

## SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS .....	1
LISTE DES FIGURES.....	4
LISTE DES TABLEAUX .....	6
INTRODUCTION GENERALE .....	7
INTRODUCTION .....	8
I – Notions d’anatomie et de physiologie respiratoires.....	8
I-1) Anatomie des voies respiratoires .....	8
I-2) Physiologie du système respiratoire.....	13
II - Généralités sur les aérosols .....	18
II-1) Paramètres physiques des aérosols.....	18
II-2) Pénétration et dépôt des aérosols dans les voies aériennes .....	20
III – Les appareils d’aérosolthérapie .....	23
III-1) Présentation générale des nébuliseurs .....	23
III-2) Nébulisation pneumatique .....	25
III-3) Nébulisation ultrasonique.....	29
III-4) Nébulisation à membrane ou à tamis.....	31
III-5) Fonctions spécifiques et accessoires .....	33
IV – Les produits nébulisés et leurs indications .....	36
IV-1) Caractéristiques d’une solution nébulisable .....	36
IV-2) Médicaments ayant l’AMM en France .....	37
IV-3) Médicaments ayant un statut particulier .....	42
IV-4) Médicaments utilisés hors AMM.....	44
V – Incompatibilités physico-chimiques entre les différents médicaments avec AMM.....	58

VI – Problématique au CHU d’Angers .....	60
MATERIEL ET METHODE .....	61
I – Ressources documentaires.....	61
I-1) Bilan des documents internes au CHU d’Angers .....	61
I-2) Recherche documentaire.....	62
II – Réalisation des questionnaires.....	63
II-1) Questionnaire « prescripteurs » (Annexe 12).....	63
II-2) Questionnaire « soignants » (Annexe 13).....	64
III – Mode de diffusion des questionnaires.....	66
IV – Retour et analyse des questionnaires.....	66
RESULTATS ET DISCUSSION .....	67
I – Réponses au questionnaire « prescripteurs ».....	68
II – Réponses au questionnaire « personnel soignant » .....	75
III – Réalisation d’une fiche de bonnes pratiques .....	89
CONCLUSION .....	95
BIBLIOGRAPHIE.....	97
ANNEXES.....	106
Annexe 1 : Résultat des recherches bibliographiques concernant l’adrénaline (épinéphrine) nébulisée .....	107
Annexe 2 : Résultat des recherches bibliographiques concernant l’amphotéricine B nébulisée .....	110
Annexe 3 : Résultat des recherches bibliographiques concernant l’amikacine nébulisée .....	111
Annexe 4 : Résultat des recherches bibliographiques concernant la gentamicine nébulisée .....	114
Annexe 5 : Résultat des recherches bibliographiques concernant la dexaméthasone nébulisée .....	116

Annexe 6 : Résultat des recherches bibliographiques concernant la morphine nébulisée .....	119
Annexe 7 : Résultat des recherches bibliographiques concernant l'acétylcystéine nébulisée .....	123
Annexe 8 : Résultat des recherches bibliographiques concernant l'ambroxol nébulisé ...	125
Annexe 9 : Résultat des recherches bibliographiques concernant le mesna nébulisé.....	126
Annexe 10 : Résultat des recherches bibliographiques concernant le sérum salé hypertonique nébulisé .....	127
Annexe 11 : Document Opérationnel présent au CHU d'Angers.....	130
Annexe 12 : Questionnaire destiné aux prescripteurs.....	133
Annexe 13 : Questionnaire destiné au personnel soignant.....	136

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AmB : Amphotéricine B

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament, ex-AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

CME : Commission Médicale d'Etablissement

CNHIM : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

CO<sub>2</sub> : Dioxyde de carbone

COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

CSIRMT : Commission des Soins Infirmiers, de Rééducation et Médico-Techniques

CV : Capacité Vitale

CVF : Capacité Vitale Forcée

DAE : Diamètre Aérodynamique Equivalent

DCI : Dénomination Commune Internationale

DMIG : Gériatrie, Médecine interne, Soins palliatifs

DSSI : Direction des Services de Soins Infirmiers

DSSSLD ou D3SLD : Département de Soins de Suite et de Soins de Longue Durée

EDN : Endocrinologie – Diabétologie – Nutrition

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)

ETG ou GSD : Ecart-Type Géométrique ou Geometric Standard Deviation

GAT : Groupe AérosolThérapie de la SPLF

H<sup>+</sup> : ion Hydrogène

HbCO<sub>2</sub> : Carbhémoglobine

HbO<sub>2</sub> : Oxyhémoglobine

HCl : Chlorure d'hydrogène

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> : hydrogénocarbonate ou bicarbonate

HE : Huile Essentielle

HGE : Hépatogastro-Entérologie

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

IV : Intra-Veineux

MMAD : Mass Median Aerodynamic Diameter, en français Diamètre Aérodynamique Médian en Masse

mmHg : millimètres de mercure (unité de mesure de pression)

N<sub>2</sub> : azote

NAC : N-Acétylcystéine

NUAGES : Nébulisation, Usages et Avenir en médecine Générale Et Spécialisée

OMEDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

O<sub>2</sub> : Dioxygène

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PAVM : Pneumonie Acquis sous Ventilation Mécanique

PCO<sub>2</sub> : pression partielle du dioxyde de carbone

PO<sub>2</sub> : pression partielle du dioxygène

pH : potentiel Hydrogène

ppi : pour préparation injectable

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

QRE : Qualité-Risque-Evaluation

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline

SAU : Service d'Accueil des Urgences

SMIT : Service des Maladies Infectieuses Tropicales

SPIS : Sérum Physiologique Isotonique Stérile

SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française

UPLIN : Unité de Prévention et Lutte contre les Infections Nosocomiales

VC : Volume Courant

VEMS : Volume Expiratoire Maximum par Seconde

VR : Volume Résiduel

VRE : Volume de Réserve Expiratoire

VRI : Volume de Réserve Inspiratoire

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma général du système respiratoire

Figure 2 : Schéma des voies aériennes supérieures

Figure 3 : Schéma de l'arbre trachéo-bronchique

Figure 4 : Structure interne du poumon

Figure 5 : Les différents volumes respiratoires

Figure 6 : Pressions partielles liées à la respiration

Figure 7 : Courbe de distribution d'un aérosol

Figure 8 : Mécanismes de déposition des particules dans les voies respiratoires

Figure 9 : Principe de fonctionnement d'un nébuliseur pneumatique

Figure 10 : Exemple de nébuliseur pneumatique standard disponible en ville (présenté avec source de pression, nébuliseur et interface) (ST23, Syst'am)

Figure 11 : Exemple de nébuliseur sonique (Atomisor autosonique, DTF)

Figure 12 : Principe de fonctionnement d'un nébuliseur ultrasonique 1<sup>ère</sup> génération

Figure 13 : Principe de fonctionnement d'un nébuliseur ultrasonique 2<sup>ème</sup> génération avec circuit de nébulisation indépendant

Figure 14 : Exemple de nébuliseur ultrasonique (LS 290, Syst'am)

Figure 15 : Principe de fonctionnement d'un nébuliseur à membrane fixe

Figure 16 : Principe de fonctionnement d'un nébuliseur à membrane vibrante

Figure 17 : Exemple de nébuliseur à membrane vibrante (Atomisor Pocket®, DTF)

Figure 18 : Embout narinaire

Figure 19 : Kit de nébulisation pneumatique avec masque facial

Figure 20 : Kit de nébulisation pneumatique avec embout buccal

Figure 21 : Masque pour trachéotomie

Figure 22 : Principe de fonctionnement d'un filtre expiratoire

Figure 23 : Réponses des prescripteurs concernant les spécialités prescrites hors AMM pour la nébulisation

Figure 24 : Pourcentage de prescripteurs associant plusieurs médicaments pendant une séance de nébulisation

Figure 25 : Connaissance des recommandations par les prescripteurs

Figure 26 : Pourcentage de soignants administrant des médicaments hors AMM pour la nébulisation

Figure 27 : Pourcentage de soignants administrant plusieurs médicaments pendant une même séance de nébulisation

Figure 28 : Connaissance de l'existence d'un protocole d'administration des médicaments nébulisés

Figure 29 : Pourcentage de soignants ayant déjà rencontré des problèmes relatifs à la nébulisation

Figure 30 : Pourcentage de soignants effectuant une surveillance de la séance

Figure 31 : Pourcentage de soignants souhaitant des recommandations de bonnes pratiques

Figure 32 : L'éducation thérapeutique du patient sortant (proportions parmi les répondants)

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des médicaments bronchodilatateurs avec AMM pour la nébulisation

Tableau 2 : Caractéristiques des corticostéroïdes ayant l'AMM pour la nébulisation

Tableau 3 : Caractéristiques des antibiotiques et de l'antiparasitaire ayant l'AMM pour la nébulisation

Tableau 4 : Caractéristiques des autres médicaments ayant l'AMM pour la nébulisation

Tableau 5 : Etat des connaissances concernant les incompatibilités physico-chimiques entre médicaments ayant l'AMM pour la nébulisation.

Tableau 6 : Pourcentage de prescripteurs de traitements par nébulisation parmi les répondants

Tableau 7 : Critères de choix de la nébulisation selon les prescripteurs

Tableau 8 : Fréquence de prescription des médicaments nébulisés, selon les prescripteurs

Tableau 9 : Indications pour la nébulisation, citées par les prescripteurs

Tableau 10 : Mentions indiquées sur la prescription

Tableau 11 : Pourcentage de soignants administrant des traitements par nébulisation parmi les répondants

Tableau 12 : Fréquence d'administration des médicaments nébulisés, selon les soignants

Tableau 13 : Modalités de choix du nébuliseur

Tableau 14 : Délai entre préparation et administration du médicament

Tableau 15 : Lieu de préparation du médicament

Tableau 16 : Fréquence de l'entretien du matériel

Tableau 17 : Produits utilisés pour l'entretien du matériel

## INTRODUCTION GENERALE

La nébulisation est une technique ancestrale : les premières utilisations empiriques datent de l'Antiquité. Depuis, elles n'ont pas cessé d'évoluer. L'utilisation de la nébulisation comme vecteur de médicaments se développe à partir du milieu du 20<sup>ème</sup> siècle, avec notamment les travaux de Tiffeneau. Ensuite, l'évolution de l'aérosolthérapie par nébulisation s'accélère considérablement. Les recherches scientifiques, tant sur la technique et le matériel, que sur la galénique et la thérapeutique, se multiplient. [1]–[3]

L'aérosolthérapie est une technique qui consiste à délivrer un traitement sous la forme d'un aérosol, c'est-à-dire une suspension stable de particules solides ou liquides dans un gaz [4]. Actuellement, l'aérosolthérapie par nébulisation est utilisée quotidiennement, principalement dans le traitement de pathologies ORL et broncho-pulmonaires. Elle doit être prescrite par les médecins ; certains médicaments ont même une prescription restreinte à certains spécialistes. L'administration se fait, soit par le patient lui-même (en ville), soit avec l'aide d'un Infirmier Diplômé d'Etat (IDE), à l'hôpital.

Malgré une utilisation fréquente, peu de recommandations pratiques existent concernant cette voie d'administration.

Certains auteurs, dans diverses publications, citent des médicaments utilisés par nébulisation sans avoir d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour cette voie d'administration.

Nous avons réalisé une recherche bibliographique pour faire une synthèse des connaissances sur le sujet, puis effectué un état des lieux de la pratique actuelle au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Angers, le but final étant d'harmoniser et sécuriser cette pratique.

Ce travail s'inscrit également dans une démarche de qualité et de sécurisation du circuit du médicament au CHU d'Angers. Un groupe de travail pluridisciplinaire (ingénieur qualité, cadre infirmier, infirmières, pharmacien, experts médecins) a en effet été créé pour harmoniser et sécuriser la préparation et l'administration des médicaments. Ce groupe élabore des fiches de bonnes pratiques à destination du personnel soignant, présentées par voie d'administration. Nous avons participé à l'élaboration d'une fiche pour la voie pulmonaire par nébulisation.

# INTRODUCTION

## I – Notions d’anatomie et de physiologie respiratoires

Les notions présentées ci-après vont permettre de mieux comprendre le mécanisme d’action des médicaments administrés par voie nébulisée [5]–[9]. La figure 1 présente un schéma général du système respiratoire.

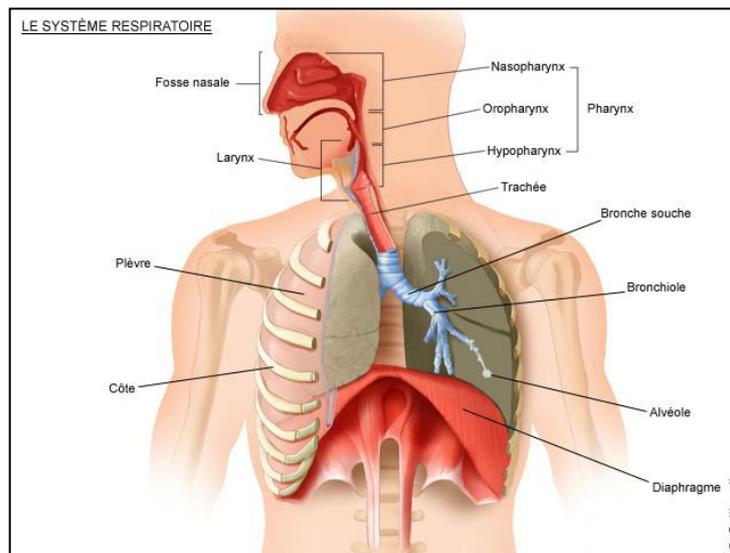


Figure 1 : Schéma général du système respiratoire [10]

### I-1) Anatomie des voies respiratoires

Les voies aériennes supérieures correspondent au début du système respiratoire (figure 2). Elles comprennent la cavité nasale, le pharynx et le larynx.

#### I-1-1) La cavité nasale

La cavité nasale est constituée de deux fosses nasales, séparées par le septum. Elle est délimitée au sommet par la lame criblée de l’ethmoïde ; son plancher correspond au palais ; et ses parois latérales sont matérialisées par le labyrinthe ethmoïdal, avec les cornets nasaux.

La cavité nasale s’ouvre vers l’extérieur par les narines, et vers l’arrière, par les choanes qui s’ouvrent sur le pharynx.

Les sinus sont des cavités dérivées des fosses nasales et communiquent avec celles-ci. Ils ont pour fonction de réchauffer l'air inspiré. Ce sont des espaces vides, humides, chauds et ventilés, ce qui en fait un lieu propice à la stagnation et au développement des germes, provoquant des sinusites.

La cavité nasale est tapissée d'une muqueuse très vascularisée et composée de cellules ciliées produisant du mucus. Cette muqueuse permet de réchauffer et d'humidifier l'air inspiré. L'air est également « filtré » : le mucus emprisonne les poussières, et les cils et les chicanes des cornets arrêtent les grosses particules. Les cils entraînent également, grâce à leurs mouvements, le mucus vers l'extérieur. La cavité nasale contient aussi les récepteurs olfactifs.

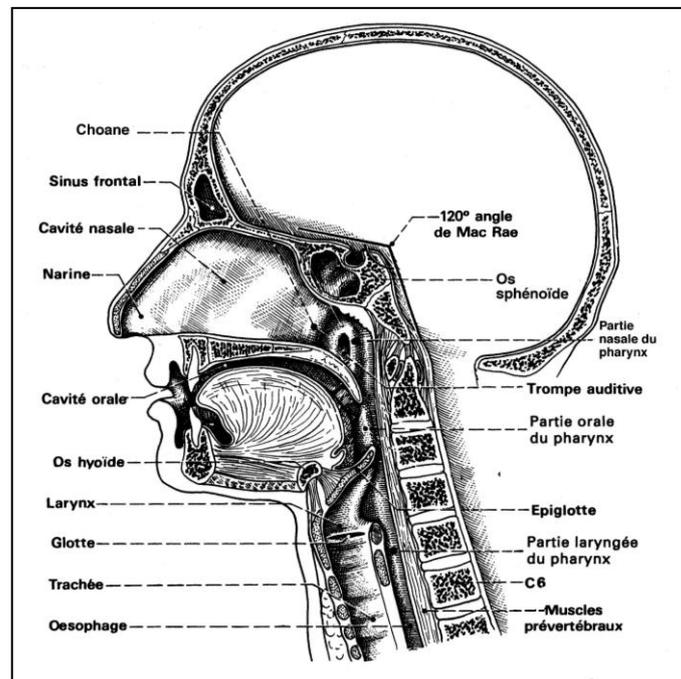


Figure 2 : Schéma des voies aériennes supérieures [5]

### I-1-2) Le pharynx

Le pharynx est un carrefour entre les voies aériennes et la voie digestive. Il s'étend de la base du crâne au larynx et à l'œsophage. On distingue le nasopharynx et l'oropharynx.

Le nasopharynx communique avec les fosses nasales par les choanes. Il communique également avec la trompe d'Eustache, qui équilibre la pression entre le pharynx et l'oreille interne lors de la déglutition.

L'oropharynx permet le passage à la fois des aliments et de l'air. Il continue ensuite vers le bas par la partie laryngée (laryngopharynx). C'est dans l'oropharynx que se croisent les voies respiratoires et digestives.

### I-1-3) Le larynx

Le larynx relie le pharynx à la trachée. Il marque ainsi la frontière entre les voies respiratoires supérieures et inférieures. Il est constitué d'un squelette cartilagineux, d'articulations et de muscles striés. Sa surface intérieure présente des plis formés par les cordes vocales supérieures et inférieures. L'épiglotte peut être comparée à un couvercle, qui peut fermer l'accès au larynx. Ainsi, lorsque des aliments sont propulsés dans le pharynx, le larynx se ferme. Ce réflexe physiologique permet d'éviter les fausses routes (passage d'aliments dans l'arbre bronchique).

Le larynx a deux fonctions principales : c'est l'organe de la voix (grâce aux cordes vocales), et il assure la protection des voies respiratoires inférieures. En effet, la muqueuse comporte des récepteurs sensibles qui, au contact d'un corps étranger, entraînent un réflexe de toux.

L'arbre trachéo-bronchique vient à la suite des voies aériennes supérieures. Il comprend la trachée, l'arbre bronchique, les poumons et les plèvres (figure 3).

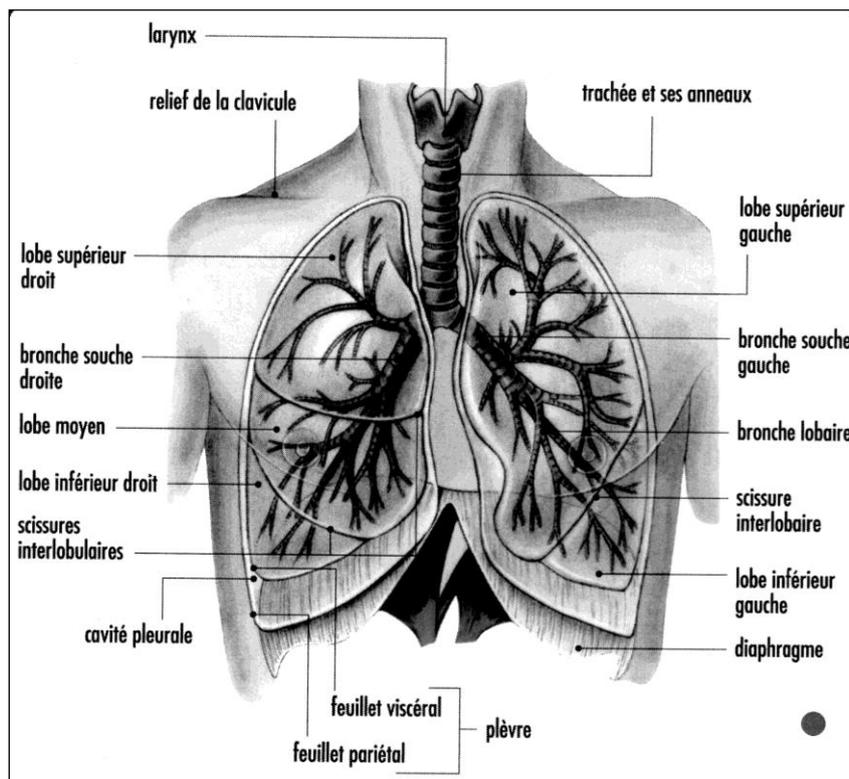


Figure 3 : Schéma de l'arbre trachéo-bronchique [6]

#### I-1-4) La trachée

La trachée mesure 10 à 12 cm de longueur. Elle est composée de demi-anneaux cartilagineux. Elle suit le même trajet que l'œsophage ; ainsi, si le bol alimentaire est trop gros, la trachée est comprimée. La trachée se sépare ensuite en deux bronches souches, droite et gauche.

#### I-1-5) L'arbre bronchique

Les bronches présentent de nombreuses ramifications successives, comme les branches d'un arbre. C'est pourquoi on parle d'arbre bronchique.

La bronche souche droite est plus verticale (pratiquement dans l'axe de la trachée) et plus courte que la gauche. C'est la raison pour laquelle les corps étrangers inhalés sont retrouvés le plus souvent à droite.

Chaque bronche souche pénètre dans le poumon au niveau du hile pulmonaire. Elle se divise ensuite en bronches lobaires (3 à droite, 2 à gauche) qui correspondent aux différents lobes de chaque poumon. Chaque bronche lobaire donne des bronches segmentaires, qui se divisent elles-mêmes en bronches de plus en plus fines : les bronchioles. Chaque bronchiole est destinée à un lobule pulmonaire.

L'extrémité des bronchioles terminales correspond à la zone respiratoire : les alvéoles, détaillées dans le paragraphe suivant.

Les bronches sont constituées de cartilage et de muscles lisses. Plus on descend dans l'arbre bronchique, moins il y a de cartilage. Ainsi, la paroi des bronchioles ne contient plus du tout de cartilage. La paroi de l'ensemble des bronches est tapissée de cellules ciliées, qui permettent d'évacuer les germes et poussières via un mouvement permanent vers le haut, en quelque sorte comme un « tapis roulant ». Ces corps étrangers sont également englués dans un mucus qui tapisse tout l'épithélium respiratoire. Ils sont ainsi déglutis lorsqu'ils arrivent au pharynx.

#### I-1-6) Les alvéoles

Les alvéoles correspondent à de petits sacs dans lesquels se situe la barrière air-sang. En effet, la paroi alvéolaire, très mince et richement vascularisée, permet les échanges gazeux. La surface d'échange est d'environ 100m<sup>2</sup> !

L'intérieur des alvéoles est tapissé de surfactant sécrété par les pneumocytes II. Celui-ci facilite les échanges gazeux. Les alvéoles abritent aussi des macrophages, qui s'attaquent aux poussières, bactéries et autres corps étrangers inspirés.

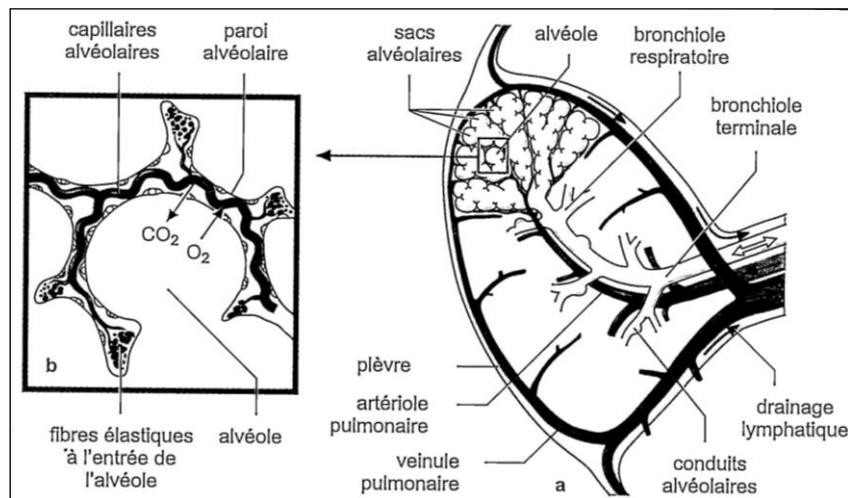


Figure 4 : Structure interne du poumon [7] : a. Acinus pulmonaire ; b. Alvéole agrandie à partir de la zone encadrée en a.

#### I-1-7) Les poumons et les plèvres

Les poumons sont situés dans la cage thoracique, de part et d'autre du médiastin (espace occupé notamment par le cœur et les gros vaisseaux). Ils ont une forme de cône irrégulier dont le sommet est aplati et dont la base correspond au diaphragme. Chaque poumon est divisé en lobes par de profondes fissures. Le poumon droit est divisé en 3 lobes (supérieur, moyen, inférieur) alors que le poumon gauche est divisé en 2 lobes (supérieur et inférieur). Chaque partie est ensuite divisée en éléments de plus en plus petits, correspondant aux différents niveaux de ramification des bronches : les lobes sont divisés en segments, qui se divisent eux-mêmes en lobules. Chaque lobule pulmonaire reçoit une artériole et une bronchiole (qui donne naissance aux bronchioles terminales, qui à leur tour forment les alvéoles).

Chaque poumon est entouré d'une plèvre composée de 2 feuillets. Le feuillet viscéral recouvre la surface externe du poumon et s'insinue dans les scissures interlobaires, ce qui permet aux lobes de glisser les uns par rapport aux autres. Le feuillet pariétal tapisse l'intérieur de la cage thoracique et le médiastin.

Les deux feuillets sont en continuité au niveau du hile pulmonaire. L'espace virtuel entre les deux feuillets est appelé cavité pleurale. Le liquide pleural, présent dans cette cavité sous forme d'une couche très fine, facilite le glissement des deux feuillets l'un sur l'autre (et donc le glissement des poumons sur les parois thoraciques) et empêche leur décollement.

## I-2) Physiologie du système respiratoire

Au repos, c'est-à-dire entre une expiration et une inspiration, la pression intrapulmonaire est égale à la pression atmosphérique, ainsi il n'y a pas de mouvement d'air vers les poumons.

La pression intrapleurale, c'est-à-dire celle qui existe entre les feuillets de la plèvre, est due au liquide pleural présent dans cet espace. Cette pression est toujours inférieure à la pression intrapulmonaire, afin de maintenir le poumon contre la paroi thoracique. Certaines pathologies, comme le pneumothorax, entraînent une entrée d'air dans la cavité pleurale. La pression intrapleurale devient alors égale à la pression atmosphérique et donc à la pression intrapulmonaire. Le poumon, qui n'est alors plus maintenu le long de la paroi thoracique, se rétracte.

### I-2-1) La ventilation : mécanique de la respiration

Les mouvements permettant la ventilation sont ceux qui augmentent le volume de la cage thoracique. En effet, les poumons suivent passivement les mouvements du thorax !

Afin de comprendre la mécanique de la respiration, il est important de se rappeler que l'air se déplace toujours d'une région de haute pression vers une région de basse pression. Par ailleurs, quand le volume augmente, la pression diminue proportionnellement (loi des gaz parfaits : à température constante, Pression x Volume = constante).

Lors d'une inspiration, la contraction du diaphragme et des muscles intercostaux entraîne une augmentation de volume de la cage thoracique. Cela provoque une baisse de la pression intrapulmonaire, qui devient inférieure à la pression atmosphérique. On assiste donc à une entrée d'air par les voies respiratoires, jusqu'à ce que les pressions s'équilibrent de nouveau.

L'expiration est un phénomène passif. Elle est due à un relâchement des muscles contractés lors de l'inspiration, qui implique une diminution de volume. La pression intrapulmonaire augmente alors et devient supérieure à la pression atmosphérique : l'air sort des poumons de manière à ce que les pressions s'équilibrent.

Il existe également un mécanisme d'expiration active, qui mobilise les muscles de la paroi abdominale et les intercostaux internes.

