajustaient leur dose d'insuline une fois par semaine pour obtenir une glycémie preprandiale située entre 5,6 et 8,9 mmol/l</p>	Les changements d'Hémoglobine A1c étaient similaires dans les deux groupes. De même pour les modifications de concentration de glucose à jeun et en post prandiale, et pour l'occurrence et la sévérité des hypoglycémies observées. L'insuline inhalée était bien tolérée, et n'avait pas d'effet sur la fonction pulmonaire	Insuline inhalée aussi efficace que l'insuline injectée Bonne tolérance.
Pfizer (17) Cefalu WT.	Etude de phase II	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'administration pulmonaire d'insuline chez des diabétiques type II insulino requérant .	Les patients ont reçu, pendant trois mois, l'insuline inhalée avant chaque repas plus une injection, au coucher, d'insuline ultra lente. La dose d'insuline était ajustée chaque semaine, le niveau cible du glucose plasmatique étant entre 5,55 et 8,88 mmol/l	Les patients traités pendant trois mois par de l'insuline inhalée ont vu leur taux d'hémoglobine A _{1c} diminuer de 0,71% ± 0,72%. Aucune hypoglycémie sévère n'a été enregistrée. Pas de prise de poids ni de changement dans les fonctions pulmonaires au cours de l'étude.	Amélioration du contrôle glycémique chez ces patients Bonne tolérance

Etude réalisée par :	ESSAI	OBJECTIF	METHODE	RESULTAT	CONCLUSION
Pfizer-Aventis	Etude de phase III	Evaluer si l'inhalation de la poudre d'Exubera avant les repas plus une seule injection d'insuline de longue action au moment du coucher peut produire un contrôle glycémique comparable à trois injections par jour d'insuline	Patients divisés en deux groupes : <ul style="list-style-type: none"> • les patients du groupe expérimental ont reçu l'insuline inhalée avant chaque repas plus une injection, au coucher, d'insuline de longue durée action. • les patients du groupe contrôle ont reçu leur insuline habituelle deux à trois fois par jour 	<ul style="list-style-type: none"> •Le taux d'Hb glyquée est identique entre les deux groupes. •Les patients traités par Exubera ont eu un abaissement plus important de la glycémie à jeun et post prandiale par rapport aux patients de l'autre groupe, ainsi qu'un nombre plus faible d'évènements hypoglycémiques 	Amélioration significative de la satisfaction et de la qualité de vie des patients sous Exubera®.

Les propriétés de l'insuline inhalée sont en moyenne:

-pharmacocinétique de l'insuline inhalée plus rapide que l'insuline à action rapide par voie sous cutanée (début d'action en moins de 10 min, pic à 60 min et durée d'action d'environ de 4 à 6 h)

-bonne tolérance pulmonaire

-pas d'augmentation des hypoglycémies par rapport à la voie sous cutanée.

-nécessité de dose importante pour être efficace : les études sur volontaires sains ont montré qu'un mg (c'est à dire 27,5 unités) d'insuline inhalée correspondait à une injection de 3Unité d'insuline en sous cutané.

Rem : ces propriétés peuvent varier en fonction du système de délivrance utilisée ainsi que du type d'insuline utilisée)

De plus pour pouvoir être absorbée au niveau pulmonaire, la taille des particules d'insuline doit se situer entre 1 et 3 μm afin de pouvoir pénétrer dans les alvéoles et ne pas être éjecté durant la phase d'expiration.

Ces résultats sont donc très prometteurs cependant l'inhalation d'insuline a encore ses limites. L'insuline inhalée n'a pas permis, à ce jour, de supprimer l'injection d'insuline retard dans le diabète de type 1.

De plus il semblerait que l'insuline inhalée stimule la production d'anticorps (dirigés contre l'insuline) de façon plus importante qu'avec l'insuline humaine purifiée administrée en sous-cutanée. Même si cela ne semble pas avoir d'effet néfaste sur le court terme, les éventuels effets sur le long terme ne sont pas encore connus.

On ne connaît pas non plus les effets d'une éventuelle affection pulmonaire sur la biodisponibilité de l'insuline.

Enfin le coût de l'insuline inhalée risque d'être beaucoup plus important que celui de l'insuline injectable...

2. prostacycline et HTAP (13, 29, 34, 39, 64, 82, 90):

La prostacycline (PGI₂) est une prostaglandine qui a pour action principale:

- vasodilatation principalement artérielle
- inhibition de l'agrégation plaquettaire

Son emploi pour diminuer les résistances vasculaires pulmonaires et la pression artérielle pulmonaire de patient porteur d'une hypertension artérielle pulmonaire ou d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) semble donc tout à fait indiqué. Elle est habituellement utilisée en intraveineuse, en perfusion car sa durée de vie est très courte : trois minutes environ.

Ce traitement est efficace mais il manque de sélectivité pulmonaire : du fait de sa puissante activité vasodilatatrice la PGI₂ peut entraîner une hypotension artérielle systémique. De plus la prostacycline peut aussi causer la vasodilatation de territoire pulmonaire mal ventilé, entraînant une augmentation du shunt intra pulmonaire responsable d'une diminution de la pression artérielle en oxygène.

Dans le but de diminuer ces effets indésirables, des études ont été réalisées sur la PGI₂ administrée en nébulisation dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Ces études ont montré l'efficacité de la PGI₂ dans la diminution de la pression artérielle pulmonaire, dans la diminution de la résistance vasculaire pulmonaire et l'augmentation du ratio PaO₂/FiO₂ (pression artérielle en oxygène/ fraction inhalée en oxygène)

Une étude de Walmrath D et al (82) a aussi montré que la prostacycline inhalée était aussi efficace que le NO dans le traitement des syndromes de détresse respiratoire aiguë sévères.

La demie vie de 2 à 3 min de la PGI₂ constituait cependant un frein à son utilisation thérapeutique. Un analogue stable l'iloprost® (ilomedine), de demie vie plus longue et d'activité pharmacologique identique, a donc été évalué. De nombreuses études ont donc été réalisées pour démontrer l'intérêt de l'iloprost notamment dans l'HTAP. L'une des plus récentes et pertinentes est celle de Olschewski et coll (64) qui incluait 203 patients présentant une HTAP sévère ou une HTAP post embolique sévère (classe III ou IV de la New York Heart Association). Les auteurs ont obtenu une amélioration significative de la classe NYHA, de la dyspnée et de la qualité de vie chez les patients traités par inhalation d'iloprost.

L'étude de « Blumberg et al »(13) montre que les aérosols d'iloprost améliorent les capacités à l'effort des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire , y compris chez ceux ne présentant pas de réponse hémodynamique au repos.

Une des études de « Ghofrani HA et al » (29) démontre l'efficacité de l'association sildenafil per os et de l'iloprost en aérosol. Le sildenafil est un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase –5 utilisé dans le traitement de l'impuissance. Il constitue un puissant vasodilatateur pulmonaire. L'association des deux médicaments s'avérerait plus efficace que l'utilisation de l'iloprost seul.

Prostacycline inhalée : études cliniques

ETUDE :	OBJECTIF :	METHODE :	APPAREIL UTILISE	RESULTAT :	CONCLUSION :
<p>Olscewiski : Inhaled iloprost for pulmonary hypertension (64)</p>	<p>Comparer les inhalations répétées journalières de 2,5 ou 5 microg. d'iloprost avec l'inhalation d'un placebo.</p>	<p>203 patients présentant une HTAP sévère ou une HTAP post embolique sévère (classe III ou IV de la NYHA) ont reçu des inhalations de 2,5 ou 5 µg d'iloprost (6 à 9 fois par jour ; dose moyenne inhalée par jour : 30µg) ou des inhalations répétées d'un placebo. Le critère principal de jugement était atteint si, après 12 semaines de traitement, on observait une amélioration d'au moins une classe fonctionnelle de la NYHA et d'au moins 10 % de la distance parcourue au test de marche, en l'absence de détérioration clinique et de décès.</p>	<p>Appareil pneumatique : Halolite de Medi Aid</p>	<ul style="list-style-type: none"> •objectifs cliniques atteints par 16,8 % des patients recevant l'iloprost contre 4,9 % des patients sous placebo. (p=0,007). •distance parcourue au test de marche de 6 minutes augmenté de 36,4 m dans le groupe traité tous patients confondus et de 58,8 m dans le sous groupe de patients ayant une HTAP primitive. •Les données hémodynamiques étaient améliorées si la mesure était effectuée après inhalation d'iloprost à 12 semaines (p<0,001), non modifiées lorsque les mesures étaient effectuées avant l'inhalation d'iloprost et significativement aggravées dans le groupe placebo. •Il existait une amélioration significative de la classe NYHA (p=0,03), de la dyspnée (p=0,015) et de la qualité de vie (p=0,026). 	<p>L'iloprost inhalé est un traitement efficace pour la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire</p>
<p>Blumberg FC: Hemodynamic effects of aerosolized iloprost in pulmonary hypertension at rest and during exercise(13).</p>	<p>Evaluer si l'iloprost inhalé produit des effets plus favorables sur l'hémodynamique pulmonaire durant l'exercice qu'au repos.</p>	<p>16 patients porteurs d'une HTAP ont eu un cathétérisme cardiaque droit au repos et à l'exercice (bicyclette ergométrique permettant de pédaler allongé), avant et après avoir inhalé 14 à 28 µg d'iloprost</p>	<p>Appareil Ultrasonique : Multisonic Compact; Schill GmbH; Probstzella, Germany</p>	<p>Avant traitement, l'exercice induisait une augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) de 45 ± 8 à 70 ± 13 mmHg, du débit cardiaque de 3,7 ± 1 à 5,8 ± 2,4 l/mn et de résistances pulmonaires de 904 ± 322 à 1013 ± 432 dyne.s. cm-5. Après traitement par iloprost, la PAPm diminuait de 44 ± 8 à 41 ± 6 mmHg, le débit cardiaque augmentait de 3,7 ± 1 à 4,9 ± 1,4 l/mn et les résistances pulmonaires chutaient de 902 ± 350 à 636 ± 248 dyne.s. cm-5. Pendant l'exercice et sous iloprost, la PAPm augmentait à 57 ± 8 mmHg, le débit cardiaque à 7 ± 3 l/mn et les résistances pulmonaires à 673 ± 279 dyne.s. cm-5</p>	<p>Effet hémodynamique bénéfique plus important à l'effort qu'au repos permettant d'expliquer l'amélioration des capacités à l'effort des patients traités par iloprost même s'ils ne présentent pas d'effet bénéfique hémodynamique au repos.</p>

Prostacycline inhalée : études cliniques

ETUDE :	OBJECTIF :	METHODE :	APPAREIL UTILISE	RESULTAT :	CONCLUSION :
Ghofrani HA: Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension (29)	Evaluer la sécurité et l'efficacité du sildenafil par voie orale, utilisé seul et en combinaison avec l'iloprost inhalé, dans le traitement de l'hypertension pulmonaire	30 patients souffrant d'HTAP sévère ont été randomisés pour recevoir du sildenafil par voie orale à la dose de 12,5 mg ou 50 mg, ou 12,5 mg de sildenafil + iloprost en aérosol, ou enfin 50 mg de sildenafil + iloprost en aérosol	N.R.	<ul style="list-style-type: none"> •En termes de potentiel vasodilatateur pulmonaire (réduction des résistances vasculaires pulmonaires et augmentation de l'index cardiaque), le sildenafil à la dose de 50 mg associé à l'iloprost était plus efficace que le sildenafil à 12,5 mg associé à l'iloprost. •L'iloprost seul et le sildenafil 50 mg seul avaient des effets à peu près similaires, mais inférieurs aux deux médicaments associés 	l'association sildenafil et iloprost en aérosol pourrait constituer une alternative thérapeutique intéressante dans les HTAP sévères primitives ou post-emboliques
Hoeper MM: Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue (39)	Evaluer les effets de l'iloprost inhalé sur les capacités à l'exercice et les variables hémodynamiques durant une période de 1 an chez des patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire primitive.	24 patients atteints de HAPP (Hypertension Artérielle Pulmonaire Primitive) ont reçu des doses journalières d'iloprost inhalé de 100 à 150 microg. pendant 12 mois minimum.	N.R.	<ul style="list-style-type: none"> •La distance moyenne parcourue test de marche de 6 mn est passée de 278 ± 96 m au départ à 353 ± 135 m après 12 mois (p < 0,001). •Durant cette même période : les pressions pulmonaires moyennes faites avant inhalation sont passées de 59 ± 10 mmHg à 52 ± 15 mmHg (p = 0,006) ,le débit cardiaque est passé de 3,8 ± 1,4 L/mn à 4,4 ± 1,3 L/mn (p 0,02), et les résistances vasculaires pulmonaires sont passés 1205 ± 467 dyn.sec.cm-5 à 925 ± 469 dyn.sec.cm-5 (p < 0,001). •La tolérance du produit est excellente avec très rarement des phénomènes de toux, des céphalées mineures ou des douleurs des mâchoires 	Un traitement de longue durée avec l'iloprost inhalé est sans danger et a des effets soutenus sur la capacité à l'exercice et l'hémodynamique pulmonaire chez des patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire primitive.

Prostacycline inhalée : études cliniques

ETUDE :	OBJECTIF :	METHODE :	APPAREIL UTILISE	RESULTAT :	
<p>Hache M : Inhaled prostacyclin (PGI₂) is an effective addition to the treatment of pulmonary hypertension and hypoxia in the operating room and intensive care unit. (34)</p>	<p>La prostacycline (PGI₂) inhalée est elle un traitement complémentaire efficace de l'hypertension pulmonaire et de l'hypoxie observée en salle d'opération et à l'unité des soins intensifs.</p>	<p>Examen rétrospectif de tous les dossiers des patients qui ont reçu de la PGI₂ par inhalation au cours d'une année dans deux hôpitaux de Montréal. Les données démographiques et hémodynamiques, l'état de l'oxygénation, le mode d'administration, les effets secondaires, la durée du séjour hospitalier et la mortalité ont été enregistrés.</p>	<p>Appareil Pneumatique (Ref 8901, Salter Labs, ARvin, CA, USA)</p>	<p>• Trente-cinq patients, dont 33 (92 %) étaient à l'unité des soins intensifs, ont reçu de la PGI₂ par inhalation. Chez 27 patients dont on a surveillé la tension artérielle pulmonaire (TAP), une baisse significative de la TAP moyenne a été observée passant de 34,8±11,8 mmHg à 32,1±11,8 mmHg pendant la première heure de la thérapie (P =0,0017). La vasodilatation pulmonaire sélective est survenue chez 77,8% des patients. Trente-trois patients ont eu une gazométrie du sang artériel avant et après la thérapie. Une amélioration du ratio PaO₂/FiO₂ a été notée chez 88 % d'entre eux et une amélioration de 175 % en moyenne. Le ratio PaO₂/FiO₂ s'est amélioré, de 108±8 à 138±105(P = 0,001).</p> <p>Six patients (17 %) ont présenté de l'hypotension, deux ont eu un pneumothorax subséquent, un a souffert de bronchospasme et chez un autre patient l'inhalation de PGI₂ a été stoppée à la suite de la hausse des pics de pressions pulmonaires provenant du flux secondaire du nébuliseur. La mortalité a été de 54 % dans cette cohorte.</p>	<p>La PGI₂ inhalée peut être utile comme traitement de patients atteints d'HTP et d'hypoxie sévère. Il peut toutefois provoquer des effets secondaires systémiques.</p>

En conclusion, l'administration de prostacycline inhalée pourrait donc être une alternative intéressante à la prostacycline IV ainsi qu'à la nébulisation de NO dans le traitement des hypertensions pulmonaires ou dans les syndromes de détresse respiratoire aiguë. Elle permet notamment de limiter les effets indésirables de la prostacycline. L'utilisation d'ilomedine, un analogue stable ayant une durée d'action beaucoup plus longue serait aussi efficace.

3. la ciclosporine (44, 48, 71, 84, 111):

3.1. Ciclosporine et rejet de greffe pulmonaire :

La ciclosporine est un immunosuppresseur, inhibiteur sélectif de la lignée lymphoïde T. Elle agit en se liant à des protéines cytosoliques présentes dans les lymphocytes T : les immunophilines. Le complexe ainsi formé modifie l'activité de certaines protéines intracellulaires (ex : calcineurine). La production de plusieurs gènes marquant l'activité du lymphocyte T et nécessaire à sa prolifération est alors bloquée. La réponse immunitaire est donc inhibée.