## I-2-2) Les volumes respiratoires

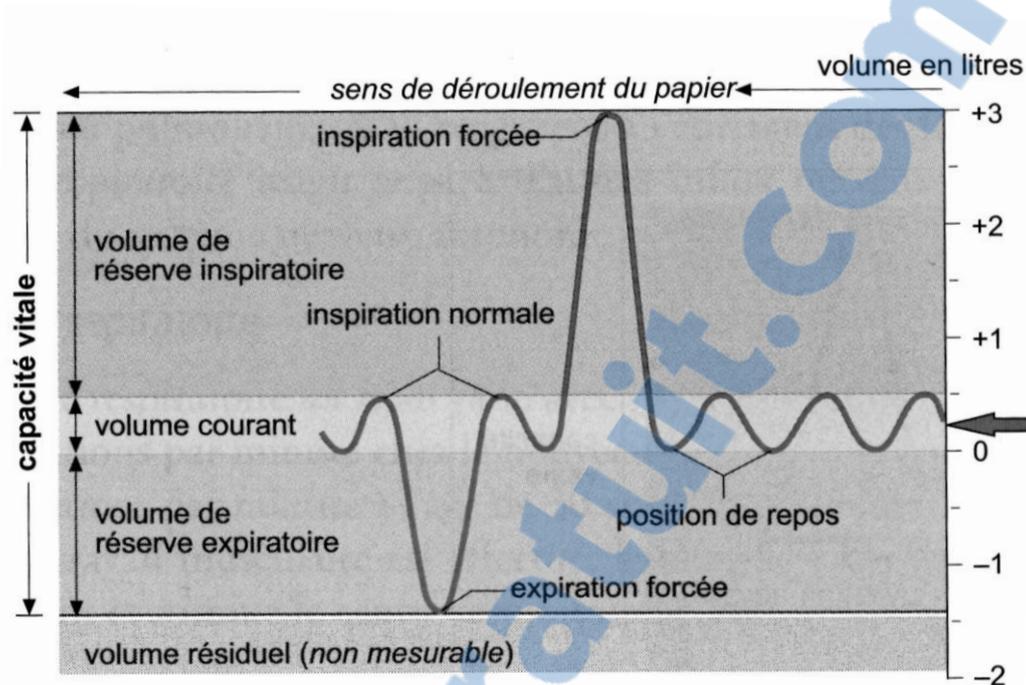


Figure 5 : Les différents volumes respiratoires [7]

Différents volumes peuvent être définis lors d'un cycle respiratoire (figure 5) :

Le **volume courant** (VC) correspond au « volume d'air qui entre ou qui sort des poumons, lors d'un cycle inspiration-expiration normale ». Celui-ci est de 0,5L environ pour un adulte sain.

Le **volume de réserve inspiratoire** (VRI) est le « volume d'air qui peut être inspiré en plus du volume courant, lors d'une inspiration forcée ». Il peut atteindre 2 à 3L. De même, un **volume de réserve expiratoire** (VRE) de 1L à 1,5L peut être expulsé lors d'une expiration forcée.

Le **volume résiduel** (VR) est le « volume restant dans les poumons après une expiration forcée ». Il est d'environ 1L. Dans ce volume résiduel est inclus l'espace mort respiratoire, qui correspond au volume des voies respiratoires (environ 150mL).

La **capacité vitale** (CV) correspond au « volume total disponible pour les échanges d'air. Elle est la somme du volume courant et des volumes de réserve inspiratoire et expiratoire » :

$$CV = VC + VRI + VRE$$

Elle est de l'ordre de 5L chez l'adulte normal. Elle dépend de la taille du thorax, de l'élasticité des poumons et de la cage thoracique. Elle est également influencée par l'entraînement et l'âge. On la mesure à l'aide d'un spiromètre.

La **capacité vitale forcée (CVF)** est le « volume maximal d'air expulsé au cours d'une expiration la plus rapide et la plus complète possible, après une inspiration complète ».

Le **volume expiratoire maximum par seconde (VEMS)** correspond au « volume d'air expiré pendant la première seconde suivant une inspiration forcée ». Il dépend principalement de la perméabilité des voies respiratoires.

A partir de ces deux dernières valeurs, on peut calculer le rapport de Tiffeneau : VEMS/CVF. Ce rapport permet de déterminer le type de pathologie du patient : obstructif (diminution du rapport) ou restrictif (rapport inchangé, VEMS et CVF diminuées parallèlement).

### I-2-3) Les échanges gazeux

L'air est un mélange de gaz, qui contient de l'azote ( $N_2$ ) à 78%, de l'oxygène ( $O_2$ ) à 21%. Le reste est constitué de vapeur d'eau, de  $CO_2$  et de gaz rares. Chaque gaz pris individuellement a une pression qu'on appelle pression partielle.

La loi de Dalton nous indique que la pression d'un mélange de gaz est égale à la somme des pressions partielles des gaz qui le composent. La pression partielle de chaque gaz est proportionnelle à son pourcentage dans le mélange.

Par ailleurs, lorsqu'un mélange gazeux est au contact d'un liquide, chaque gaz se dissout dans le liquide proportionnellement à sa pression partielle (Loi de Henry). Ainsi, plus un gaz est concentré dans le mélange, plus il se dissout dans le liquide. Mais la quantité de gaz qui se dissout dépend aussi de sa solubilité dans le liquide : par exemple, le gaz carbonique ( $CO_2$ ) est plus soluble que l'oxygène ( $O_2$ ) dans l'eau ou le plasma.

Ainsi, le mouvement d'un gaz et sa direction dépendent notamment de la pression partielle de ce gaz.

Dans les alvéoles, il existe d'une part un échange de gaz entre les alvéoles et les capillaires sanguins (respiration externe) ; d'autre part, un échange de gaz entre les capillaires sanguins et les cellules (respiration interne). Ces échanges sont résumés dans la figure 6 et décrits ensuite.

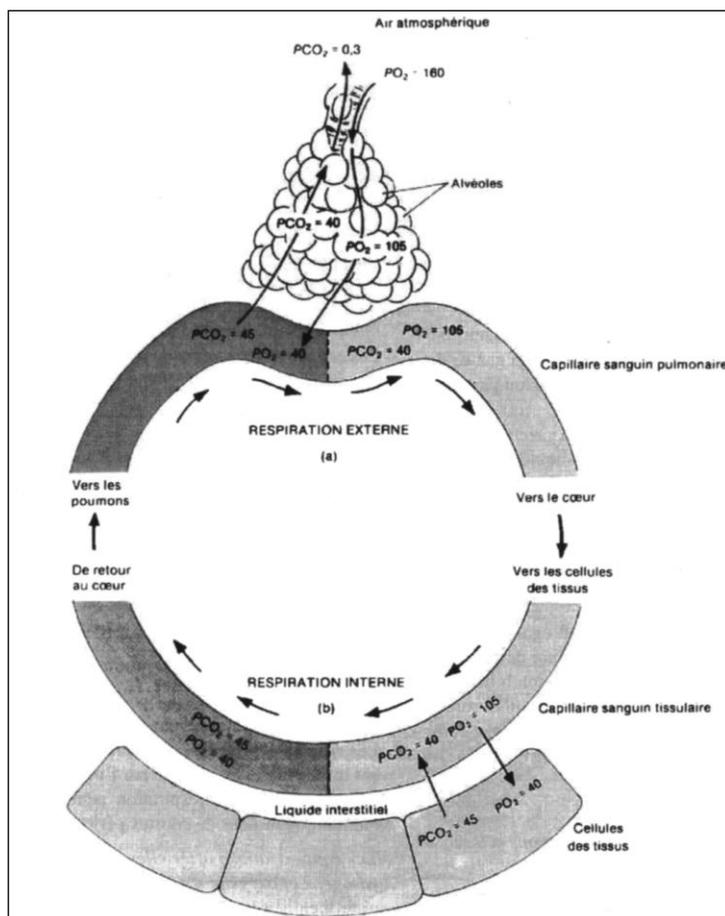


Figure 6 : Pressions partielles liées à la respiration [9]

Les pressions sont exprimées en mmHg - (a) Respiration externe ; (b) Respiration interne

Au niveau de la mer, la composition (en pressions partielles) de l'air alvéolaire (et donc du sang alvéolaire) est la suivante :  $PO_2 = 105$  mm Hg ;  $PCO_2 = 40$  mm Hg. Le sang des capillaires pulmonaires (arrivant au niveau des alvéoles) est, lui, composé des mêmes gaz en quantités différentes :  $PO_2 = 40$  mm Hg ;  $PCO_2 = 45$  mm Hg.

On assiste donc à la « respiration externe » au niveau de la barrière air-sang : le gaz carbonique diffuse du sang vers l'alvéole, alors que l'oxygène diffuse en sens inverse. Il s'agit d'une diffusion passive, liée aux seules différences de pression. Suite à cet échange, les gaz présent dans les capillaires sanguins ont les mêmes pressions partielles que dans l'air alvéolaire.

Dans le sang, l'oxygène est transporté par les globules rouges sous forme d'oxyhémoglobine ( $HbO_2$ ), à 97%. Le reste d'oxygène (non lié à l'hémoglobine) est dissous dans le plasma. 30% du  $CO_2$  est transporté également par l'hémoglobine (sous forme de carbhémoglobine,  $HbCO_2$ ). 5% est dissous dans le plasma et les 65% restant sont transformés à l'intérieur des globules rouges pour donner l'ion bicarbonate ( $HCO_3^-$ ).

La respiration interne, ou étape tissulaire de la respiration, correspond aux échanges gazeux entre les capillaires périphériques et les cellules des tissus. Les cellules consomment de l'oxygène et produisent du gaz carbonique. Les pressions partielles à l'intérieur des cellules sont les suivantes :  $PO_2 = 40$  mm Hg ;  $PCO_2 = 45$  mm Hg

Lors de l'échange, l'oxygène diffuse donc des cellules vers le sang, pendant que le gaz carbonique diffuse en sens inverse. La diffusion se fait également grâce au gradient de pressions.

#### I-2-4) Le mécanisme de régulation

Le principal centre régulant la respiration se trouve au niveau du bulbe rachidien, une partie du système nerveux central. Il s'agit du centre inspiratoire, duquel partent des neurones inspiratoires. Le centre inspiratoire a une activité automatique et rythmique : les neurones se dépolarisent spontanément et à intervalles réguliers. L'influx envoyé par les neurones entraîne la contraction des muscles inspiratoires ; ces derniers se relâchent lorsque l'influx s'arrête.

Lors d'une inspiration forcée, l'arrêt de l'influx ne suffit pas pour relâcher les muscles inspiratoires. Les neurones des centres inspiratoires du pont (autre partie du système nerveux central) envoient alors également des signaux.

Les centres respiratoires, malgré leur fonctionnement automatique, peuvent voir leur activité modifiée par certains facteurs :

- La concentration en gaz carbonique, oxygène et ions hydrogène ( $H^+$ ) : la variation de concentration est transmise aux centres bulbaires par l'intermédiaire de chémorécepteurs. Ainsi, on observe une augmentation de la ventilation lorsque la  $PCO_2$  augmente (c'est d'ailleurs le principal stimulus de la respiration). Par ailleurs, une diminution de la  $PO_2$  et/ou une augmentation de la concentration en ions  $H^+$  (acidose, baisse de pH) entraîne une augmentation de la ventilation.
- Les émotions, la douleur, le stress peuvent modifier la respiration par l'intermédiaire des centres hypothalamiques.
- Le réflexe de Hering-Breuer, qui est un réflexe de protection lors d'une distension trop importante des poumons.
- La poussière, les polluants, peuvent déclencher des réflexes pulmonaires, dont la toux.

## II - Généralités sur les aérosols

Un aérosol est constitué de particules solides ou liquides en suspension dans un gaz ou un mélange gazeux. [9] Les aérosols peuvent être caractérisés par plusieurs paramètres physiques, qui vont influencer sur leur pénétration et leur dépôt dans les voies aériennes.

### II-1) Paramètres physiques des aérosols

Les paramètres permettant de caractériser les aérosols sont notamment la granulométrie, la densité, et l'hygroscopie.

#### II-1-1) Granulométrie [3], [8], [9]

La granulométrie est l'étude de la taille et de la forme des particules constituant les aérosols.

On détermine ainsi plusieurs paramètres :

Le **Diamètre Aérodynamique Equivalent** (DAE) correspond au diamètre d'une sphère de densité  $1\text{g/cm}^3$ , qui a la même vitesse de chute que la particule considérée. Il « prend donc en considération le diamètre géométrique, la taille et la densité des particules. »[9] « Ce diamètre permet de prédire le mouvement de la particule dans l'air inhalé. »[8]

Les aérosols de médicaments sont constitués de particules de taille et de formes différentes. On peut donc réaliser une **distribution granulométrique** des particules (figure 7) : celles-ci sont classées selon la fréquence de leur taille. La distribution peut être représentée par une droite des fréquences cumulées (droite de Henry), ou bien par une loi lognormale. La distribution peut être tracée en fonction du DAE ou de la masse des particules.

Pour les aérosols médicamenteux, il est plus intéressant de connaître ces données en termes de masse de distribution, car elle rend directement compte de la quantité de principe actif présente dans l'aérosol. En effet, 1 gouttelette de diamètre  $10\mu\text{m}$  contient autant de médicament que 1000 gouttelettes de diamètre  $1\mu\text{m}$  !

A partir de cette distribution, on peut déterminer les paramètres suivants :

- Le **Diamètre Aérodynamique Médian en Masse** (MMAD, Mass Median Aerodynamic Diameter), qui correspond au diamètre qui divise la masse totale de l'aérosol en 2 moitiés égales, réparties de part et d'autre du MMAD.

- L'**écart-type géométrique** (ETG ou  $\sigma_g$  ou GSD : Geometric Standard Deviation) représente la dispersion des masses des particules constituant l'aérosol. Il se calcule à partir des fréquences cumulées des tailles : c'est le rapport du diamètre correspondant à 84,3% et 50% des fréquences cumulées.

$$\sigma_g = \text{DAE } 84,3\% / \text{DAE } 50\%$$

Les aérosols monodispersés ont un  $\text{ETG} \leq 1,2$ . Les aérosols médicamenteux sont pour la plupart polydispersés, avec un  $\text{ETG} > 1,2$ .

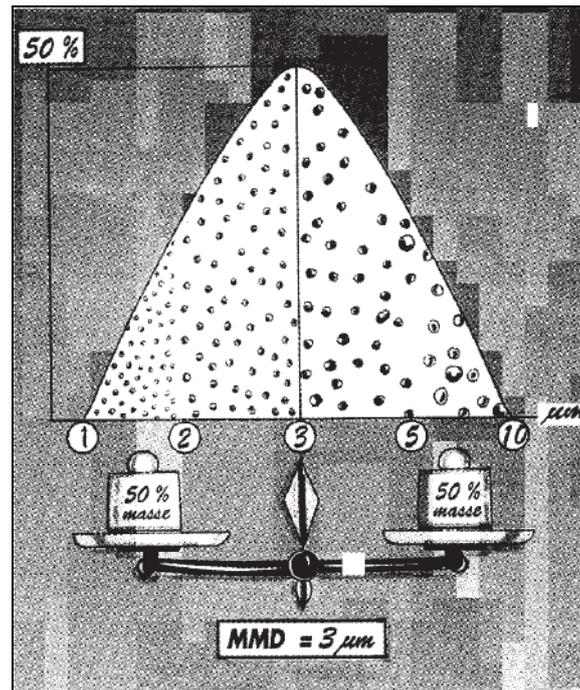


Figure 7 : Courbe de distribution d'un aérosol[9], in « Petit guide de la nébulisation », JF Dessange, BPS

### II-1-2) Densité [3]

La densité des particules a un impact sur leur masse et sur leur déplacement. C'est pourquoi elle est prise en compte dans l'étude de la distribution, à l'aide du DAE.

### II-1-3) Hygroscopicité [3]

Les particules constituant les aérosols peuvent être hygroscopiques, si elles sont formées de substances solubles dans l'eau. Ces particules vont voir leur taille augmenter en milieu humide, riche en vapeur d'eau ; c'est le cas dans les voies aériennes. Ce paramètre est donc à prendre en compte dans l'étude des aérosols.

## II-2) Pénétration et dépôt des aérosols dans les voies aériennes

La pénétration et le dépôt des aérosols dans les voies aériennes dépendent des propriétés physiques de l'aérosol, du mode d'inhalation et de ventilation, et de l'anatomie des voies aériennes.

Entre la quantité de liquide dispensée pour l'inhalation et la quantité de principe actif réellement déposée dans les voies respiratoires, il y a des pertes à différents niveaux : on définit ainsi des fractions successives d'aérosol en quantité décroissante.

La **charge du nébuliseur** : c'est la quantité de principe actif placée dans le réservoir en début de séance.

La **fraction inhalable** : elle correspond au pourcentage de la charge du nébuliseur disponible pour la pénétration dans les voies respiratoires. Il y a en effet une première perte de principe actif dans l'air ambiant et dans l'appareil. La fraction inhalable multipliée par la charge du nébuliseur nous indique la **masse inhalable**. Celle-ci doit être renseignée par les fabricants pour chaque appareil, pour un produit test dans des conditions standardisées.

La **masse inhalée** est la quantité de médicament qui pénètre effectivement dans les voies respiratoires du patient.

La **masse déposée** (ou fraction déposée, selon les auteurs) : elle correspond à la quantité de médicament déposée au niveau du territoire cible. [3], [8]

### II-2-1) Dépôt

Les principaux mécanismes de dépôt des particules dans les voies aériennes sont : la diffusion, la sédimentation et l'impaction (figure 8). Ces mécanismes sont la conséquence de la masse des particules, de leur taille et de leur vitesse initiale. L'anatomie des voies aériennes (diamètre, courbure) influence également le dépôt des particules.

Pour que les particules se déposent dans les voies aériennes, il faut en premier lieu qu'elles atteignent le site de dépôt, mais aussi qu'elles s'y arrêtent !

« **L'impaction** se produit lorsqu'une particule ne peut suivre le courant aérien alors qu'elle rencontre une courbure ou une bifurcation. »[9] Ce phénomène survient surtout pour les particules les plus grosses ( $DAE > 5\mu m$ ), animées d'une vitesse importante, dans les voies aériennes supérieures. Il s'agit donc d'un dépôt ORL, qui est favorisé par une respiration rapide.

« La **sédimentation** correspond au dépôt des particules sous l'action des forces de pesanteur qui entraînent les particules dans un mouvement de descente vers la paroi bronchique. »[9] Ce phénomène se produit en majorité au niveau des bronches et bronchioles, pour les particules de diamètre moyen (DAE compris entre 2 et 6  $\mu\text{m}$ ). Il est favorisé par une respiration lente et par une pause après l'inspiration.[11]

La **diffusion** concerne les plus fines particules (DAE compris entre 0,5 et 3 $\mu\text{m}$ ). Celles-ci atteignent donc le poumon profond, c'est-à-dire le niveau alvéolaire et bronchiolo-alvéolaire. Ces particules sont perpétuellement en mouvement, en raison de l'agitation thermique des molécules. Elles seraient pour la plupart exhalées.

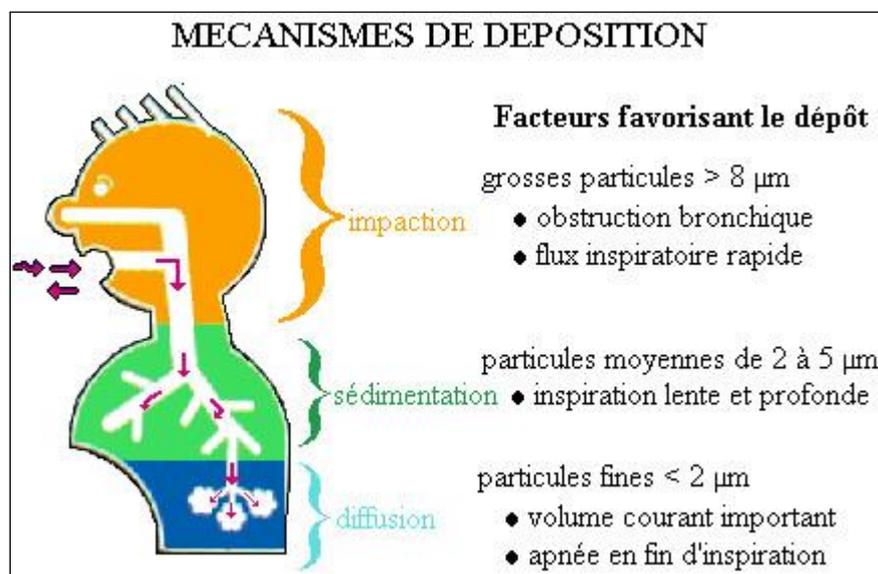


Figure 8 : Mécanismes de dépôt des particules dans les voies respiratoires [12]

La vitesse initiale des particules, déterminée par le générateur d'aérosol, influence également le dépôt de ces particules. En effet, si la vitesse initiale est importante, les particules vont plus facilement s'impacter dans la zone oro-pharyngée que des particules avec une vitesse initiale plus faible. [8]

Le mode d'inhalation va également modifier la vitesse des particules. Si le patient a un débit d'inspiration rapide, les particules vont s'impacter plus facilement dans les voies aériennes supérieures. A l'inverse, une respiration lente et profonde favorisera un dépôt au niveau des voies respiratoires basses. L'inspiration peut être suivie d'une pause de quelques secondes pour améliorer le dépôt par sédimentation.

On privilégiera donc une administration avec un embout buccal pour obtenir un dépôt pulmonaire, ce qui évite les pertes de principe actif dans la cavité nasale notamment. En revanche, pour obtenir un dépôt au niveau des sinus ainsi que pour une action au niveau de la trompe d'Eustache, on utilisera un embout narinaire ou nasal.

« L'anatomie des voies aériennes influence l'hydraulique de l'air inspiré et donc le dépôt de l'aérosol. Ainsi, une obstruction des voies aériennes entraîne une augmentation de la quantité d'aérosol inhalée et une non-uniformité du dépôt dans les voies respiratoires. »[8] De même, dans le cas de mucoviscidose, il est important de réaliser un drainage bronchique avant la séance de nébulisation, pour permettre une meilleure efficacité du traitement par aérosol.[3]

#### II-2-2) Cas particulier de l'enfant[3]

Chez l'enfant, les voies respiratoires ont un diamètre inférieur à celui de l'adulte, ce qui favorise le dépôt, surtout dans les voies nasales et bronchiques. Pour les mêmes raisons, il faudra, pour atteindre le poumon profond, administrer des particules plus fines que chez l'adulte.

De plus, les volumes respiratoires sont plus faibles chez l'enfant ; ils évoluent au cours de la croissance.

Par ailleurs, il faut prendre en compte le fait que l'enfant ne coopère pas ou peu lors d'une nébulisation. Il faudra donc administrer l'aérosol à l'aide d'un masque facial. Il convient également de diminuer au maximum le temps de nébulisation.

### III – Les appareils d'aérosolthérapie

Les appareils d'aérosolthérapie subissent des évolutions constantes. De nouvelles techniques font leur apparition régulièrement, de manière à améliorer le confort des utilisateurs, notamment.

Il existe trois grands principes de nébulisation : pneumatique, ultrasonique et à membrane. Leurs caractéristiques, communes et particulières, sont présentées dans les paragraphes suivants.

#### III-1) Présentation générale des nébuliseurs

Les appareils pour aérosol sont constitués de 3 parties : [3]

- Une source d'énergie (ou générateur),
- Un dispositif de conversion du liquide en aérosol (nébuliseur ou chambre de nébulisation). Celui-ci est soit intégré au générateur (pour les appareils ultrasoniques et à membrane), soit relié au générateur par une tubulure (cas des appareils pneumatiques),
- Un dispositif de délivrance ou interface nébuliseur-patient (embout buccal, masque)

Les nébuliseurs présentent les avantages suivants :

- Ils permettent la délivrance d'une plus grande quantité de principe actif que les autres dispositifs (aérosols doseurs pressurisés, inhalateurs de poudre).
- Le principe actif est administré directement au niveau du site pathologique. Son action est donc rapide. De même, les effets indésirables sont ainsi réduits par rapport à la voie générale, ce qui peut permettre d'améliorer l'observance du patient.
- La coordination main-poumon n'est pas nécessaire : cela est intéressant chez les enfants, les personnes âgées et/ou dépendantes, ou par exemple en cas de crise d'asthme.

Les nébuliseurs ont également des inconvénients :

- Les appareils sont difficilement maniables en ambulatoire (encombrement, bruit, ...)
- L'administration nécessite une éducation du patient et/ou de son entourage : préparation, technique d'inhalation, nettoyage et entretien du matériel
- Coût élevé : c'est pourquoi les nébuliseurs sont le plus souvent proposés en location en ville.
- Les médicaments nébulisés doivent avoir été testés avec le matériel : en effet, l'efficacité d'un traitement nébulisé dépend des conditions de génération de l'aérosol.

Les caractéristiques demandées à un générateur d'aérosol sont les suivantes : [9]

- Production de particules d'une taille satisfaisante en fonction de la cible thérapeutique :  $>5\mu\text{m}$  pour la sphère ORL, 2 à  $6\mu\text{m}$  pour les bronches,  $<3\mu\text{m}$  pour le poumon profond.
- Pas d'altération du médicament pendant la nébulisation
- Durée de nébulisation courte : maximum 20 minutes pour un adulte, 10 minutes pour un enfant.
- Volume résiduel faible par rapport au volume déposé dans la cuve du nébuliseur.

### III-2) Nébulisation pneumatique [3], [8], [9]

Il s'agit du premier système apparu sur le marché, et le plus utilisé de nos jours.

La source d'énergie est un gaz comprimé, air ou oxygène. Celui-ci peut être issu d'un compresseur d'air, d'une bouteille ou encore de l'installation hospitalière murale d'air ou d'oxygène (« air mural »).

Le gaz comprimé est acheminé dans le nébuliseur par un gicleur de gaz. Cela crée une dépression à l'orifice du nébuliseur, qui entraîne l'aspiration d'une fine couche de solution contenue dans le réservoir. C'est l'effet Venturi. Cette aspiration se fait par le gicleur à liquide. Le liquide est ainsi expulsé à vitesse élevée sous forme de gouttelettes de tailles diverses : il s'agit de la génération primaire (ou atomisation). Ce jet de gouttelettes s'impacte sur une surface solide appelée déflecteur : les gouttelettes les plus grosses vont s'impacter sur les parois du nébuliseur (ce phénomène concerne plus de 99% des particules) et sont recyclées en liquide médicamenteux. Les particules les plus fines sortent du nébuliseur en suivant le courant d'air formé par la source de gaz (figure 9).

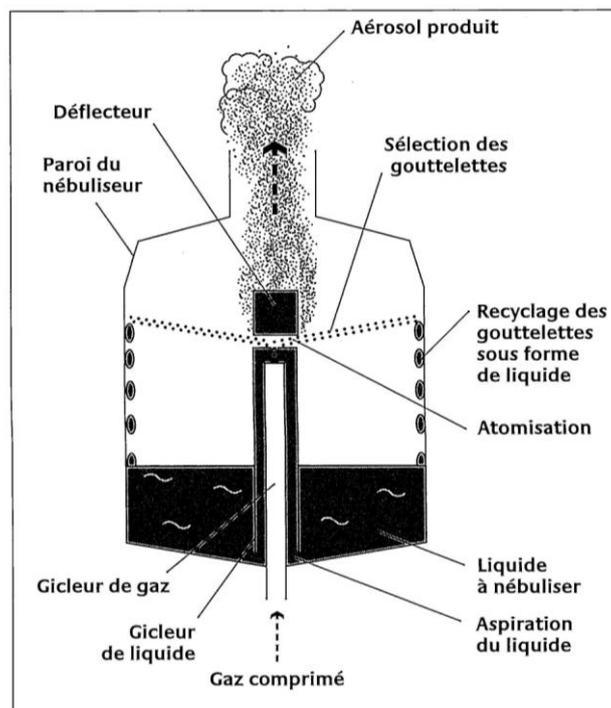


Figure 9 : Principe de fonctionnement d'un nébuliseur pneumatique [3]

« La taille des particules est inversement proportionnelle à la vitesse du courant aérien atteignant la surface liquidienne. » [8] L'augmentation de la pression du générateur permet donc de diminuer la taille des particules et d'augmenter le débit d'aérosol produit. Mais cela peut aussi augmenter la dispersion de taille des gouttelettes, et diminuer la masse inhalée par le patient par augmentation des pertes d'aérosol pendant la phase expiratoire.

Il faut donc être vigilant et s'assurer que le nébuliseur est compatible avec le compresseur. Les couples nébuliseur-compresseur sont indissociables : une association inadaptée peut modifier le diamètre des particules produites et donc modifier le site de dépôt de l'aérosol.

La quantité de médicament inhalée est moindre par rapport à celle versée dans la cuve du nébuliseur. D'une part, on peut noter une perte correspondant aux particules impactées sur le déflecteur et sur les parois du nébuliseur : il s'agit du volume résiduel. D'autre part, une partie de l'aérosol est produite pendant l'expiration du patient, et se retrouve donc dans l'air ambiant. Il est donc nécessaire de doser l'aérosol produit en sortie de nébuliseur, afin de déterminer la quantité de médicament délivrée en fonction de la quantité versée dans la cuve du nébuliseur.

Les appareils pneumatiques présentent l'inconvénient d'être bruyants. Les nébuliseurs utilisés en ville ou à l'hôpital peuvent être les mêmes. Ils sont vendus sous forme de kit : nébuliseur accompagné d'un masque ou d'un embout buccal, et d'un tuyau permettant de le relier à la source d'air. En ville, cette source d'air est un compresseur assez encombrant. A l'hôpital, il s'agit le plus souvent d'une prise murale (air ou oxygène).

L'air peut être utilisé en toutes circonstances, contrairement à l'oxygène qui est considéré comme un médicament et qui doit donc être prescrit par un médecin. L'oxygène peut être contre-indiqué dans certains cas, comme l'exacerbation de BronchoPneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) chez un sujet hypercapnique.

Il existe différents types de nébuliseurs pneumatiques :

**Nébuliseurs pneumatiques standards :** (figure 10)

Le débit d'aérosol est fixe et identique au débit de la source de pression. Il est donc limité et identique en phase inspiratoire et expiratoire. Si le patient inspire à un débit plus élevé, l'air supplémentaire est de l'air de dilution provenant de l'extérieur. Il y a donc un gaspillage lors de l'expiration : l'aérosol produit sort dans l'air ambiant. Les nébuliseurs à usage unique utilisés en milieu hospitalier sont de ce type.



*Figure 10 : Exemple de nébuliseur pneumatique standard disponible en ville (présenté avec source de pression, nébuliseur et interface) (ST23, Syst'am) [13]*

**Nébuliseurs à double Venturi :**

Le débit d'aérosol est proportionnel au débit inspiratoire du patient, et pendant la phase expiratoire il redevient minimal. En effet, si le patient a un débit inspiratoire supérieur au débit du compresseur, de l'air ambiant entre dans la cuve. Cela se produit grâce à un orifice d'appel d'air, qui conduit l'air supplémentaire inspiré directement au niveau des gicleurs où se produit la génération primaire d'aérosol.

Ce système permet de diminuer la durée de nébulisation (en augmentant la quantité d'aérosol administrée lors de l'inspiration) et de réduire le gaspillage lors de l'expiration.

**Nébuliseurs intermittents :**

Ils comportent un dispositif permettant d'interrompre la nébulisation pendant l'expiration. Les pertes de médicament lors de l'expiration sont ainsi limitées. Certains dispositifs sont des interrupteurs manuels. Ceux-ci nécessitent la coordination main-poumon du patient, ce qui peut être problématique. D'autres sont munis d'un capteur de pression, qui permet de synchroniser automatiquement les phases inspiratoires avec les phases de nébulisation. La nébulisation intermittente est compatible avec les systèmes à double venturi.

### **Fonction sonore :** (figure 11)

Il ne faut pas confondre la fonction sonore – qui correspond à des vibrations additionnelles – et la nébulisation ultrasonique.

La fonction sonore correspond à des vibrations sonores de basse fréquence ajoutées en sortie d'un nébuliseur pneumatique, de façon intermittente. Le trajet des particules n'est alors plus rectiligne, leur trajet est modifié et le passage dans les sinus (qui ne sont pas ventilés) est favorisé. La taille des particules est inchangée.

Cette fonction est utilisée pour le traitement des pathologies ORL, principalement les sinusites.



*Figure 11 : Exemple de nébuliseur sonore (Atomisor autosonique, DTF) [14]*

### **Fonction manosonique :**

Cette fonction, dérivée de la fonction sonore, consiste à ajouter une surpression à l'aérosol sonore pour créer une pression positive dans les fosses nasales. Cette surpression s'exerce au moment de la déglutition, au niveau de l'ostium de la trompe auditive, qui débouche dans les fosses nasales. Cela permet à l'aérosol d'atteindre la trompe d'Eustache.

Cette fonction est utilisée pour le traitement des pathologies tubaires et les otites séreuses et séromuqueuses d'origine tubaire.

Seuls les nébuliseurs pneumatiques standards sont utilisés au CHU : nébuliseur et masque (ou embout buccal) à usage unique, et utilisation de l'air ou oxygène mural. Les autres types de nébuliseurs pneumatiques impliquent d'utiliser un compresseur spécifique et non l'air mural.

### III-3) Nébulisation ultrasonique [3], [8], [9]

La source d'énergie est un générateur d'ultrasons. Les ultrasons sont transmis à un cristal piézo-électrique, ou quartz, qui se met en vibration à la même fréquence. Cette vibration, transmise au liquide médicamenteux, va entraîner un éclatement de la surface du liquide en fines particules, qui forment l'aérosol. Les particules sont généralement de taille homogène.

Dans certains nébuliseurs, la coupelle de liquide est directement en contact avec le quartz ; dans d'autres, de l'eau est placée entre les deux, elle transmet les vibrations du quartz au liquide médicamenteux.

Les particules produites sont stockées dans la chambre de nébulisation. Suivant les appareils, l'aérosol est acheminé vers le patient de deux manières différentes : certains appareils possèdent un système de ventilation (air pulsé), qui permet une délivrance de l'aérosol en continu. D'autres ne possèdent pas ce système mais un ensemble de valves, qui permettent la délivrance de l'aérosol uniquement lors de la phase inspiratoire du patient.

Ce type de nébuliseur présente l'avantage d'être silencieux, contrairement aux nébuliseurs pneumatiques.

En revanche, les liquides visqueux ou huileux et les suspensions ne peuvent pas être utilisés dans ces nébuliseurs.

Les appareils de première génération (figure 12), pour lesquels le cristal est en contact avec la coupelle de liquide médicamenteux, présentent deux inconvénients majeurs : la vibration du cristal peut entraîner une augmentation de la température du liquide. Les substances thermolabiles sont donc à éviter. De plus, du fait de leur conception, l'entretien (nettoyage et désinfection) est difficile.

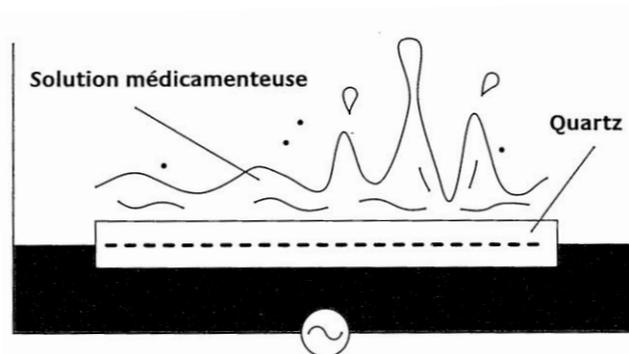


Figure 12 : Principe de fonctionnement d'un nébuliseur ultrasonique 1<sup>ère</sup> génération [3]

Les nébuliseurs de deuxième génération (figure 13), contenant une interface d'eau entre le cristal et la coupelle, ne présentent pas ces inconvénients. On peut donc utiliser ces appareils pour nébuliser des médicaments thermolabiles, et les utiliser pour plusieurs patients, la coupelle et le circuit de délivrance étant à patient unique.

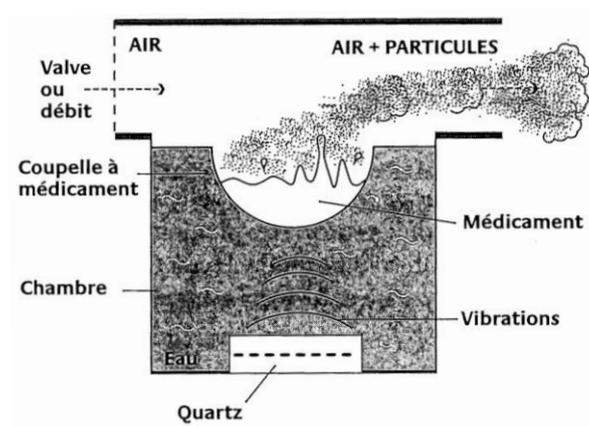


Figure 13 : Principe de fonctionnement d'un nébuliseur ultrasonique 2<sup>ème</sup> génération avec circuit de nébulisation indépendant [3]

Il existe également des humidificateurs ultrasoniques, qui fonctionnent sur le même principe. Ils permettent une séance d'humidification longue, et peuvent être associés à un réchauffeur externe, pour réchauffer l'aérosol.

Les appareils ultrasoniques disponibles en ville sont par exemple Omron UltraAIR® (laboratoire Omron), ou Syst'am LS290 (figure 14). Peu utilisés pour l'administration de médicaments, ils le sont plus souvent pour l'humidification et/ou le réchauffage des voies respiratoires.



Figure 14 : Exemple de nébuliseur ultrasonique (LS 290, Syst'am) [13]

### III-4) Nébulisation à membrane ou à tamis [3], [8], [9]

Ces nébuliseurs sont les derniers arrivés sur le marché. Le principe est une membrane perforée de milliers d'orifices, chacun d'un diamètre de quelques microns. Le liquide médicamenteux passe à travers la membrane, qui transforme le liquide en gouttelettes d'aérosol, de taille équivalente à celle des orifices de la membrane.

Il existe deux types de nébuliseur à membrane :

#### Nébuliseurs à membrane fixe (figure 15) :

La membrane est horizontale. Un cristal piézo-électrique met en vibration un transducteur, lui-même en contact avec le liquide médicamenteux. Le transducteur propulse alors le liquide à travers la membrane, qui est transformé en gouttelettes d'aérosol. Cet aérosol est mobilisé par le patient lors de la phase inspiratoire.

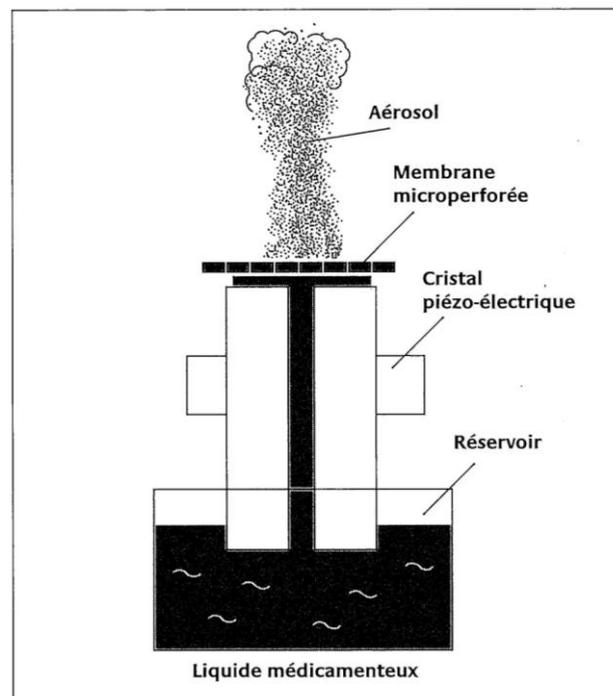


Figure 15 : Principe de fonctionnement d'un nébuliseur à membrane fixe [3]

### Nébuliseurs à membrane vibrante (figure 16) :

La membrane peut être horizontale ou verticale. Le cristal piézo-électrique entoure la membrane et la met en vibration. Le liquide médicamenteux en contact avec la membrane est alors propulsé au travers de celle-ci et forme l'aérosol.

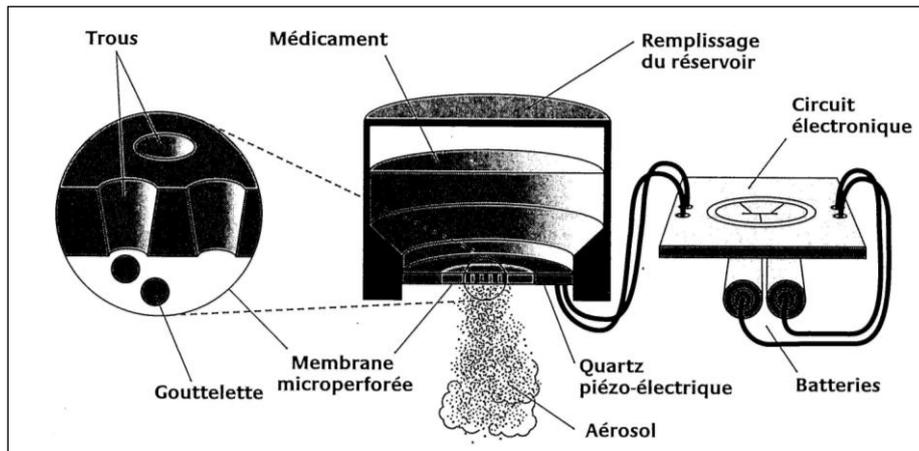


Figure 16 : Principe de fonctionnement d'un nébuliseur à membrane vibrante[3]

Les nébuliseurs à membrane présentent l'avantage d'être silencieux, peu encombrants, et, selon les modèles, ont un faible volume résiduel.

Leur principal inconvénient est la difficulté à désinfecter le matériel. De ce fait, il s'agit d'un équipement inapproprié en collectivité. Ces appareils sont très coûteux et non entièrement pris en charge par l'assurance maladie.

Atomisor Pocket® (figure 17) (laboratoire DTF, Diffusion Technique Française), MicroAIR® (Omron) ou AeroNeb® (Aerogen) sont des exemples de nébuliseurs à tamis.



Figure 17 : Exemple de nébuliseur à membrane vibrante (Atomisor Pocket®, DTF) [14]

### III-5) Fonctions spécifiques et accessoires

On peut également associer aux nébuliseurs des fonctions spécifiques : [3]

- Visualisation du débit inspiratoire :

Un système de mesure intégré peut afficher au patient la valeur de son débit inspiratoire, ce qui lui permet de maintenir un débit optimal. Cela est utilisé lorsqu'on veut un dépôt pulmonaire. En effet, comme vu précédemment, une variation du débit inspiratoire peut modifier les mécanismes de dépôt de l'aérosol (impaction, sédimentation, diffusion).

- Appareils dosimètres :

Certains systèmes permettent de délivrer au patient, à chaque bouffée, une quantité identique et contrôlée. Ces systèmes comptent également le nombre de bouffées inhalées par le patient. Cela permet de savoir la dose exacte administrée au patient. Ces systèmes sont peu utilisés, seulement en cas d'hypertension artérielle pulmonaire ou des tests de provocation bronchique.

- Fonctions sonique, manosonique : ces fonctions ont été présentées avec les nébuliseurs pneumatiques.

- Humidification et réchauffage :

L'humidification est principalement utilisée pour des patients trachéotomisés ou laryngectomisés, des patients en fin de vie ou des jeunes enfants.

Le réchauffage permet d'améliorer le confort du patient. Il est utilisé lors d'une humidification de longue durée, et non lors de la nébulisation de médicaments. Un filament chauffant, relié au tuyau, permet de réchauffer l'aérosol à la sortie du nébuliseur. [15]

L'utilisation d'un nébuliseur nécessite également l'utilisation d'une interface avec le patient : buccale, nasale ou faciale. [3], [9]

L'**embout narinaire** (figure 18) ou nasal est utilisé pour le traitement des pathologies ORL, telles que les sinusites. Il sera utilisé avec un nébuliseur avec fonction manosonique pour permettre le dépôt de l'aérosol au niveau ORL.



Figure 18 : Embout narinaire [14]

Le **masque facial** (figure 19) est à réserver aux patients non coopératifs, enfants, patients en fin de vie, et en cas de crise d'asthme sévère.



Figure 19 : Kit de nébulisation pneumatique avec masque facial [16]

L'**embout buccal** (figure 20) est à privilégier au maximum. En effet, une inspiration par le nez entraîne une impaction de l'aérosol dans les fosses nasales et donc une perte importante de médicament.



Figure 20 : Kit de nébulisation pneumatique avec embout buccal [16]

Pour les patients trachéotomisés, il existe également des **masques pour trachéotomie** (figure 21).



Figure 21 : Masque pour trachéotomie [16]

Dans le cas de nébulisation d'un médicament potentiellement toxique pour l'entourage, telle la Pentamidine, un filtre doit obligatoirement être ajouté à l'interface patient-nébuliseur. Il s'agit alors d'un circuit double : le patient expire dans le circuit expiratoire du nébuliseur, et l'aérosol qu'il exhale est alors piégé dans le filtre (figure 22). Les fournisseurs de kits de nébulisation commercialisent ce type de matériel : par exemple le kit NL9F (laboratoire DTF), ou le kit CPST (Syst'am). Le kit comprend alors le nébuliseur, un embout buccal avec filtre expiratoire et le tuyau de raccordement à la source d'air.

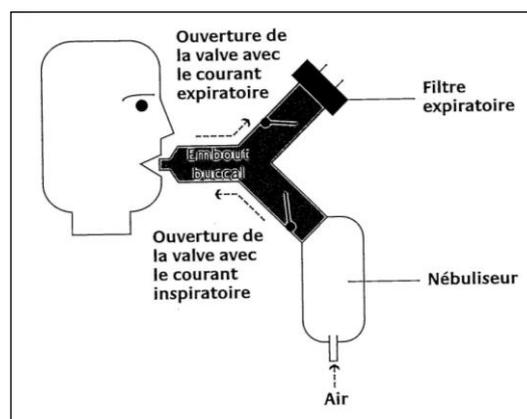


Figure 22 : Principe de fonctionnement d'un filtre expiratoire [3]

## IV – Les produits nébulisés et leurs indications

### IV-1) Caractéristiques d'une solution nébulisable

Les caractéristiques d'une solution nébulisable sont les suivantes : [9], [4]

- Son pH doit être voisin de 7. En effet, le pH du mucus pulmonaire se situe entre 7 et 8. Les limites de pH fixées par la pharmacopée pour une préparation aqueuse sont de 3 à 8,5 [17].
- Elle doit être stérile, afin d'éviter une contamination du patient par des germes pathogènes.
- Elle doit être iso-osmolaire au plasma (proche de 300 mOsm/L).
- Elle ne doit pas contenir d'excipients ou conservateurs potentiellement dangereux, notamment des sulfites (risque de réaction anaphylactique chez des patients allergiques)

En cas de non-respect de ces caractéristiques, la préparation à nébuliser peut provoquer des effets indésirables comme l'hyperréactivité bronchique ou la toux [18].

Il est déconseillé de nébuliser des produits huileux, susceptibles de provoquer une pneumopathie lipidique ; ainsi que de l'eau pure ou distillée, hypotonique.

## IV-2) Médicaments ayant l'AMM en France

A ce jour, 13 médicaments en France ont l'AMM pour une administration par nébulisation. Il s'agit de :

- bronchodilatateurs (Atrovent<sup>®</sup>, Bricanyl<sup>®</sup>, Ventoline<sup>®</sup>)
- corticoïdes (Pulmicort<sup>®</sup>, Beclospin<sup>®</sup>)
- antibiotiques (Tobi<sup>®</sup>, Colimycine<sup>®</sup>, Cayston<sup>®</sup>) et antiparasitaire (Pentacarinat<sup>®</sup>)
- antiallergique (Lomudal<sup>®</sup>)
- mucolytique (Pulmozyme<sup>®</sup>)
- antiagrégant plaquettaire (Ventavis<sup>®</sup>)
- décongestionnant nasal (Gomenol soluble<sup>®</sup>)

Une prescription médicale est obligatoire pour tous sauf Gomenol soluble<sup>®</sup>.

Parmi ces médicaments, Atrovent<sup>®</sup>, Bricanyl<sup>®</sup>, Ventoline<sup>®</sup>, Pulmicort<sup>®</sup> (et/ou leurs génériques respectifs), Colimycine<sup>®</sup>, Pentacarinat<sup>®</sup>, Pulmozyme<sup>®</sup>, Ventavis<sup>®</sup> et Gomenol soluble<sup>®</sup> sont disponibles au CHU d'Angers.

Voici une rapide présentation de ces spécialités. Les caractéristiques des médicaments sont tirées des monographies et RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), visualisables sur le site Theriaque.org.

#### IV-2-1) Les bronchodilatateurs

Trois bronchodilatateurs possèdent l'AMM pour la nébulisation (tableau 1). Ces médicaments nécessitent une prescription par un spécialiste en pneumologie ou en pédiatrie. Ils peuvent néanmoins être administrés en cas d'urgence par tout médecin.

Nom® (Dénomination Commune Internationale (DCI))		<b>Atrovent® (Ipratropium bromure) et génériques</b>	<b>Bricanyl® (Terbutaline) et génériques</b>	<b>Ventoline® (Salbutamol) et génériques</b>
Famille		Anticholinergique bronchodilatateur	Beta-2-mimétique bronchodilatateur d'action rapide	
Posologies (par nébulisation)	Enfant	0,25mg à diluer avec du SPIS pour obtenir un volume de 4mL	0,1 à 0,2 mg/kg	50 à 150µg/kg
	Adulte	0,50mg à diluer avec du SPIS pour obtenir un volume de 5mL	5 à 10mg	
		Posologies indiquées pour une nébulisation, renouvelable toutes les 20 à 30 minutes en fonction de l'état clinique du patient		
Indications		Traitement symptomatique de l'asthme aigu grave, traitement symptomatique des poussées aiguës de BPCO chez l'adulte ; en association avec un beta-2-mimétique d'action rapide	Traitement symptomatique de l'asthme aigu grave, traitement symptomatique des poussées aiguës de BPCO de l'adulte	
Précautions particulières		Atrovent® ne doit pas être mélangé à une solution contenant du chlorure de benzalkonium	Médicaments pouvant positiver les tests anti-dopages : prévenir les sportifs	

SPIS : Sérum Physiologique Isotonique Stérile

Tableau 1 : Caractéristiques des médicaments bronchodilatateurs avec AMM pour la nébulisation

#### IV-2-2) Les corticoïdes

Les corticoïdes, présentés dans le tableau 2, sont indiqués uniquement chez l'enfant. La prescription de ces médicaments peut être faite par tout médecin.

Nom® (DCI)	<b>Pulmicort® (Budésonide) et génériques</b>	<b>Beclospin® (Béclométhasone)</b>
Famille	Anti-inflammatoire corticostéroïde	
Posologie chez l'enfant	0,5 à 2mg par jour, en 2 séances (matin et soir)	400 à 800 µg par séance, 2 fois par jour
	Possibilité de diluer l'unidose avec du SPIS pour obtenir un volume de 2 à 4mL (selon les indications du nébuliseur)	
Indications	Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant	
Précautions particulières	Agiter l'unidose avant utilisation (car il s'agit d'une suspension) Utilisation d'un nébuliseur pneumatique recommandée Rincer la bouche et/ou le visage après la séance	

*Tableau 2 : Caractéristiques des corticostéroïdes ayant l'AMM pour la nébulisation*

### IV-2-3) Les antibiotiques et antiparasitaires

Le tableau 3 présente les antibiotiques et l'antiparasitaire présents sur le marché français actuellement. Les trois antibiotiques nécessitent une prescription initiale hospitalière semestrielle, le renouvellement n'est pas restreint. Pentacarinat® n'a aucune restriction de prescription.

Nom® (DCI)	Tobi® (Tobramycine)	Colimycine® (Colistiméthate sodique)	Cayston® (Aztreonam)	Pentacarinat® (Iséthionate de pentamidine)
Famille	Antibiotique, famille des aminosides	Antibiotique polypeptidique, famille des polymyxines	Antibiotique, famille des beta-lactamines (monobactams)	Antiparasitaire, trypanocide
Présentation	Solution pour inhalation, ne pas diluer l'unidose	Poudre (1 flacon correspond à 1 million d'unités) à reconstituer avec 3mL de SPIS	Poudre lyophilisée, à reconstituer avec 1mL de solvant fourni (SPIS)	Poudre pour aérosol (et pour usage parentéral). Reconstituer à l'aide de 6mL d'eau pour préparation injectable (ppi).
Posologie	A partir de 6 ans : une unidose toutes les 12 heures, pendant 28 jours, puis arrêt de 28 jours, etc.	Adulte et enfant : 1 à 6 millions d'unités par jour, en 1 à 3 prises.	Adulte seulement : 75mg (soit un flacon) 3 fois par jour, pendant 28 jours	Adulte seulement : 300mg (soit un flacon), une fois par mois
Indications	Traitement au long cours des infections pulmonaires chroniques dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose, âgés de 6 ans et plus	Traitement des infections bactériennes dues à des germes sensibles à la colistine, chez les patients atteints de mucoviscidose	Traitement des infections pulmonaires chroniques dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus.	Prévention des infections à <i>Pneumocystis carinii</i> chez les patients immunodéprimés
Type de nébuliseur recommandé	Nébuliseur de type PARI LC PLUS, équipé d'un compresseur approprié	Nébuliseur de type PARI LC PLUS couplé au compresseur pneumatique PARI TURBO BOY N	Nébuliseur Altera, fourni dans le conditionnement	<i>Nébuliseur Respigard® II (appareil pneumatique à usage unique avec filtre expiratoire)</i>
Précautions particulières		Reconstituer la solution extemporanément : une légère mousse peut se former.	Utiliser un bronchodilatateur avant la séance	<i>Note [19] : n'étant plus commercialisé actuellement, possibilité d'utiliser un nébuliseur pneumatique à usage unique ayant les mêmes caractéristiques techniques.</i>

Tableau 3 : Caractéristiques des antibiotiques et de l'antiparasitaire ayant l'AMM pour la nébulisation

#### IV-2-4) Les autres médicaments ayant l'AMM pour la nébulisation

Dans le tableau 4 sont rassemblés les médicaments divers ayant l'AMM pour la nébulisation. Notons que Ventavis® est disponible uniquement en PUI. Il s'agit par ailleurs d'un médicament sous surveillance renforcée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Nom® (DCI)	Lomudal® (Cromoglicite de sodium)	Ventavis® (Iloprost)	Pulmozyme® (Dornase alpha, ou désoxyribonucléase)	Gomenol soluble (essence de niaouli)
Famille et mode d'action	Antiallergique antiasthmatique, par inhibition de la dégranulation des mastocytes	Analogue synthétique de la prostacycline, inhibiteur de l'agrégation plaquettaire*	Mucolytique, fluidifiant des sécrétions bronchiques (enzyme qui hydrolyse l'ADN extracellulaire)	Huile essentielle de <i>Melaleuca viridiflora</i> Décongestionnant nasal
Posologie	Adulte et enfant : Une ampoule 4 fois par jour, dilution possible avec du SPIS	Adulte seulement : 2,5 à 5µg par séance, 6 à 9 fois par jour ; ne pas diluer la solution	A partir de 5 ans : Une ampoule 1 à 2 fois par jour ; ne pas diluer la solution	A partir de 12 ans : 1 à 2 ampoules par jour
Indications	Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant léger Prévention de l'asthme d'effort	Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive, dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle III	Traitement de l'encombrement bronchique chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 5 ans et plus, dont la capacité vitale forcée (CVF) est supérieure ou égale à 40% de la valeur attendue	Traitement d'appoint des états congestifs des voies aériennes supérieures chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans
Type de nébuliseur recommandé		Nébuliseur dosimétrique (de type Prodose ou HaloLite)	Nébuliseur pneumatique	
Conditions de prescription	Aucune restriction	Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en pneumologie et/ou cardiologie	Prescription initiale hospitalière semestrielle, renouvellement non restreint	Non soumis à prescription médicale

\* Après inhalation, les effets qui ont pu être observés sont une vasodilatation au niveau de la circulation artérielle pulmonaire, qui entraîne notamment une amélioration de la pression artérielle pulmonaire.

Tableau 4 : Caractéristiques des autres médicaments ayant l'AMM pour la nébulisation

### IV-3) Médicaments ayant un statut particulier

Parmi les médicaments utilisés de manière courante par nébulisation mais ne possédant pas d'AMM pour cette voie d'administration, il en existe deux qui ont un statut particulier. En effet, Virazole® possède une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), et le chlorure de Métacholine est une préparation hospitalière.

#### IV-3-1) Ribavirine (Virazole®)

La spécialité est retrouvée sur le site Theriaque.org [20] : « Virazole® 6g, poudre pour solution pour inhalation par nébulisateur ». L'excipient est de l'eau pour préparation injectable (ppi), le pH est de 5,5. Cette spécialité appartient à la liste I, et est soumise à ATU nominative (l'ATU a été octroyée pour la dernière fois en 2011 [21]).

La ribavirine est un anti-infectieux actif sur le Virus Respiratoire Syncytial (VRS). Elle est indiquée dans le traitement des infections au VRS. Le RCP précise : « Le traitement est commencé avant confirmation du diagnostic viral ; si VRS n'est pas confirmé, le traitement doit être arrêté. L'administration de la forme aérosol nécessite un nébuliseur SPAG-2. La poudre est diluée dans de l'eau ppi et la solution est nébulisée sur une période de 12 heures pendant 3 à 7 jours. La forme injectable est utilisée pour les grands malades qui ne peuvent utiliser un aérosol. » Le RCP précise également de ne pas administrer d'autres aérosols en même temps.