La ciclosporine A est classiquement indiquée dans la prévention du rejet des allogreffes et dans le traitement de certaines maladies auto-immunes. Elle a notamment permis d'augmenter la durée de vie des transplantés pulmonaires. Malheureusement les doses administrables par voie systémique sont limitées par la toxicité de la molécule, l'immunité pulmonaire n'est donc parfois pas suffisamment inhibée et il y a risque de rejet. De plus les effets indésirables de la ciclosporine même à dose faible sont fréquents et graves.

L'administration de la ciclosporine directement au niveau de l'organe à traiter est tentante puisqu'elle permettrait d'obtenir une concentration plus importante de cet immunosuppresseur directement au niveau du greffon sans la toxicité potentielle sur les autres organes. Le contrôle des rejets pourrait ainsi être amélioré et la dose d'immunosuppresseurs administrée par voie systémique pourrait soit être supprimée soit être réduite. Les résultats des études réalisées sur l'homme concordent avec cette hypothèse. La ciclosporine inhalée s'est montrée efficace dans le traitement des rejets aigus (48) et des rejets chroniques (44) réfractaires aux traitements habituels. Aucune toxicité rénale ou hépatique n'a été observée. Seule une toux et une dyspnée transitoire ont été parfois rencontrées (rem : ils ont parfois nécessité l'arrêt de ce traitement)

D'autres études sont nécessaires, notamment pour connaître l'efficacité de ce traitement sur une plus grande population et pour connaître si un traitement immunosuppresseur systémique doit lui être associé.

ciclosporine inhalé et rejet de greffe pulmonaire : études cliniques :

ESSAI	OBJECTIF	METHODE	APPAREIL UTILISE	RESULTATS	CONCLUSION
Iacono AT: Aerosolized ciclosporine in lung recipients with refractory chronic rejection.(44)	Evaluer l'efficacité de la ciclosporine inhalée dans le traitement du rejet chronique de greffon pulmonaire ne répondant pas aux traitements conventionnels.	2 groupes : • groupe contrôle • groupe ciclosporine nébulisée : -100mg le 1 ^{er} jour -200 mg le 2 ^{ème} jour -300 mg à partir du 3 ^{ème} jour, pendant 10 jours consécutifs -puis 3 jours/semaine de ciclosporine A (Sandimmun ®) nébulisée	Appareil pneumatique (Aerotech II,Cis-U, Bedford, MA).	<ul style="list-style-type: none"> •Amélioration histopathologique par rapport au groupe témoin •Stabilisation de la fonction pulmonaire (≠ dans le groupe témoin le déclin de la fonction pulmonaire continue) •Concentration sanguine de ciclosporine 24h après la nébulisation de 300mg : < 50ng/ml • Pas de néphrotoxicité , d'hepatotoxicité ni d'augmentation du nombre d'infections n'est apparue au cours du traitement 	La ciclosporine est efficace dans le traitement des rejets de greffe pulmonaire sans apparition d'effets indésirables systémiques
Keenan RJ: Treatment of refractory acute allograft rejection with aerosolized ciclosporine in lung transplant recipients (48)	Evaluer l'efficacité de la ciclosporine inhalée dans le traitement des rejets aigus de greffon pulmonaire ne répondant pas aux traitements conventionnels.	2 groupes : • groupe contrôle • groupe ciclosporine nébulisée : -300mg/jour pendant 10 jours consécutifs puis trois jours/semaine	Appareil pneumatique (Aerotech II,Cis-U, Bedford,Mass)	<ul style="list-style-type: none"> •Amélioration histopathologique par rapport au groupe témoin •Amélioration de la fonction pulmonaire (≠ dans le groupe témoin le déclin de la fonction pulmonaire continue) Pas de toxicité rénale, ni hépatique. • l'incidence du rejet aigue histologique diminue de $2,49 \pm 0,68$ épisode /100jour avant la ciclosporine inhalée à $0,72 \pm 0,3$ épisode/100 jours 	La ciclosporine en aérosol est efficace et bien tolérée dans le traitement du rejet aigue de greffe pulmonaire réfractaire aux traitements conventionnels,

3.2. Ciclosporine et asthme :

Les recherches cliniques ont aussi révélé que la ciclosporine A par voie orale était efficace dans le traitement de l'asthme sévère. L'asthme étant caractérisé par une inflammation persistante au niveau pulmonaire avec notamment une augmentation du nombre d'éosinophiles et de lymphocytes T activés dans les voies respiratoires, la ciclosporine agirait en inhibant l'activation et la prolifération des lymphocytes T. Des recherches sur une administration en aérosol de la ciclosporine ont aussi été effectuées pour, là aussi, éviter les effets défavorables systémiques. L'étude de Xie Q.M.(84) sur l'animal démontre une réduction de l'inflammation et de l'hyperactivité des voies respiratoires suite à l'inhalation de CsA chez des cochons de Guinée asthmatiques. L'étude de Rohatagi S.(71) montre une bonne tolérance et une absence d'activité immunosuppressive systémique de dose répétée de ciclosporine A chez des sujets sains ou asthmatiques.

Comme il a été vu précédemment, la ciclosporine inhalée est généralement bien tolérée, cependant certains chercheurs (société Enanta) ont constaté que son administration sur du long terme reste limitée par sa toxicité potentielle. C'est pour cela que la société Enanta (111) développe actuellement des analogues de la ciclosporine A utilisable uniquement en topique notamment en inhalation dans le traitement de l'asthme. : ils exercent un puissant effet anti-inflammatoire local en inhibant l'activation et la prolifération des cellules T. Ces composés sont par la suite convertis en métabolites inactifs par des enzymes présentes dans les tissus ou dans le sang. Par conséquent, l'exposition systémique est très faible par rapport à la ciclosporine A, les effets indésirables et l'immunosuppression systémique sont réduits.

4. La morphine (24, 58, 83, 85, 112):

4.1. la morphine comme antalgique :

La morphine est l'analgésique opioïde le plus couramment utilisé dans la prise en charge des douleurs aiguës, comme des douleurs chroniques, sévères. La morphine est fréquemment administrée par voie sous-cutanée, intra-veineuse, ou intra-musculaire. Ces injections sont souvent peu appréciées par les patients et requièrent la présence d'un personnel médical compétent.

L'administration pulmonaire d'opioïdes est, en théorie, simple, rapide, non invasive et permet une bonne correspondance entre la dose que le patient s'administre et la dose dont il a besoin. Elle devrait donc faciliter la prise en charge de la douleur chez les patients.

Mécanisme d'action :

Agoniste des récepteurs opioïdes, la morphine possède un effet antalgique dose dépendant (sans plafonnement de l'action antalgique).

Pour avoir une activité antalgique la morphine inhalée doit traverser la membrane alvéolaire pulmonaire pour passer dans la circulation systémique

Malheureusement, dans de nombreuses études, les résultats n'ont pas été ceux escomptés : l'analgésie obtenue était largement inférieure à celle obtenue avec la morphine IV. Cela peut s'expliquer par le type d'appareil utilisé : ces travaux n'utilisaient pas des appareils permettant une administration suffisante de molécules au niveau du poumon profond (où la morphine peut passer dans la circulation systémique). De nouveaux appareils ont donc été mis au point : Le dispositif AERx, mis au point par la société Aradigm, a fait l'objet de nombreuses études pour l'aérosolisation de morphine. Comme il a été vu précédemment, le dispositif AERx permet de générer des particules de MMAD de 2,8 μ m ce qui permet une bonne pénétration alvéolaire. De plus l'appareil ne délivre l'aérosol que si le flux inspiratoire du sujet se trouve dans les paramètres prédéfinis ceci afin de permettre une absorption optimale. Dans le cadre de l'administration de morphine, ce dispositif possède en plus une sécurité électronique permettant d'identifier l'utilisateur et de prévenir le risque de surdosage, afin de minimiser les risques de détournement et d'abus .Il permet une prise en charge rapide, facile et confortable de la douleur des patients. La biodisponibilité (variable de 59 à 95%

selon les études) serait d'environ 75% selon la société. La variabilité interindividuelle n'est pas plus importante qu'avec l'administration intra-veineuse.

Figure 36 : Système AERx pour l'administration de morphine (112):



Opioid delivery
(shown with keys)

Morphine inhalée comme antalgique : études cliniques

ESSAI	OBJECTIF	METHODE	APPAREIL UTILISE	RESULTAT	CONCLUSION
Ward ME: Morphine pharmacokinetics after pulmonary administration from a novel aerosol delivery system. (83)	Déterminer la pharmacocinétique de la morphine administrée à l'aide du dispositif AERx chez des individus sains	Etudes divisées en deux parties : <u>1^{ère} partie</u> : chaque sujet reçoit 2,2 , 4,4 et 8,8 mg de sulfate de morphine à 40 min d'intervalle <u>2^{ème} partie</u> : essai croisé : chaque sujet à reçu 4,4 mg de morphine inhalée en trois occasions et deux administrations de morphine IV (2 et 4 mg) en deux autres occasions.	Système AERx	<u>1^{ère} partie</u> : Les concentrations plasmatiques de morphine sont proportionnelles à la dose administrée. <u>2^{ème} partie</u> : La Cmax plasmatique après l'aérosolisation de 4,4mg de morphine se produit en 2,7 min avec une valeur moyenne de 109 ng/ml(valeur inférieure à celle obtenue par IV : respectivement 165 et 273 ng/ml pour 2 et 4 mg de dose IV) La biodisponibilité de la morphine en aérosol est de 95%	L'évolution en fonction du temps de la concentration plasmatique de la morphine après une administration pulmonaire avec le dispositif AERx est similaire à celle obtenue après une administration IV
Dershwitz M: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled versus intravenous morphine in healthy volunteers (24)	Comparer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la morphine administrée à l'aide du dispositif AERx par rapport à la morphine IV, chez des volontaires sains	2 sujets ont reçu 4,4 mg de morphine IV et 8,8 mg de morphine inhalée à au moins une semaine d'intervalle. 13 sujets ont reçu 8,8 mg de morphine IV et 17,6 mg de morphine inhalée à au moins une semaine d'intervalle.	Système AERx	Avec l'administration en inhalation, la biodisponibilité totale de la morphine est de 59%. Dans ces 59%, 43% sont absorbés pratiquement instantanément et 57% sont absorbés en a peu près 20 min. Le commencement et la durée de l'effet miotique de la morphine après une administration IV et après une inhalation sont similaires. La morphine inhalée et intra-veineuse produisent un effet respiratoire similaire en intensité et en étendue (quand la dose est ajustée à la biodisponibilité)	Avec le dispositif AERx la biodisponibilité de la morphine est de 59 % de la dose présente dans l'inhalateur. Le commencement et la durée des effets miotique et respiratoire de la morphine après une administration IV et après une inhalation sont similaires.

4.2. la morphine dans le traitement la dyspnée chronique :

La morphine inhalée a fait l'objet de nombreuses études dans la prise en charge de la dyspnée. Certaines études montrent qu'elle diminuerait la sensation de dyspnée, d'autres qu'elle n'aurait aucun effet bénéfique sur la dyspnée. Ces résultats divergeants peuvent s'expliquer par des posologies, des générateurs d'aérosol, des critères d'inclusion ou d'évaluation variant d'une étude à l'autre. Il est impossible de comparer les études. En supposant que la morphine permette de soulager la dyspnée, son mode d'action n'a pas encore été élucidé. Deux hypothèses prévalent pour le moment :

- la morphine soulagerait la dyspnée en agissant sur les récepteurs centraux aux opiacés suite à une absorption pulmonaire (comme c'est le cas pour son action antalgique)
- la morphine soulagerait la dyspnée par son action directe sur les nerfs afférents pulmonaires.

Il est donc pour le moment impossible de conclure sur l'intérêt de l'administration de la morphine dans la prise en charge de la dyspnée. De nouvelles études plus rigoureuses sont nécessaires.

Morphine inhalée contre la dyspnée : études cliniques :

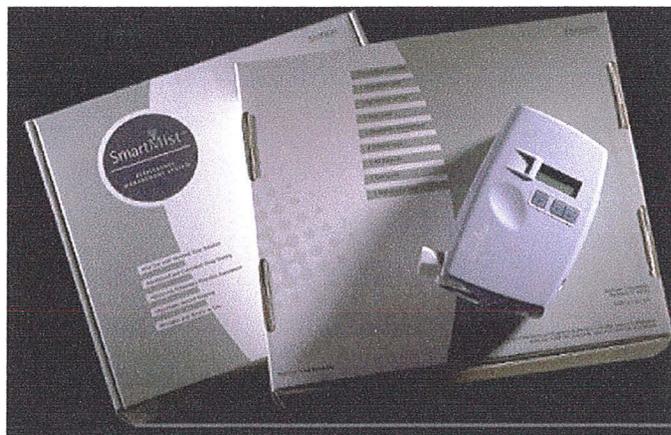
ESSAI	OBJECTIF	METHODE	APPAREIL UTILISE	RESULTAT	CONCLUSION
Massood AR :Lack of effect of inhaled morphine on exercise-induced breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease.(58)	Evaluer si la morphine inhalée réduit la sensation de dyspnée induite par l'exercice chez les patients atteints de BPCO et si elle agit par effet local ou après absorption systémique	Etude croisée, randomisée en double aveugle : 12 hommes atteints de BPCO ont reçu : -Morphine inhalée : 10 et 25 mg -ou Morphine IV : 1 et 2,5mg (dose équivalente) -ou placebo.	N.R.	Aucun de ces traitements ne modifie l'essoufflement, la ventilation, les échanges gazeux, et l'endurance à l'effort.....	La morphine inhalée n'a pas d'effet sur l'essoufflement induit par l'exercice chez les patients atteints de BPCO, aux doses administrées dans cette étude.
Young IH: Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. (85)	Evaluer l'effet de la morphine inhalé sur l'endurance à l'exercice de patient souffrant d'une maladie chronique pulmonaire	Etude croisée, randomisée en double aveugle : 11 patients atteints d'une maladie chronique pulmonaire sévère ont subi un test d'endurance, puis ont reçu la morphine inhalée ou un placebo. 15 min après cette inhalation , ces patients ont recommencé le test d'endurance	Appareil pneumatique	Le temps d'endurance à l'effort fut augmenté de 35 % après l'inhalation de morphine, contre 1,8 % suite à l'inhalation du placebo. Tolérance excellente	La morphine diminue la sensation de dyspnée induite par l'exercice chez les bronchiteux chroniques. Pour cela la morphine pourrait agir directement au niveau pulmonaire sur les nerfs afferents

5. Le fentanyl (59, 115):

Le fentanyl serait lui aussi un antalgique très efficace après administration pulmonaire à l'aide d'un appareil adéquat. Ainsi la société Aradigm a montré qu'il était possible d'obtenir une concentration plasmatique de fentanyl similaire à celle obtenue après une injection IV si le fentanyl était administré à l'aide du dispositif SMART MIST™. Le système SMARTMIST est sensé améliorer l'efficacité des traitements fournis par les inhalateurs compteurs de doses. C'est un système contrôlé par un microprocesseur, activé par la respiration et qui ne délivre une dose de médicament que si le débit et le volume inhalé correspondent aux conditions optimales prédéfinies. Le fentanyl administré à l'aide de SMARTMIST n'induit pas plus d'effets indésirables que par la voie IV. Ce dispositif permet donc une administration rapide, non invasive de fentanyl.

Remarque : le système smartmist n'est pas un nébuliseur c'est un spray pressurisé ; c'est un des précurseurs du système AERx (système d'aérosolisation liquide) .

Figure 37 : le système SMARTMIST :



6. les héparines :

6.1. Propriété anticoagulante de l'héparine inhalée(35,46) :

La voie inhalée est apparue comme une alternative à la voie parentérale dès les années 70.

Mécanisme d'action :

L'héparine possède des propriétés anticoagulantes puissantes par inhibition de la transformation de la prothrombine en thrombine. Pour avoir une activité anticoagulante par inhalation l'héparine doit traverser la membrane alvéolaire pulmonaire pour passer dans la circulation systémique.