La ribavirine a de nombreuses contre-indications et précautions d'emploi, notamment en raison de son caractère tératogène.

La ribavirine est citée dans le dossier du CNHIM, parmi les médicaments utilisés hors AMM de façon courante [9]. Selon les auteurs, son efficacité reste discutée dans le traitement des bronchiolites sévères à VRS. Son utilisation dans d'autres pathologies (grippe, fibrose pulmonaire) n'a pas montré de réelle efficacité.

### **IV-3-2) Métacholine**

Le chlorure de métacholine est un ammonium quaternaire, agoniste muscarinique (parasymphomimétique). En stimulant le nerf vague, il entraîne la libération d'acétylcholine. Cela entraîne une hypersécrétion nasale et bronchique, une vasodilatation, ainsi qu'une contraction des muscles lisses, le tout conduisant à une bronchoconstriction.

Selon le CNHIM en 1999 [9], ce produit est utilisé à visée diagnostique :

- Pour confirmer un diagnostic clinique devant une dyspnée d'effort ou une toux chronique rebelle
- Pour quantifier la réactivité bronchique des patients asthmatiques
- Pour tester l'efficacité des traitements antiasthmatiques
- Pour explorer les fonctions respiratoires des sportifs (en routine)

Nos recherches sur le site Theriaque indiquent l'existence actuelle d'une préparation hospitalière « Methacholine chlorure® AP-HP 100mg/2mL, solution pour inhalation par nébuliseur ». L'excipient est un tampon phosphate permettant d'atteindre un pH de 7,4. Cette préparation n'est pas listée et ne possède pas d'AMM. L'indication de cette présentation est le diagnostic de l'hyperréactivité bronchique non spécifique.

#### IV-4) Médicaments utilisés hors AMM

Certains auteurs notent l'utilisation, plus ou moins fréquente, de médicaments hors AMM pour la nébulisation. En dépit de cette utilisation courante de certains médicaments prévus pour la voie injectable, les laboratoires ne souhaitent pas établir les dossiers d'AMM pour la voie nébulisée, pour une population de patients parfois faible. Les praticiens engagent alors leur responsabilité et se basent sur les études publiées pour justifier l'administration de tel ou tel médicament, qui n'a pas l'AMM pour la nébulisation.

Par ailleurs, de nombreuses recherches sont en cours, que ce soit sur des médicaments actuellement utilisés hors AMM (par exemple l'amikacine), ou concernant d'autres indications à cette voie d'administration : chimiothérapie ciblée, traitement du diabète...

A partir du dossier établi par le CNHIM en 1999 [9], nous avons fait une mise à jour – non exhaustive – de la littérature actuelle concernant ces médicaments. Nous avons également fait des recherches sur quelques médicaments n'apparaissant pas dans le dossier du CNHIM.

##### IV-4-1) Adrénaline

L'adrénaline, ou épinéphrine, est un sympathomimétique bien connu, utilisé couramment par voie intraveineuse ou sous-cutanée, en cas d'arrêt cardio-vasculaire ou de choc anaphylactique. Ses effets sur les récepteurs alpha et beta (1 et 2)-adrénergiques entraînent une vasoconstriction périphérique, un effet bathmotrope positif et inotrope positif, ainsi qu'une action relaxante sur les muscles des bronches et une inhibition de libération des médiateurs de l'allergie et de l'inflammation.

L'étude du CNHIM en 1999 [9] montre que toutes les spécialités présentes sur le marché contiennent des sulfites, excipients potentiellement dangereux en inhalation. Partant de ce constat, nous avons actualisé ces recherches (à l'aide du site Theriaque.org) et avons découvert qu'il existe actuellement une spécialité d'adrénaline injectable sans sulfites : Adrénaline® Aguetant 1mg/mL, présentée en ampoules de 1mL ou de 5mL. Cette spécialité est d'ailleurs présente au CHU d'Angers. Il s'agit d'un médicament réservé à l'usage hospitalier. L'AMM a été octroyée en Novembre 2007 par l'Agence Française du Médicament (ANSM, ex-AFSSAPS). Le RCP de ce médicament précise que la voie trachéo-bronchique peut être utilisée en alternative à la voie intraveineuse dans le traitement de l'arrêt cardiaque. [22]

Le pH de cette spécialité est de 3 à 3,4, ce qui est acceptable pour l'utilisation par nébulisation, selon la Pharmacopée européenne [23]. Par ailleurs, les excipients présents ont une innocuité établie par voie nébulisée.

Concernant l'utilisation actuelle de l'adrénaline inhalée :

Les études cliniques rassemblées par le CNHIM en 1999 portaient sur le traitement de l'asthme aigu (efficacité identique à celle du salbutamol), de la bronchiolite aiguë (efficacité supérieure à celle du salbutamol), et de la laryngite sous-glottique (efficacité identique au budésonide).

Par ailleurs, Primatene Mist<sup>®</sup>, un aérosol doseur d'adrénaline, était vendu jusqu'en 2012 aux Etats-Unis sans ordonnance comme traitement de l'asthme. Il a été retiré à cause du ChloroFluoroCarbure (CFC) présent dans la formulation. Le laboratoire a présenté en avril 2013 une nouvelle demande d'autorisation, pour un Primatene<sup>®</sup> sans CFC. [24]

Nous avons effectué une recherche sur Pubmed et rassemblé les études cliniques pertinentes depuis 1999 [25]–[34] (annexe 1). Ces études portent sur le traitement de différentes pathologies (bronchiolite, stridor, croup, asthme) à l'aide d'adrénaline nébulisée. Les résultats montrent, soit l'absence de supériorité, soit la faible supériorité de l'adrénaline comparée à placebo ou traitement reconnu.

Par ailleurs, il est important de noter que l'utilisation d'adrénaline nébulisée peut entraîner des effets indésirables cardiaques graves.

En 2011 au Qatar, un article décrit, chez un enfant par ailleurs en bonne santé, une arythmie cardiaque suite à la nébulisation de 3mg de l-épinéphrine sur une période de 90 minutes, en traitement d'une bronchiolite. L'arythmie a dû être traitée par amiodarone [35]. Un autre cas reporté en 1999 aux Etats-Unis décrit la survenue d'un infarctus myocardique suite à la nébulisation d'épinéphrine chez un enfant traité pour détresse respiratoire et croup [36].

#### **IV-4-2) Amphotéricine B (AmB)**

L'amphotéricine B est un antifongique utilisé par voie orale ou intraveineuse pour le traitement des mycoses profondes et superficielles.

Actuellement sur le marché français, 3 spécialités ont l'AMM pour la voie injectable :

- Ambisome® 50mg, poudre pour suspension de liposomes pour perfusion (AmB sous forme liposomale)
- Abelcet® 5mg/mL, suspension à diluer pour perfusion (AmB sous forme de complexe lipidique, appelé parfois ABLC)
- Fungizone® 50mg, poudre pour solution injectable (AmB sous forme de deoxycholate)

Ces spécialités ne contiennent pas d'excipients déconseillés pour la voie nébulisée. Elles sont indiquées dans le traitement des infections fongiques invasives (candidose, aspergillose, ...).

Le dossier du CNHIM répertorie différentes études qui semblent montrer l'efficacité de l'amphotéricine B par voie inhalée, dans la prévention des infections fongiques pulmonaires chez les patients immunodéprimés, ainsi que sa bonne tolérance. Mais l'avis des auteurs reste réservé en raison du faible nombre de preuves scientifiques.

Les recherches effectuées sur Pubmed ne mettent pas à jour de nouvelles preuves scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de cette voie d'administration (Annexe 2). Au contraire, plusieurs auteurs [37], [38] concluent de la même manière que le CNHIM : des essais contrôlés randomisés, et multicentriques, sont nécessaires afin d'établir des preuves.

Des enquêtes ont été faites dans des centres de transplantation, afin de déterminer les pratiques de ceux-ci concernant les traitements et la prophylaxie des infections post-transplantation. En 2004 (enquête dans des centres américains) [39] et 2006 (enquête dans des centres mondiaux) [40], la conclusion est la même : l'amphotéricine B inhalée est la molécule la plus utilisée dans la prophylaxie des aspergilloses invasives chez les transplantés pulmonaires. Mais Neoh *et al.*, en 2011, précisent qu'il n'existe pas d'essai permettant d'établir des recommandations concernant la prophylaxie des infections fongiques après transplantation [41].

On observe donc une absence de validation scientifique de la prophylaxie pourtant couramment pratiquée.

Des essais cliniques de phases 2 et 3 sont en cours concernant l'amphotéricine B inhalée [42]. Les résultats permettront peut-être d'établir un dossier d'AMM encadrant l'utilisation de cette molécule.

### **IV-4-3) Antibiotiques**

Les infections pulmonaires sont fréquentes chez les patients chroniques (mucoviscidose notamment). Des antibiotiques par voie intra-veineuse (IV) sont utilisés pour traiter ces infections. Mais le passage de la barrière broncho-vasculaire est souvent difficile. L'administration d'antibiotiques directement au niveau des bronches serait donc une piste intéressante pour ces patients [9].

Plusieurs antibiotiques n'ayant pas l'AMM pour la nébulisation sont utilisés de manière courante : amikacine, gentamicine, ... A partir du dossier du CNHIM de 1999, nous avons fait une recherche de la littérature publiée sur ce sujet.

#### Amikacine

L'amikacine est un antibiotique de la famille des aminosides. Elle est notamment utilisée dans le traitement des infections respiratoires à germes sensibles, en administration intra-veineuse.

Selon les auteurs du CNHIM, l'efficacité clinique de l'amikacine inhalée n'est pas encore démontrée. Mais en pratique, de nombreux cliniciens semblent s'accorder sur le fait que l'amikacine nébulisée diminue la concentration bactérienne dans les sécrétions. L'intérêt de la nébulisation par rapport à une administration systémique serait une meilleure tolérance. En effet, l'amikacine administré en intra-veineux présente une néphrotoxicité et une ototoxicité.

Les spécialités actuellement disponibles en France sont les suivantes :

- Amikacine® Mylan, 50mg/mL, solution injectable pour enfants et nourrissons
- Amikacine® Mylan, 250mg, 500mg et 1g, poudre pour solution injectable

Les excipients de ces spécialités sont l'hydroxyde de sodium et eau ppi. Le pH est de 6,3 à 7,3 selon les spécialités. Elles ne présentent donc pas de danger pour l'administration par nébulisation.

Les recherches effectuées sur Pubmed confirment les conclusions des auteurs du CNHIM : peu d'études ont été menées, ou sur de trop faibles effectifs (Annexe 3). Néanmoins, les résultats de ces études sont encourageants et concluent à une efficacité de l'amikacine nébulisée dans le traitement de certaines pathologies : pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) [43]–[45], infection pulmonaire mycobactérienne non-tuberculeuse [46]–[48].

Deux publications rapportent chacune un cas dans lequel l'amikacine nébulisée a été plus efficace que les traitements standards précédemment administrés [49], [50].

Des formulations d'amikacine sous forme liposomale sont testées, in vitro et in vivo. Ce type de formulation présente des résultats intéressants concernant la libération du principe actif dans le tissu pulmonaire [51]–[53].

En conclusion, même si l'utilisation d'amikacine par voie inhalée n'est pas validée scientifiquement, elle montre son efficacité en pratique et est bien tolérée par les patients.

### Gentamicine

La gentamicine est un antibiotique de la famille des aminosides. Elle est utilisée par voie intra-veineuse dans le traitement des infections profondes à germe sensible.

Selon les auteurs du CNHIM, il est difficile de conclure quant à l'utilisation de la gentamicine nébulisée : nombre insuffisant d'études, effectifs trop faibles, critères d'inclusion variables,... La gentamicine nébulisée est bien tolérée de manière générale. Lorsque des effets secondaires surviennent, ils surviennent aussi avec la nébulisation des seuls excipients, ce qui fait penser que les effets secondaires seraient plutôt dus aux excipients eux-mêmes.

Aujourd'hui en France, les spécialités sur le marché sont les suivantes :

- Gentalline® (MSD France) 80mg, solution injectable
- Gentamicine® Panpharma (10mg, 40mg, 80mg , 160mg) solution injectable
- Gentamicine® BBraun (1mg/mL et 3mg/mL) solution pour perfusion

Les deux premières spécialités, susceptibles d'être utilisées pour l'administration par nébulisation (car elles sont présentées en petites ampoules), contiennent des sulfites et des parabènes, contrairement à la troisième. Ces excipients peuvent entraîner une bronchoconstriction lorsqu'ils sont administrés par nébulisation.

Les études trouvées grâce à la recherche Pubmed ne permettent pas de conclure à un bénéfice significatif de la gentamicine inhalée par rapport à d'autres traitements. Ces études, conduites sur différentes pathologies (mucoviscidose, bronchiectasie, prévention des pneumonies...) sont souvent effectuées sur des échantillons trop faibles [54]–[63] (Annexe 4).

De plus, certaines études concernent un traitement prophylactique chez des sujets à risque de colonisation par des bactéries [55], [59]–[61]. Dans ce cas, l'efficacité clinique du traitement antibiotique doit également être comparée au risque d'émergence de résistances.

### Vancomycine

La vancomycine est un antibiotique de la famille des glycopeptides, utilisé en cas d'infections à bactérie à Gram positif, et notamment à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM, en anglais MRSA). Elle est administrée par voie parentérale.

Le dossier du CNHIM indique que l'utilisation de vancomycine inhalée n'est pas validée scientifiquement. Peu d'essais sont retrouvés, avec des effectifs souvent faibles et des critères d'inclusion et d'évaluation très variables.

Les spécialités disponibles en France aujourd'hui se présentent sous forme de poudre :

- Vancomycine® (125, 250, 500mg ou 1g), poudre pour solution pour perfusion (laboratoires Mylan et Sandoz)
- Vancomycine® Kabi (500mg ou 1g), poudre pour solution injectable

Ces spécialités ne contiennent pas d'excipients. La solution doit être reconstituée à l'aide d'eau ppi.

De nombreux auteurs précisent qu'il est d'usage d'administrer un bronchodilatateur avant la vancomycine inhalée, afin d'éviter le phénomène de bronchoconstriction fréquemment décrit avec cet antibiotique.

La recherche Pubmed effectuée ne retrouve aucun essai clinique depuis 1999. Deux publications (en 2010 et 1998) rapportent des cas de réussite du traitement par vancomycine inhalée, dans les deux cas chez un patient atteint de mucoviscidose et présentant une infection pulmonaire à SARM [64], [65].

L'utilisation de vancomycine par aérosol n'est donc toujours pas validée scientifiquement, et par conséquent déconseillée.

#### **IV-4-4) Corticoïdes**

Le dossier du CNHIM met en garde les utilisateurs de corticoïdes injectables par voie inhalée : ceux-ci exposeraient aux mêmes effets indésirables que par voie générale, si l'utilisation est prolongée. Les auteurs indiquent que peu d'essais cliniques étudient l'efficacité et/ou la tolérance des corticoïdes injectables utilisés par nébulisation.

##### Méthylprednisolone

La méthylprednisolone est commercialisée en France sous forme de poudre ou lyophilisat pour solution injectable, sous le nom de Solumedrol®.

Le dossier du CNHIM cite un article comparant l'administration de méthylprednisolone via 2 systèmes de nébulisation, afin de déterminer lequel serait le meilleur pour une déposition pulmonaire optimale.

La recherche bibliographique par Pubmed ne trouve aucun article publié concernant l'efficacité et la sécurité de la Méthylprednisolone inhalée. Nous avons également contacté le laboratoire (Pfizer) en 2012. Le service de documentation nous a indiqué n'avoir connaissance d'aucune publication à ce sujet.

En l'absence de données scientifiques, l'utilisation de Méthylprednisolone par voie inhalée est donc déconseillée.

##### Betaméthasone

Le dossier du CNHIM ne cite aucune publication au sujet de la betaméthasone. Aucun article n'est retrouvé non plus par la recherche bibliographique par Pubmed.

Les spécialités commercialisées en France pour la voie injectable sont les suivantes :

- Betnesol® solution injectable : présence de sulfites !
- Célestène® solution injectable ; pH 8 à 8,6
- Célestène chronodose®, suspension injectable : présence de chlorure de benzalkonium
- Diprostène® suspension injectable en seringue pré-remplie

Il faut donc proscrire la nébulisation de Betnesol®, Célestène chronodose® et Diprostène®. L'utilisation de Célestène® injectable n'est pas recommandée au vu du manque de données scientifiques.

## Dexaméthasone

Le dossier du CNHIM ne cite aucune publication au sujet de la dexaméthasone nébulisée.

Actuellement en France, la seule spécialité injectable commercialisée est Dexaméthasone® Mylan, solution injectable en ampoule. Parmi les excipients se trouvent des sulfites, qui sont à éviter par voie nébulisée.

La recherche bibliographique par Pubmed retrouve un grand nombre de publications et méta-analyses au sujet des corticoïdes inhalés et/ou par voie systémique. Quelques essais sont faits sur des souris afin d'évaluer l'efficacité de la dexaméthasone nébulisée [66], [67] ou encore étudier la chronothérapie avec cette molécule [68]. Seuls quelques essais cliniques traitent de la dexaméthasone nébulisée [69]–[74] (Annexe 5).

Les résultats sont mitigés :

- Dans le traitement de l'asthme, la dexaméthasone nébulisée aurait une efficacité identique à la prednisone par voie orale, avec toutefois une amélioration clinique plus rapide [69]. Une étude, faite sur un faible échantillon de patients, montre que certains patients mal soulagés par leur traitement habituel (corticoïde par aérosol doseur) peuvent être améliorés par la nébulisation de dexaméthasone [73].
- Dans le traitement de la bronchiolite, la dexaméthasone nébulisée permettrait de réduire la durée d'hospitalisation des patients [70] et, associée au salbutamol, serait plus efficace que le salbutamol seul [71]
- Une étude de 1998 montre le bénéfice de la dexaméthasone nébulisée chez des prématurés à haut risque de dysplasie bronchopulmonaire [72].
- Dans le traitement du croup chez des enfants, la dexaméthasone orale apparaît plus efficace que la dexaméthasone nébulisée [74]

La dexaméthasone disponible en France ne doit pas être utilisée en nébulisation, du fait de sa teneur en sulfites. Par ailleurs, les données scientifiques ne sont pas assez nombreuses pour attester de l'efficacité d'un traitement par dexaméthasone nébulisée.

#### **IV-4-5) Morphine**

La morphine est un opioïde, agoniste pur des récepteurs opioïdiques. La morphine est utilisée principalement pour son action antalgique (spécialités Skenan®, Moscontin®, ...) mais a également une action de ralentissement de la motricité intestinale, ainsi que de dépression respiratoire. La morphine inhalée est proposée par certains auteurs pour soulager les troubles respiratoires des patients en fin de vie.

Actuellement sur le marché français, les spécialités de morphine injectable (sulfate ou chlorhydrate) ne contiennent pas d'excipients dangereux par voie inhalée. Certaines ont un pH indiqué entre 3 et 4,5, ce qui est un pH acceptable selon la Pharmacopée européenne[23].

Le dossier du CNHIM [9] classe la morphine parmi les « médicaments hors AMM utilisés de façon expérimentale ». Les auteurs notent que les résultats sont très variables d'une étude à l'autre, et que les études ne sont pas assez pertinentes (notamment au niveau du nombre de patients inclus) et trop différentes les unes des autres. L'utilisation de morphine inhalée n'est donc pas recommandée par les auteurs.

Les recherches bibliographiques (sur Pubmed) montrent que les avis des scientifiques sont toujours aussi réservés sur la question [75]–[88] (Annexe 6). Peu d'études vraiment pertinentes, des résultats contradictoires parfois, et des méta-analyses qui concluent à l'insuffisance de données scientifiques !

#### **IV-4-6) Mucolytiques**

Le dossier du CNHIM en 1999 note que plus aucun mucolytique n'a d'AMM pour la nébulisation depuis Juin 1998. En cause : leur efficacité n'est pas prouvée, et leur utilité clinique, controversée. Les études recensées par le CNHIM notent en revanche une bonne tolérance des mucolytiques par voie nébulisée.

Il est nécessaire de distinguer 2 types de mucolytiques : les agents actifs sur la structure du mucus (contenant des dérivés thiol, comme l'acétylcystéine et le mesna) ; et les agents mucomodificateurs, dont le mécanisme d'action n'est pas bien identifié (Bromhexine et Ambroxol). Selon le CNHIM, l'utilisation de ces derniers par voie nébulisée peut provoquer un bronchospasme, ce qui explique leur association fréquente à un bronchodilatateur. La fluidification rapide des sécrétions peut entraîner leur accumulation. Si le patient ne peut pas expectorer, il faut prévoir une aspiration des sécrétions pour éviter l'asphyxie.

### Acétylcystéine (NAC, N-Acétylcystéine)

Dans le dossier du CNHIM, deux études évaluant le traitement par acétylcystéine nébulisée, comparée à d'autres traitements et placebo, chez des patients atteints de mucoviscidose, concluent à une infériorité de l'acétylcystéine utilisée seule pour diminuer l'encombrement bronchique.

Les spécialités existant en France actuellement sont les suivantes :

- Mucomystendo® 1g/5mL, solution pour instillation endotrachéobronchique
- Fluimucil® 5g/25mL, solution injectable pour perfusion

Ces deux spécialités ne contiennent pas d'excipients dangereux par voie inhalée.

La recherche Pubmed trouve quelques publications concernant la N-Acétylcystéine inhalée, dans diverses pathologies (fibrose pulmonaire idiopathique, mucoviscidose, BPCO) [89]–[95]. Aucune étude ne prouve scientifiquement l'efficacité de ce traitement (Annexe 7).

### Ambroxol

Les études trouvées au cours de notre recherche Pubmed [96]–[98] montrent que l'ambroxol nébulisé est efficace dans le traitement de plusieurs pathologies et/ou symptômes, et bien toléré (Annexe 8). Mais les effectifs de chaque étude sont trop faibles pour pouvoir conclure à une utilité clinique. Des essais de plus grande envergure seraient nécessaires.

Par ailleurs, la commercialisation des spécialités d'ambroxol injectable (Surbronc®, puis Ambroxol Boehringer Ingelheim® solution injectable) est arrêtée depuis 2009.

Actuellement, l'ambroxol est commercialisé en France sous forme de comprimés ou de solutions buvables (Ambroxol® générique, Surbronc®,...). Ces spécialités ne peuvent donc pas être utilisées pour la nébulisation.

### Bromhexine

La spécialité citée dans le dossier du CNHIM, Bisolvon® solution injectable, a vu sa commercialisation arrêtée en 2002. Actuellement sur le marché, il ne reste plus que Bisolvon® comprimé, non utilisable par voie nébulisée.

Aucune étude sur la bromhexine nébulisée n'est retrouvée dans la bibliographie (recherche Pubmed, Janvier 2014).

## Mesna

Le mesna, ou 2-mercaptoethanesulfonate de sodium, est un mucolytique dérivé de la fonction thiol.

A l'époque du dossier du CNHIM [9], le mesna était commercialisé sous le nom Mucofluid<sup>®</sup>, solution pour instillation endotrachéobronchique. Les études rassemblées par le CNHIM montrent que l'efficacité du mesna est controversée. Par ailleurs, sa tolérance est bonne, bien qu'il puisse provoquer occasionnellement une hyperréactivité. Cet effet indésirable peut être prévenu par l'administration d'un bronchodilatateur avant la séance de nébulisation.

Mucofluid<sup>®</sup> n'est plus commercialisé depuis avril 2011. L'autorisation de mise sur le marché avait été délivrée en 1976 pour la première fois, un renouvellement avait été fait en 1997.

A l'heure actuelle, les spécialités à base de mesna commercialisées en France sont les suivantes :

- Uromitexan<sup>®</sup> solution injectable IV 400mg/4mL : les excipients sont compatibles avec la nébulisation. Cette spécialité est disponible au CHU d'Angers.
- Uromitexan<sup>®</sup> solution injectable pour perfusion en flacon, 1g/10mL et 5g/50mL : présence d'alcool benzylique parmi les excipients.
- Uromitexan<sup>®</sup> comprimé pelliculé 400mg et 600mg

Ces spécialités sont indiquées en prévention de la toxicité urinaire des oxazaphosphorines (cyclophosphamide et ifosfamide), utilisées dans le traitement de certains cancers.

Peu d'études cliniques pertinentes ont été réalisées depuis 1999 [99], [100] (recherche Pubmed, Annexe 9). Les résultats de ces études n'établissent pas de bénéfice clinique à l'utilisation de mucolytiques par voie inhalée, que ce soit dans le cadre d'une BPCO ou d'une mucoviscidose.

#### IV-4-7) Sérum physiologique

Le sérum physiologique, ou sérum salé isotonique, est autrement appelé chlorure de sodium 0,9%. En France, il est commercialisé en solution pour injection ou perfusion, sous différents conditionnements (ampoules, flacons, poches, ...). Ce médicament est indiqué dans le traitement de la déshydratation extracellulaire isotonique, de la déplétion sodique (hyponatrémie), de l'hypovolémie, ainsi que comme transporteur ou diluant de médicaments pour administration parentérale intraveineuse.

Ce médicament n'est pas abordé dans le dossier du CNHIM de 1999.

Dans le cadre de l'aérosolthérapie par nébulisation, le sérum salé isotonique stérile est souvent utilisé comme placebo dans les essais cliniques. Son innocuité est donc largement établie.

D'ailleurs, les auteurs des recommandations de bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation [4] citent le sérum salé isotonique parmi les médicaments pouvant être nébulisés (cité comme exemple des « produit[s] reconnu[s] efficace[s] par cette voie d'administration, que [leur] action soit principalement pharmacologique ou physique »).

Certains auteurs citent l'utilisation du sérum physiologique chez les patients atteints de mucoviscidose [101], de bronchiolite [102] ou de BPCO, sans en préciser la finalité clinique. Nous n'avons trouvé aucune étude établissant clairement les effets cliniques du sérum physiologique nébulisé.

Une publication de 2004 [103] s'interroge sur la place du sérum salé isotonique : effet placebo ou effet clinique ? Les auteurs concluent que le sérum salé isotonique ne modifie pas les fonctions pulmonaires mais peut soulager les symptômes (difficultés respiratoires) chez les patients ayant une exacerbation de BPCO. Le sérum physiologique ne doit donc pas être utilisé en tant que placebo dans les études pour lesquelles le soulagement des symptômes est un critère d'évaluation.

#### IV-4-8) Sérum salé hypertonique

Le sérum salé hypertonique (SSH) est commercialisé en France dans différentes concentrations : chlorure de sodium 5,85%, 10%, 20%. Il s'agit de solutions à diluer pour injection ou perfusion. Ces médicaments sont indiqués dans la correction des pertes électrolytiques, et comme apport de sodium dans les solutions de nutrition parentérale.

Le sérum salé hypertonique n'est pas abordé dans le dossier du CNHIM de 1999. Cependant, de nombreux auteurs rapportent l'utilisation de chlorure de sodium 3%, 5%, 6% ou 7% en nébulisation chez les patients atteints de mucoviscidose, bronchite ou bronchiolite.

Les auteurs des recommandations de bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation [4] citent parmi les indications de la nébulisation : « mucoviscidose, fluidification des sécrétions bronchiques : [...] sérum salé hypertonique à 7% dans certaines indications » et « expectoration induite par nébulisation de sérum salé hypertonique »

Concernant la concentration du SSH (qui varie de 3 à 5% dans la bronchiolite, jusqu'à 7% pour la mucoviscidose), un auteur [104] indique que l'élément primordial serait plutôt la quantité totale de sel apportée aux voies respiratoires que la concentration du SSH en elle-même. D'autres études devraient être menées afin de déterminer la concentration idéale (ou la quantité idéale) à administrer.

De nombreuses études sur ce sujet ont été publiées, s'intéressant au traitement de différentes pathologies (Annexe 10). Les conclusions varient en fonction de la pathologie.

- Bronchiolite aigüe du nourrisson

Depuis 2011, 3 méta-analyses incluant pour la plupart les mêmes études ont été publiées [102], [105], [106]. Ces études comparent l'efficacité de la nébulisation de SSH par rapport à la nébulisation de sérum physiologique chez des nourrissons atteints de bronchiolite aigüe. Les auteurs sont unanimes concernant la supériorité du SSH pour la réduction de la durée d'hospitalisation. L'une des méta-analyses [106] conclut même à une amélioration du score de sévérité clinique des patients. Une autre [105] conclut également à une diminution du taux d'hospitalisations grâce à ce traitement. La troisième s'intéresse aux effets secondaires relatifs à la nébulisation de SSH, et conclut à une faible fréquence de survenue de ces effets indésirables [102].