Etude :

- L'héparine inhalée a une activité anticoagulante dépendante de la charge du nébuliseur. Dans l'étude de Jacques LB (46) : une inhalation unique d'héparinate de sodium à une dose supérieure à 8mg/Kg permet une anticoagulation modérée mais prolongée pendant 14 jours. En effet l'héparine inhalée est rapidement captée et stockée par les cellules épithéliales, l'endothélium et les macrophages alvéolaires puis est progressivement libérée dans la circulation systémique.
 - Harenberg(35) dans son étude sur l'administration d'HBPM en aérosol a montré que pour obtenir les mêmes effets anticoagulants, la dose administrée par voie inhalée devait être dix fois plus élevée que celle administrée en sous cutanée (Remarque : comme pour les autres molécules, les doses administrées en inhalation pour obtenir un certain effet dépendent essentiellement des performances des nébuliseurs (MMAD, fraction inhalable atteignant les voies pulmonaires profondes...))
- Cependant peu d'études ont été réalisées jusqu'à présent pour évaluer précisément les effets anticoagulants de l'héparine inhalée. De plus les quelques études traitant de la durée de vie de l'héparine inhalée datent de plus de 20 ans.

En conclusion l'utilisation d'héparine par voie inhalée pourrait offrir une alternative intéressante aux injections, ainsi qu'une possibilité de prise très espacée : ce serait donc un traitement peu contraignant pour le patient mais il semblerait que cette voie d'administration de cet anticoagulant ait été un peu mise de côté par les chercheurs.

Propriété anticoagulante de l'héparine inhalée : études cliniques

ETUDE	OBJECTIF	METHODE	APPAREIL UTILISE :	RESULTATS	CONCLUSION
Harenberg J: Anticoagulant effects and tissue factor pathway inhibitor after intrapulmonary low-molecular-weight heparin(35)	Evaluer les effets anticoagulants d'une héparine de bas poids moléculaire inhalée sur la libération de TFPI, l'activité antiXa, l'Heptest, l'APTT et le TCT chez des volontaires sains. TFPI :tissue factor pathway inhibitor APTT :activated partial thromboplastin time TCT: thrombin clotting time	Etude sur 20 volontaires sains : -groupe1 :3000UI d'HBPM inhalée -groupe2 :9000UI d'HBPM inhalée -groupe3 :27000UI d'HBPM inhalée -groupe4:54000UI d'HBPM inhalée	N.R.	<u>Groupe1</u> : aucun paramètre n'a été modifié <u>Groupe2</u> : prolongation du temps de coagulation de 18,7±2,0 avant l'inhalation, à 26,1±5,2 s et 20,5±1,9s respectivement 6h et 24h après l'inhalation. Les autres paramètres n'ont pas été modifiés. <u>Groupe3</u> : augmentation des antigènes TPFPI de 74,1±13.9 à 80,5±14,2ng/ml 3heures après l'inhalation. L'activité TFPI n'est pas modifiée. Le temps de coagulation est passé à 42 ±7,6 six heures après l'inhalation avec retour à la normale après 72 heures. <u>Groupe4</u> : L'activité antifacteur Xa est passée à 0,343±0,196U/ml six heures après l'inhalation d'HBPM, avec retour à la normale dans les 72h. Augmentation des antigènes TFPI à 103±17,9mn/ml et de l'activité TFPI à 1,14±0,23 U trois heures après l'inhalation .Le temps de coagulation augmenta de 77,5±11,8 s 6 h après l'inhalation avec retour à la normale en 144h.	Les héparines de bas poids moléculaire sont résorbées par voie intra pulmonaire chez l'homme. Les doses nécessaires pour obtenir la même activité anti-Xa, la même augmentation du temps de coagulation et la même quantité de TFPI relâché que par voie sous cutanée sont dix fois supérieures.
Jacques LB Intrapulmonary heparin. A new procedure for anticoagulant therapy(46)	Evaluer les effets anticoagulants de l'héparine administrée par la voie intrapulmonaire	Etude réalisée chez des chiens, des rats, des souris et des hommes Administration unique d'une dose d'héparine en intra pulmonaire	Appareil ultrasonique avec masque (De vilbiss ultrasonic nebuliser model 65)	Chez toutes les espèces obtention d'une hypocoagulabilité modérée mais prolongée (3 jours chez le chien et 14 jours chez l'homme) Les doses efficaces se situent au dessus de 8 mg/Kg Pas d'effets indésirables L'examen des poumons et des tissus montre que l'héparine passe rapidement dans le compartiment cellulaire (probablement dans les macrophages), d'où elle sera libérée progressivement	L'héparine inhalée serait un traitement anticoagulant efficace

6.2. Autres propriétés de l'héparine (1, 2, 10, 11, 54, 61, 75, 76):

Outre son activité anticoagulante, l'héparine possède diverses actions biologiques, dues à sa polydispersité, son organisation moléculaire hétérogène et son aptitude à interagir avec de nombreuses protéines, entraînant leurs activations, leurs désactivations ou leurs stabilisations. Ainsi l'héparine a une action de clivage sur les grosses molécules lipidiques du sang, module différentes enzymes ... etc. Mais depuis quelques années les chercheurs s'intéressent surtout aux propriétés broncho-dilatatrices, anti-inflammatoires et antiallergiques de l'héparine administrée en inhalation. De nombreuses études sur ce sujet ont été réalisées ou sont encore en cours, et les résultats de quelques unes de ces études sont regroupés dans le tableau suivant.

Autres propriétés de l'héparine inhalée : études cliniques

ETUDE :	OBJECTIF :	METHODE :	APPAREIL UTILISE	RESULTAT :	CONCLUSION :
<p>Bendstrup K: Effect of inhaled heparin on lung function and coagulation in healthy volunteers(11)</p>	<p>Evaluer l'effet de doses croissantes d'héparine inhalée sur la fonction pulmonaire ainsi que sur la coagulation sanguine</p> <p>APTT : Activated partial thromboplastin time TFPI : Tissue factor pathway inhibitor</p>	<p>10 volontaires sains ont reçu l'héparine sodique inhalée, à des doses de 100000, 200000, 300000 et 400000 UI (dose présente dans le nébuliseur) Une seule inhalation était faite par jour Durée de l'étude : 4 jours séparés par des intervalles de 14 jours</p>	<p>nébuliseur pneumatique sidestream (Medic Aid)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Dans cette étude la dose maximale atteignant les voies respiratoires basses était de 32000UI : aux doses utilisées dans cette étude l'héparine non fractionnée n'affecte pas la fonction pulmonaire. ● L'air sous la courbe de l'activité antiXa augmente avec les doses croissantes d'héparine. L'activité antiXa augmente de façon dose dépendante après l'inhalation de 100000, 200000, 300000 et 400000 UI d'héparine. Le pic de l'activité antiXa était de 0,113 UI/ml 6 h après l'inhalation de 400000UI d'héparine. ● L'APTT augmente jusqu'à 1,03, 3 h après l'inhalation de 400000UI d'héparine ● Il y a une libération significative de TFPI après l'inhalation de 100000, 200000, 300000 et 400000 UI 	<p>L'inhalation de doses inférieures à 32000UI (dose totale atteignant les voies respiratoires basses) d'héparine est sans danger. Un léger effet anticoagulant a cependant été montré mais sans « importance » clinique.</p>
<p>Tahir Ahmed: Inhibition of allergic late airway responses by inhaled heparin-derived oligosaccharides(2)</p>	<p>Etudier les effets poids moléculaires dépendant d'héparines fractionnées et de fractions non anticoagulantes d'héparine sur les réponses tardives des voies respiratoires, vis à vis d'un antigène, ceci chez des moutons allergiques développant une réponse aiguë et tardive</p>	<p>Etude sur 24 moutons développant une réponse allergique tardive à <i>Ascaris suum</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Evaluation de la réponse allergique aiguë et tardive par mesure de la résistance pulmonaire spécifique avant et pendant 8 h après l'administration de l'antigène <i>Ascaris suum</i>, sans et après traitement par : <ul style="list-style-type: none"> - Héparine de poids moléculaire moyen (KABI-2165), - Héparine de bas poids moléculaire (CY216), - Héparine de très bas poids moléculaire (CY222), - Fraction non anti-coagulante de l'héparine de poids moléculaire moyen (SR-80258), - Fraction non anti-coagulante de l'héparine de très bas poids moléculaire (KABI-2226) administrée par Nébuliseur pneumatique. ● L'hyperréactivité des voies respiratoires induite par l'antigène est estimée 24h après l'administration d'antigène par la dose cumulée de carbachol augmentant les résistances pulmonaires spécifiques de 400%. 	<p>Appareil pneumatique (Raindrop, Puritan Bennett, Lenexa, KS) de MMAD=3,2</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Seule l'héparine de très bas poids moléculaire entraîne une inhibition dose dépendante de la réponse des voies respiratoires aiguë et tardive vis-à-vis de l'antigène et de l'hyperréactivité des voies respiratoires post-antigénique tandis que l'héparine de poids moléculaire moyen et l'héparine de bas poids moléculaire sont inefficaces. ● Les effets de l'héparine de très bas poids moléculaire et de la Fraction non anti-coagulante de l'héparine de très bas poids moléculaire sont similaires : elles inhibent la réponse tardive vis-à-vis de l'antigène et l'hyperréactivité des voies pulmonaires même si elles sont administrées après l'antigène . ● La Fraction non anti-coagulante de l'Héparine de très bas poids moléculaire n'inhibe pas la bronchoconstriction induite par l'histamine, le carbachol, et le leukotriène D4, ce qui exclut un effet direct sur les muscles lisses des voies respiratoires. 	<p>1/ L'activité anti-allergique de l'héparine fractionnée est dépendante de son poids moléculaire 2/ Seule l'héparine de très bas poids moléculaire inhibe les réponses aiguës et tardives des voies respiratoires vis à vis d'un antigène, ainsi que l'hypersensibilité bronchique. 3/ L'activité antiallergique est portée par les fractions non-anticoagulantes et réside dans les chaînes de très bas poids moléculaire</p>

Autres propriétés de l'héparine inhalée : études cliniques

ETUDE :	OBJECTIF :	METHODE :	APPAREIL UTILISE	RESULTAT :	CONCLUSION :
<p>Molinari JF: Inhibition of antigen-induced airway hyperresponsiveness by ultralow molecular-weight heparin (61)</p>	<p>Etudier les effets de l'héparine non fractionnée et de trois fractions d'héparine de bas poids moléculaire sur l'hyperactivité bronchique post antigénique et l'histamine dans le BALF, alors que ces héparines sont administrées après l'introduction de l'antigène.</p> <p>+Evaluation des effets des héparines administrées avant l'antigène sur la libération d'histamine induit par l'antigène.</p>	<p><u>Etude sur 20 moutons allergiques à Ascaris Suum :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mesure de la résistance pulmonaire spécifique avant et après administration de l'antigène Ascaris Suum • l'hyperactivité des voies respiratoires est exprimée par la dose cumulée de carbacol qui induit une augmentation des résistances respiratoires de 400% (PD400). PD400 est mesurée avant et 2 h après l'antigène, à la fois sans et après traitement par : <ul style="list-style-type: none"> -Héparine sodique -Héparine de poids moléculaire moyen (KABI-2165) -Héparine de bas poids moléculaire (CY216) -Héparine de très bas poids moléculaire (CY222) <p><u>Etude sur 8 autres moutons allergiques à Ascaris Suum :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mesure du taux d'histamine dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire, • prétraitement par : <ul style="list-style-type: none"> -Héparine sodique -Héparine de bas poids moléculaire (CY216) -Héparine de très bas poids moléculaire (CY222) -ou absence de prétraitement • administration de l'antigène et nouvelle mesure du taux d'histamine. 	<p>Appareil pneumatique (Raindrop, Puritan Bennett, Lenexa, KS) de MMAD=3,2</p>	<p><u>Etude sur 20 moutons allergiques à Ascaris Suum :</u></p> <p>L'inhalation d'Héparine sodique, d'Héparine de poids moléculaire moyen et d'Héparine de bas poids moléculaire ne modifie pas l'hyperactivité bronchique induite par l'antigène quand elles sont administrées après l'antigène. Seule l'Héparine de très bas poids moléculaire inhibe l'hyperactivité bronchique induite par l'antigène de manière dose dépendante.</p> <p><u>Etude sur 8 autres moutons allergiques à Ascaris Suum :</u></p> <p>L'héparine non fractionnée et l'héparine de bas poids moléculaire inhibe la libération d'histamine induite par l'antigène de 81 % et de 75% respectivement. L'héparine de très bas poids moléculaire n'a pas d'effet sur l'histamine.</p>	<p>1/ la modification de l'hyperactivité bronchique induite par un antigène est dépendante du poids moléculaire de l'héparine utilisée</p> <p>2/Seule l'héparine de très bas poids moléculaire atténue l'hyperactivité bronchique quand elle est administrée après l'antigène, via un mécanisme inconnu, indépendant des cellules mastoïdes</p>
<p>Suzuki R: Heparin inhibits eicosanoid metabolism and hyperventilation-induced bronchoconstriction in Dogs (75)</p>	<p>Déterminer si l'héparine empêche la bronchoconstriction induite par l'hyper ventilation chez un modèle canin d'asthme d'effort et si cela joue sur la production et la libération de médiateurs eicosanoides.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Etude réalisée sur des chiens. • Mesure de la résistance basale des voies respiratoires périphériques (Rp) avant et après administration d'air sec (taux de CO2 augmenté) dans deux segments controlatéraux pulmonaires • Une fois que Rp revenue à l'état de base : traitement par de l'eau bactériostatique* dans un des 2 segments et par de l'héparine non fractionnée*(héparine sodique) dans l'autre segment • 60 min après re-administration d'air sec et mesure de RP *en aérosol 	<p>Nébuliseur ultrasonique (Ultra Neb 100 ; De Vilbiss, Somerset, PA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • L'héparine n'a pas d'effet sur la résistance basale des voies respiratoires périphériques ; • l'eau bactériostatique n'a pas d'action sur la réponse induite par l'administration d'air sec. • l'héparine réduit la bronchoconstriction induite par l'hyper ventilation de 50-60% • le prétraitement par de l'héparine soit atténue soit abolit la libération de leukotriène, de prostaglandines et de tromboxanes induite par l'hyper ventilation. 	<p>L'héparine inhalée inhibe la production et la libération des médiateurs eicosanoides induite par l'hyper ventilation avec de l'air sec. De plus elle atténue significativement la bronchoconstriction induite par l'hyper ventilation.</p>