Deux autres études récentes, non incluses dans ces méta-analyses, présentent des résultats plus mitigés [107], [108]. Celles-ci comparent également la nébulisation de SSH à celle de sérum physiologique chez des nourrissons atteints de bronchiolite aigüe. Elles concluent à une absence de différence entre les deux traitements.

La recherche bibliographique effectuée montre également une revue des arguments en faveur de la nébulisation de SSH chez les nourrissons atteints de bronchiolite aiguë [104]. L'auteur conclut à l'efficacité de ce traitement pour les nourrissons hospitalisés. En revanche, ce traitement à domicile doit être le sujet de nouvelles études.

Une publication [109] remet en cause les résultats obtenus par une étude clinique effectuée au Qatar (incluse dans les méta-analyses citées ci-dessus). Selon ses auteurs, les critères d'évaluation doivent être améliorés : les résultats de l'étude ne prennent pas en compte les rechutes et réadmissions.

Une étude rétrospective de 2010 [110] a pour but d'évaluer le taux d'effets secondaires provoqués par la nébulisation de SSH sans adjonction d'un bronchodilatateur chez des nourrissons ayant une bronchiolite aiguë. Le résultat de cette étude montre une faible incidence d'effets indésirables (moins de 1%), et évoque la possibilité d'étudier l'efficacité de l'administration de SSH sans bronchodilatateur.

- Mucoviscidose

Concernant l'utilisation de SSH nébulisé dans le traitement de la mucoviscidose, moins d'études sont retrouvées. Une méta-analyse mise à jour en 2009 [111] conclut à une infériorité du SSH comparé à la dornase alpha, sur l'amélioration de la fonction pulmonaire à long terme, chez des patients de 6 à 46 ans. En revanche, le SSH améliore la qualité de vie et réduit les exacerbations pulmonaires. Délivré après un bronchodilatateur, il apparaît peu coûteux et ne présente pas de sur-risque infectieux. Une étude de 2012 [112] sur des enfants de moins de 6 ans atteints de mucoviscidose montre que le SSH ne diminue pas le nombre d'exacerbations, comparé au sérum salé isotonique.

L'efficacité du SSH nébulisé dans le traitement de la mucoviscidose est donc controversée.

- Autres pathologies

Des études [113], [114] ont été conduites pour évaluer l'efficacité du SSH nébulisé, comparé à la dornase alpha, dans le traitement de l'atélectasie des bronches. Les effectifs de ces études sont faibles et les résultats contradictoires, ce qui ne nous permet pas de conclure.

Une étude de 2012 [115] de faible effectif évaluant les effets du SSH (comparé au sérum physiologique) dans le traitement des bronchiectasies hors mucoviscidose conclut à une efficacité identique des deux traitements.

## V – Incompatibilités physico-chimiques entre les différents médicaments avec AMM

Lorsqu'un patient a besoin de plusieurs médicaments par voie inhalée, le personnel soignant peut être tenté de mélanger ces différents médicaments dans la cuve du nébuliseur, afin de gagner du temps. Les données disponibles sur le mélange de plusieurs médicaments sont parfois très divergentes. En effet, les essais de stabilité physico-chimique sont effectués sur les produits commercialisés dans le pays où s'effectue le test ; or les excipients, et notamment les conservateurs, peuvent varier d'un produit à l'autre.

Nous récapitulons ici les données actuelles sur le mélange des médicaments dans la cuve du nébuliseur. [18], [116]–[118]

Tout d'abord, certains médicaments ne peuvent jamais être mélangés avec d'autres dans la cuve du nébuliseur :

- Goménol soluble®, qui est le seul produit à être huileux
- Pulmozyme® (Dornase alfa) : cette enzyme risquerait d'être dégradée en présence d'autres médicaments dans la cuve
- Pentacarinat® (Pentamidine), ne doit pas être mélangé avec du sérum physiologique 0,9%. Aucun mélange avec d'autres médicaments n'est validé. Par ailleurs, la nébulisation de ce médicament nécessite l'utilisation d'un filtre expiratoire (à cause de sa toxicité), qui n'est pas utile pour les autres médicaments.
- Cayston® (Aztreonam) : aucun mélange n'est validé. Par ailleurs, de même que Pentacarinat®, son utilisation nécessite un appareillage spécifique, ce qui rend le mélange avec d'autres produits peu intéressant.
- Ventavis® (Iloprost) : aucun mélange n'est validé.

Pour les autres médicaments, certains mélanges sont possibles. Les incompatibilités physico-chimiques sont récapitulées dans le tableau 5.

	Atrovent® (Ipratropium)	Bricanyl® (Terbutaline)	Ventoline® (Salbutamol)	Pulmicort® (Budésonide)	Beclospin® (Béclométhasone)	Lomudal® (Cromogliciate de sodium)	Tobi® (Tobramycine)	Colimycine® (Colistiméthate sodique)
Atrovent® (Ipratropium)		a			b	d		
Bricanyl® (Terbutaline)	a		a	a		e		
Ventoline® (Salbutamol)		a			b	c	c	c
Pulmicort® (Budésonide)		a				c		
Beclospin® (Béclométhasone)	b		b					
Lomudal® (Cromogliciate de sodium)	d	e	c	c				
Tobi® (Tobramycine)			c					
Colimycine® (Colistiméthate sodique)			c					

Tableau 5 : Etat des connaissances concernant les incompatibilités physico-chimiques entre médicaments ayant l'AMM pour la nébulisation.

Légende :

	Mélange possible (pour toutes les sources)
	Mélange non recommandé (par toutes les sources)
	Avis différents selon les sources
	Pas de données : mélange non recommandé
	Sans objet

a : Mélange possible selon le GAT [118], mais aucune étude trouvée

b : Une seule étude, *in vitro*, valide le mélange [119]

c : Mélange non recommandé par le GAT [118], mais étude(s) plus récente(s) prouvant la stabilité [116], [117]

d : Données contradictoires selon les études [117] : la stabilité diffère suivant la concentration en principe actif et les conservateurs, notamment.

e : Une étude indique que le mélange Lomudal® + Brethine® (Terbutaline) est possible [116] mais les excipients dans Brethine® ne sont pas connus, donc difficulté à extrapoler à la spécialité de Terbutaline présente sur le marché français.

## **VI – Problématique au CHU d'Angers**

Les recherches effectuées au sujet de la nébulisation nous ont interpellés sur les écarts pouvant exister entre la théorie et la pratique. En effet, de nombreux auteurs décrivent une utilisation de médicaments hors AMM en aérosolthérapie.

Dans le cadre de la sécurisation du circuit du médicament, notre objectif était d'établir une fiche de bonnes pratiques de préparation et d'administration des médicaments nébulisés pour le CHU d'Angers.

Pour ce faire, nous avons commencé par rechercher les ressources documentaires disponibles, au CHU et dans la bibliographie. Ces documents nous ont permis d'établir des questionnaires afin de faire un état des lieux de la pratique de la nébulisation au CHU d'Angers.

## MATERIEL ET METHODE

Depuis 2011, un groupe de travail sur la sécurisation du médicament existe au CHU d'Angers. Celui-ci travaille notamment à l'élaboration de fiches de bonnes pratiques de préparation et d'administration des médicaments, à destination du personnel soignant, classées par voie d'administration.

Un groupe de travail a été mis en place, comprenant ce groupe ainsi qu'un médecin référent de pneumologie.

### I – Ressources documentaires

#### I-1) Bilan des documents internes au CHU d'Angers

Les documents suivants, concernant notre sujet et disponibles au CHU d'Angers, nous ont été utiles lors de ce travail :

Le CLIN (Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales) a établi en 2011 un **Document Opérationnel** s'intitulant « Nébulisateur aérosol médicamenteux à usage unique » (Annexe 11). Ce document rappelle aux soignants les étapes à respecter lors de la réalisation d'une aérosolthérapie.

Nous nous sommes également appuyés sur un modèle-type de **fiche de bonnes pratiques de préparation et d'administration** des médicaments, à destination du personnel soignant.

Un **livret du médicament** indique les médicaments disponibles au CHU d'Angers.

## I-2) Recherche documentaire

Afin de mener à bien ce projet, nous nous sommes également appuyés sur les documents suivants :

Le **dossier du CNHIM** en 1999 au sujet de l'aérosolthérapie par nébulisation [9] classe les médicaments utilisés pour cette voie d'administration en 3 catégories :

- médicaments utilisés dans le cadre de l'AMM,
- médicaments utilisés hors AMM de façon courante,
- médicaments utilisés hors AMM de façon expérimentale.

Pour chaque médicament, ce dossier dresse un bilan des essais cliniques existants. Les auteurs concluent par un avis concernant l'utilisation du médicament.

L'**enquête NUAGES** (Nébulisation, Usages et Avenir en médecine Générale Et Spécialisée) est une enquête sur la pratique de la nébulisation en France, réalisée en 2004 par le GAT. Elle vise des médecins, généralistes et spécialistes (pneumologues, pédiatres, allergologues, otorhinolaryngologistes, réanimateurs et urgentistes), et a pour objectif de cerner les pratiques actuelles des médecins concernant la nébulisation. Le bilan de cette enquête [120] montre notamment l'utilisation de médicaments hors AMM par des généralistes.

Une publication de 2008 reprend une partie des résultats de cette enquête. Elle étudie en effet la prescription des corticoïdes par les pédiatres [121]. Une des conclusions des auteurs est que les pédiatres prescrivent bien souvent des corticoïdes injectables (donc hors AMM) pour la nébulisation. Les auteurs soulèvent le risque lié au manque de données concernant cette utilisation hors AMM.

Les **recommandations** émises par le GAT (Groupe AérosolThérapie) de la SPLF (Société de Pneumologie de Langue Française) en 2007 : « Bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation » [4].

L'ouvrage de B. Dautzenberg et P. Diot (ainsi que d'autres membres du GAT), « **L'aérosolthérapie par nébulisation** », mis à jour en 2006. [3]

## II – Réalisation des questionnaires

Pour réaliser les questionnaires suivants, nous nous sommes appuyés notamment sur les recommandations de Bonnes Pratiques du Groupe AérosolThérapie (GAT) de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) [4], ainsi que sur le questionnaire de l'enquête « NUAGES » [120].

Nous avons choisi de faire deux questionnaires distincts, l'un pour les prescripteurs et l'autre pour le personnel soignant, leurs responsabilités dans la sécurisation du circuit du médicament n'étant pas les mêmes. (Annexes 12 et 13)

### II-1) Questionnaire « prescripteurs » (Annexe 12)

La qualité du prescripteur est tout d'abord demandée (médecin ou interne). En effet, en cas d'importantes différences entre les réponses lors de l'analyse, cela peut permettre de prendre en compte l'expérience.

Le mode d'exercice (« hôpital » ou « mixte » pour les médecins attachés qui pratiquent également en ville) est également demandé, car la pratique en ville est différente de celle en hôpital.

La spécialité doit être renseignée, afin de différencier les pratiques des pneumologues de celles des autres spécialistes.

La question 1 permet aux répondants ne prescrivant pas de médicaments par nébulisation de ne pas poursuivre le questionnaire, leur faisant ainsi gagner du temps.

La deuxième question a pour but de préciser les critères du choix des prescripteurs. Les réponses proposées correspondent aux principaux avantages de la voie nébulisée.

Dans la question 3, nous demandons aux prescripteurs d'évaluer leur fréquence de prescription des médicaments avec AMM. Dans le tableau sont proposés tous les médicaments avec AMM existant en France, bien que tous ne soient pas référencés au CHU d'Angers. Nous avons volontairement laissé les médicaments non référencés, considérant que ces médicaments peuvent être amenés dans le service par les patients pour leur propre traitement. Ils peuvent donc être occasionnellement utilisés.

Les médicaments hors AMM prescrits par les répondants sont indiqués dans la question 4.

La question 5 permet de connaître les indications les plus fréquentes dans lesquelles sont prescrits des traitements par nébulisation. Les indications proposées dans le tableau sont celles proposées par l'enquête NUAGES : elles incluent des indications hors AMM.

Le recours des prescripteurs à des associations de médicaments pendant une même séance de nébulisation (fréquence et nature des médicaments associés) est demandé dans la question 6.

La question 7 a pour but de savoir si les mentions recommandées par le GAT figurent sur les prescriptions.

La question 8 permet de savoir si les recommandations du GAT sont connues. Nous proposons aux prescripteurs ne connaissant pas ces recommandations de se les procurer *via* un site internet, afin que le questionnaire ait une utilité supplémentaire.

Nous laissons enfin un espace libre pour les remarques et questions éventuelles.

## II-2) Questionnaire « soignants » (Annexe 13)

La fonction du soignant est tout d'abord demandée, afin de déterminer si d'autres personnes que les Infirmiers Diplômés d'Etat (IDE) administrent des traitements par nébulisation. Les IDE sont en effet les seuls soignants autorisés à administrer les médicaments.

Le service et l'ancienneté doivent également être renseignés. Cela permet de prendre en compte l'expérience en cas d'importantes différences entre les réponses lors de l'analyse.

La question 1 permet aux répondants non concernés de ne pas poursuivre le questionnaire, leur faisant ainsi gagner du temps.

Les questions 2, 3 et 4 correspondent aux questions 3, 4 et 6 du questionnaire « prescripteurs » : administration des médicaments avec AMM, des médicaments hors AMM et d'associations de médicaments. Ces questions ont été posées à la fois aux prescripteurs et aux soignants, afin d'avoir une vision la plus large possible de la pratique actuelle au CHU.

Les critères de choix concernant le type de nébuliseur sont demandés dans la question 5. Il s'agit d'une question ouverte, pour laisser au soignant la possibilité de s'exprimer.

La question 6 permet d'évaluer le délai entre la préparation et l'administration du médicament. Plusieurs propositions sont faites afin d'éviter de trop grands écarts de réponse (qui seraient liés à la subjectivité de l'évaluation du temps).

La question 7 permet de savoir où s'effectue la préparation du médicament. Plusieurs propositions sont faites afin de simplifier les réponses, en vue de les classer.

Les soignants doivent indiquer dans la question 8 s'ils ont connaissance du document opérationnel établi par le CLIN.

Dans la question 9, nous demandons aux soignants d'indiquer s'ils rencontrent des problèmes lors de l'aérosolthérapie, et si oui, lesquels.

La question 10 permet de savoir si une surveillance est effectuée pendant la séance. Nous demandons aux soignants de préciser de quelle manière est effectuée la surveillance.

La question 11 concerne l'entretien du matériel (fréquence et produits utilisés).

La question 12 permet de savoir si les soignants attendent des recommandations.

La question 13 permet de savoir si un patient sortant avec un traitement par nébulisation reçoit des informations particulières. Le but était ainsi de savoir quel niveau de connaissance ont les patients sortant de l'hôpital et se présentant en officine pour un traitement d'aérosolthérapie.

Nous laissons enfin un espace libre pour les remarques et questions éventuelles.

### III – Mode de diffusion des questionnaires

Pour la diffusion des questionnaires, nous avons décidé de sélectionner les services les plus consommateurs de masques pour nébulisation pour adulte. Une recherche a ainsi été faite via la base de données des consommations présente à la pharmacie de l'hôpital : les 20% qui consomment 80% des masques (loi de Pareto). Les services consommant le plus de masques étaient les suivants :

- HGE (Hépatogastro-entérologie)
- SMIT (Service des Maladies Infectieuses Tropicales)
- SAU (Service d'Accueil des Urgences)\*
- DMIG (Gérontologie, Médecine interne, Soins palliatifs)\*
- DSSSLD ou D3SLD (Département de Soins de Suite et de Soins de Longue Durée)\*
- Pneumologie\*
- Réanimation cardiaque
- Cardiologie\*

Un mail a été envoyé aux chefs d'unité ainsi qu'aux cadres infirmiers de chaque unité des services cités ci-dessus. Ce mail les informait de l'enquête en cours et un exemplaire de chaque questionnaire était joint. Il était possible de répondre directement par mail.

Pour les services marqués d'un \*, un étudiant de pharmacie était présent et a été contacté pour transmettre le questionnaire.

Les services de Rhumatologie et EDN (Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition) ne faisaient pas partie des services sélectionnés, mais les étudiants présents dans ces services souhaitaient tout de même participer.

### IV – Retour et analyse des questionnaires

Les questionnaires ont été renvoyés soit par mail, soit par courrier interne à Sandy Vrignaud, pharmacien au CHU.

Les réponses sont comparées aux recommandations établies par le GAT [4], ainsi qu'aux connaissances actuelles répertoriées notamment dans l'introduction.

## RESULTATS ET DISCUSSION

Les 47 questionnaires qui nous ont été retournés provenaient de 6 services différents :

- DSSSLD (4 « prescripteurs »)
- DMIG (5 « prescripteurs » et 9 « personnel soignant »)
- Pneumologie (2 « prescripteurs » et 17 « personnel soignant »)
- SAU (3 « prescripteurs » et 4 « personnel soignant »)
- Rhumatologie (1 « prescripteurs » et 1 « personnel soignant »)
- EDN (1 « prescripteurs » et 1 « personnel soignant »)

Nous présenterons les résultats et discussion en séparant les questionnaires « prescripteurs » des questionnaires « personnel soignant ».

Aucun bilan statistique ne peut être réalisé concernant la distribution du questionnaire : en effet, les services visés au départ étaient les 10 services les plus consommateurs de masque pour nébulisation ; or, nous n'avons pas de réponse de tous ces services. De plus, d'autres réponses nous sont parvenues de services non visés au départ.

Nous avons fait le choix de distribuer le questionnaire via des étudiants externes en pharmacie présents dans les services, dans le but de favoriser la participation au questionnaire. Il y a eu un retour de certains de ces services. Tous les étudiants présents dans les services les plus consommateurs n'ont pas participé à la distribution du questionnaire, en dépit d'un accord de leur part lors de la première réunion. Parmi les 10 services les plus consommateurs, nous n'avons pas eu de retour de la part des services qui n'ont reçu les questionnaires que via le chef d'unité et les cadres infirmiers.

Le choix a été fait de ne pas inclure les services de pédiatrie. En effet, la population pédiatrique est particulière (forte hétérogénéité, moins de médicaments ayant l'AMM, différence de durée de nébulisation, entre autres) et nous avons voulu nous concentrer exclusivement sur la pratique de la nébulisation dans les services adultes.

Peu de réponses nous sont parvenues en regard du nombre de questionnaires laissés aux étudiants. Cela ne nous permet donc pas de faire des statistiques, ni d'extrapoler les réponses à tout le CHU. Néanmoins, l'échantillon de réponses donne une indication sur ce qui est pratiqué dans les services interrogés.

## I – Réponses au questionnaire « prescripteurs »

Les services de réponse sont DSSSLD (4), Médecine interne/soins palliatifs (5), Pneumologie (2), Urgences (3), Rhumatologie (1) et EDN (1)

5 répondants sont des internes en médecine, et 10 des médecins.

Les réponses aux questions sont les suivantes :

### 1- Prescrivez-vous des traitements par nébulisation ?

Oui	100%
Non	0 %

*Tableau 6 : Pourcentage de prescripteurs de traitements par nébulisation parmi les répondants*

### 2- Quels sont les éléments qui vous font choisir cette voie d'administration ?

Action locale	100%
Effets secondaires moindres par rapport à une autre voie	40%
Rapidité d'action	73%
Gain d'efficacité par rapport à une autre voie	33%
Possibilité d'administrer de plus fortes doses	0%
Utilisation possible quel que soit l'âge du patient	27%
Autres (réponse libre)	13% -Recommandations -Contre-indication des autres voies

*Tableau 7 : Critères de choix de la nébulisation selon les prescripteurs*

Tous les prescripteurs ayant répondu prescrivent des traitements par nébulisation (tableau 6). Les raisons qui leur font privilégier cette voie sont principalement l'action locale et la rapidité d'action (tableau 7).

**3- Parmi les médicaments suivants utilisés pour la nébulisation, lesquels prescrivez-vous et à quelle fréquence en moyenne ?**

Spécialité (DCI)	Jamais	< 1 fois/mois	1 à 2 fois/mois	1 à 2 fois/semaine	Tous les jours
Atrovent®, Ipratrogen® (Ipratropium)		13%	20%	54%	13%
Bricanyl® (Terbutaline)			27%	60%	13%
Ventoline® (Salbutamol)	39%	7%	20%	27%	7%
Pulmicort® (Budésonide)	20%	60%	13%	7%	
Beclospin® (Betaméthasone)	93%			7%	
Lomudal® (Cromoglicat de sodium)	100%				
Tobi® (Tobramycine)	86%	7%	7%		
Colimycine® (Colistine)	86%		14%		
Ventavis® (Iloprost)	100%				
Pulmozyme® (Dornase alpha)	93%	7%			
Pentacarinat® (Iséthionate de pentamidine)	80%	20%			
Cayston® (Aztreonam)	100%				
Gomenol soluble® (HE de <i>Melaleuca viridiflora</i> )	100%				

*Tableau 8 : Fréquence de prescription des médicaments nébulisés, selon les prescripteurs*

Notes :

- Plusieurs personnes n'ont coché une réponse que pour les médicaments utilisés. Nous considérons donc l'absence de réponse pour les autres médicaments comme un « jamais ».
- 7% représente une seule réponse.

Les médicaments les plus prescrits sont la terbutaline, l'ipratropium et le salbutamol (tableau 8). Ces médicaments ont l'AMM pour le traitement de l'asthme aigu grave et/ou des poussées aiguës de BPCO. Or, ces indications sont les plus citées par les prescripteurs, comme nous le verrons ensuite. Les réponses sont donc concordantes.

4 médicaments ne sont jamais prescrits : Lomudal®, Ventavis®, Cayston®, Gomenol soluble®. Parmi ceux-ci, Cayston® et Lomudal® ne sont pas référencés au CHU.

Nous voyons que certains médicaments sont rarement prescrits, il faut donc être plus vigilant car le personnel soignant est moins habitué à administrer ces médicaments.

#### 4- Prescrivez-vous d'autres spécialités pour la nébulisation ?

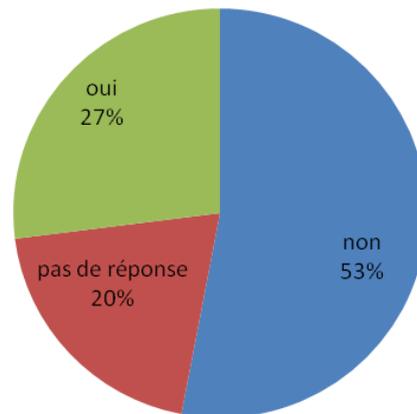


Figure 23 : Réponses des prescripteurs concernant les spécialités prescrites hors AMM pour la nébulisation

#### Si oui, lesquelles ?

- Adrénaline : 27% (soit 4 prescripteurs, dont un « rarement » et un « très rarement »)
- Sérum physiologique : 7% (soit 1 prescripteur)
- Uromitexan® : 7%
- Chlorhydrate de morphine : 7%

27% des répondants (soit 4 prescripteurs) indiquent prescrire des médicaments hors AMM (figure 23). L'adrénaline est citée le plus fréquemment. Elle est citée par 2 médecins du SAU, 1 du D3SLD et 1 de pneumologie. Un médecin du D3SLD cite l'utilisation de sérum physiologique. Un médecin de pneumologie cite l'utilisation d'Uromitexan® (Mesna) et de chlorhydrate de morphine.

Comme vu précédemment, les spécialités d'Adrénaline, d'Uromitexan® et de chlorhydrate de morphine présentes au CHU ne contiennent pas d'excipients dangereux pour la voie inhalée. Leur utilisation ne présente donc pas de danger en dehors des effets secondaires décrits dans le RCP. L'osmolarité de ces spécialités n'est pas précisée, mais une solution injectable doit être, dans la mesure du possible, iso-osmolaire au plasma. [17]

Le sérum salé isotonique, ou sérum physiologique, est considéré par les auteurs des recommandations de bonnes pratiques, comme « un produit reconnu efficace par cette voie d'administration » [4] et est couramment utilisé en pratique clinique.

## 5- Dans quelles indications prescrivez-vous les traitements par nébulisation ?

	Jamais	Occasion- nellement	Souvent
Asthme aigu grave		27%	73%
Asthme persistant sévère		27%	73%
Mucoviscidose	86%	7%	7%
Poussée aiguë de BPCO	7%	13%	80%
Bronchite aiguë	40%	47%	13%
Bronchiolite aiguë du nourrisson	93% (+ 7% « NA »)		
Bronchectasies	80%	7%	13%
Trachéite / Laryngite	60%	40%	
Autres (Précisez)		« œdème de Quincke et autres dyspnées laryngées »	- « fluidification en cas de pneumopathie avec difficultés de drainage » - « bouchons sur trachéo » - « trachéotomie ou trachéostomie » - « crise d'asthme »
	Sans notion de fréquence : - « encombrement bronchopulmonaire en soins palliatifs » (cité par 2 prescripteurs) - « prothèse endo-trachéale, hémoptysie, toux rebelle en situation aiguë »		

Tableau 9 : Indications pour la nébulisation, citées par les prescripteurs

Les indications les plus fréquemment citées sont : poussée aiguë de BPCO, asthme aigu grave, asthme persistant sévère, et trachéotomie ou trachéostomie (tableau 9). Cela correspond aux pathologies les plus courantes.

L'indication « bronchiolite aiguë du nourrisson » n'a jamais été citée, étant donné que le questionnaire n'a pas été soumis en service pédiatrique.

## 6- Prescrivez-vous plusieurs médicaments à nébuliser pendant une même séance ?

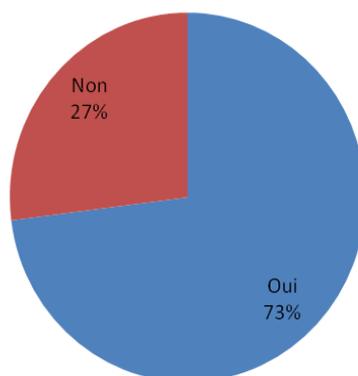


Figure 24 : Pourcentage de prescripteurs associant plusieurs médicaments pendant une séance de nébulisation

La figure 24 montre que l'utilisation de plusieurs médicaments pendant une même séance de nébulisation est fréquente.

Tous les prescripteurs citent une seule et même association : Bricanyl® + Atrovent®. Cette association est fréquemment faite, et il est démontré qu'elle est possible et stable, comme nous l'avons vu précédemment.

## 7- Sur la prescription, indiquez-vous :

le type de nébuliseur à utiliser	20% + « un seul disponible »
le type d'interface à utiliser (embout buccal, masque facial)	13%
le gaz vecteur	87% (dont 1 « par défaut, O <sub>2</sub> »)
le débit du gaz	73%
la dose par séance	80%
la durée de la séance, ou la mention « jusqu'à cessation de la formation du nuage »	13%
la dilution, si elle est nécessaire (nature et volume du diluant)	27% + 1 « sur protocole »
le nombre de séances par jour	100%
la durée du traitement	73%

Tableau 10 : Mentions indiquées sur la prescription

Les mentions à indiquer sur la prescription sont tirées des bonnes pratiques pour la nébulisation de la SPLF [4]. Seul un médecin, de pneumologie, déclare les indiquer toutes.

Tous les prescripteurs notent le nombre de séances par jour (tableau 10). Le gaz vecteur, la dose par séance, le débit du gaz et la durée du traitement sont fréquemment indiqués sur la prescription (73 à 87%). En revanche, la dilution, le type de nébuliseur et d'interface à utiliser, ainsi que la durée de la séance sont rarement précisés (13 à 27%).

Le fait que l'enquête ait été réalisée en milieu hospitalier peut modifier certaines réponses : par exemple, la durée du traitement peut ne pas être indiquée sur une prescription hospitalière, étant donné que l'état du patient est réévalué chaque jour. De même, le type de nébuliseur et le type d'interface sont le plus souvent communs à tout le CHU. Les prescripteurs ayant répondu ne prescrivent pas ou peu les médicaments nécessitant un nébuliseur particulier (Ventavis®, Pentacarinat® et Cayston®). Tous les autres médicaments peuvent être administrés avec un nébuliseur pneumatique, lequel est utilisé par défaut au CHU.

La précision du gaz vecteur devrait, en revanche, être faite systématiquement, surtout au CHU. L'accès aux deux gaz est possible facilement en milieu hospitalier (sortie murale d'air et d'oxygène). Sans précisions, certains peuvent penser qu'il s'agit de l'oxygène par défaut (comme un prescripteur l'a précisé ici) mais nous verrons ensuite que, d'un individu à l'autre, le gaz par défaut n'est pas forcément le même ! En effet, un soignant note qu'en l'absence de précision, la nébulisation est faite sous air et non sous oxygène. Cet exemple montre qu'il est préférable de préciser le gaz à utiliser.

La durée de la séance est rarement précisée. Cela montre que les prescripteurs font confiance aux connaissances des soignants : la durée recommandée est de 15 à 20 minutes ou jusqu'à disparition du nuage, et ne dépend pas du patient. Il est donc compréhensible qu'elle ne soit pas explicitement indiquée pour chaque prescription.

Il en va de même pour la dilution. Celle-ci est indiquée par le RCP de chaque médicament et est donc connue des soignants pour les médicaments couramment utilisés. De plus, cette dilution dépend également du nébuliseur utilisé (et notamment de la contenance de la cuve). Les soignants sont habitués à utiliser le nébuliseur présent dans leur service et en connaissent donc les volumes à respecter. Néanmoins, une fiche avec ces informations devrait être mise à disposition des soignants, à proximité du lieu de rangement des nébuliseurs, si ce n'est pas déjà le cas.

Le débit du gaz n'est pas fonction du patient, mais bien du médicament nébulisé et du type de nébuliseur utilisé. Cette information peut être aisément retrouvée dans la notice ou le RCP du médicament en question, si elle n'est pas précisée sur la prescription.

La notice et/ou le RCP peuvent ne pas être présents dans les services sous forme papier, car les médicaments sont déconditionnés dans les armoires de type plein/vide. Néanmoins, les soignants ont accès au RCP par l'intermédiaire du Vidal® en ligne, sur le portail intranet du CHU.

## 8- Connaissez-vous les recommandations de bonne pratique de nébulisation ?

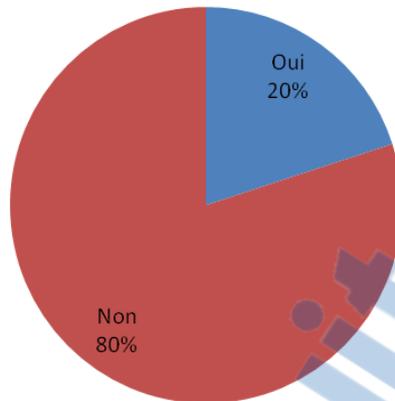


Figure 25 : Connaissance des recommandations par les prescripteurs

20% des répondants (soit 3 prescripteurs) connaissent les bonnes pratiques de nébulisation (figure 25). Comme le précisent les auteurs de l'étude NUAGES, l'aérosolthérapie n'est que brièvement abordée pendant la formation initiale des médecins.

Nous avons fait le choix d'un questionnaire anonyme, dans le but d'avoir un maximum de réponses. Mais en contre partie, nous ne pouvons pas vérifier les connaissances des prescripteurs ayant répondu oui. Cela représente donc une limite à notre étude.

## 9- Problèmes et remarques éventuelles :

Un prescripteur de pneumologie fait la remarque suivante : « la pneumologie n'est plus une spécialité homogène, mais est composée de nombreux domaines qui peuvent avoir une influence sur la pratique des praticiens. De plus, l'exercice de la spécialité, qui peut avoir lieu en consultation ou/et en hospitalisation, influe considérablement sur les prescriptions de nébulisation, et peut ainsi faire varier les réponses des questions 3,4 et 5. » *(les questions concernant les médicaments prescrits et les indications les plus fréquentes)*

## II – Réponses au questionnaire « personnel soignant »

Toutes les personnes ayant répondu sont Infirmier Diplômé d'Etat (IDE). L'ancienneté dans le service varie de 1,5 mois à 27 ans. 2 soignants n'ont pas indiqué leur ancienneté. Excluant ces 2 réponses absentes, la moyenne d'ancienneté est de 46,28 mois (soit environ 3 ans et 10 mois), la médiane est de 18 mois.

Les services des répondants sont Urgences (4), Pneumologie (17), Médecine interne/ Soins palliatifs (9), Rhumatologie (1), EDN (1).

### 1- Administrez-vous des traitements par nébulisation ?

Oui	100%
Non	0 %

Tableau 11 : Pourcentage de soignants administrant des traitements par nébulisation parmi les répondants

### 2- Parmi les médicaments suivants utilisés pour la nébulisation, lesquels administrez-vous et à quelle fréquence en moyenne ?

Spécialité (DCI)	Jamais	< 1 fois/mois	1 à 2 fois/mois	1 à 2 fois/semaine	Tous les jours
Atrovent®, Ipratrogen® (Ipratropium)	3%	13%	16%	25%	43%
Bricanyl® (Terbutaline)	9%	13%	16%	6%	56%
Ventoline® (Salbutamol)	9%	19%	25%	6%	41%
Pulmicort® (Budésonide)	31%	22%	31%	16%	
Beclospin® (Betaméthasone)	97%	3%			
Lomudal® (Cromogliciate de sodium)	100%				
Tobi® (Tobramycine)	85%	9%	3%	3%	
Colimycine® (Colistine)	50%	6%	28%	16%	
Ventavis® (Iloprost)	100%				
Pulmozyme® (Dornase alpha)	56%	41%		3%	
Pentacarinat® (Iséthionate de pentamidine)	88%	9%	3%		
Cayston® (Aztreonam)	100%				
Gomenol soluble® (HE de <i>Melaleuca viridiflora</i> )	97%	3%			

Tableau 12 : Fréquence d'administration des médicaments nébulisés, selon les soignants

Note : Plusieurs personnes n'ont coché une réponse que pour les médicaments utilisés. Nous considérons donc l'absence de réponse pour les autres médicaments comme un « jamais ».

Tous les soignants ayant répondu administrent des traitements par nébulisation (tableau 11). Les médicaments les plus administrés sont la terbutaline, l'ipratropium et le salbutamol (tableau 12). Ces réponses sont les mêmes que celles des prescripteurs (tableau 8) : cela tend à confirmer les pratiques au CHU.

### 3- Administrez-vous d'autres spécialités pour la nébulisation ?

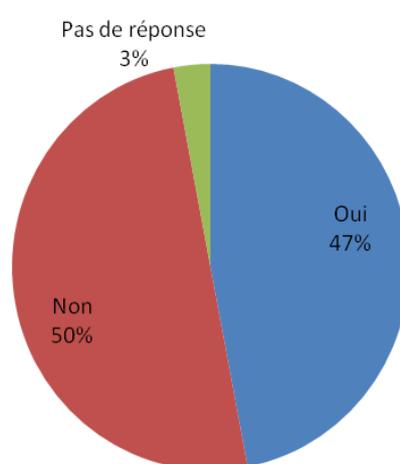


Figure 26 : Pourcentage de soignants administrant des médicaments hors AMM pour la nébulisation

#### Si oui, lesquelles ?

- Adrénaline : 38% (cité 12 fois)
- Sérum physiologique : 9% (cité 3 fois)
- Uromitexan® : 9%
- Morphine : 9%
- Eau pour humidification : 3% (cité 1 fois)

Les réponses des soignants (figure 26) concordent avec celles des prescripteurs (tableau 9). L'adrénaline est la spécialité la plus souvent administrée hors AMM. On trouve cité par les soignants, en plus, « eau pour humidification », qui n'est pas un médicament à proprement parler, mais une pratique courante et validée.



#### 4- Administrez-vous plusieurs médicaments pendant une même séance de nébulisation ?

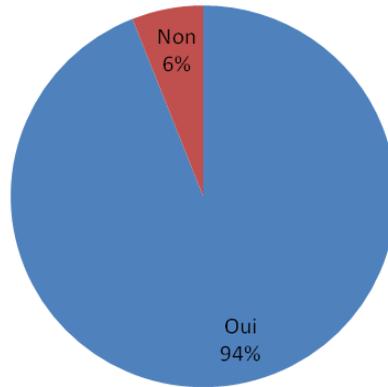


Figure 27 : Pourcentage de soignants administrant plusieurs médicaments pendant une même séance de nébulisation

#### Si oui, quelles sont les associations les plus fréquemment prescrites ?

- Bricanyl® + Atrovent® : 78% (cité 25 fois)
- Atrovent® + Salbutamol ou Ventoline® : 16% (cité 5 fois)
- Atrovent® + Pulmicort® : 3% (cité 1 fois)
- Bricanyl® + Pulmicort® : 3%

La figure 27 montre que l'association de plusieurs médicaments est une pratique très courante.

L'association Bricanyl® + Atrovent® est la plus fréquemment citée, en concordance avec les réponses des prescripteurs. Les autres associations citées par les soignants sont également possibles, documentées et souvent réalisées (comme nous l'avons vu précédemment).

La différence entre les réponses des prescripteurs et celles des soignants peut s'expliquer par le fait que tous les prescripteurs de chaque service n'ont pas répondu.

## 5- Comment choisissez-vous le type de nébuliseur utilisé ?

Pas de réponse	16%
« Pas le choix », « choisi par le CHU »	28%
« Pentacarinat livré avec son nébuliseur »	3%
« si trachéo nébuliseur spécifique »	3%
« taille du visage / taille du masque »	3%
« sur prescription (en absence de précision, sous air et pas O2) »	3%
« prescription médicale »	9%
« selon le médicament »	3%
« selon le produit actif »	3%
« selon la grosseur des molécules »	3%
« selon les molécules »	3%
« selon le patient/ pr trachéo, nébuliseur spécifique »	3%
« nebaïr sauf bricanyl atrovent : prise murale »	3%
« nebaïr pr colimycine et pulmicort, sinon branchement au mur »	6%
« nebaïr pour colimycine, traditionnel (sur le chu) »	3%
« habitude de service »	3%
« sur air ou oxygène (en salle d'endoscopie) »	3%

Tableau 13 : Modalités de choix du nébuliseur

Les réponses concernant le choix du type de nébuliseur à utiliser sont très variées (tableau 13). Certaines peuvent néanmoins être regroupées.

- Sur 27 réponses, 10 soignants (soit 31%) déclarent ne pas avoir le choix ou prennent par défaut le modèle proposé par le CHU. Le modèle proposé au CHU inclue un masque et une tubulure qui se branche à l'air ou à l'oxygène mural. Il s'agit d'un nébuliseur pneumatique. Ce type de nébuliseur est compatible avec la plupart des médicaments ayant l'AMM pour la nébulisation. Les médicaments nécessitant un autre type de nébuliseur sont Ventavis®, Cayston® et Pentacarinat®. Parmi ces médicaments, seul Pentacarinat® est parfois administré par les soignants ayant répondu. Cette utilisation par défaut ne pose donc pas de problèmes majeurs.

- 9 personnes (28%) choisissent en fonction du médicament, dont 1 précise qu'un nébuliseur est fourni avec le Pentacarinat®. Il s'agit probablement d'une confusion de la part du soignant, c'est Cayston® qui est fourni avec son nébuliseur. 4 personnes indiquent utiliser Nebair® pour la colimycine (« Nebair® » correspond à un nébuliseur pneumatique standard « portatif », de type valise). Les 4 autres personnes ne précisent pas quels choix s'offrent à elles en fonction du médicament.
- 4 personnes (soit 13%) choisissent en fonction de la prescription, mais sans préciser la façon dont se fait le choix.
- 3 soignants (soit 9%) choisissent en fonction du patient, deux d'entre eux précisent que si le patient porte une trachéotomie ou trachéostomie, un nébuliseur spécifique est utilisé.
- 1 soignant a, à priori, mal compris la question, et répond « air ou oxygène ».

Les réponses à cette question ne sont pas assez complètes pour être exploitées au mieux. En effet, le choix a été fait de poser une question ouverte afin de laisser le soignant s'exprimer.

## 6- Quel est le délai entre la préparation du médicament et l'administration au patient ?

Immédiat	84% (dont 9% précisent « sauf colimycine car mousse »)
Moins de 5 minutes	13%
5 à 15 minutes	0%
Plus de 15 minutes	3%

Tableau 14 : Délai entre préparation et administration du médicament

## 7 – Où s'effectue la préparation du médicament ?

Au lit du patient	81%
Dans la salle de soins	31% (dont 9% précisent : « pour colimycine, car mousse » et 3% précisent : « pour colimycine, adrénaline, morphine »)
Autre	3% (1 personne, « en salle d'endoscopie » : réponse de l'infirmière d'endoscopie)

Tableau 15 : Lieu de préparation du médicament

Dans la majorité des cas (84%), aucun délai n'est observé entre la préparation du médicament et son administration (tableau 14), conformément aux recommandations. On peut observer néanmoins qu'il existe un délai lorsqu'il s'agit de la colimycine (2 réponses parmi les 27 réponses « immédiat »). En effet, ce médicament mousse, comme indiqué dans le RCP, et impose donc une attente avant l'administration. 13% des soignants indiquent un délai de moins de 5 minutes, et 1 personne (3%) déclare laisser plus de 15 minutes entre la préparation et l'administration. Même si ce cas reste relativement isolé, il justifie le rappel des recommandations d'administration des médicaments nébulisés.

La préparation du médicament se fait dans la majorité des cas au lit du patient (81%) (tableau 15), conformément aux recommandations. 31% des soignants préparent le médicament dans la salle de soins, dont 4 (13%) précisent que c'est le cas seulement pour certains médicaments (comme la colimycine qu'il faut reconstituer et qui mousse).

Si l'on étudie les réponses à ces 2 questions de manière globale, on observe que :

- 25 soignants (soit 78%) répondent « Immédiat » et « au lit du patient » (26 (81%) si l'on prend en compte l'IDE de la salle d'endoscopie qui répond « immédiat » « dans la salle d'endoscopie »),
- 1 (soit 3%) répond « Immédiat » et « dans la salle de soins »,
- 3 (soit 9%) répondent « moins de 5 minutes » « dans la salle de soins »,
- 1 (soit 3%) répondent « moins de 5 minutes » « au lit du patient ».
- 1 (soit 3%) répondent « plus de 15 minutes » « dans la salle de soins ».

Cette observation des réponses rappelle à quel point la notion de temps est subjective. Il s'agit d'un biais à prendre en compte dans l'étude des réponses.

Cependant, de manière globale, on observe une pratique conforme aux recommandations (81% des cas).

## 8 – Existe-t-il un protocole pour l'administration des médicaments nébulisés ?

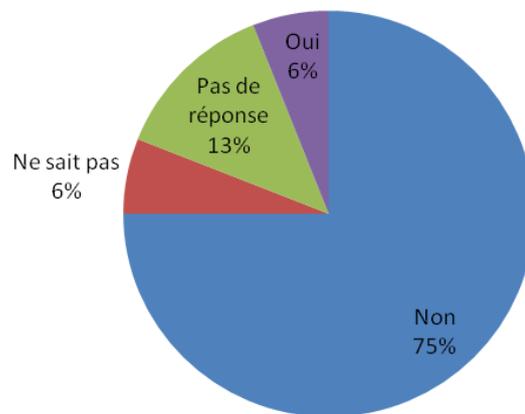


Figure 28 : Connaissance de l'existence d'un protocole d'administration des médicaments nébulisés

6% des soignants ont connaissance du protocole pour l'administration des médicaments nébulisés au CHU (figure 28). Ce protocole existe pourtant : il s'agit du Document Opérationnel « Nébulisateur aérosol médicamenteux à usage unique », présenté en annexe 11. Mais il n'est peut-être pas diffusé dans les services. Cela montre la difficulté à transmettre l'information auprès des soignants.

## 9 – Avez-vous déjà rencontré des problèmes relatifs à la nébulisation ?

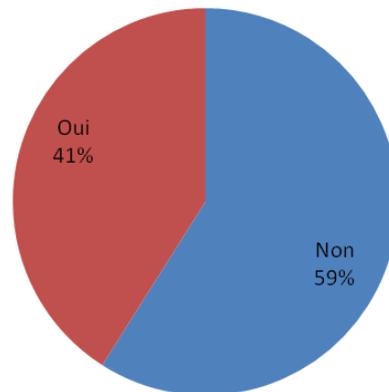


Figure 29 : Pourcentage de soignants ayant déjà rencontré des problèmes relatifs à la nébulisation

### Si oui, lesquels ? (chaque réponse a été citée 1 fois)

- Non précisé
- Pas de nuage
- Masque neuf qui ne nébulise pas
- Masque non fonctionnel alors que parfois neuf
- Matériel défectueux
- Nébulisation qui n'a pas fonctionné alors qu'il était neuf
- Tubulure qui ne tient pas avec la pression, qui saute ou problème de mauvaise nébulisation (pas de pression...)
- Fuite du système
- Masque qui ne tient pas au visage, résidu de liquide dans l'appareil malgré que le temps imparti soit terminé
- Nausées
- Toux, majoration ponctuelle de la dyspnée, difficulté à supporter la respiration sous masque nébuliseur
- Palpitations après nébulisation
- Tachycardie suite au Bricanyl®

19 soignants sur 32 n'ont jamais eu de problèmes pendant une nébulisation, soit 59% (figure 29). La moyenne d'ancienneté de ces soignants est de  $65,37 \pm 95,09$  mois, soit environ 5 ans et 5 mois.

13 soignants déclarent avoir déjà eu des problèmes au cours d'une nébulisation, soit 41%. La moyenne d'ancienneté est de  $39,2 \pm 51,5$  mois, soit environ 3 ans et 3 mois.

Les problèmes évoqués par les soignants peuvent être regroupés ainsi :

- Problème lié au matériel : 25% (absence de nuage, masque défectueux, tubulure qui ne tient pas avec la pression, fuite du système)
- Problème lié à des effets secondaires : 13% (nausées, toux, majoration ponctuelle de la dyspnée, palpitations après la nébulisation, tachycardie suite au Bricanyl®)

Parmi les personnes ayant répondu, celles ayant rencontré des problèmes au cours d'une nébulisation ont tendance à avoir moins d'ancienneté dans le service. De la même manière, on remarque que les soignants ayant rencontré des problèmes liés au matériel ont une ancienneté moindre ( $29,64 \pm 50,79$  mois) par rapport aux soignants ayant rencontré des problèmes liés aux effets secondaires ( $56,75 \pm 62,72$  mois).

Nous pouvons penser que les soignants ayant plus d'ancienneté sont habitués aux problèmes pouvant survenir, et ne les remarquent plus.

## 10- Une surveillance de la bonne réalisation de la séance est-elle effectuée ?

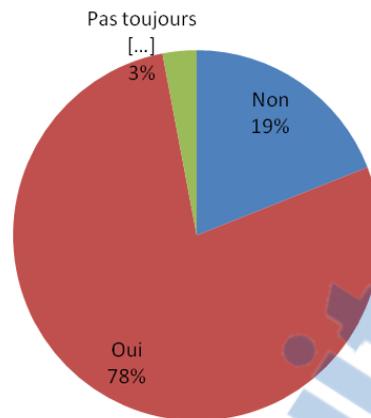


Figure 30 : Pourcentage de soignants effectuant une surveillance de la séance

### Si oui, comment ?

- Non précisé : 16% (soit 5 soignants)
- Suite de la réponse « pas toujours : patient mal installé, qui ne s'est pas mouché, qui respire mal, qui ne respecte pas le temps de nébulisation »

Les autres réponses ont été citées 1 fois chacune.

- En retournant voir le patient dans les 10 min suivant l'administration
- Présence du nuage + bonne installation du masque + nébulisation terminée, plus de liquide
- Etat clinique du patient (encombrement, ...)
- Vérifier que tout le produit a été administré en regardant s'il en reste dans la chambre d'inhalation
- Vérification/observation tolérance du patient
- Au début, bouche entrouverte, nuage de produit satisfaisant. Position demi assise
- Position du patient demi-assise, respiration calme et ample, efficacité de l'aérosol auprès du patient
- Auprès du patient, savoir comment cela s'est passé, et ce que ça lui a apporté
- Passages réguliers + rinçage de la bouche

- Explication du déroulement de la séance au patient, installation, au bout de 20 min arrêt et voir avec le patient comment s'est passée la séance
- Bonne installation du patient, brouillard
- Patient demi-assis, fumée dans le nébuliseur
- Aller voir pendant la séance
- Présence de la nébulisation
- Surveillance que le patient le garde entre 15 et 20 minutes
- Apparition de brouillard + plus de produit à la fin
- Position de la personne soignée, respiration : inspiration par le nez, expiration buccale, nuage visible
- Bonne installation du masque, efficacité du traitement
- Suivi saturation et expectoration, diminution sifflement et tirage bronchique
- Surveillance d'une bonne nébulisation et patient sur place

78% des soignants déclarent surveiller le bon déroulement de la séance (figure 30), conformément aux recommandations. Ces recommandations ne précisent pas la manière dont la surveillance doit s'effectuer.

Les réponses précisant la surveillance sont intéressantes : vérification que le patient est bien installé (cité 8 fois, soit 25%) [dont surveillance de la respiration, cité 2 fois, soit 6%], que le brouillard se forme (cité 8 fois, soit 25%), par l'efficacité du traitement et l'amélioration du patient (cité 6 fois, soit 19%). On peut aussi noter le rinçage de la bouche (cité 1 fois, soit 3%) ; ainsi qu'un passage dans la chambre ou « surveillance » sans plus de précisions (cité 5 fois, soit 16%).

3 soignants, soit 9%, indiquent comme surveillance l'absence de résidu de produit. Or cette observation ne constitue pas une surveillance du bon déroulement de la séance : dans certains cas, un résidu est présent dans la cuve du nébuliseur, et cela est normal. En effet, pour chaque nébuliseur, il existe un volume résiduel de liquide qui ne peut pas être transformé en aérosol. [122] Ce volume résiduel tend à être diminué mais est toujours présent. Certains fournisseurs précisent d'ailleurs ce volume dans leurs fiches techniques [123]. La fin de la séance de nébulisation peut, en revanche, être observée par l'absence de nuage.

### 11- Au sujet de l'entretien du matériel :

	Après chaque séance	1 fois/jour	1 fois/semaine	Moins d'1 fois/semaine	Pas de réponse	Autre réponse
Renouvellement (matériel à usage unique)	6%	88%	3%		3%	
Entretien	31%	9%			38%	22% « pas connu » ou « ø »

Tableau 16 : Fréquence de l'entretien du matériel

### Avec quel(s) produit(s) l'entretien du matériel est-il effectué ?

Non précisé	59%
sérum physiologique avec compresses sur masque, rinçage du flacon vert	3%
sérum physiologique + compresses non stériles	3%
sérum physiologique	3%
eau+savon	3%
eau pour rincer	9%
à l'eau pour le contenant	3%
eau du robinet	3%
rinçage à l'eau pour nebair, après utilisation avec surfanios	3%
nebair : rinçage à l'eau claire après chaque utilisation / matériel : désinfection au détergent de surface	3%
nebair : nébuliseur : spray désinfectant, masque : rinçage eau après nébulisation et séchage / fréquence : en fonction de la durée d'hospitalisation	3%
aniosurf	3%
décontaminant de surface	3%

Tableau 17 : Produits utilisés pour l'entretien du matériel

Note : Certains soignants n'ont pas répondu dans la ligne « entretien » mais ont quand même précisé un produit utilisé pour l'entretien, et à l'inverse, certains ont indiqué une fréquence d'entretien mais pas de produit utilisé. Les pourcentages de réponse dans le tableau 17 sont donc indiqués suivant le nombre total de répondants, indépendamment de leur réponse à la question précédente.

Le matériel à usage unique est renouvelé 1 fois par jour, comme recommandé au CHU, pour 88% des soignants (tableau 16). 2 soignants (soit 6%) déclarent le renouveler après chaque séance, et 1 soignant 1 fois par semaine (3%).

Dans la majorité des cas (31%), l'entretien est fait après chaque séance (tableau 16). Cela correspond à ce qui est recommandé au CHU : « lavage à l'eau du masque et de la tubulure après chaque séance ». 7 soignants (22%) ne font pas ou ne connaissent pas l'entretien du matériel. Nous pouvons nous demander s'il ne s'agit pas d'une mauvaise compréhension de la question. 3 soignants (9%) déclarent réaliser l'entretien 1 fois par jour.

Les produits cités pour l'entretien du matériel sont variés (tableau 17) :

- eau (cité 5 fois, soit 16%),
- eau + savon (cité 1 fois, soit 3%),
- sérum physiologique (cité 3 fois, soit 9%),
- désinfectant de surface (cité 2 fois, soit 6%)...

L'hétérogénéité des réponses à ces questions met en évidence un problème de communication : le Document Opérationnel présent au CHU explique en effet clairement l'entretien du matériel.

## 12 – Pensez-vous que des recommandations de bonnes pratiques vous seraient nécessaires ?

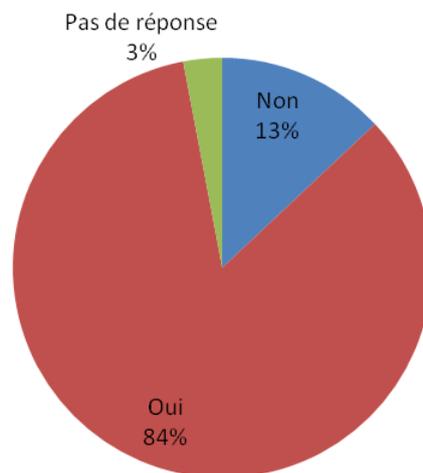
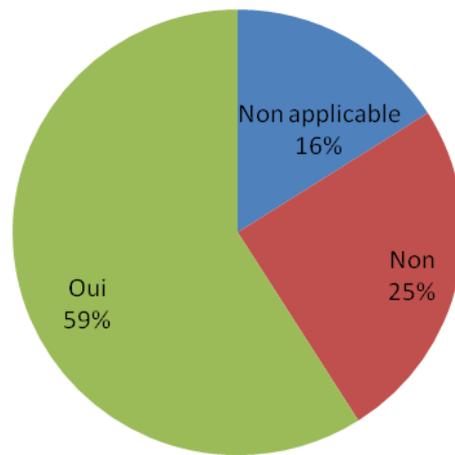


Figure 31 : Pourcentage de soignants souhaitant des recommandations de bonnes pratiques

84% des soignants pensent que des recommandations sont nécessaires (figure 31). Les soignants sont favorables à une démarche d'amélioration de la qualité des soins et d'uniformisation des pratiques.

**13 – Lorsque le patient doit poursuivre son traitement par nébulisation à domicile, une éducation thérapeutique du patient/de sa famille est-elle effectuée ?**



*Figure 32 : L'éducation thérapeutique du patient sortant (proportions parmi les répondants)*

5 soignants, soit 16%, n'ont jamais eu le cas d'un patient devant poursuivre son traitement par nébulisation chez lui (figure 32).

Parmi les 27 autres, 8 soignants (soit 31%) déclarent ne pas faire d'éducation thérapeutique au patient et/ou à sa famille. 19 indiquent la réaliser, soit 70%. 1 soignant précise « rare » et 1 autre « fait par le prestataire ». Ce point reste donc à améliorer, il est nécessaire de généraliser l'information du patient sortant d'hospitalisation avec un traitement par nébulisation à domicile.

**14- Problèmes et remarques éventuelles :**

(DMIG 2) : « Beaucoup de personnes se focalisent sur le temps que doit durer l'aérosol et non sur le fait que le produit soit ou non entièrement inhalé, or quand on met 2 produits ensemble, il faut plus de temps pour que les doses entières soient absorbées »

(Med interne) : « Je veux bien un cours sur les principaux produits utilisés régulièrement. Pourquoi pas une affiche sur les bonnes pratiques. »

(Rhumato) : « une information par rapport à la « bonne » pratique des nébulisations serait nécessaire »

Deux soignants indiquent en remarque qu'ils aimeraient avoir des informations supplémentaires sur les bonnes pratiques de nébulisation.

### III – Réalisation d'une fiche de bonnes pratiques

Cette enquête nous a permis de remarquer que les pratiques des soignants étaient parfois éloignées des recommandations. De plus, une majorité de soignants est demandeur d'un rappel des bonnes pratiques afin de sécuriser l'administration des médicaments par nébulisation et pour harmoniser les pratiques. Cela confirme le besoin de rédaction d'une fiche de bonnes pratiques validée institutionnellement. Cette enquête révèle aussi la difficulté à transmettre les informations auprès de tous les soignants.

Afin de sécuriser la préparation et l'administration des médicaments par voie nébulisée, nous avons donc réalisé une fiche récapitulant les bonnes pratiques. Cette fiche est à destination du personnel soignant en première intention, mais elle peut aussi être utilisée par les prescripteurs comme une aide (avec notamment le tableau qui reprend les médicaments ayant l'AMM pour la nébulisation), ou encore par les patients qui reviennent à domicile avec un traitement par nébulisation à poursuivre.