Autres propriétés de l'héparine inhalée : études cliniques

ETUDE :	OBJECTIF :	METHODE :	APPAREIL UTILISE	RESULTAT :	CONCLUSION :
<p>Suzuki R: Heparin Inhibits Hyperventilation-Induced Late-Phase Hyperreactivity in Dogs (76)</p>	<p>Déterminer si l'héparine inhibe l'obstruction tardive* des voies respiratoires causée par l'hyper ventilation chez le chien et si cela se fait grâce à l'inhibition du métabolisme des eicosanoïdes</p> <p>*caractérisée par un Rp augmenté, une production de médiateurs eicosanoïdes, une inflammation, et une hyperréactivité bronchique, 5 h après l'administration d'air sec</p>	<p>Etude réalisée sur des chiens :</p> <ul style="list-style-type: none"> •1-Mesure de Rp •2-Administration, en aérosol, d'héparine dans un lobe pulmonaire et d'eau bactériostatique dans le lobe controlatéral. •3-administration d'air sec dans les deux lobes •4-Nouvelles mesures de RP <p>Puis 2 semaines plus tard :</p> <ul style="list-style-type: none"> • mesure de Rp • Administration, en aérosol, d'héparine dans un lobe pulmonaire et d'eau bactériostatique dans le lobe controlatérale •administration d'histamine soit en aérosol soit en Intra veineux pour évaluer l'hyperréactivité bronchique •mesure de Rp • administration d'air sec dans les deux lobes et re-administration d'histamine soit en aérosol soit en Intra veineux pour évaluer l'hyperréactivité bronchique. 	<p>N.R</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dans les bronches traitées par l'eau bactériostatique, le DAC entraîne une obstruction tardive des voies respiratoires, une inflammation, une augmentation des concentrations dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire ,de leukotrienes(LT) C4, de LTD4, de LTE4 et de PGD2 et une hyperréactivité des voies respiratoires. • Le prétraitement par l'héparine inhalée permet d'atténuer l'obstruction tardive des voies respiratoires de 50 %, inhibe l'infiltration des éosinophiles, réduit les concentrations dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire de leukotrienes C4, de LTD4, de LTE4 et de PGD2 et abolit l'hyperréactivité des voies respiratoires. 	<p>L'héparine inhibe les changements tardifs dans les fonctions des voies respiratoires périphériques et ceci en partie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en inhibant la migration des éosinophiles •la production et la libération de médiateurs eicosanoïdes
<p>Ahmed T: Prevention of exercise-induced bronchoconstriction by inhaled low-molecular-weight heparin(1)</p>	<p>Evaluer l'effet préventif de l'énoxaparine et de l'héparine non fractionnée, sur le bronchospasme d'effort chez des sujets asthmatiques.</p>	<p>Etude réalisée chez 13 sujets asthmatiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> •Mesure de FEV1(=Volume expiratoire forcé en une seconde) avant et après un effort •administration -d'héparine (7,5 mg/Kg) -de placebo -d'énoxaparine à la dose de 0,5mg/Kg -d'énoxaparine à la dose de 1mg/Kg -d'énoxaparine à la dose de 2mg/Kg • nouvelle mesure de FEV1 avant et après un effort <p>+Réalisation du test de provocation bronchique à la métacholine chez cinq sujets après soit administration de placebo soit administration d'énoxaparine (2 mg/Kg) en aérosol</p> <p>+ mesure de l'activité anti-facteur Xa dans les prélèvements sanguins réalisés avant et après administration d'énoxaparine</p>	<p>Appareil pneumatique (Raindrop, Puritan Bennett, Lenexa , KS)</p>	<p>La diminution de FEV induite par l'exercice était inhibée</p> <ul style="list-style-type: none"> - a 31%par l'héparine - à 28%par l'énoxaparine à la dose de 0,5mg/Kg - a 38% par l'énoxaparine à la dose de 1mg/Kg - a 48% par l'énoxaparine à la dose de 2mg/Kg. <p>L'énoxaparine inhalée ne modifie pas la réponse broncho constrictive induite par la métacholine, et ne modifie pas l'activité antifacteur Xa plasmatique</p>	<p>L'énoxaparine apporte un bénéfice dose dépendant par rapport au placebo. Cependant l'énoxaparine n'a aucun effet sur le bronchospasme déclenché par la métacholine. L'énoxaparine inhalée ne modifie pas l'activité plasmatique antiXa, son activité antiasthmatique est donc indépendante de ces effets plasmatiques anti-facteur Xa.</p>

D'après ces études, les héparines inhibent la broncho constriction et l'hyperréactivité bronchique, aiguës ou tardives, causées par des allergènes (2,61) ou par l'hyper ventilation (75, 76) : elles seraient donc antiasthmatiques et antiallergiques.

Ces activités dépendraient cependant du poids moléculaire de l'héparine : ainsi seule l'héparine de très haut poids moléculaire inhiberait la libération d'histamine induite par l'antigène au niveau pulmonaire tandis que l'héparine de très bas poids moléculaire est inefficace. De plus l'héparine de très haut poids moléculaire est très efficace pour prévenir l'obstruction des voies respiratoires, aiguë ou tardive induite par l'antigène (75, 76). Cependant dans d'autres études seule l'héparine de très bas poids moléculaire s'est montrée efficace : dans l'étude seule l'héparine de très bas poids moléculaire inhibe les réponses aigüe et tardive induites par un antigène chez le mouton allergique.

Ces différences d'activités pourraient s'expliquer par :

- des mécanismes d'action différents selon que l'héparine est fractionnée ou non.
- Des différences de sensibilités des voies respiratoires selon l'hôte qui est utilisé dans l'étude (homme, chien, mouton...)
- Des différences de doses selon les études.
- Une administration des héparines avant ou après l'antigène selon les études.

Les héparines auraient aussi une activité anti-inflammatoire qui serait plus ou moins liée à leurs activités antiallergiques et antiasthmatiques. Mais cette activité anti-inflammatoire pourrait aussi être utilisée dans d'autres pathologies que l'asthme. Ainsi une étude (54) montre que l'héparine inhalée a une action anti-inflammatoire chez des patients atteints de la mucoviscidose, colonisés par *Burholderia Cepacia*. L'auteur a aussi observé chez ces patients une plus grande facilité à expectorer et une tendance à la fluidité des expectorations sans modifications de leur quantité. Cependant son utilisation chez ce type de patient nécessite encore de nombreuses études.

Mécanisme d'action :

Activité antiallergique et activité anti-inflammatoire :

L'activité antiallergique de l'héparine non fractionnée pourrait être due à une inhibition de la libération de médiateurs des cellules mastoïdes dépendant de l'Inositol 1,4,5-triphosphate (IP₃). L'inhibition de la liaison de IP₃ par l'héparine serait dépendante de son poids moléculaire, et diminuerait en fonction de la taille de la chaîne d'héparine : cette activité

commencerait à être réduite en dessous de 18 monosaccharides ; tandis que les fractions de 10 à 14 monosaccharides auraient une activité beaucoup plus faible et que les fractions de 8 monosaccharides seraient inactives. L'inefficacité de la fraction non anticoagulante de l'héparine de très bas poids moléculaire (2) concorde avec cette hypothèse.

Ainsi il est peu probable que l'activité antiallergique de l'héparine de très bas poids moléculaire soit liée à l'inhibition de la libération de médiateurs des cellules mastoïdes dépendant de IP_3 . L'atténuation de la réponse allergique des voies respiratoires et de l'hypersensibilité pulmonaire chez des moutons développant une réponse aigue et/ou tardive, sans inhibition de la libération d'histamine suggère que l'activité in vivo de l'héparine de très bas poids moléculaire pourrait être médiée par un mécanisme anti-inflammatoire encore mystérieux.

Un effet direct des héparines, fractionnées ou non, sur les muscles lisses des voies respiratoires est peu probable (2,61).

Pour certains auteurs, l'activité anti-inflammatoire des héparines serait due à ses charges anioniques : ces dernières permettraient de prévenir l'adhésion prolongée des cellules et inhiberaient l'activation ultérieure des éosinophiles.

Tolérance :

Au niveau de la tolérance l'héparine inhalée à des doses inférieures à 32000UI (dose atteignant réellement les voies respiratoires basses) n'a pas ou peu d'effet sur la coagulation et peut-être utilisée en toute sécurité (11).

En conclusion les héparines possèdent des propriétés antiasthmatiques, anti-allergiques et anti-inflammatoires intéressantes mais dont le mode d'action reste mal connu. De nombreuses études sont encore nécessaires avant qu'elle puisse être utilisée en thérapeutique notamment dans la prise en charge de l'asthme ou de la mucoviscidose.

7. Les diurétiques (L) :

7.1. Les diurétiques contre la bronchoconstriction (12, 22, 36, 45, 52, 60, 62, 63)

7.1.1. Le furosémide

Les inhalations de Furosémide protègent les voies respiratoires contre divers stimuli bronchoconstricteurs tels que : des allergènes, de l'eau distillée nébulisée par un ultrasonique, de l'exercice chez le sujet asthmatique(62), de l'air froid, le metabisulphite sodique, l'adenosine 5'-monophosphate (AMP) et la bradykinine.

Il protège aussi du phénomène de toux induit par l'acide acétique (60)

Mécanisme d'action :

Pour le moment les mécanismes d'action permettant d'expliquer les effets protecteurs de cette molécule ne sont pas très bien compris. Plusieurs explications sont pour le moment émises : le furosémide pourrait agir :

- soit en induisant une production locale de prostaglandine inhibitrice possédant un effet antagoniste de la bronchoconstriction (22).
- soit en supprimant l'activation des voies nerveuses (22).
- soit en inhibant le co-transporteur Na-K-2Cl [ce co-transporteur est présent dans le rein ,ce qui explique l'effet diurétique du furosémide mais il est aussi présent dans les voies respiratoires] (45).
- soit par une inhibition de la libération de médiateurs tels que les leukotrienes , l'histamine
- soit par suppression des changements rapides ioniques induits notamment par l'acide acétique.

Effets indésirables :

Certaines études notamment l'étude (62) montre qu'à dose trop forte le furosémide inhalé induit un effet diurétique significatif.

Intérêt du furosémide :

Certaines études ont aussi montré que le furosémide n'améliorait pas tous les types de bronchoconstriction. Ainsi le furosémide n'a pas montré d'action bénéfique lorsqu'il est administré en même temps que des inhalations de beta-2 agoniste et corticoïde per os dans la prise en charge des exacerbations aiguës de l'asthme (36) ;

Une autre étude a montré qu'à la dose unique de 1 mg/Kg , le furosémide inhalé n'améliore pas la fonction pulmonaire de nourrisson ventilé souffrant de dysplasie broncho-pulmonaire sévère(52)

En conclusion le furosémide inhalé nécessite encore de nombreuses études pour connaître son mode d'action, ses éventuelles indications et les posologies n'entraînant pas d'effets indésirables.

7.1.2. Autres diurétiques

L'efficacité de diurétiques, autre que le furosémide a aussi été évaluée : par exemple le piretanide(12), le bumétanide (45), l'acétazolamide (63) , l'amiloride(60) auraient aussi des effets protecteurs vis-à-vis de la bronchoconstriction induite par certains stimulés . Tout comme précédemment le mécanisme d'action de ces produits reste non élucidé et leur intérêt dans la prise en charge des pathologies bronchoconstrictrices est aussi à démontrer.

Effets des diurétiques inhalés sur la bronchoconstriction : Etudes cliniques et expérimentales

ESSAI :	OBJECTIF :	METHODE :	APPAREIL UTILISE :	RESULTAT :	CONCLUSION DES AUTEURS :
Crimi N: Changes in neurokinin A (NKA) airway responsiveness with inhaled frusemide in asthma (22)	Evaluer l'effet du furosémide, administré par inhalation sur la bronchoconstriction induite par la Neurokinine A et l'histamine chez 11 sujets asthmatiques	<ul style="list-style-type: none"> •Inhalation de furosémide ou de placebo •Puis inhalation de Neurokinine A ou d'histamine 	Appareil pneumatique: Inspiron mininebuliser	<ul style="list-style-type: none"> •Comparé au placebo, le furosémide inhalé réduit la bronchoconstriction provoquée par la NKA chez tous les sujets asthmatiques de l'étude. •De plus la réponse des voies respiratoires envers l'histamine a été légèrement mais significativement modifiée après l'exposition au furosémide 	Les résultats montrent que le furosémide inhalé permet une protection contre la bronchoconstriction induite par la NKA chez les sujets asthmatiques, et ils indiquent un rôle soit sur l'inactivation des voies nerveuses soit sur la production locale de prostaglandines antagonistes de la bronchoconstriction.
Iwamoto LM: Loop diuretics and in vitro relaxation of human fetal and newborn mouse airways(45)	Tester l'hypothèse selon laquelle le furosémide entraîne une relaxation « directe » des voies respiratoires humaines foetales et l'hypothèse selon laquelle l'administration de diurétiques de l'anse, soit au niveau de la surface adventice soit au niveau de la surface épithéliale, entraîne une relaxation équivalente.	<ul style="list-style-type: none"> •première partie de l'étude réalisée sur la trachée et les bronches principales, faetales humaines : mesure des changements de la tension isométrique induits par le furosémide ou par une solution saline de contrôle après une contraction induite par, l'acetylcholine, ou par le LTD4. •Deuxième partie de l'étude réalisée sur la surface épithéliale, puis sur la surface adventice des voies respiratoires de souris nouveaux-nés : application <ul style="list-style-type: none"> -soit de furosémide -soit de bumétanide 	Pas d'appareil de nébulisation utilisé.	<ul style="list-style-type: none"> •Le furosémide produit une relaxation des voies respiratoires humaines foetales après une contraction induite par un neurotransmetteur, l'acetylcholine, ainsi que par un médiateur inflammatoire, LTD4. •Quand le furosémide est administré séparément soit sur la surface adventice, soit sur la surface épithéliale de segments des voies respiratoires de souris nouvelles, la relaxation obtenue est similaire pour une même dose. Le bumétanide est aussi efficace (mais dose de bumétanide nécessaire 10 fois inférieures à celle de furosémide) 	Le furosémide aurait un effet direct, « nonepithelial-dependent » sur la tonicité des muscles lisses des voies respiratoires, et ceci notamment grâce à une action sur le cotransporteur NA-K-2Cl présent sur les cellules des muscles lisses des voies respiratoires.
Mochizuki H: Inhaled diuretics attenuate Acid-induced cough in children with asthma.(60)	Evaluer les effets de diurétiques inhalés, le furosémide et l'amiloride, sur la toux induite par des inhalations d'acide acétique chez des enfants asthmatiques	Etude réalisée sur des enfants asthmatiques : Inhalations soit: -de placebo -d'amiloride -de furosémide Puis inhalation d'acide acétique	Appareil pneumatique (+nébuliseur De Vilbiss 646)	Le furosémide et l'amiloride exercent un effet protecteur contre la toux induite par l'acide acétique.	L'effet protecteur du furosémide et de l'amiloride ne sont pas nécessairement dépendants, respectivement, du cotransporteur Na-K, 2Cl et du canal Na dans les voies respiratoires. Ces diurétiques pourraient agir en inhibant la libération de médiateurs induite par l'inhalation d'acide acétique. Autre explication : ces diurétiques inhiberaient le transport ionique rapide, à travers les cellules épithéliales des voies respiratoires, induit par l'acide acétique

7.2. L'Amiloride et la Mucoviscidose (51, 65, 70):

Les aérosols d'amiloride se sont également révélés intéressants chez les patients atteints de mucoviscidose.

Mécanisme d'action :

En effet une absorption excessive de sodium au niveau de l'épithélium des voies respiratoires a été mise en évidence chez les « mucoviscidosiques ». Cette défaillance est associée à un épaissement du mucus et à une réduction de la clairance des sécrétions dans les voies respiratoires. Cela pourrait donc contribuer à l'affection pulmonaire chez ces patients. L'amiloride étant un « bloqueur » des canaux sodiques, il normalise la quantité de sodium dans le mucus bronchique entraînant une amélioration de la clairance mucociliaire.

Effet de l'amiloride inhalée dans la mucoviscidose : études cliniques

ESSAI	OBJETIF	METHODE:	APPAREIL UTILISE	RESULTAT	CONCLUSION
Knowles MR: A pilot study of aerosolised amiloride for the treatment of lung disease in cystic fibrosis (51)	Evaluer si l'inhibition de l'absorption excessive de sodium permet d'améliorer l'affection pulmonaire des patients atteints de mucoviscidose	Etude réalisée sur des adultes atteints de mucoviscidose : Inhalation d'amiloride ou de placebo 4 fois par jour. Durée de l'étude : 1 an (25 semaines avec chaque traitement).	Appareil pneumatique (Nébuliseur DeVilbiss 646 + Générateur PulmoAide De vilbiss)	La perte de la capacité vitale forcée est réduite par l'inhalation d'amiloride La viscosité et l'élasticité du mucus ont aussi été améliorées. Aucun effet systémique ou toxique n'a été observé.	L'amiloride en aérosol peut être utilisé sans danger et aurait un effet bénéfique chez les adultes atteints de mucoviscidose.
Riedler J: [Pilot study of amiloride inhalation in children with cystic fibrosis] (70)	Evaluer l'efficacité d'inhalation d'amiloride deux fois par jour, chez des enfants mucoviscidosiques, sur le poids des crachats, la consistance des crachats et la fonction pulmonaire	Etude réalisée sur des enfants atteints de la mucoviscidose : <u>Groupe traité par amiloride :</u> inhalation deux fois par jour d'amiloride pendant deux mois <u>Groupe contrôle :</u> inhalation deux fois par jour de solution saline pendant deux mois	N.R	<ul style="list-style-type: none"> •Pas d'effets indésirables pulmonaires ou extra pulmonaires •Augmentation du poids moyen des crachats par jour de 57 %. •Les crachats expectorés semblaient plus fluides jusqu'à plusieurs heures après les inhalations. 	L'amiloride en aérosol peut être utilisé sans danger et aurait un effet bénéfique chez les patients souffrant de la mucoviscidose

L'amiloride aurait donc selon de nombreuses études (51, 70) un effet clinique bénéfique chez les patients atteints de mucoviscidose. Cependant des résultats négatifs ont été obtenus notamment dans l'étude (65) où aucune amélioration de la fonction pulmonaire n'a été obtenue chez les patients souffrant de mucoviscidose et traités par l'amiloride.

Pour le moment l'efficacité de l'amiloride inhalé chez les patients atteints de mucoviscidose est donc contestée.

8. Interférons et autres cytokines

8.1. INTERFERONS (7, 21, 31, 32, 49, 81, 113, 114, 115) :

Les interférons font partie des cytokines. Il existe deux grands types d'interférons :

- type 1 : interféron alpha
 interféron bêta
- type 2 : interféron gamma

D'autres interférons ont été découverts mais ils sont mal connus pour le moment.

Ces interférons sont des protéines. Ils présentent principalement trois activités biologiques utilisées en thérapeutiques :

- activité antivirale
- activité antiproliférative
- activité immunomodulatrice

Cependant les mécanismes d'action de ces protéines sont mal compris.

Ces interférons présentent de nombreux effets indésirables lorsqu'ils sont administrés par voie systémique (syndrome pseudo grippal, anorexie, diarrhée, nausée, dépression ... etc.) Selon l'interféron, l'administration par aérosol a été envisagée afin soit de diminuer les effets indésirables ,soit d'améliorer l'observance et le confort du patient (les injections étant souvent mal tolérées et la voie orale impossible , car les interférons étant des protéines, ils seraient digérés avant de pouvoir agir)

Les interférons sont administrés en aérosol afin d'avoir soit une action locale soit une action systémique :

8.1.1. Action locale :

8.1.1.1. Interféron alpha :

Plusieurs indications de l'interféron alpha ont été proposées et évaluées :

- La tuberculose pulmonaire : plusieurs études ont été réalisées dans cet optique. Elles suggèrent toutes que l'interféron alpha inhalé a un effet favorable dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (en combinaison avec les antituberculeux classiques) (31,32)

- Carcinome broncho-pulmonaire : l'inhalation d'interféron alpha serait possible mais d'action très limitée (81).

8.1.1.2. Interféron gamma :

Cet interféron est surtout utilisé pour son action immunomodulatrice : il entraîne notamment l'activation de macrophage, de cellules cytotoxiques, de lymphocytes T. Administré en aérosol il serait efficace dans :

- les métastases pulmonaires : l'étude (49) réalisée chez des souris montre que l'administration d'interféron gamma en aérosol diminue le nombre de nodules pulmonaires métastatiques et prolonge la durée de vie.
- tuberculose multiresistante : l'étude de Condos R (21) réalisée sur l'homme montre que l'interféron gamma est très bien toléré et qu'il pourrait être très utile dans le traitement de la tuberculose résistante aux traitements habituels.
- Infection pulmonaire à *Mycobacterium Avium* : Une étude de phase II ("randomized double-blinded, placebo controlled, Phase II inhaled interferon gamma 1b and antimycobacterials to treat plmonary mycobacteriumavium complex infections") est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité d'inhalation d'interféron gamma-1b en combinaison avec des antibiotiques oraux dans le traitement de l'infection pulmonaire à *Mycobacterium Avium* (114).

8.1.2. Action systémique recherchée :

8.1.2.1. L'interféron alpha :

La société Aradigm (115) s'intéresse aussi à l'administration d'interféron alfa-2b à l'aide de son dispositif AERx : la première étude sur ce sujet terminée en 2002 montre que ce dispositif permet une administration d'interféron alfa 2b bien toléré et commode pour le patient. A l'aide de ce dispositif Aradigm ne recherche pas une action locale mais une action systémique. Ce dispositif permettrait de supprimer les injections d'interféron alfa2b dans ses indications actuelles (hépatite, certains cancers) en les remplaçant par de simples inhalations. Les résultats communiqués par la société sont plutôt prometteurs : les effets indésirables seraient moindres par rapport aux injections sous cutanées et ce serait un traitement non invasif efficace.

8.1.2.2. L'interferon bêta : L'interféron Beta-1a (AVONEX®) est un des principaux traitements de la sclérose en plaque. Ce médicament permet de réduire la fréquence des poussées et ralentit la progression du handicap. Afin d'améliorer l'observance, Inhale et Biogen (113) se sont associés dans le but de développer une version inhalable de ce traitement : pour le moment, les études sur ce sujet n'ont pas encore été rendues publiques.

Etudes cliniques évaluant les interférons en inhalation :

ETUDE	OBJECTIF	METHODE	APPAREIL UTILISE	RESULTAT	CONCLUSION
(81) Aerosol application of interferon alpha in the treatment of bronchioalveolar carcinoma	Evaluer l'effet de l'interféron alpha en aérosol dans le traitement du carcinome bronchoalvéolaire.	10 patients atteints d'un carcinome broncho-alvéolaire ont été traités par l'interféron alpha en aérosol	N.R	<ul style="list-style-type: none"> •Aucune réponse tumorale n'a pu être détectée •chez 6, des 8 patients ayant terminés l'étude, une stabilisation radiologique de la maladie a pu être observée (pendant 7 à 43 semaines) . 	Ce traitement est faisable mais d'activité très limitée
(31) Effects of aerosolized interferon alpha in patients with pulmonary tuberculosis.	Evaluer le traitement interféron alpha inhalé, en combinaison avec les antituberculeux classiques chez des patients atteints de tuberculose pulmonaire.	<ul style="list-style-type: none"> •10 patients été traités par les antituberculeux seuls •10 autres patients étaient traités par antituberculeux et interférons 	Appareil pneumatique (Pari, Stanberg, Germany)	<ul style="list-style-type: none"> • La guérison est plus rapide dans le groupe traité par l'interféron alpha. • concentrations d'IL1beta, d'IL6 et de TNFalpha sont significativement réduites dans le groupe traité par interféron alpha par rapport au groupe témoin. 	L'administration d'interféron a un effet favorable sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire quand il est combiné avec un traitement antituberculeux conventionnel
(49) Antitumoral potential of aerosolized interferon gamma in mice bearing lung metastase	L'interféron gamma aerosolisé peut-il réduire les métastases pulmonaires chez un modèle murin de cancer pulmonaire	Des souris ont été traitées par des aérosols d'interféron gamma, d'autres non	N.R.	<ul style="list-style-type: none"> •Dans le groupe traité par interféron, le nombre de nodules métastatiques pulmonaires était significativement diminué •Les souris traitées par aérosol d'interféron gamma survivent plus longtemps, après résection de la tumeur primaire, par rapport au groupe témoin. 	L'interféron gamma semblerait agir en activant les macrophages, d'ou un effet antiprolifératif, sur les cellules du carcinome des souris, augmenté. Cependant cette action semble insuffisante pour expliquer la survie prolongée du groupe traité par rapport au groupe controle.
(21) treatment of multidrug resistant pulmonary tuberculosis with interferon gamma via aerosol	Evaluer la sécurité et la tolérance de l'interféron gamma aerosolisé chez des patients atteints de tuberculose multiresistante, et évaluer son efficacité à l'aide de frottis des crachats.	5 patients dont les crachats et les cultures sont positifs à Mycobacterium Tuberculosis multiresistant ont reçu l'interféron gamma en aérosol trois fois par jour pendant un mois	N.R.	<ul style="list-style-type: none"> •interféron gamma bien toléré. • Le bacille alcool-acido résistant devint indétectable dans les crachats. La culture des crachats mit plus longtemps avant de devenir positive • amélioration des clichés radiologiques • poids des patients stabilisé ou augmenté 	L'interféron gamma a été bien toléré. Il pourrait être intéressant pour le traitement de la tuberculose pulmonaire multiresistante en complément des traitements classiques.

8.2. AUTRES CYTOKINES (6, 19, 42, 50, 77):

Autres cytokines faisant l'objet de recherche en aérosolthérapie :

•**GM-CSF : Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor(6).**

Ce facteur stimule la prolifération et la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques, augmente l'activité fonctionnelle des neutrophiles, monocytes, macrophages et des cellules dendritiques. Administré par nébulisation directement au niveau des poumons, ce facteur permettrait d'obtenir une activité anti-tumorale locale contre les métastases pulmonaires, tout en évitant au maximum les effets systémiques ;

•**IL2**

L'IL2 administrée par voie parentérale a montré des effets bénéfiques dans le traitement de certains cancers, du VIH... etc.

La toxicité de cette cytokine limite son utilisation par voie systémique : l'administration directement au niveau pulmonaire permet de contourner cela.

Cette cytokine serait indiquée dans le traitement des métastases pulmonaires et dans le traitement du cancer pulmonaire primaire. (42)

Afin d'améliorer la délivrance, une formulation liposomale de l'interleukine a été mise au point et évaluée : la tolérance est bonne (50,77)

Administration pulmonaire de liposome d'IL2 dans un but systémique : de nouvelles études vont être réalisées sur des individus atteints d'hépatite C et VIH(77)

•**IL12 :**

L'interleukine 12, administrée en inhalation chez des modèles murins asthmatiques permet notamment d'inhiber l'inflammation des voies respiratoires induite par l'antigène (l'interleukine 12 agirait sur les lymphocyte T helper).(19).

Etudes cliniques évaluant l'efficacité d'autres cytokines en inhalation :

ETUDE :	OBJECTIF :	METHODE :	APPAREIL UTILISE :	RESULTATS :	CONCLUSION
(6) Aerosol Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor : A low toxicity , lung specific biological therapy in patient with lung metastases.	Etudier la faisabilité de la délivrance de GM-CSF en aérosol chez les humains	Nébulisation de doses croissantes de GM-CSF: <ul style="list-style-type: none"> •60µg/j pdt 7 jours •puis 120µg/j pdt 7 jours • puis 240µg/j pdt 7 jours 	Appareil pneumatique : Nebuliseur :Pari LC plus +Compresseur : Pulmo-Aide (De Vilbiss)	<ul style="list-style-type: none"> •Aucune toxicité n'a été observée •les métastases pulmonaires d'un des patients progressa, les 5 autres reçurent un traitement additionnel de 2à 6 mois de GM-CSF : régression ou stabilisation des métastases pulmonaires chez ces 5 patients 	La nébulisation de GM-CSF est un traitement sans danger et non toxique . Une activité prometteuse anti-tumorale a pu être observée.
(77)Interleukin-2 liposomes for primary immune deficiency using the aerosol route	Evaluer la toxicité de l'interleukin 2 sous forme liposomale chez des individus atteints de déficit immunitaire primitif	Nébulisation <ul style="list-style-type: none"> •soit de liposome de placebo •Soit de liposome d'IL2 	N.R.	Les nébulisations de liposome de placebo et de liposome d'IL2 ont été bien tolérées	L'interleukine 2 sous forme liposomale est bien tolérée
(42) Inhaled interleukin-2 therapy in pulmonary metastatic renal cell carcinoma: six years of experience.	Evaluer la tolérance et l'efficacité de l'interleukine 2 dans le traitement des métastases pulmonaires	Etude sur 116 patients atteints de carcinome rénal avec métastase pulmonaire ou médiastinale . Protocoles utilisés variables	N.R.	L'IL2 prévient la progression des métastases pulmonaires chez 70% des patients	Les inhalations d'interleukine 2 sont efficaces et non toxiques (cependant une légère toux peut parfois être observée)

9. la thérapie génique et la mucoviscidose (3, 4, 8, 9, 18, 20, 30, 33, 43, 55, 66, 86, 87):

La mucoviscidose est une affection héréditaire transmise selon le mode autosomique récessif. Cette maladie se caractérise notamment par une atteinte broncho-pulmonaire responsable de plus de 95% des décès : un mucus épais s'accumule dans les poumons entraînant des difficultés respiratoires et favorisant les infections bactériennes pulmonaires (majoritairement *Pseudomonas Aeruginosa*). L'incapacité des patients à éliminer ces bactéries piégées dans le mucus entraîne une réponse inflammatoire chronique, elle même entraînant la destruction progressive et irréversible du tissu pulmonaire, l'ADN génomique libéré par les bactéries et les cellules lysées contribuant également à l'épaississement du mucus et à la progression de la maladie. C'est un cercle vicieux.

En 1989 a été identifié le gène dont les mutations sont responsables de cette maladie : ce gène code normalement pour la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) qui possède une fonction de canal permettant la sortie des ions chlore des cellules épithéliales des organes majeurs de l'organisme (rem : Cette protéine a également d'autres fonctions dans la cellule).

Au niveau des voies respiratoires, la protéine mutée ne peut pas régler correctement le transport des ions Cl^- ce qui a pour conséquence une altération du transport cellulaire des molécules d' H_2O et des ions sodium, et favorise l'accumulation du mucus dans les voies respiratoires.

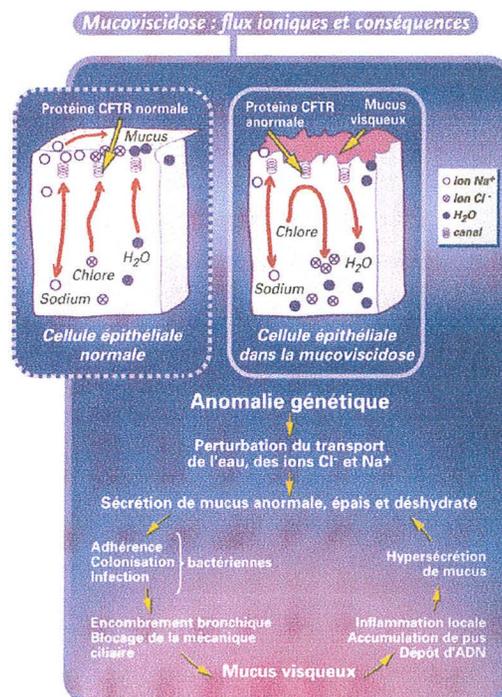


Figure 38: Mucoviscidose ; flux ioniques et conséquences au niveau pulmonaire (8)

Des études ont montré que le transfert « in vitro » du gène CFTR normal dans les cellules issues de patients atteints de mucoviscidose corrige les anomalies de transport ionique. Les essais de thérapie génique visant à traiter la mucoviscidose ont émergé à partir de ces découvertes. Les poumons sont la cible principale de ces essais étant donné que les anomalies digestives sont plus facilement maîtrisables par les traitements symptomatiques.

A ce jour plus d'une trentaine d'essais cliniques de transferts de gènes appliqués à la mucoviscidose ont été répertoriés (le tableau ci dessous en répertorie quelques unes). Les vecteurs principalement utilisés, dans la mucoviscidose, pour ce transfert peuvent être classés en trois catégories :

- vecteurs adenovirus
- AAV :Adeno associated virus
- vecteurs synthétiques

La plupart de ces essais utilisent le gène CFTR.

L'aérosolthérapie est une des méthodes d'administration de ces vecteurs. Certaines études ont pour voie d'administration l'instillation nasale .En effet l'épithélium nasal est facile d'accès et c'est un bon modèle de l'épithélium pulmonaire.

Aérosolthérapie et thérapie génique dans la mucoviscidose : études cliniques :

Etude :	Objectif :	Nombre de patients dans l'étude	Vecteur utilisé	Voie d'administration	Dose	Résultats
			Gène utilisé			
(9) Aerosol administration of a recombinant adenovirus expressing CFTR to cystic Fibrosis patients: a phase I clinical trial. Bellon G	Administration d'un vecteur adénovirus recombinant exprimant le gène CFTR par voie aérosol chez des patients atteints de la mucoviscidose.	6 CF	Ad (Ad5ΔE1ΔE3) CFTR	Instillation nasale <u>et</u> aérosol. Appareil utilisé : NR	Unique	Administration bien tolérée Pas de déviation des paramètres inflammatoire ou immunologique Une persistance de l'ADN viral et de l'expression du gène CFTR transduit a pu être mis en évidence
(87) Repeat administration of an adenovirus vector encoding Cystic Fibrosis Trans-membrane conductance Regulator to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. Zabner J	Evaluer la tolérance d'administration répétée d'un vecteur adénoviral au niveau de l'épithélium nasale de patient atteint de mucoviscidose	6 CF	Ad (Ad2ΔE1, ΔE4 Orf6+) CFTR	Instillation nasale. Appareil utilisé: catheter de Foley modifié	répétée	Administration bien tolérée. Cette administration a permis de corriger partiellement le transport de chlore au niveau de la narine traitée chez quelques patients mais les résultats étaient très variables. Cependant plus les administrations se répétaient, moins la correction était efficace car la réponse immunitaire induite a peut-être limité le transfert de gène.
(30) A placebo-controlled study of liposome-mediated gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. Gill DR	Administration du gène CFTR à l'aide de liposome cationique au niveau de l'épithélium nasal	12 CF (8 sous traitement et 4 sous placebo)	Liposome : pADN/DC-Chol :DOPE CFTR	Instillation nasale Appareil utilisé : NR	unique	Expression du gène CFTR chez 6 des 8 patients ayant reçu le liposome cationique complexé au plasmide contenant le gène CFTR. Correction partielle du transport de chlore chez 2 des 8 patients, cela jusqu'à 15 jours après le traitement.
(66) Evidence for safety and efficacy of DOTAP cationic liposome mediated CFTR gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. Porteous DJ	Evaluer la sécurité et l'efficacité de l'administration d'un gène au niveau de l'épithélium nasal de patient atteint de mucoviscidose en utilisant comme vecteur un liposome cationique.	16 CF (8 sous traitement et 8 sous placebo)	Liposome pADN/DOTAP CFTR	Instillation nasale Appareil utilisé : NR	unique	Transfert génétique détectable chez 7/8 des patients traités, jusqu'à 28 jours après le traitement. Correction partielle du transport de chlore chez 2/8 des patients.