Ce travail s'ajoute aux fiches déjà réalisées par le groupe de sécurisation du médicament présent au CHU d'Angers.

La fiche s'articule en différentes étapes : tout d'abord, une définition de la nébulisation, un rappel des principes généraux communs à toutes les voies d'administration, et des pré-requis spécifiques à la voie nébulisée. Ensuite, les étapes de la préparation et de l'administration du médicament sont décrites, en séparant clairement les périodes avant, pendant, et après l'administration. La suite de la fiche concerne la surveillance et l'information du patient, ainsi que des rappels généraux concernant la conservation des produits, notamment l'explicitation des logos utilisés. Un encadré rappelle les étapes principales à retenir pour l'administration d'un médicament par nébulisation. Un tableau présentant toutes les spécialités disponibles en France pour la nébulisation est ajouté à la suite de la fiche. Celui-ci résume les informations pratiques pour l'administration : dilution et mélange(s) possible(s), volume final à obtenir, conditions particulières de conservation, type de nébuliseur conseillé pour l'administration.

Cette fiche de bonnes pratiques a été validée par l'Unité de Prévention et Lutte contre les Infections Nosocomiales (UPLIN), le référent médical de pneumologie, la Direction des Services de Soins Infirmiers (DSSI) et la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) du CHU d'Angers.

Cette fiche est disponible sur le portail intranet du CHU dans la rubrique COMEDIMS. Un plan de communication a été élaboré pour l'ensemble des fiches. Les destinataires de ces documents sont :

- Les professionnels amenés à donner des informations sur le médicament (pharmaciens, préparateurs)
- Les écoles paramédicales
- Les facultés de médecine et de pharmacie
- L'Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMEDIT) Pays de Loire
- L'Aquarel Santé (Association pour la Qualité, la gestion des Risques des Etablissements de l'Est-Ligérien en Santé)

Les moyens de communication sont divers :

- Télématique : portail intranet du CHU
- Contacts directs :
  - o Commissions institutionnelles comme la Commission Médicale d'Etablissement (CME), la COMEDIMS, la Commission des Soins Infirmiers, de Rééducation et Médico-Techniques (CSIRMT), le comité de pilotage QRE (Qualité-Risque-Evaluation)
  - o Formation « sécurisation de la prise en charge médicamenteuse des patients »
  - o Cours
- Mise à disposition des documents dans chaque unité des services cliniques du CHU.

## Bonnes pratiques de préparation et d'administration des médicaments

### Voie pulmonaire : nébulisation



#### Définition

La nébulisation consiste à transformer un liquide en aérosol afin de délivrer le médicament localement, au niveau des voies respiratoires. Un aérosol est la dispersion d'un liquide dans un gaz, habituellement de l'air.

Formes galéniques concernées : solutions et suspensions pour inhalation par nébuliseur ; solutions pour nébulisation ; poudre et solvant (pour solution) pour inhalation par nébuliseur; poudre pour aérosol ; solution pour aérosol.

#### Principes généraux

- 1 / Je prends connaissance de la prescription médicale originale (non retranscrite).
- 2 / Je regroupe l'ensemble des médicaments et matériels sur un plan de travail propre et sec.
- 3 / Je respecte les règles d'hygiène et de sécurité (hygiène des mains obligatoire)
- 4 / Au lit du patient, je vérifie la concordance entre l'identité du patient, la prescription et les médicaments à administrer.
- 5 / J'administre les médicaments selon les bonnes pratiques.
- 6 / Je trace l'administration
- 7 / Je réalise la surveillance post-administration et je participe à l'éducation du patient.

#### Pré-requis

- Seuls les médicaments destinés à être inhalés par nébulisation doivent être nébulisés.
- Pour les autres cas, ne jamais nébuliser un médicament sans données pharmaceutiques.
- Vérifier la conformité du nébuliseur avec les recommandations du RCP du médicament
- Les médicaments et les produits éventuellement utilisés pour la dilution (Sérum Physiologique Isotonique Stérile (SPIS), eau ppi) doivent être conditionnés en récipients unidose stériles.

## Bonnes pratiques de préparation et d'administration des médicaments : voie pulmonaire (nébulisation)

### 1. Avant l'administration

- Rassembler le matériel nécessaire à l'administration et prendre connaissance des conditions d'administration en consultant la notice d'utilisation du produit.
- Assurer l'hygiène des mains.
- Préparer les médicaments au lit du patient.
- Le médicament doit être sorti de son emballage et de son lieu de stockage extemporanément. La préparation du médicament à nébuliser (dilution si besoin, ...) doit se faire au moment de l'administration et au lit du patient.
- Le mélange de médicaments dans la cuve du nébuliseur ne doit se faire que sur mention expresse du prescripteur, et en respectant les possibilités de mélange précisées par les fabricants. Si plusieurs médicaments doivent être nébulisés et ne peuvent pas être mélangés, s'informer auprès du médecin sur l'ordre d'administration.
- Verser le produit dans la cuve du nébuliseur.
- Si besoin, diluer le médicament (avec du sérum physiologique isotonique stérile ou de l'eau pour préparation injectable, suivant les indications du fabricant).
- Maintenir le nébuliseur verticalement dès que le produit a été versé.

### 2. L'administration

- Garder le nébuliseur verticalement
  - Installer le patient en position assise (si visée ORL) ou semi-assise (si visée pulmonaire). La position « tourné sur le côté » n'est pas recommandée, du fait d'une répartition inégale du médicament entre les deux poumons.
  - Brancher la tubulure du masque à la prise d'air, ou si prescription médicale, sur l'oxygène mural. L'oxygène est un médicament.
  - Régler le débit d'air ou d'oxygène selon les spécifications du produit et la prescription du médecin.
  - S'assurer qu'un nuage se crée dans la cuve du nébuliseur.
  - Placer le masque sur le visage du patient.
  - Indiquer au patient le mode ventilatoire qu'il doit adopter :
    - inspiration nasale et rapide pour un dépôt dans les voies aériennes supérieures,
    - inspiration ample et lente, avec une brève apnée en fin d'inspiration pour un dépôt pulmonaire profond.
  - L'inhalation de l'aérosol dure jusqu'à la fin de la production de brouillard médicamenteux (sauf indication contraire du prescripteur).
  - Fermer l'arrivée d'air ou d'oxygène, enlever la tubulure.
  - Retirer le masque au patient.
- NB: il est recommandé d'utiliser des embouts buccaux.

### 3. Après l'administration

- Rincer la bouche et/ou le visage du patient (en cas de nébulisation de corticoïdes).
- Les masques et nébuliseurs sont à usage unique, ils doivent être jetés après la séance.
- Eliminer les déchets selon les filières en vigueur.
- Assurer l'hygiène des mains.
- Tracer l'administration selon les modalités en vigueur.

## Bonnes pratiques de préparation et d'administration des médicaments : voie pulmonaire (nébulisation)

### Surveillance

- Réaliser la surveillance selon les mentions du RCP et la prescription médicale. Alerter un médecin si un problème particulier se déclare.
- Tracer la surveillance clinique à l'aide du compte-rendu infirmier dans le dossier patient.

### Information et éducation du patient

- Participer à l'information et s'assurer de la bonne compréhension du traitement par le patient.
- Informer de la possibilité de survenue d'effets indésirables et expliquer la conduite à tenir. Les traitements par inhalation par nébulisation peuvent entraîner une toux, une dyspnée. En cas de survenue d'un de ces effets, il faut interrompre le traitement et demander conseil au médecin prescripteur.
- Si le traitement est poursuivi au domicile :
  - Apprendre à la personne (ou à un aidant) à réaliser l'administration.
  - Préciser au patient le type de nébuliseur adapté pour l'administration de son (ses) médicament(s).
  - Informer des règles à respecter pour l'administration (hygiène, sécurité) et pour le stockage (durée et conditions de conservation).

### Conservation

- Respecter les modalités de conservation définies par le fabricant ou la pharmacie. En cas de non-respect de ces conditions, ne pas utiliser le produit sans avis pharmaceutique.



Tenir à l'abri de la chaleur



Tenir à l'abri d'une flamme



Tenir à l'abri de la lumière



Tenir à l'abri de l'humidité



Conserver entre + 2 °C et + 8 °C au réfrigérateur

- En cas de flacons multidoses, le flacon doit être étiqueté au nom du patient (étiquette patient) et la date limite d'utilisation doit être indiquée.

### A retenir pour la voie pulmonaire (nébulisation)

- 1/ Toujours préparer le médicament à nébuliser **juste avant la séance au lit du patient**.
- 2/ Ne jamais **mélanger ou diluer** un médicament sans s'assurer que c'est possible (indications du fabricant).
- 3/ Vérifier la conformité du nébuliseur avec les recommandations du RCP du médicament
- 4/ Le patient doit être **assis** ou **semi-assis**, jamais sur le côté pendant la séance.
- 5/ **Jeter les unidoses** et le **matériel à usage unique** après utilisation.

### Bibliographie

Aérosolthérapie par nébulisation – B. Dautzenberg, P. Diot, E. Margaux-Orange, 2006, 2<sup>ème</sup> édition, 209 pages.  
Bonnes pratiques de nébulisation – B. Dautzenberg, P. Diot et membres du GAT, Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 751-7.  
Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments .HAS Juillet 2011

Tableau récapitulatif des médicaments avec AMM pour la nébulisation en 2012

Spécialités	DCI	Dilution possible	Volume final à obtenir	Mélange possible	Conditions de conservation	Type de nébuliseur conseillé	Remarques
Atrovent®, Ipratrogen®	Ipratropium	NaCl 0.9%	4mL (enfant), 5mL (adulte)	Oui entre eux	T° ambiante (<25°C) jusqu'à la date de péremption	Ultrasonique ou pneumatique	(débit 6 à 8L/min)
Bricanyl®	Terbutaline	NaCl 0.9%	4 à 5mL		T° ambiante (<25°C) jusqu'à la date de péremption – après ouverture du sachet protecteur, conservation 3 mois à l'abri de la lumière dans le sachet Toute unidose entamée doit être utilisée dans les 24h	Ultrasonique ou pneumatique	(débit 6 à 8L/min)
Ventoline®	Salbutamol	NaCl 0.9%	4 à 5 mL		T° ambiante (<30°C) dans l'emballage extérieur (abri lumière) jusqu'à la date de péremption Toute unidose entamée doit être jetée	Ultrasonique ou pneumatique	(débit 6 à 8L/min)
Pulmicort®	Budésonide	NaCl 0.9%	2 à 4mL		T° ambiante (<30°C) jusqu'à la date de péremption – Après ouverture du sachet protecteur, conservation 3 mois à l'abri de la lumière dans le sachet Toute unidose entamée doit être jetée	Pneumatique recommandé	Rincer la bouche ou le visage après inhalation (débit 6 à 8 L/min)
Beclospin®	Béclométhasone	NaCl 0.9%	2 à 4mL		Après ouverture du sachet protecteur, conservation 3 mois à l'abri de la lumière dans le sachet Toute unidose entamée doit être jetée	Pneumatique recommandé	Rincer la bouche ou le visage après inhalation (débit 4 à 8L/min)
Lomudal®	Cromoglicat de sodium	NaCl 0.9%	2 à 4mL	Avec Terbutaline	T° ambiante (<30°C) jusqu'à la date de péremption Toute unidose entamée doit être utilisée dans les 12h	Non précisé	(débit 6 à 8L/min)
Tobi®	Tobramycine	non	5 mL	non	Réfrigérateur jusqu'à la date de péremption – 28 jours max à T° ambiante (<25°C) Toute unidose entamée doit être jetée	Pneumatique recommandé	(débit 4 à 6L/min)
Colimycine®	Colistine	Obligatoire (poudre) NaCl 0.9%	3 mL	non	T° ambiante (<25°C) jusqu'à la date de péremption Après reconstitution, le mélange non utilisé doit être jeté	Pneumatique conseillé	(débit 5L/min) Voie buccale
Ventavis®	Iloprost	NaCl 0.9%	1 à 2mL	non	Pas de conditions particulières Toute unidose entamée doit être jetée	A membrane (HaloLite, Prodose, VentaNeb ou I-Neb AAD)	
Pulmozyme®	Dornase alpha	Non	2,5mL	Non	Réfrigérateur jusqu'à la date de péremption – 24h max à T° ambiante Toute unidose entamée doit être jetée	Pneumatique recommandé	
Pentacarinat®	Iséthionate de pentamidine	Obligatoire (poudre) Eau ppi	6 mL	Non	T° ambiante (<30°C) jusqu'à la date de péremption Après reconstitution, conservation max 24h entre +2 et +8°C	Respigard II (pneumatique à usage unique)	Débit selon fiche technique Filtre expiratoire obligatoire
Cayston®	Aztreonam	Obligatoire (poudre) NaCl 0.9%		Non	Réfrigérateur jusqu'à la date de péremption - 28 jours maximum à T° ambiante Après reconstitution, conservation max 8h entre +2 et +8°C	Altera® uniquement	Inhalation d'un bronchodilatateur avant
Gomenol soluble®	HE de <i>Melaleuca viridiflora</i>	NaCl 0.9%		Non	Pas de conditions particulières	Pneumatique recommandé	

NB : en cas de mélange de plusieurs médicaments, les nébuliseurs ultrasoniques ne sont pas conseillés (risque de formation d'un précipité). Un volume de 2 à 4mL convient pour la plupart des nébuliseurs.

## CONCLUSION

Après avoir rappelé des notions d'anatomie et de physiologie, nous avons défini les aérosols, notamment avec le DAE ou Diamètre Aérodynamique Equivalent, qui influe sur le mode de dépôt des particules dans les voies aériennes (diffusion, sédimentation ou impaction). Nous avons ensuite présenté les différents types de nébuliseurs : pneumatique, aujourd'hui le plus utilisé, ultrasonique surtout utilisé pour l'humidification, et à membrane, le plus récent et moins encombrant.

La suite du travail concerne les médicaments nébulisés : nous avons fait un rappel des médicaments ayant une AMM pour la nébulisation, puis une synthèse des connaissances actuelles sur les médicaments utilisés par nébulisation hors AMM. Nous avons ainsi pu voir que l'utilisation de certains médicaments – prévus pour la voie injectable – est validée par la pratique alors qu'il n'existe pas assez de données scientifiques pour attester leur sécurité et/ou leur efficacité.

L'enquête menée au CHU d'Angers nous montre une hétérogénéité des pratiques concernant la prescription et l'administration de médicaments par aérosolthérapie. Les soignants sont de manière générale demandeurs d'informations à ce sujet. La fiche réalisée est maintenant diffusée dans les services, afin d'améliorer la pratique à l'échelle du CHU.

Par ailleurs, on apprend par cette enquête que certains patients sortant d'hospitalisation ne bénéficient pas de conseils appropriés quant au suivi de leur traitement à la maison. Une adaptation de la fiche de bonnes pratiques pourrait être réalisée à destination des patients en ville. Cette fiche pourrait également être diffusée aux pharmacies d'officine, qui sont l'interlocuteur principal des patients en ville.

Actuellement, l'aérosolthérapie est utilisée presque exclusivement pour le traitement de pathologies ORL ou broncho-pulmonaires. Mais depuis quelques années, de nouvelles pistes sont étudiées. C'est ainsi que Ventavis® a obtenu en 2003 l'AMM pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. D'autres études sont en cours, visant à administrer des médicaments à visée non pulmonaire par cette voie d'administration : vaccins, chimiothérapie ciblée, insuline...

En effet, l'aérosolthérapie présente de nombreux avantages, tant pour le patient que pour le soignant : facilité et confort d'utilisation, non invasivité (par rapport à une injection), utilisation possible pour tous types de patients et en tous lieux... C'est d'ailleurs pour toutes ces raisons qu'un essai de grande ampleur a été fait au Mexique en 2004 : une vaccination de 4 millions d'enfants contre la rougeole, via un aérosol administré pendant 30 secondes. Les résultats sont encourageants : le taux de séroconversion est identique à celui obtenu après une injection sous-cutanée du vaccin.

Mais plus de données scientifiques sont nécessaires avant de pouvoir généraliser cette voie d'administration à d'autres médicaments. La question se pose notamment de l'absorption et de la distribution du médicament dans l'organisme : que se passe-t-il en cas d'encombrement bronchique du patient ? La variabilité interindividuelle est également très importante et doit être prise en compte.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] C. Gut-Gobert et C. Leroyer, « L'aérosol : de Delphes aux "NUAGES" - EM|consulte », *Rev Mal Respir*, vol. 25, n° 1, p. 10-12, janv. 2008.
- [2] « Archive Larousse : Grande Encyclopédie Larousse - aéroporté - aérosol ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/archives/grande-encyclopedia/page/209>. [Consulté le: 04-oct-2013].
- [3] B. Dautzenberg et P. Diot, *L'aérosolthérapie par nébulisation*, 2ème édition. Paris: Margaux Orange, 2006.
- [4] B. Dautzenberg, M.-H. Becquemin, J. P. Chaumazeau, et P. Diot, « Bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation », *Rev Mal Respir*, n° 24, p. 751-757, 2007.
- [5] J.-P. Chevrel, *Anatomie générale*, 7e éd. Paris: Masson, 2000.
- [6] S. Nguyen et R. Bourouina, *Manuel d'anatomie et de physiologie*, 4e éd. Paris: Lamarre, 2008.
- [7] A. Faller, P. Sprumont, et M. Schünke, *Le corps humain*, 5e éd. Bruxelles: De boeck, 2006.
- [8] L. Vecellio, C. Majoral, E. Bonnemaison, et F. Gagnadoux, « Aérosols de médicaments », *Pneumologie*, n° 6-000-O-10, 2008.
- [9] CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament), « L'aérosolthérapie par nébulisation », *Dossier du CNHIM*, vol. XX, n° 5-6, 1999.
- [10] « 2D Anatomy ». [En ligne]. Disponible sur: <http://oscar.jzero.com/URLRestriction/URLListener.aspx?param=9>. [Consulté le: 10-févr-2013].
- [11] S. Le Craz et F. Bontemps, « Aérosolthérapie par nébulisation », *Moniteur Pharm*, n° 2805, 2009.
- [12] « Environnement | Systèmes de défense de l'appareil respiratoire ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.respir.com/doc/abonne/base/EnvironnementDefenses.asp>. [Consulté le: 26-déc-2012].
- [13] « SYST'AM - Thérapeutique et confort médical ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.system.com/fr-index.html>. [Consulté le: 18-mars-2014].
- [14] « Aérosols classiques pour traitements broncho-pulmonaires - DTF medical - Diffusion Technique Française ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.dtf.fr/Aerosols.html>. [Consulté le: 18-mars-2014].
- [15] « Rechauffeur aerosol ultrasonique DRF - DTF medical - Diffusion Technique Française ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.dtf.fr/Rechauffeur-aerosol-ultrasonique.html>. [Consulté le: 04-oct-2013].
- [16] « Intersurgical FR | Products | Oxygénothérapie Et Aérosolthérapie ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.intersurgical.fr/produits/oxygenotherapie-et-aerosoltherapie/>. [Consulté le: 18-mars-2014].
- [17] A. Le Hir, J.-C. Chaumeil, et D. Brossard, *Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 9e édition. Elsevier Masson, 2009.
- [18] V. Battu, « L'aérosolthérapie : traitements et pathologies concernées (deuxième partie) », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 51, n° 518, p. 53-56, sept. 2012.

- [19] M. Oudyi, J.-P. Chaumuzeau, P. Diot, et J.-C. Dubus, « Enquête sur l'utilisation des nébulisations de pentamidine en pédiatrie », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 29, n° 5, p. 656-663, mai 2012.
- [20] « VIRAZOLE 6G PDR PR SOL INHAL FL - Monographie spécialité ». [En ligne]. Disponible sur: <http://theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=172>. [Consulté le: 13-janv-2014].
- [21] « ATU nominatives - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation-ATU/ATU-nominatives/\(offset\)/2#paragraph\\_5143](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation-ATU/ATU-nominatives/(offset)/2#paragraph_5143). [Consulté le: 03-févr-2014].
- [22] « RCP Adrenaline Aguetant 1mg/mL sans sulfite ». [En ligne]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69150358&typedoc=R&ref=R0195577.htm>. [Consulté le: 07-oct-2013].
- [23] Direction de la qualité du médicament , *Pharmacopée européenne publ . selon la Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne (série des traités européens, n° 50)*. Strasbourg: Conseil de l'Europe, 2004.
- [24] « Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory#applist](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#applist). [Consulté le: 07-oct-2013].
- [25] J. M. Langley, M. B. Smith, J. C. LeBlanc, H. Joudrey, C. R. Ojah, et P. Pianosi, « Racemic epinephrine compared to salbutamol in hospitalized young children with bronchiolitis; a randomized controlled clinical trial [ISRCTN46561076] », *BMC Pediatr*, vol. 5, n° 1, p. 7, 2005.
- [26] L. Hartling, L. M. Bialy, B. Vandermeer, L. Tjosvold, D. W. Johnson, A. C. Plint, T. P. Klassen, H. Patel, et R. M. Fernandes, « Epinephrine for bronchiolitis », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 6, p. CD003123, 2011.
- [27] P. O. Simşek-Kiper, N. Kiper, G. Hasçelik, A. Dolgun, E. Yalçın, D. Doğru-Ersöz, et U. Özçelik, « Emergency room management of acute bronchiolitis: a randomized trial of nebulized epinephrine », *Turk. J. Pediatr.*, vol. 53, n° 6, p. 651-660, déc. 2011.
- [28] P. Walsh, J. Caldwell, K. K. McQuillan, S. Friese, D. Robbins, et S. J. Rothenberg, « Comparison of nebulized epinephrine to albuterol in bronchiolitis », *Acad Emerg Med*, vol. 15, n° 4, p. 305-313, avr. 2008.
- [29] S. Hariprakash, J. Alexander, W. Carroll, P. Ramesh, T. Randell, F. Turnbull, et W. Lenney, « Randomized controlled trial of nebulized adrenaline in acute bronchiolitis », *Pediatr Allergy Immunol*, vol. 14, n° 2, p. 134-139, avr. 2003.
- [30] G. J. Rodrigo et L. J. Nannini, « Comparison between nebulized adrenaline and beta2 agonists for the treatment of acute asthma. A meta-analysis of randomized trials », *Am J Emerg Med*, vol. 24, n° 2, p. 217-222, mars 2006.
- [31] A. Sinha, M. Jayashree, et S. Singhi, « Aerosolized L-epinephrine vs budesonide for post extubation stridor: a randomized controlled trial », *Indian Pediatr*, vol. 47, n° 4, p. 317-322, avr. 2010.
- [32] P. S. L. da Silva, M. C. M. Fonseca, S. B. O. Iglesias, E. L. Junior, V. E. de Aguiar, et W. B. de Carvalho, « Nebulized 0.5, 2.5 and 5 ml L-epinephrine for post-extubation stridor in children: a prospective, randomized, double-blind clinical trial », *Intensive Care Med*, vol. 38, n° 2, p. 286-293, févr. 2012.

- [33] C. Bjornson, K. F. Russell, B. Vandermeer, T. Durec, T. P. Klassen, et D. W. Johnson, « Nebulized epinephrine for croup in children », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 2, p. CD006619, 2011.
- [34] I. C. Fernandes, J. C. Fernandes, A. Cordeiro, S. H. Hsin, A. Bousso, B. Ejzenberg, et Y. Okay, « [Efficacy and safety of nebulized L-epinephrine associated with dexamethasone in postintubation laryngitis] », *J Pediatr (Rio J)*, vol. 77, n° 3, p. 179-188, juin 2001.
- [35] F. H. Toaimah et K. Al-Ansari, « Life-threatening cardiac arrhythmia after a single dose of nebulized epinephrine in pediatric emergency department », *J. Trop. Pediatr.*, vol. 57, n° 6, p. 497-499, déc. 2011.
- [36] M. J. Butte, B. X. Nguyen, T. J. Hutchison, J. W. Wiggins, et J. W. Ziegler, « Pediatric myocardial infarction after racemic epinephrine administration », *Pediatrics*, vol. 104, n° 1, p. e9, juill. 1999.
- [37] A. Bhaskaran, K. Mumtaz, et S. Husain, « Anti-Aspergillus Prophylaxis in Lung Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis », *Curr Infect Dis Rep*, vol. 15, n° 6, p. 514-525, déc. 2013.
- [38] M. Fujita, J. Yanagisawa, M. Hiratsuka, T. Shiraishi, R. Hirano, T. Matsumoto, M. Shiraishi, A. Iwasaki, et K. Watanabe, « [A case report of pulmonary aspergillosis in lung transplant recipient successfully treated with inhalation administration of liposomal amphotericin B] », *Jpn J Antibiot*, vol. 66, n° 1, p. 37-43, févr. 2013.
- [39] J. S. Dummer, N. Lazariashvili, J. Barnes, M. Ninan, et A. P. Milstone, « A survey of anti-fungal management in lung transplantation », *J. Heart Lung Transplant.*, vol. 23, n° 12, p. 1376-1381, déc. 2004.
- [40] S. Husain, D. Zaldonis, S. Kusne, E. J. Kwak, D. L. Paterson, et K. R. McCurry, « Variation in antifungal prophylaxis strategies in lung transplantation », *Transpl Infect Dis*, vol. 8, n° 4, p. 213-218, déc. 2006.
- [41] C. F. Neoh, G. I. Snell, T. Kotsimbos, B. Levvey, C. O. Morrissey, M. A. Slavin, K. Stewart, et D. C. M. Kong, « Antifungal prophylaxis in lung transplantation--a world-wide survey », *Am. J. Transplant.*, vol. 11, n° 2, p. 361-366, févr. 2011.
- [42] « Search of: inhaled amphotericin - List Results - ClinicalTrials.gov ». [En ligne]. Disponible sur: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=inhaled+amphotericin&Search=Search>. [Consulté le: 20-janv-2014].
- [43] M. S. Niederman, J. Chastre, K. Corkery, J. B. Fink, C.-E. Luyt, et M. S. García, « BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia », *Intensive Care Med*, vol. 38, n° 2, p. 263-271, févr. 2012.
- [44] Q. Lu, J. Yang, Z. Liu, C. Gutierrez, G. Aymard, et J.-J. Rouby, « Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa* », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 184, n° 1, p. 106-115, juill. 2011.
- [45] S. Ehrmann, E. Mercier, L. Vecellio, D. Ternant, G. Paintaud, et P.-F. Dequin, « Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in mechanically ventilated healthy subjects », *Intensive Care Med*, vol. 34, n° 4, p. 755-762, avr. 2008.
- [46] K. N. Olivier, P. A. Shaw, T. S. Glaser, D. Bhattacharyya, M. Fleshner, C. C. Brewer, C. K. Zalewski, L. R. Folio, J. R. Siegelman, S. Shallom, I. K. Park, E. P. Sampaio, A. M. Zelazny, S. M. Holland, et D. R. Prevots, « Inhaled amikacin for treatment of refractory

- pulmonary nontuberculous mycobacterial disease », *Ann Am Thorac Soc*, vol. 11, n° 1, p. 30-35, janv. 2014.
- [47] K. K. Davis, P. N. Kao, S. S. Jacobs, et S. J. Ruoss, « Aerosolized amikacin for treatment of pulmonary Mycobacterium avium infections: an observational case series », *BMC Pulm Med*, vol. 7, p. 2, 2007.
- [48] A. Safdar, « Aerosolized amikacin in patients with difficult-to-treat pulmonary nontuberculous mycobacteriosis », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 31, n° 8, p. 1883-1887, août 2012.
- [49] J. B. Standridge et C. L. Aliff, « Aerosolized amikacin in the treatment of Pseudomonas pneumonia in the nursing home setting », *South. Med. J.*, vol. 94, n° 2, p. 244-246, févr. 2001.
- [50] A. A. Colin, « Eradication of mycobacterium abscessus in a chronically infected patient with cystic fibrosis », *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 30, n° 3, p. 267-268, sept. 2000.
- [51] P. Meers, M. Neville, V. Malinin, A. W. Scotto, G. Sardaryan, R. Kurumunda, C. Mackinson, G. James, S. Fisher, et W. R. Perkins, « Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic Pseudomonas aeruginosa lung infections », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 61, n° 4, p. 859-868, avr. 2008.
- [52] I. Goldstein, F. Wallet, A. Nicolas-Robin, F. Ferrari, C.-H. Marquette, et J.-J. Rouby, « Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during Escherichia coli pneumonia in ventilated piglets », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 166, n° 10, p. 1375-1381, nov. 2002.
- [53] S. Antoniu et D. Azoicai, « Novel amikacin inhaled formulation for the treatment of lower respiratory tract infections », *Drugs Today*, vol. 49, n° 11, p. 683-692, nov. 2013.
- [54] M. C. Florescu, E. Lyden, P. J. Murphy, D. F. Florescu, et J. Fillaus, « Long-term effect of chronic intravenous and inhaled nephrotoxic antibiotic treatment on the renal function of patients with cystic fibrosis », *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis*, avr. 2012.
- [55] B. Heinzl, E. Eber, B. Oberwaldner, G. Haas, et M. S. Zach, « Effects of inhaled gentamicin prophylaxis on acquisition of Pseudomonas aeruginosa in children with cystic fibrosis: a pilot study », *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 33, n° 1, p. 32-37, janv. 2002.
- [56] N. R. Crowther Labiris, A. M. Holbrook, H. Chrystyn, S. M. Macleod, et M. T. Newhouse, « Dry powder versus intravenous and nebulized gentamicin in cystic fibrosis and bronchiectasis. A pilot study », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 160, n° 5 Pt 1, p. 1711-1716, nov. 1999.
- [57] M. P. Murray, J. R. W. Govan, C. J. Doherty, A. J. Simpson, T. S. Wilkinson, J. D. Chalmers, A. P. Greening, C. Haslett, et A. T. Hill, « A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 183, n° 4, p. 491-499, févr. 2011.
- [58] J. Rademacher et T. Welte, « Bronchiectasis--diagnosis and treatment », *Dtsch Arztebl Int*, vol. 108, n° 48, p. 809-815, déc. 2011.
- [59] L. S. de Lima et M. Bogossian, « [Clinical response to inhalation and oral antibiotics in patients with bronchiectasis] », *Rev Assoc Med Bras*, vol. 45, n° 3, p. 229-236, sept. 1999.