Aérosolthérapie et thérapie génique dans la mucoviscidose : études cliniques :

Etude :	Objectif :	Nombre de patients dans l'étude	Vecteur utilisé	Voie d'administration	Dose	Résultats
			Gène utilisé			
(86) Comparison of DNA-lipid complexes and DNA alone for gene transfer to Cystic fibrosis airway epithelia in vivo. Zabner J	Tester l'hypothèse selon laquelle le complexe lipide-ADN serait plus efficace que l'ADN seule pour transférer le gène CFTR à l'épithélium des voies respiratoires in vivo.	12CF 6 non CF	<ul style="list-style-type: none"> •Liposome (+ADN) : pADN/GL67 : DOPE (instillé dans une narine) •ADN seul (instillé dans l'autre narine) 	Instillation nasale Appareil utilisé : catheter de Foley modifié	unique	Expression du gène CFTR et correction partielle du transport des ions CL ⁻ à la fois dans le groupe recevant le gène CFTR complexé au liposome cationique et dans le groupe recevant le gène CFTR seul Remarque : chez chaque patient : administration du complexe lipide-ADN dans une narine et de l'ADN seul dans l'autre : le complexe lipide-ADN est-il passé d'une narine à l'autre : la 3 ^{ème} partie de l'étude censé démontrer un éventuel passage ne montre rien.
(18) Safety of a single aerosol administration of escalating doses of the cationic lipid GL-67/DOPE/DMPE-PEG5000 formulation to the lungs of normal volunteers. Chadwick SL	Evaluer la tolérance d'une formulation lipidique cationique (GL-67/DOPE/DMPE-PEG5000) administrée par nébulisation.	15 non CF	<ul style="list-style-type: none"> Liposome : GL-67/DOPE/DMPE-PEG5000 Aucun 	Aérosol Appareil utilisé : Pari LC jet nebuliser	unique	Lipide cationique bien toléré au niveau pulmonaire.
(43) Repeat administration of DNA/liposomes to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis Hyde SC Southern KW	Evaluer la tolérance et l'efficacité de l'administration répétée d'une formulation ADN-liposome au niveau de l'épithélium nasal de patients atteints de mucoviscidose	12 CF: 10 CF sous traitement +2CF sous placebo	<ul style="list-style-type: none"> Liposome : pADN/DC-Chol :DOPE CFTR 	Instillation nasale Appareil utilisé : NR	répétée	Les administrations répétées de ce vecteur n'entraînent pas de réponse immunologique dirigée contre ce vecteur Expression du gène chez 6/10 patients Ce complexe ADN liposome peut donc être administré de façon répétée sans perte d'efficacité.

Aérosolthérapie et thérapie génique dans la mucoviscidose : études cliniques :

Etude :	Objectif :	Nombre de patients dans l'étude	Vecteur utilisé	Voie d'administration	Dose	Résultats
			Gène utilisé			
(4) Cationic lipid-mediated CFTR gene transfer to the lungs and nose of patients with cystic fibrosis: a double-blind placebo-controlled trial. Alton EWKW	Evaluer la tolérance et l'efficacité du transfert de gène médié par un lipide cationique, au niveau du nez et des poumons chez des patients souffrant de mucoviscidose.	16CF 8 sous traitement et 8 sous placebo	Liposome pADN/GL67 : DOPE :DMPE- PEG5000 CFTR	-Aérosol pulmonaire et instillation nasale -Appareil utilisé: pneumatique (Pari LC Jet Plus nebuliser)	Unique	Correction du transport de chlore au niveau pulmonaire et aussi au niveau nasal, mais pas d'effet sur les ions Na ⁺ . Réduction de l'adhérence des bactéries aux cellules de l'épithélium pulmonaire. Cependant l'administration a entraîné de légers effets secondaires (syndrome pseudo grippal...) mais de courte durée.
(33) Lentiviral vectors for gene therapy of cystic fibrosis. Goldman MJ	Evaluation d'un vecteur dérivé du VIH pour le transfert de gène au niveau pulmonaire	Essai réalisé sur des xénogreffes pulmonaires implantées chez des souris immunodéficientes	lentivirus CFTR	NR Appareil utilisé :NR	NR	Expression du gène CFTR stable mais le vecteur ne peut transduire les cellules de la xénogreffe qu'à la condition que la greffe soit peu ou pas différenciée.
(55) Recovery of airway cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in mice with cystic fibrosis after single-dose lentivirus-mediated gene transfer. Limberis M	Effets d'une administration du gène CFTR en utilisant le vecteur lentivirus dérivé du HIV chez des souris	Essais sur l'épithélium nasal de souris	lentivirus CFTR	Instillation nasale Appareil utilisé : N.R.	unique	Expression du gène CFTR pendant au moins 110 jours

Aérosolthérapie et thérapie génique dans la mucoviscidose : études cliniques :

Etude :	Objectif :	Nombre de patients dans l'étude	Vecteur utilisé	Voie d'administration	Dose	Résultats
			Gène utilisé			
(3) A phase I study of aerosolized administration of TGAAVCF to CF patients with mild lung disease. Aitken ML	Evaluer la tolérance et l'efficacité d'un vecteur adeno-associated virus codant pour le gène CFTR, administré par nébulisation au niveau des poumons de patients souffrant de mucoviscidose.	12CF	AAV (tgAAVCF)	Aérosol pulmonaire. Appareil utilisé : appareil pneumatique (Pari LC plus nebulizer)	unique	Bonne tolérance. Le transfert de gène observé chez ces patients était dose dépendant. Cependant aucun ARN messenger dérivant du vecteur ne fut détecter.
			CFTR			

1/ les vecteurs adénoviraux (9,87):

Les adénovirus humains sont caractérisés par un certain nombre de propriétés biologiques qui en font des candidats très attrayants pour le développement de vecteur de transfert de gènes. Ils sont en effet capables de porter un ADN thérapeutique d'assez grande taille, ils sont faciles à produire, et ils affectent assez facilement les cellules. De plus, les adénovirus ont un tropisme naturel pour l'épithélium des voies respiratoires.

Les essais cliniques, utilisant des vecteurs adénovirus, montrèrent que l'expression du gène thérapeutique CFTR était élevée mais transitoire : il faudrait donc renouveler les doses. Or il se produit une réaction de rejet si l'on répète les doses (les cellules contenant le vecteur viral sont détruites par des cellules T cytotoxiques, ce qui entraîne une diminution progressive de l'efficacité de transduction dans les cellules pulmonaires au fur et à mesure que l'on donne des doses additionnelles)

Suite à cela d'autres vecteurs adénovirus ne contenant peu ou plus de gène viraux ont été testés mais ils induisaient toujours une réponse immunitaire.

2/ Adeno-Associated Virus (3):

Les vecteurs AAV sont apparemment mieux tolérés que les précédents : ils n'entraînent pas de réponse inflammatoire, mais la quantité d'ARN messager CFTR produit est difficile à établir. En effet du fait de la petite taille de ce type de vecteur, il est impossible d'y intégrer une séquence permettant de distinguer l'ARN CFTR messager produit. De plus ces vecteurs sont très difficiles à produire.

3/Vecteurs synthétiques :

Les difficultés liées à ces vecteurs viraux ont entraîné les chercheurs à développer de nouveaux vecteurs pour la thérapie génique. Les vecteurs synthétiques sont donc apparus : ils présenteraient certains avantages sur les vecteurs viraux. Ils seraient simples d'utilisation et ils n'entraîneraient pas de réponse immunitaire ou inflammatoire. Les principaux vecteurs non viraux sont des lipides cationiques (DC-chol, DOTAP, GL67...) : les premiers essais cliniques sur ces vecteurs ont confirmé la bonne tolérance des malades aux complexes lipides cationiques-ADN administrés, mais ces essais montrent aussi un niveau d'expression du gène faible et une correction partielle et de courte durée du phénotype mucoviscidose.

Des études sont donc en cours pour améliorer l'efficacité de ces vecteurs ainsi que pour développer de nouveau vecteur, notamment des vecteurs dérivés des lentivirus .En effet les

lentivirus (qui font partie des rétrovirus) peuvent infecter facilement des cellules quiescentes et ont un faible pouvoir inflammatoire : cela en fait donc des candidats sérieux pour le développement de vecteurs destinés à des transferts in vivo de gènes thérapeutiques dans les cellules épithéliales bronchiques. Même si certaines études réalisées chez l'animal montrent des résultats positifs(55), certains essais cliniques réalisés sur des xéno greffes pulmonaires humaines avec un vecteur lentivirus sont décevants comme par exemple celui de Goldman et al (33) qui a obtenu une transduction à l'aide de ce vecteur uniquement dans des cellules faiblement différenciées. La raison de cette transduction sélective n'a pour le moment pas été élucidée.

Par ailleurs la quantité minimale de cellules à corriger nécessaire pour guérir les fonctions altérées et par suite, les effets de la maladie n'est pour le moment pas connue : une étude pilote réalisée in vitro montre qu'il suffirait de corriger 6 à 10 % des cellules épithéliales pour restaurer une perméabilité normale au chlore et donc traiter un des effets néfastes de la mucoviscidose. Cependant aucun chiffre n'a pour le moment pu être établi pour l'homme.

En conclusion les techniques utilisées ici ne sont pas encore efficaces mais elles s'avèrent prometteuses et peut-être permettront-elles de traiter efficacement la mucoviscidose dans un avenir plus ou moins proche.

10. La testostérone (115):

L'hormonothérapie est généralement administrée par voie orale, injectable ou transdermique. Or la voie orale souffre d'un effet de premier passage hépatique important et, les voies transdermique et injectable sont souvent peu appréciées par les patients. Récemment la société ARADIGM a présenté les résultats de la première étude sur l'administration en aérosol de testostérone chez la femme. Cette étude a été réalisée chez des femme postmenopausées . L'objectif était de déterminer la pharmacocinétique et la sécurité d'emploi d'une seule dose de testostérone inhalée via le système AERx . Aucun effet indésirable n'a été mis en évidence et l'absorption fut rapide. Les concentrations d'androgène étaient revenues au niveau basal 6 heures plus tard.

La testostérone inhalée pourrait donc un jour fournir une alternative très confortable aux méthodes traditionnelles d'administration de l'hormonothérapie.

11. Le système AERx (119) :

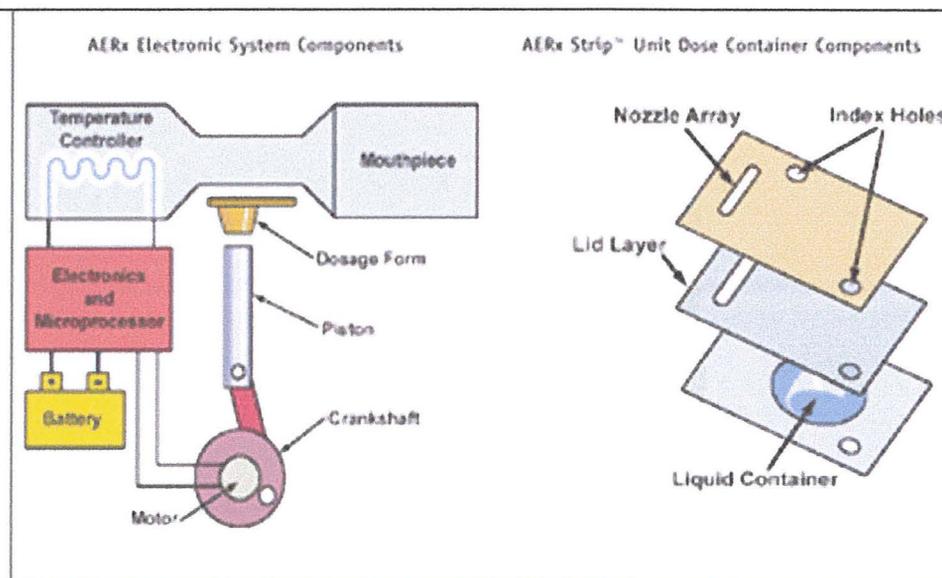
De nombreux systèmes sont en cours de développement pour améliorer l'efficacité, la facilité d'utilisation et la reproductibilité des systèmes de délivrance d'aérosol actuel (par nébulisation, aérosol doseur ou inhalateur de poudre) Le système AERx est un nouveau système de délivrance d'aérosol qui va bientôt être mis sur le marché : ce système produit et délivre un aérosol, à partir d'une solution médicamenteuse liquide. Ce système a été testé avec succès avec de nombreuses molécules soit pour un usage **topique**, soit pour une **délivrance systémique**.

Mécanisme

Un système de piston, conduit par un moteur électrique force le liquide à passer à travers des orifices qui ont été percés au laser. Ces orifices mesurent approximativement 1 micron de diamètre.

Les particules d'aérosol ainsi formées mesurent de 1 à 3 microns de diamètre. C'est la taille idéale pour une pénétration au niveau du poumon profond.

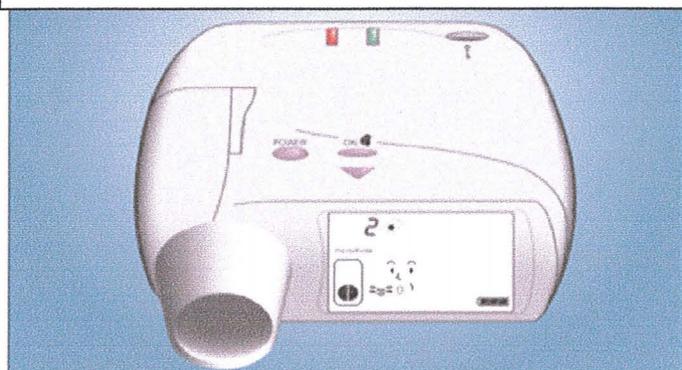
Figure 39 : le système AERX : composants et mécanisme d'action (119) :



Un module de contrôle de température chauffe l'air inhalé afin de réduire les effets des conditions ambiantes et optimiser la distribution de la taille des particules.

La coordination entre l'inhalation et la délivrance est optimisée grâce à un système de contrôle d'haleine électronique. En effet un microprocesseur déclenche la délivrance uniquement au début de l'inspiration et si le débit inspiratoire est suffisant. Si le patient a inhalé correctement le système affiche une lumière verte qui indique que la technique d'inhalation est bonne et que le produit a bien été délivré.

Figure 40 : interface utilisateur du system AERx (119):



Le système permet aussi le téléchargement de données permettant de revoir les données dosage et la technique de respiration.

Avantages :

- système portable : l'appareil AERX n'était au départ pas plus large qu'un livre de poche et les derniers appareils AERx mis au point sont encore moins encombrants.
- facile d'utilisation : il peut être utilisé par des enfants.
- sans danger : certains appareils possèdent un mécanisme permettant de prévenir les surdosages ou les abus (exemple AERx morphine)
- fiable : le système AERx délivre des doses constantes.

CONCLUSION :

L'efficacité de l'aérosolthérapie par nébulisation pour le traitement de certaines pathologies (asthme aigu sévère, mucoviscidose....) semble aujourd'hui prouvée.

L'aérosolthérapie par nébulisation permet une focalisation du médicament au site à traiter (les voies respiratoires), une action rapide avec de faibles doses de produit actif et un minimum d'effets systémiques.

Cependant pharmaciens, médecins et patients manquent souvent d'informations sur cette voie d'administration notamment sur les différents appareils existants, ou sur les incompatibilités médicamenteuses. La nébulisation reste donc trop souvent mal utilisée.

De plus le nombre de médicaments dont l'AMM prévoit ce mode d'administration est singulièrement limité : neuf spécialités seulement. Les médecins sont donc parfois amenés à prescrire des spécialités dédiées à d'autres voies d'administrations ce qui n'est parfois pas sans danger.

Pourtant il semblerait que cette voie d'administration semble incontournable dans le futur aussi bien pour des traitements locaux (prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire ou dans la prévention du rejet de greffe pulmonaire) que pour des traitements systémiques (prise en charge du diabète).

L'aérosolthérapie par nébulisation est une voie d'administration du médicament en pleine extension. Des efforts doivent donc être réalisés pour informer et éduquer sur la pratique de la nébulisation.

ANNEXE :

**CAS CLINIQUE
AEROSOLTHERAPIE**

Ordonnance :

Aérosol sonique (location 12 jours) avec

**Pivalone endosinus. ® (tixocortol+néomycine): 1 flacon/jour
Mucomyst 1g/5ml (Acétylcysteine): 1 ampoule par jour**

+ Un embout nasal

QSP 12 jours.

Patient :

Homme âgé de 36 ans atteint d'une sinusite. C'est la première fois qu'il va être traité par aérosolthérapie.

Pas d'allergie médicamenteuse à signaler.

1-Objectif thérapeutique :

Les appareils à fonction sonore sont principalement indiqués dans le traitement des sinusites, ce qui est le cas de notre patient.

2-Traitement :

Appareillage:

Le système de nébulisation se compose d'un générateur d'aérosol et d'une partie consommable.

Le générateur d'aérosol est en général loué au patient et la partie consommable lui est vendue. L'appareil loué au patient étant un atomiseur autosonique, il faut lui fournir la partie consommable qui lui est compatible, c'est-à-dire dans notre cas le nébuliseur NL11 sonore (rem : d'autres nébuliseurs sont aussi compatibles avec cet appareil)

Dans le kit NL11 sonore que nous possédions à l'officine, un masque était fourni, or le médecin avait bien précisé d'utiliser un embout nasal. En effet, l'embout nasal améliore le dépôt de l'aérosol dans les fosses nasales. Un embout nasal a donc été commandé chez le grossiste. Cependant sur Grenoble seuls des embouts narinaires type C28 sont disponibles or ces embouts sont à utiliser avec les appareils manosoniques (car ils permettent d'obtenir une étanchéité au niveau nasal). A défaut d'embout nasal (spécifiquement conçu pour l'administration des aérosols soniques par voies nasales et avec lesquelles il n'y a pas d'étanchéité), un embout narinaire fut commandé pour le patient : (l'étanchéité ne modifiant pas l'administration d'aérosols médicamenteux soniques par voie nasale).

Embout nasal ATOMISOR C26
(source ORKYN)



Embout narinaire ATOMISOR C28
(source ORKYN)



Nébuliseur ATOMISOR NL11 **SONIQUE (source 1) :**

Contenance maxi : 12 ml
Contenance mini : 3ml
Volume résiduel : 1 ml
MMAD : 2,2µm



Médicaments :

● *Pivalone Néomycine®*, suspension pour application endosinusienne : tixocortol+néomycine
Il s'agit de l'association d'un glucocorticoïde de synthèse ayant une action anti-inflammatoire (Pivalate de tixocortol) et d'un antibiotique de la famille des aminosides (sulfate de néomycine).

Ce médicament est bien indiqué pour le traitement des sinusites mais il doit être administré par la technique de ponction lavage avec drain à demeure. Il n'a pas l'AMM pour l'utilisation en aérosolthérapie

• *Mucomyst 1g/5ml®*, solution pour instillation endotrachéobronchique : Acétylcysteine
L'acétylcysteine est un mucomodificateur de type mucolytique.
Ce produit a l'AMM dans le cadre des soins aux tracheotomisés pour traitement de l'encombrement des voies respiratoires en instillation locale, et non pour l'utilisation en aérosolthérapie.

La pivalone neomycine ® et le mucomyst® sont cependant des produits classiquement prescrits en aérosolthérapie notamment pour les sinusites malgré l'absence d'AMM, le premier pour son activité anti-inflammatoire et anti-bactérienne et le second pour ces propriétés mucolytiques.

Ces produits possèdent l'AMM pour une utilisation locale au niveau de la sphère ORL, ils ne sont donc pas toxiques à ce niveau. De plus d'après les documents consultés sur le sujet (dossier du CNHIM, de la DTF..) ces produits semblent être bien tolérés lorsqu'ils sont utilisés par voie inhalée. L'ordonnance peut donc être délivrée.

(Il faut aussi remarquer qu'aucun produit équivalent n'a l'AMM en aérosolthérapie)

Remarque : Le mucomyst ne possède plus d'AMM en aérosolthérapie depuis juin 1998, en raison de l'absence de données actualisées d'efficacité et de sécurité.

3-Posologies :

Elles semblent correctes (ce sont les posologies classiquement prescrites par les médecins pour ce type d'indication)

4-Contre indication physiopathologique

Pas de contre indication physiopathologique.

5-Interactions médicamenteuses :

Le mucomyst® et la pivalone neomycine® ne doivent pas être mélangés dans le même récipient. Il faut donc prévenir le patient de faire deux séances de nébulisation à la suite au lieu d'une: une séance avec chacun des produits.

6-Conseil au patient :

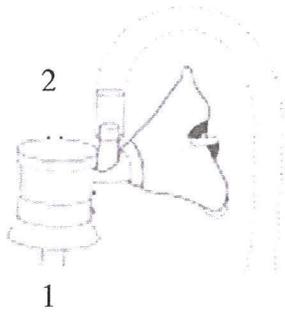
- Il faut conseiller au patient de se moucher avant la séance et si besoin est, pendant la séance.
- Il faut bien préciser au patient de faire deux séances de nébulisation : une avec chacun des produits.
- Le patient devra respirer par le nez (car embout narinaire)

•Explication du matériel :

Un appareil sonore est en fait un appareil pneumatique auquel a été rajouté une onde acoustique intermittente destinée à canaliser l'aérosol vers les sinus. Si l'onde sonore est émise de façon ininterrompue, les particules pénètrent dans les sinus mais ne s'y déposent pas. Il faut interrompre périodiquement l'onde pour permettre une phase de sédimentation de l'aérosol dans les sinus.

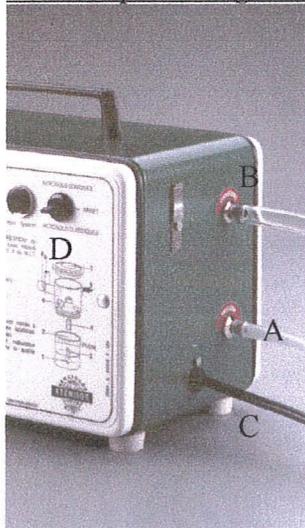
L'appareil sonore disponible dans notre officine était un Atomisor Autosonique(Diffusion Technique Française) c'est-à-dire un appareil pneumatique à fonction sonore à alternance automatique (le patient n'a donc pas à commander manuellement le début et l'arrêt des ondes soniques)

1. Description du nébuliseur Sonique



- 1 : Buse d'arrivée d'air comprimé
2 : Buse d'arrivée vibration

2. Description du générateur sonore (Atomisor autosonique):



- A : Buse de sortie Pression
B : Buse de sortie Vibrations
C : cordon d'alimentation
D : interrupteur marche arrêt (+ sélection du mode classique/sonique)

3. Mode d'utilisation

3.1. Branchements

Brancher le tuyau d'air marqué « PRESSION » sur la buse (1) du nébuliseur et la buse PRESSION (A) de l'appareil.

Brancher le tuyau marqué « VIBRATIONS » sur la buse (2) du nébuliseur et la buse VIBRATIONS (B) de l'appareil

3.2. Introduction du médicament

Oter le corps supérieur en dévissant d'un quart de tour et introduire le médicament dans le réservoir (2). Chacun des produits à nébuliser faisant 5 ml ; il n'y a pas besoin de les diluer dans du sérum physiologique ni de mettre que la moitié du flacon.

3.3 mise en marche de l'appareil :

- Mettre en marche l'appareil
- Basculer l'interrupteur sur la position « Aérosol sonore »

3.4. Arrêt de l'appareil.

- Basculer l'interrupteur sur la position arrêt.

- Entretien du nébuliseur :

APRES CHAQUE SEANCE DE NEBULISATION :

Généralement cet entretien consiste, après chaque utilisation, en trois étapes :

• *le nettoyage :*

Le nébuliseur doit être démonté entièrement après chaque inhalation. Toutes les pièces entrant en contact avec la bouche du patient ou avec la solution médicamenteuse seront lavées à l'eau chaude (50°) et au détergent (liquide vaisselle). Il faut donc nettoyer ainsi : l'embout ou le masque, les tuyaux et le nébuliseur pneumatique.

• *le rinçage :* il se fait à grande eau (de préférence chaude ,50°C) sous le robinet.

• *le séchage :*

Le séchage est indispensable afin d'éliminer l'eau stagnante (d'où provient le principal risque d'infection notamment pour les personnes à risques). Il doit être très soigneux à l'aide d'un linge propre. Il est aussi possible d'accélérer le séchage à l'aide d'un sèche cheveux. Il est impératif que toutes les pièces soient sèches avant leur prochaine utilisation.

Remarque :

- avec un appareil pneumatique, il ne faut pas utiliser d'objet métallique pour déboucher les gicleurs, il faut utiliser uniquement de l'eau.

7-Opinion pharmaceutique :

Aucun traitement n'a pour le moment été validé dans la prise en charge de la sinusite en aérosolthérapie. D'après quelques études l'utilisation d'aérosols soniques de corticoïde ou de mucolytique semble efficace dans la prise en charge de certaines sinusites. Cependant dans le cas des sinusites avec meats totalement fermés, l'aérosolthérapie est inutile. En effet l'aérosol ne peut atteindre les sites d'actions (les sinus).

L'aérosolthérapie nécessite encore de nombreuses études.

Source :

Documentation OCP : l'actualité documentaire : « les sondes médicales et l'aérosolthérapie »

Documentation ORKYN

BIBLIOGRAPHIE

- 1- AHMED T, GONZALES B J , DANTA I . Prevention of exercise-induced bronchoconstriction by inhaled low-molecular-weight heparin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, **160** ,2 : 576-581.
- 2- AHMED T., UNGO J., ZHOU M., CAMPO C. Inhibition of allergic late airway responses by inhaled heparin-derived oligosaccharides. *J Appl Physiol* 2000, **88**: 1721-1729.
- 3- AITKEN M.L., MOSS R.B., WALTZ D.A. *et al.* A phase I study of aerosolized administration of tgAAVCF to cystic fibrosis subjects with mild lung disease. *Hum Gene Ther*, 2001, **12**(15):1907-1916.
- 4- ALTON E.W., STERN M., FARLEY R. *et al.* Cationic lipid-mediated CFTR gene transfer to the lungs and nose of patients with cystic fibrosis: a double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*, 1999, **353**(9157):947-954.
- 5- AMADORI C. *La nébulisation médicamenteuse : aspect théorique et pratiques*, Th D Pharm , Grenoble, 1998.
- 6- ANDERSON P.M., MARKOVIC S.N., SLOAN J.A. *et al.* Aerosol Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor : A low toxicity , lung specific biological therapy in patient with lung metastases. *Clin Cancer Res*, 1999, **5**(9), 2316-2323
- 7-ANTONIOU K.M., FERDOUTSIS A., BOUROS D. Interferons and their application in the disease of th lung. *Chest*, 2003, **123**(1): 209-216.
- 8- BECAS M-P., CHORFA L., GARDAN B. *et al.* La mucoviscidose, Cahier formation continue, le moniteur des pharmacies et des laboratoires, 2000, 2340.
- 9- BELLON G., MICHEL-CALEMARD L., THOUVENOT D. *et al.* Aerosol administration of a recombinant adenovirus expressing CFTR to cystic fibrosis patients: a phase I clinical trial. *Hum. Gene Ther.*, 1997, **8**(1): 15-25.
- 10- BENDSTRUP K.E., CHAMBERS C.B., JENSEN J.I., NEWHOUSE M.T.. Lung deposition and clearance of inhaled (99m)Tc-heparin in healthy volunteers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* ,1999,**160**(5) :1653-1658.
- 11- BENDSTRUP K.E., GRAM J., JENSEN J.I. Effect of inhaled heparin on lung function and coagulation in healthy volunteers. *Eur Respir J*, 2002 ,**19**:606-610.
- 12- BIANCO S., ROBUSCHI M., VAGHI A., PIERONI M.G., SESTINI P. Protective effect of inhaled piretanide on the bronchial obstructive response to ultrasonically nebulized H₂O. A dose-response study. *Chest*, 1993, **104**(1):185-188.
- 13- BLUMBERG F.C., RIEGGER G.A., PFEIFER M. Hemodynamic effects of aerosolized iloprost in pulmonary hypertension at rest and during exercise. *Chest*, 2002, **121**(5):1566-1571.
- 14- BONTEMPS F. L'aérosolthérapie, le moniteur des pharmacies et des laboratoires, cahier II n°2343 du 11 mars 2000.

- 15- BOULAUD D., RENOUX A. Les aérosols, physique et métrologie, édition Lavoisier TEC et DOC, 1998.
- 16- CANAL P. *L'aerosoltherapie*, Th D Pharm, Grenoble, 1987.
- 17- CEFALU W.T., SKYLER J.S., KOURIDES I.A. *et al* .Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* , 2001;134(3):203-207.
- 18- CHADWICK S.L., KINGSTON H.D., STERN M. *et al* . Safety of a single aerosol administration of escalating doses of the cationic lipid GL-67/DOPE/DMPE-PEG5000 formulation to the lungs of normal volunteers. *Gene Ther.*, 1997, 4(9): 937-942.
- 19- CHEN X., LIN J., ZHOU T. *et al* . [The effects of interleukin-12 inhalation on airway inflammation and T helper cell subsets in mouse asthma models] *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* ,2002, 41(5):313-316.
- 20- CIPOLLA D.C., GONDA I., SHAK S., KOVESDI I., CRYSTAL R., SWEENEY T.D. Coarse spray delivery to a localized region of the pulmonary airways for gene therapy. *Hum. Gene Ther.*, 2000, 11(2): 361-371.
- 21- CONDOS R., ROM W.N., SCHLUGER N.W. Treatment of multidrug resistant pulmonary tuberculosis with interferon gamma via aerosol. *Lancet*, 1997, 349(9064):1513-1515.
- 22- CRIMI N., PROSPERINI G., CIAMARRA I., MASTRUZZO C., MAGRI S., POLOSA R. Changes in neurokinin A (NKA) airway responsiveness with inhaled frusemide in asthma. *Thorax*, 1997, 52, 775-779.
- 23- DAUTZENBERG B., DIOT P. *L'aerosoltherapie par nebulisation*, Editions Margaux Orange, Paris, 2000.
- 24- DERSHWITZ M., WALSH J.L., MORISHIGE R.J. *et al* . Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled versus intravenous morphine in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 2000, 93(3): 619-628.
- 25- DESSANGES J-F. *Petit guide de la nébulisation*. Boehringer Ingelheim, Paris, 2000.
- 26- DIOT P., FAURISSON F., HUET F., PIN I., SAUTEGEAU A. *Des médicaments dans les nuages, livret destiné aux patients et à leurs parents*. Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose (Vaincre la mucoviscidose, 181 rue de Tolbiac - 75013 Paris, Tel : 01 40 78 91 91).
- 27- DURAND M., RUSCH P., GRANJON D. *et al* . Preliminary study of the deposition of aerosol in the maxillary sinuses using a plastinated model. *JAM*, 2001,14(1), 83-93.
- 28- GARNIER DELAMARE. *Dictionnaire des termes de médecine* ,25ème édition, Edition Maloine, Paris ,1998.

- 29- GHOFRANI H.A., WIEDEMANN R., ROSE F. et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* ,2002 , 136(7):515-522.
- 30- GILL D.R., SOUTHERN K.W., MOFFORD K.A. *et al.* A placebo-controlled study of liposome-mediated gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *Gene Ther*, 1997, 4(3):199-209.
- 31- GIOSUE S., CASARINI M., ALEMANNIO L. et al. Effects of aerosolized interferon alpha in patients with pulmonary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 158(4): 1156-1162.
- 32- GIOSUE S., CASARINI M., AMEGLIO F. et al. Aerosolized interferon-alpha treatment in patients with multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Eur. Cytokine Netw.*, 2000, 11(1): 99-104.
- 33- GOLDMAN M.J., LEE P.S., YANG J.S., Wilson J.M. Lentiviral vectors for gene therapy of cystic fibrosis. *Hum. Gene Ther.*, 1997 , 8 (18):2261-2268.
- 34- HACHE M., DENAULT A. Y., BELISLE S. Et al. Inhaled prostacyclin (PGI₂) is an effective addition to the treatment of pulmonary hypertension and hypoxia in the operating room and intensive care unit. *Can J Anaesth* ,2001, 48(9): 924-929.
- 35- HARENBERG J., MALSCH R., ANGELESCU M., LANGE C., MICHAELIS H.C., WOLF H., HEENE D.L. Anticoagulant effects and tissue factor pathway inhibitor after intrapulmonary low-molecular-weight heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1996, 7(4):477-483.
- 36- HINCKLEY JB. Inhaled furosemide in the treatment of acute exacerbations of asthma. *Acad. Emerg. Med.*, 2000, 7, (10) :1167.
- 37- HODSON M.E., GALLAGHER C.G., GOVAN J.R.W. Randomised UK/Eire clinical trial of the efficacy and safety of tobramycin 300mg/5ml nebuliser solution or nebulized colistin in CF patients. *European Cystic Fibrosis Conference*, 4-8 Juin 2000, Stockholm, Suede.
- 38- HODSON M.E., PENKETH A.R., BATTEN J.C. Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of pseudomonas aeroginosa infection in patient with cystic fibrosis. *Lancet*, 1981, 2 (8256),1137-1139.
- 39- HOEPER M.M., SCHWARZE M., EHLERDING S. et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* , 2000, 342(25):1866-1870.
- 40- HUBERT D, SERMET-GAUDELUS I : Antibiothérapie dans la mucoviscidose :Session n° 3 de communications orales en partenariat avec le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique.
- 41- HUCHON G. *Pneumologie, pour le praticien*. Masson, Paris, 2001.

- 42- HULAND E., HEINZER H., MIR T.S., HULAND H. Inhaled interleukin-2 therapy in pulmonary metastatic renal cell carcinoma: six years of experience. *Cancer J. Sci. Am.*, 1997, 3, Suppl 1:S98-105.
- 43- HYDE S.C., SOUTHERN K.W., GILEADI U. *et al.* Repeat administration of DNA/liposomes to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *Gene Ther.*, 2000, 7(13):1156-1165.
- 44- IACONO A.T., KEENAN R.J., DUNCAN S.R. *et al.* Aerosolized cyclosporine in lung recipients with refractory chronic rejection. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153 (4):1451-1455.
- 45- IWAMOTO LM, GRIES DM, NAKAMURA KT. Loop diuretics and in vitro relaxation of human fetal and newborn mouse airways. *Pediatric research*, 2001, 50(2): 273-276.
- 46- JACQUES L.B., MAHADOO J., KAVANAGH L.W. Intrapulmonary heparin. A new procedure for anticoagulant therapy. *Lancet*, 1976, 2(7996):1157-1161.
- 47- JENSEN T., PEDERSEN S.S., GARNE S., HEIMANN C., HOIBY N., KOCH C. Colistine inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas Aeruginosa* lung infection. *J antimicrob Chemother*, 1987, 19, 831-838.
- 48- KEENAN R.J., IACONO A., DAUBER J.H. *et al.* Treatment of refractory acute allograft rejection with aerosolized cyclosporine in lung transplant recipients. *J Thor Cardiovasc Surg*, 1997, 113(2), 335-340.
- 49- KESSLER R., DUMONT S., BARTHOLEYNS J., WEITZENBLUM E., POINDRON P. Antitumoral potential of aerosolized interferon gamma in mice bearing lung metastase. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1994, 10(2): 202-206.
- 50- KHANNA C., WALDREP J.C., ANDERSON P.M. *et al.* Nebulized interleukin 2 liposomes: aerosol characteristics and biodistribution. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1997, 49(10): 960-971.
- 51- KNOWLES M.R., CHURCH N.L., WALTNER W.E. *et al.* A pilot study of aerosolised amiloride for the treatment of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med*, 1990, 322(17): 1189-1194.
- 52- KUGELMAN A., DURAND M., GARG M. Pulmonary effect of inhaled furosemide in ventilated infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*, 1997, 99(1):71-75.
- 53- LAUBE B.L. Treating diabetes with aerosolized Insulin. *Chest*, 2001, 120, Suppl.III, 99S-106S.
- 54- LEDSON M., GALLAGHER M., HART C.A., WALSHAW M. Nebulized heparin in burkholderia cepacia colonized adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*, 2001, 17 (1) : 36-38.
- 55- LIMBERIS M, ANSON DS, FULLER M, PARSONS DW. Recovery of airway cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in mice with cystic fibrosis after single-dose lentivirus-mediated gene transfer. *Hum Gene Ther*, 2002, 13(16):1961-1970.

- 56- MALLET J.P., DIOT P., LEMARIE E. Voie inhalée pour l'administration de médicaments a visée systémique. Rev. Mal. Respir., 1997, 14, 256-267.
- 57- MARTIN J., SALIN D. La Mécanique des Fluides. Nathan Université, 1997
- 58- MASOOD A.R., REED J.W., THOMAS S.H. Lack of effect of inhaled morphine on exercise-induced breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1995,50(6):629-634.
- 59- MATHER L.E., WOODHOUSE A., WARD M.E., FARR S.J., RUBSAMEN R.A., ELTHERINGTON L.G. Pulmonary administration of aerosolised fentanyl: pharmacokinetic analysis of systemic delivery. Br J Clin Pharmacol, 1998 ,46(1):37-43.
- 60- MOCHIZUKI H., SHIMIZU T., MORIKAWA A., KUROUME T. Inhaled diuretics attenuate Acid-induced cough in children with asthma. Chest, 1995, 107(2), 413-717.
- 61- MOLINARI JF, CAMPO C, SHAKIR S, AHMED T. Inhibition of antigen-induced airway hyperresponsiveness by ultralow molecular-weight heparin. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998 ,157(3):887-93.
- 62- NOVEMBRE E., FRONGIA G., LOMBARDI E., RESTI M., ZAMMARCHI E., VIERUCCI A. The preventive effects and duration of action of two doses of inhaled furosemide on exercise-induced asthma in children. J. Allergy Clin. Immunol., 1995 , 96(6): 906-909.
- 63-O'CONNOR B.J., YEO C.T., CHEN-WORSDELL Y.M., BARNES P.J., CHUNG K.F. Effect of acetazolamide and amiloride against sodium metabisulphite-induced bronchoconstriction in mild asthma. Thorax, 1994, 49(11): 1096-1098.
- 64- OLSCEWISKI H., SIMMONNEAU G., GALIE N. Inhaled iloprost for pulmonary hypertension. N Engl J Med , 2002, 347(5):322-329.
- 65- PONS G., MARCHAND M.C., FOUCAUD C. et al. French multicenter randomized double-blind placebo-con-trolled trial on nebulized amiloride in cystic fibrosis patients. Pediatr. Pulmonol., 2000, 30(1): 25-31.
- 66- PORTEOUS D.J., DORIN J.R., MCLACHLAN G. *et al.* Evidence for safety and efficacy of DOTAP cationic liposome mediated CFTR gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. Gene Ther., 1997, 4(3): 210-218.
- 67- RAIMONDI A.C., SCHOTTLENDER J., LOMBARDI D., MOLFINO N.A. Treatment of acute severe asthma with inhaled albuterol delivered via jet nebulizer, metered dose inhaler with spacer, or dry powder. Chest, 1997,112:24-28.
- 68- RAMSEY B.W., DORKIN H.L., EISENBERG J.D. et al. Efficacy of aerosolised tobramycin in patients infected with cystic fibrosis. N engl J med, 1993,328,1740-1746.
- 69- RAMSEY B.W., PEPE M.S., QUAN J.M. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. N ENgl J Med 1999,34 (1),23-30.

- 70- RIEDLER J., HUTTEGER I. [Pilot study of amiloride inhalation in children with cystic fibrosis] *Klin Padiatr*, 1992, 204(3): 158-162.
- 71- ROHATAGI S., CALIC F., HARDING N. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of inhaled cyclosporin A (ADI628) after single and repeated administration in healthy male and female subjects and asthmatic patients. *J Clin Pharmacol*, 2000, 40(11):1211-1226.
- 72- SALMERON S., BROCHARD L., MAL H. et al. Nebulized versus intravenous albuterol in hypercapnic acute asthma. A multicentern double-blind , randomized study. *Am J Resp Crit Care Med* ,1994,149,1466-1470.
- 73- SKYLER J.S., CEFALU W.T., KOURIDES I.A. *ET AL* .Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet*, 2001; 357(9253): 331-335.
- 74- STEAD R.J., HODSON M.E., BATTEN J.C. Inhaled ceftazidime compared with gentamicin and carbenicillin in older patients with cystic fibrosis infected with psudomonas aeruginosa. *Br J DIS Chest* ,1987, 81, 272-279.
- 75- SUZUKI R. , FREED A.N. Heparin inhibits eicosanoid metabolism and hyperventilation-induced bronchoconstriction in Dogs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 161(6), 1850-1854.
- 76- SUZUKI R., FREED A.N. Heparin Inhibits Hyperventilation-Induced Late-Phase Hyperreactivity in Dogs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 165(1), 27-33.
- 77- TEN R.M., ANDERSON P.M., ZEIN N.N., TEMESGEN Z., CLAWSON M.L., WEISS W. Interleukin-2 liposomes for primary immune deficiency using the aerosol route. *Int. Immunopharmacol.*, 2002, 2(2-3): 333-344.
- 78- TORRES E. Dyspnées laryngées aiguës infectieuses de l'enfant. Gare à l'épiglottite. Le généraliste, dossier FMC, 2001, 2164.
- 79- TORTORA G.J., GRABOWSKI S.R. *Principes d'anatomie et de physiologie*, deuxieme édition française. Deboeck Université.
- 80- VAGNEUR J.P. Insuline inhalée : un espoir bien inspiré pour les diabétiques ? *Info respiratoire*, 2002, 48, 21.
- 81- VAN ZANDWIJK N., JASSEM E., DUBBELMANN R., BRAAT M.C., RUMKE P. Aerosol application of interferon alpha in the treatment of bronchioalveolar carcinoma. *Eur. J. Cancer*, 1990, 26(6):738-740.
- 82- WALMRATH D., SCHNEIDER T., SCHERMULY R., OLSCHIEWSKI H., GRIMMINGER F., SEEGER W. Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* ,1996 , 153(3):991-996.

83- WARD M.E., WOODHOUSE A., MATHER L.E. et al. Morphine pharmacokinetics after pulmonary administration from a novel aerosol delivery system. *Clin Pharmacol Ther*; 1997, 62(6): 596-609.

84- XIE Q.M., CHEN J.Q., SHEN W.H., YANG Q.H., BIAN R.L. Effects of cyclosporin A by aerosol on airway hyperresponsiveness and inflammation in guinea pigs. *Acta Pharmacol Sin*, 2002; 23(3): 243-7

85- YOUNG I.H., DAVISKAS E., KEENA V.A. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax*, 1989,44(5):387-390.

86- ZABNER J., CHENG S.H., MEEKER D. *et al.* Comparison of DNA-lipid complexes and DNA alone for gene transfer to cystic fibrosis airway epithelia in vivo. *J. Clin. Invest.*, 1997, 100(6):1529-1537.

87- ZABNER J., RAMSEY B.W., 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 (6): 1504-1511.

88- Anonymes. Le dictionnaire VIDAL®. Edition 2003

89- Anonymes. L'aérosolthérapie par nébulisation. Cahier de pharmacothérapie. Actualité Pharmaceutique, 2000.

90- Anonymes. L'aérosolthérapie par nébulisation, Dossier du CNHIM, XX (5-6),1999

91- Anonyme. Petit Larousse illustré. Édition 1989.

DOCUMENTATION TECHNIQUE:

92-Documentation ORKYN : Aérosolthérapie et aspiration trachéale. Guide participant, Février 1998.

93-Documentation ORKYN'

Documentation DTF : 94-ATOMISOR AMSA
 95-ATOMISOR AUTOSONIQUE
 96-Formation locapharm
 97-AEROSOLTHERAPIE .L'expérience....ATOMISOR.

98-documentation SYST'AM

99-Documentation DTF : générateur d'aérosol ATOMISOR. Manuel Patient

100-Documentation DTF. Dossier technique ATOMISOR : Médicaments et nébulisation 7 questions essentielles.

101- documentation Orkyn sur compatibilités médicamenteuses

102-Documentation OCP : l'actualité documentaire, les sondes médicales et l'aérosolthérapie.

SITE INTERENT :

103-<http://www.inrs.fr/metropol/H1.pdf>

104-<http://naxos.biomedicale.univ-paris5.fr/diue/polys/basephysique/bp02.pdf>

105-www.theriaque.org

106-www.urgence-pratique.com/2articles/medic/Asthme.htm : Bertrand H: Aerosoltherapie en medecine d' uragence.

107-www.aventis.com

108-www.aventispharma-us.com

109-www.pfizer.com

110-www.kuwaitpharmacy.com/news/exubera.html

111-www.enanta.com

112-www.novonordisk.com

113-www.nektar.com

114-www.clinicaltrials.gov

115-www.aradigm.com

116-<http://www.vaincrelamuco.org>

117-<http://www.apard.com/ft/aerosol.htm#0>

118-<http://www.system.com>

119-<http://drugdeliverytech.com/cgi-bin/articles.cgi?idArticle=41>

120-www.granddictionnaire.com/btml/fra/R_MotClef/index1024_1.asp

121-http://www.medcost.fr/html/pharmacies_ph/mag_2001/mag20_voie_orale.htm

Résumé :

L'aérosolthérapie est une méthode d'administration du médicament qui permet un apport direct du principe actif au niveau du site d'action, c'est-à-dire au niveau du système respiratoire, et donc une action rapide. Cette voie permet aussi, dans certaines conditions, un passage systémique.

Seule l'administration d'aérosol par nébulisation a été traitée dans cette thèse.

La nébulisation, c'est la transformation d'une préparation médicamenteuse liquide en aérosol.

Actuellement seule l'administration de médicaments à visée locale est utilisée de façon courante.

Deux types d'appareils existent sur le marché :

- Appareils Pneumatiques : qui sont composés de deux parties : une source de fluide comprimé (air ou O₂) et un nébuliseur, dispositif contenant la solution à nébuliser.
- Appareils Ultrasoniques : composés d'un générateur d'ultrasons et d'une cuve contenant la solution à nébuliser.

Peu de médicaments possèdent une AMM pour cette voie d'administration. Beaucoup sont utilisés hors AMM de façon courante.

Pour que le traitement puisse avoir un maximum d'efficacité, il faut tenir compte de la puissance du générateur (dont dépend la durée de la séance), de la taille des particules délivrées, du choix du masque ou d'un autre embout et de la compatibilité des médicaments entre eux en cas de mélange.

Cette voie d'administration intéresse beaucoup les chercheurs, pour un traitement local mais aussi pour un traitement systémique. De nombreux essais cliniques ont été réalisés ou sont encore en cours. Ainsi pour un traitement local, la prostacycline a montré son efficacité dans l'HTAP, la morphine dans la dyspnée et la ciclosporine notamment dans le rejet de greffe pulmonaire. D'autres études ont aussi montré que l'aérosolthérapie pourrait être une voie d'administration de la thérapie génique dans le cadre de la mucoviscidose.

L'héparine, les diurétiques et les interférons ont été ou sont aussi en cours d'évaluation pour un traitement local.

Dans un but systémique, l'insuline, la morphine l'héparine et les interférons sont aussi testés afin de remplacer les injections actuelles par des aérosols.

MOTS CLES : Aérosol, Aérosolthérapie, Nébuliseur, Pneumatique, Pneumologie, Ultrasonique.