- [60] M. E. Falagas, I. I. Siempos, I. A. Bliziotis, et A. Michalopoulos, « Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials », *Crit Care*, vol. 10, n° 4, p. R123, 2006.
- [61] C. G. Adair, S. P. Gorman, L. M. Byers, D. S. Jones, B. Feron, M. Crowe, H. C. Webb, G. J. McCarthy, et K. R. Milligan, « Eradication of endotracheal tube biofilm by nebulised gentamicin », *Intensive Care Med*, vol. 28, n° 4, p. 426-431, avr. 2002.
- [62] A. I. Al-Amoud, B. J. Clark, K. A. Assi, et H. Chrystyn, « Determination of the bioavailability of gentamicin to the lungs following inhalation from two jet nebulizers », *Br J Clin Pharmacol*, vol. 59, n° 5, p. 542-545, mai 2005.
- [63] C. J. Roy, S. K. Sivasubramani, N. K. Dutta, S. Mehra, N. A. Golden, S. Killeen, J. D. Talton, B. E. Hammoud, P. J. Didier, et D. Kaushal, « Aerosolized gentamicin reduces the burden of tuberculosis in a murine model », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 56, n° 2, p. 883-886, févr. 2012.
- [64] D. Hayes Jr, B. S. Murphy, T. W. Mullett, et D. J. Feola, « Aerosolized vancomycin for the treatment of MRSA after lung transplantation », *Respirology*, vol. 15, n° 1, p. 184-186, janv. 2010.
- [65] L. Máiz, R. Cantón, N. Mir, F. Baquero, et H. Escobar, « Aerosolized vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis », *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 26, n° 4, p. 287-289, oct. 1998.
- [66] A. Nemeč, Z. Pavlica, A. Nemeč-Svete, D. Eržen, A. Milutinović, et M. Petelin, « Aerosolized clindamycin is superior to aerosolized dexamethasone or clindamycin-dexamethasone combination in the treatment of severe *Porphyromonas gingivalis* aspiration pneumonia in an experimental murine model », *Exp. Lung Res.*, vol. 38, n° 1, p. 9-18, févr. 2012.
- [67] P. Jungsuwadee, G. Dekan, G. Stingl, et M. M. Epstein, « Inhaled dexamethasone differentially attenuates disease relapse and established allergic asthma in mice », *Clin. Immunol.*, vol. 110, n° 1, p. 13-21, janv. 2004.
- [68] N. Hayasaka, T. Yaita, T. Kuwaki, S. Honma, K. Honma, T. Kudo, et S. Shibata, « Optimization of dosing schedule of daily inhalant dexamethasone to minimize phase shifting of clock gene expression rhythm in the lungs of the asthma mouse model », *Endocrinology*, vol. 148, n° 7, p. 3316-3326, juill. 2007.
- [69] R. J. Scarfone, J. M. Loiselle, J. F. Wiley 2nd, J. M. Decker, F. M. Henretig, et M. D. Joffe, « Nebulized dexamethasone versus oral prednisone in the emergency treatment of asthmatic children », *Ann Emerg Med*, vol. 26, n° 4, p. 480-486, oct. 1995.
- [70] L. Bentur, D. Shoseyov, D. Feigenbaum, Y. Gorichovsky, et H. Bibi, « Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: a double-blind, placebo-controlled study », *Acta Paediatr.*, vol. 94, n° 7, p. 866-871, juill. 2005.
- [71] R. E. Gómez-y-López, J. F. Hernández-Sierra, B. A. Torres-Ruvalcaba, E. Martínez-Puente, et M. del Carmen Martínez-García, « [Comparative clinical study of dexamethasone vs. nebulized salbutamol in acute bronchiolitis] », *Gac Med Mex*, vol. 143, n° 3, p. 189-192, juin 2007.
- [72] M. Pappagallo, S. Abbasi, et V. K. Bhutani, « Respiratory and systemic effects of inhaled dexamethasone on ventilator dependant preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia », *Indian J Pediatr*, vol. 65, n° 2, p. 273-282, avr. 1998.

- [73] M. Kamimura, S. Izumi, Y. Hamamoto, A. Morita, E. Toyota, N. Kobayashi, et K. Kudo, « Superiority of Nebulized Corticosteroids over Dry Powder Inhalers in Certain Patients with Cough Variant Asthma or Cough-Predominant Asthma », *Allergol Int*, vol. 61, n° 3, p. 411-417, sept. 2012.
- [74] J. W. Luria, J. A. Gonzalez-del-Rey, G. A. DiGiulio, C. M. McAneney, J. J. Olson, et R. M. Ruddy, « Effectiveness of oral or nebulized dexamethasone for children with mild croup », *Arch Pediatr Adolesc Med*, vol. 155, n° 12, p. 1340-1345, déc. 2001.
- [75] D. Hayes Jr, M. I. Anstead, R. T. Warner, R. J. Kuhn, et H. O. Ballard, « Inhaled morphine for palliation of dyspnea in end-stage cystic fibrosis », *Am J Health Syst Pharm*, vol. 67, n° 9, p. 737-740, mai 2010.
- [76] V. Bounes, J. L. Ducassé, A. M. Bona, F. Battefort, C.-H. Houze-Cerfon, et D. Lauque, « Nebulized morphine for analgesia in an emergency setting », *J Opioid Manag*, vol. 5, n° 1, p. 23-26, févr. 2009.
- [77] A.-L. Jennings, A. N. Davies, J. P. T. Higgins, J. S. R. Gibbs, et K. E. Broadley, « A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea », *Thorax*, vol. 57, n° 11, p. 939-944, nov. 2002.
- [78] M. Joyce, M. McSweeney, V. L. Carrieri-Kohlman, et J. Hawkins, « The use of nebulized opioids in the management of dyspnea: evidence synthesis », *Oncol Nurs Forum*, vol. 31, n° 3, p. 551-561, mai 2004.
- [79] E. Bruera, R. Sala, O. Spruyt, J. L. Palmer, T. Zhang, et J. Willey, « Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study », *J Pain Symptom Manage*, vol. 29, n° 6, p. 613-618, juin 2005.
- [80] K. Tanaka, Y. Shima, R. Kakinuma, K. Kubota, Y. Ohe, F. Hojo, T. Matsumoto, H. Ohmatsu, K. Goto, K. Nagai, et Y. Nishiwaki, « Effect of nebulized morphine in cancer patients with dyspnea: a pilot study », *Jpn. J. Clin. Oncol.*, vol. 29, n° 12, p. 600-603, déc. 1999.
- [81] C. Quigley, S. Joel, N. Patel, A. Baksh, et M. Slevin, « A phase I/II study of nebulized morphine-6-glucuronide in patients with cancer-related breathlessness », *J Pain Symptom Manage*, vol. 23, n° 1, p. 7-9, janv. 2002.
- [82] S. Chandler, « Nebulized opioids to treat dyspnea », *Am J Hosp Palliat Care*, vol. 16, n° 1, p. 418-422, févr. 1999.
- [83] M. Farncombe et S. Chater, « Case studies outlining use of nebulized morphine for patients with end-stage chronic lung and cardiac disease », *J Pain Symptom Manage*, vol. 8, n° 4, p. 221-225, mai 1993.
- [84] M. Farncombe et S. Chater, « Clinical application of nebulized opioids for treatment of dyspnoea in patients with malignant disease », *Support Care Cancer*, vol. 2, n° 3, p. 184-187, mai 1994.
- [85] M. Farncombe, S. Chater, et A. Gillin, « The use of nebulized opioids for breathlessness: a chart review », *Palliat Med*, vol. 8, n° 4, p. 306-312, oct. 1994.
- [86] G. Zeppetella, « Nebulized morphine in the palliation of dyspnoea », *Palliat Med*, vol. 11, n° 4, p. 267-275, juill. 1997.
- [87] A. Nosedá, J. P. Carpioux, C. Markstein, A. Meyvaert, et V. de Maertelaer, « Disabling dyspnoea in patients with advanced disease: lack of effect of nebulized morphine », *Eur. Respir. J.*, vol. 10, n° 5, p. 1079-1083, mai 1997.

- [88] D. Grimbert, O. Lubin, M. de Monte, L. Vecellio None, M. Perrier, P. Carré, E. Lemarié, E. Boissinot, et P. Diot, « [Dyspnea and morphine aerosols in the palliative care of lung cancer] », *Rev Mal Respir*, vol. 21, n° 6 Pt 1, p. 1091-1097, déc. 2004.
- [89] S. Homma, A. Azuma, H. Taniguchi, T. Ogura, Y. Mochiduki, Y. Sugiyama, K. Nakata, K. Yoshimura, M. Takeuchi, et S. Kudoh, « Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis », *Respirology*, vol. 17, n° 3, p. 467-477, avr. 2012.
- [90] M. Bando, T. Hosono, N. Mato, T. Nakaya, H. Yamasawa, S. Ohno, et Y. Sugiyama, « Long-term efficacy of inhaled N-acetylcysteine in patients with idiopathic pulmonary fibrosis », *Intern. Med.*, vol. 49, n° 21, p. 2289-2296, 2010.
- [91] H. Tomioka, Y. Kuwata, K. Imanaka, K. Hashimoto, H. Ohnishi, K. Tada, H. Sakamoto, et H. Iwasaki, « A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis », *Respirology*, vol. 10, n° 4, p. 449-455, sept. 2005.
- [92] B. K. Rubin, « Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications », *Respir Care*, vol. 52, n° 7, p. 859-865, juill. 2007.
- [93] M. O. Henke et F. Ratjen, « Mucolytics in cystic fibrosis », *Paediatr Respir Rev*, vol. 8, n° 1, p. 24-29, mars 2007.
- [94] Y. C. Duijvestijn et P. L. Brand, « Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis », *Acta Paediatr.*, vol. 88, n° 1, p. 38-41, janv. 1999.
- [95] L. A. Stepanishcheva, G. L. Ignatova, et E. V. Blinova, « [Efficacy of nebulizer therapy with acetylcystein in outpatients with chronic obstructive lung disease] », *Klin Med (Mosk)*, vol. 83, n° 4, p. 59-61, 2005.
- [96] N. N. Makar'iants et E. I. Shmelev, « [New therapy schemes for acute, subacute and chronic variants of extrinsic allergic alveolitis] », *Vestn. Akad. Med. Nauk SSSR*, n° 11, p. 39-44, 2012.
- [97] Q. Hu, J.-M. Lian, et J.-Q. Li, « [Efficacy of intravenous or atomizing ambroxol for prevention of respiratory distress syndrome in preterm infants] », *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, vol. 8, n° 4, p. 301-303, août 2006.
- [98] K. Jahnz-Rózyk, A. Kucharczyk, A. Chciałowski, et T. Płusa, « [The effect of inhaled ambroxol treatment on clinical symptoms and chosen parameters of ventilation in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients] », *Pol. Merkur. Lekarski*, vol. 11, n° 63, p. 239-243, sept. 2001.
- [99] J. Schreiber, B. Bohnsteen, et W. Rosahl, « Influence of mucolytic therapy on respiratory mechanics in patients with chronic obstructive pulmonary disease », *Eur. J. Med. Res.*, vol. 7, n° 3, p. 98-102, mars 2002.
- [100] E. F. Nash, A. Stephenson, F. Ratjen, et E. Tullis, « Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 1, p. CD007168, 2009.
- [101] F. Huet et J. L. Nivelon, « [Aerosol therapy and cystic fibrosis: a national survey] », *Rev Pneumol Clin*, vol. 53, n° 2, p. 91-97, 1997.
- [102] J. Hom et R. M. Fernandes, « When should nebulized hypertonic saline solution be used in the treatment of bronchiolitis? », *Paediatr Child Health*, vol. 16, n° 3, p. 157-158, mars 2011.
- [103] S. Y. Khan et B. R. O'Driscoll, « Is nebulized saline a placebo in COPD? », *BMC Pulm Med*, vol. 4, p. 9, sept. 2004.

- [104] E. Sauvaget, M. David, V. Bresson, K. Retornaz, E. Bosdure, et J.-C. Dubus, « [Nebulized hypertonic saline and acute viral bronchiolitis in infants: current aspects] », *Arch Pediatr*, vol. 19, n° 6, p. 635-641, juin 2012.
- [105] Y.-J. Chen, W.-L. Lee, C.-M. Wang, et H.-H. Chou, « Nebulized Hypertonic Saline Treatment Reduces both Rate and Duration of Hospitalization for Acute Bronchiolitis in Infants: An Updated Meta-Analysis », *Pediatr Neonatol*, janv. 2014.
- [106] L. Zhang, R. A. Mendoza-Sassi, C. Wainwright, et T. P. Klassen, « Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants », *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 7, p. CD006458, 2013.
- [107] J. D. Jacobs, M. Foster, J. Wan, et J. Pershad, « 7% hypertonic saline in acute bronchiolitis: a randomized controlled trial », *Pediatrics*, vol. 133, n° 1, p. e8-e13, janv. 2014.
- [108] B. S. Sharma, M. K. Gupta, et S. P. Rafik, « Hypertonic (3%) saline vs 0.93% saline nebulization for acute viral bronchiolitis: a randomized controlled trial », *Indian Pediatr*, vol. 50, n° 8, p. 743-747, août 2013.
- [109] P. Villanueva, J. Standish, K. Douglas, F. Mensah, K. Jachno, et T. G. Connell, « Efficacy of hypertonic nebulized saline in bronchiolitis: improved outcome measures needed », *J. Pediatr.*, vol. 159, n° 2, p. 353; author reply 354, août 2011.
- [110] S. Ralston, V. Hill, et M. Martinez, « Nebulized hypertonic saline without adjunctive bronchodilators for children with bronchiolitis », *Pediatrics*, vol. 126, n° 3, p. e520-525, sept. 2010.
- [111] P. Wark et V. M. McDonald, « Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 2, p. CD001506, 2009.
- [112] M. Rosenfeld, F. Ratjen, L. Brumback, S. Daniel, R. Rowbotham, S. McNamara, R. Johnson, R. Kronmal, S. D. Davis, et ISIS Study Group, « Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial », *JAMA*, vol. 307, n° 21, p. 2269-2277, juin 2012.
- [113] H. A. Youness, K. Mathews, M. K. Elya, G. T. Kinasewitz, et J. I. Keddissi, « Dornase alpha compared to hypertonic saline for lung atelectasis in critically ill patients », *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, vol. 25, n° 6, p. 342-348, déc. 2012.
- [114] U. Dilmen, B. S. Karagol, et S. S. Oguz, « Nebulized hypertonic saline and recombinant human DNase in the treatment of pulmonary atelectasis in newborns », *Pediatr Int*, vol. 53, n° 3, p. 328-331, juin 2011.
- [115] C. H. H. Nicolson, R. G. Stirling, B. M. Borg, B. M. Button, J. W. Wilson, et A. E. Holland, « The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis », *Respir Med*, vol. 106, n° 5, p. 661-667, mai 2012.
- [116] D. K. Burchett, W. Darko, J. Zahra, J. Noviasky, L. Probst, et A. Smith, « Mixing and compatibility guide for commonly used aerosolized medications », *Am J Health Syst Pharm*, vol. 67, n° 3, p. 227-230, févr. 2010.
- [117] W. Kamin, A. Schwabe, et I. Krämer, « Inhalation solutions: which one are allowed to be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers », *J. Cyst. Fibros.*, vol. 5, n° 4, p. 205-213, déc. 2006.
- [118] Groupe Aérosol Thérapie (GAT), « Fiches du GAT ». 2003.

- [119] A. S. Melani, « Effects on aerosol performance of mixing of either budesonide or beclomethasone dipropionate with albuterol and ipratropium bromide », *Respir Care*, vol. 56, n° 3, p. 319-326, mars 2011.
- [120] M. de Monte, J. C. Dubus, J. P. Chaumuzeau, et B. Dautzenberg, « NUAGES : une enquête sur la pratique de la nébulisation en France », *Rev Mal Respir*, n° 25, p. 43-9, 2008.
- [121] M. Salles, M. de Monte, J.-C. Dubus, P. Diot, et GAT, « [Nebulized corticosteroids and pediatricians: results of the NUAGES survey] », *Arch Pediatr*, vol. 15, n° 10, p. 1520-1524, oct. 2008.
- [122] P. P. Le Brun, A. H. de Boer, H. G. Heijerman, et H. W. Frijlink, « A review of the technical aspects of drug nebulization », *Pharm World Sci*, vol. 22, n° 3, p. 75-81, juin 2000.
- [123] Intersurgical, « Fiche technique - Kit Cirrus 2 embout buccal ». mai-2009.
- [124] R. B. Moss, « Treatment options in severe fungal asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis », *Eur. Respir. J.*, déc. 2013.
- [125] C. Leleu, J. Menotti, P. Meneceur, F. Choukri, A. Sulahian, Y. J.-F. Garin, et F. Derouin, « Efficacy of liposomal amphotericin B for prophylaxis of acute or reactivation models of invasive pulmonary aspergillosis », *Mycoses*, vol. 56, n° 3, p. 241-249, mai 2013.
- [126] M. Fauvel, C. Farrugia, N. Tsapis, C. Gueutin, O. Cabaret, C. Bories, S. Bretagne, et G. Barratt, « Aerosolized liposomal amphotericin B: prediction of lung deposition, in vitro uptake and cytotoxicity », *Int J Pharm*, vol. 436, n° 1-2, p. 106-110, oct. 2012.
- [127] A. Nihtinen, V.-J. Anttila, T. Ruutu, E. Juvonen, et L. Volin, « Low incidence of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients receiving amphotericin B inhalation prophylaxis », *Transpl Infect Dis*, vol. 14, n° 1, p. 24-32, févr. 2012.
- [128] A. Hullard-Pulstinger, E. Holler, J. Hahn, R. Andreesen, et S. W. Krause, « Prophylactic application of nebulized liposomal amphotericin B in hematologic patients with neutropenia », *Onkologie*, vol. 34, n° 5, p. 254-258, 2011.
- [129] G. Ryan, N. Jahnke, et T. Remington, « Inhaled antibiotics for pulmonary exacerbations in cystic fibrosis », *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 12, p. CD008319, 2012.
- [130] H. Stass, K. Corkery, D. Gribben, et M. A. Eldon, « Pharmacokinetics and tolerability of BAY41-6551 in subjects with chronic kidney disease », *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, vol. 24, n° 4, p. 191-199, août 2011.
- [131] A. A. Beckhaus, M. C. Riutort, et J. A. Castro-Rodriguez, « Inhaled versus systemic corticosteroids for acute asthma in children. A systematic review », *Pediatr. Pulmonol.*, août 2013.
- [132] R. M. Fernandes, L. M. Bialy, B. Vandermeer, L. Tjosvold, A. C. Plint, H. Patel, D. W. Johnson, T. P. Klassen, et L. Hartling, « Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children », *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 6, p. CD004878, 2013.
- [133] W. Onland, M. Offringa, et A. van Kaam, « Late ( $\geq 7$  days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants », *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 4, p. CD002311, 2012.

## ANNEXES

## Annexe 1 : Résultat des recherches bibliographiques concernant l'adrénaline (épinéphrine) nébulisée

Tableau récapitulant les résultats des essais effectués depuis 1999.

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[25]	2005	Comparer Adrénaline racémique à Salbutamol	62	<b>Nourrissons</b> de 6 mois à 2 ans, hospitalisés pour <b>bronchiolite</b> sévère	Essai randomisé, en double-aveugle	1 – amélioration des symptômes (mesurée par le RDAI) 2 – durée d'hospitalisation, effets indésirables, symptômes rapportés par les parents lors d'un entretien téléphonique une semaine après la sortie.	Adrénaline racémique soulage la détresse respiratoire chez les enfants hospitalisés pour bronchiolite, mais ne raccourcit pas la durée d'hospitalisation. Les comorbidités (définies par les parents) persistent pendant au moins une semaine après la sortie d'hôpital pour la plupart des enfants.
[26]	2011	Déterminer l'efficacité et la sécurité de l'adrénaline	19 études, 2256 patients	<b>Nourrissons</b> de moins de 2 ans avec <b>bronchiolite</b>	Méta-analyse incluant des essais cliniques randomisés contrôlés	1 – durée d'hospitalisation pour les patients hospitalisés / pour les patients en consultation externe, le taux d'admission aux jours 1 et 7 après la consultation 2 – scores de sévérité clinique, fonction pulmonaire, symptômes, qualité de vie et effets secondaires	Adrénaline est plus efficace que le placebo chez les patients en consultation externe. Il n'y a pas de preuve en faveur de l'utilisation d'adrénaline chez des patients hospitalisés.  Adrénaline réduit la durée d'hospitalisation (for inpatients), comparé au salbutamol. Elle ne présente pas de différence (par rapport au salbutamol) pour les patients en consult externe.
[27]	2011	Comparer l'efficacité de l'adrénaline et du salbutamol	75	<b>Nourrissons</b> de 2 à 24 mois ayant une <b>bronchiolite</b> aigüe légère à modérée, premier épisode de sibilance	Essai randomisé, en double-aveugle	1 – amélioration de : rythme respiratoire, saturation, score de sévérité 2 – durée d'hospitalisation, taux d'hospitalisations et de rechutes	Pas de différence au niveau de l'amélioration clinique, mais le salbutamol a de meilleurs résultats concernant le taux d'hospitalisation et de rechute.
[28]	2008	Comparer l'efficacité de l'adrénaline racémique et de l'albutérol (salbutamol) racémique	703	<b>Nourrissons</b> jusqu'à 18 mois avec <b>bronchiolite</b> aigüe ne nécessitant pas d'être intubés.	Essai randomisé, en double-aveugle, contrôlé	1 – « Sortie réussie » : après administration du médicament, pas d'hospitalisation dans les 72h.	Le salbutamol racémique conduit à plus de « sorties réussies » que l'adrénaline racémique.

Annexe 1 - Tableau récapitulatif des résultats des essais effectués depuis 1999. (suite)

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[29]	2003	Evaluer si l'adrénaline (contre placebo) permet d'améliorer suffisamment l'état clinique pour diminuer le nombre d'hospitalisations.	75	<b>Nourrissons</b> de 1 mois à 1 an avec <b>bronchiolite</b>	Essai randomisé, en double-aveugle	1 – admission à l'hôpital après 2h 2 – réduction du score RDAI, du rythme respiratoire et du rythme cardiaque ; augmentation de la saturation en oxygène	Pas de différence entre l'adrénaline et le sérum salé isotonique.
[30]	2006	Examiner l'efficacité de l'adrénaline nébulisée comparée aux beta-2-mimétiques inhalés dans le traitement des enfants et adultes avec asthme aigu	6 études, 161 adultes et 121 enfants et adolescents	<b>Enfants</b> (18 mois à 17 ans) et <b>adultes</b> (>18 ans) avec <b>exacerbation aiguë d'asthme</b>	Meta-analyse incluant 6 études randomisées contrôlées, avec comme 1 <sup>er</sup> critère d'évaluation la fonction pulmonaire	1 – Fonction pulmonaire : changements du PEFr (=DEP, Débit expiratoire de pointe) et du FEV <sub>1</sub> (=VEMS, Volume expiratoire maximal par seconde) 2 – admission à l'hôpital, rythmes cardiaque et respiratoire, saturation en oxygène, PaO <sub>2</sub> , effets secondaires ou indésirables	Pas d'avantage à utiliser l'adrénaline par rapport au salbutamol.

Annexe 1 - Tableau récapitulatif des résultats des essais effectués depuis 1999. (suite)

Bibli o	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[31]	2010	Comparer l'efficacité et les effets secondaires de l'adrénaline comparée au budesonide dans le <b>traitement du stridor post-extubation</b> (unité de pédiatrie)	62 (enfants)	Stridor score > ou = à 4 après extubation	Essai randomisé, contrôlé	1 – stridor score restant > ou = à 4, besoin d'une nouvelle nébulisation ou d'une ré-intubation entre 20min et 24h après le traitement 2 – tachycardie, hypertension, hypoxie	Efficacité identique entre budesonide et adrénaline dans la réponse thérapeutique initiale. Adrénaline montre un effet plus durable que le budesonide.
[32]	2012	Comparer l'efficacité et la sécurité de la L-adrénaline à 3 doses différentes dans le <b>traitement du stridor post-extubation</b>	96	Stridor score > ou = à 4	Essai randomisé, en double-aveugle	Changement du stridor score (cliniquement significatif si changement > ou = à 2 points)	Absence d'amélioration, pas de relation dose-effet dans le traitement du stridor post-extubation. Aux doses élevées, augmentation modérée des effets secondaires (pression artérielle, rythme cardiaque)
[33]	2011	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'adrénaline nébulisée chez les enfants admis à l'hôpital avec un <b>croup</b>	8 études, 225 patients	<i>Non précisé</i>	Meta-analyse incluant 8 études randomisées contrôlées	1 – changement du « croup score » après le traitement 2 – taux et durée d'intubation et hospitalisation, nouvelle visite pour croup, anxiété des parents, effets secondaires	L'adrénaline nébulisée est associée à une réduction transitoire des symptômes du croup 30 minutes après le traitement (cliniquement et statistiquement significatif).
[34]	2001	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de L-adrénaline nébulisée en association avec la dexaméthasone (IV) dans la <b>laryngite post-extubation</b>	41	<b>Laryngite post-extubation</b> avec score de Downes-Raphaelly entre 3 et 6, enfants de 1 mois à 14 ans.	Etude randomisée, en double aveugle, contre placebo	Score de Downes-Raphaelly	Pas d'efficacité supérieure pour le traitement avec adrénaline.

RDAI : Respiratory Distress Assessment Instrument

## Annexe 2 : Résultat des recherches bibliographiques concernant l'amphotéricine B nébulisée

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[37] Bhaskaran	2013	Evaluer le développement d'aspergillose invasive et de colonisation par <i>Aspergillus</i> , avec et sans prophylaxie anti-fongique	22 études...	NR Pas de full text...	NR	NR	Pas de réduction des infections ou colonisations avec prophylaxie anti fongique (ampho B liposomale, non lipo, voriconazole, itraconazole)
[124] Moss	2013	<i>Point sur les traitements existants pour les patients avec asthme fongique sévère et aspergillose allergique bronchopulmonaire</i>	<i>Non précisé</i>	<i>Pas de full text...</i>	<i>Non précisé</i>	<i>Non précisé</i>	<i>Non précisé</i>
[38] Fujita	2013	CASE REPORT	1	NA	Etude rétrospective d'un cas	NA	1 femme de 33 ans, ayant eu une transplantation des poumons il y a 2 ans, a été traitée pour une infection pulmonaire à <i>Aspergillus</i> , par amphotéricine B (sous forme de liposomes) inhalée, avec succès.
[125] Leleu	2013	Comparer l'efficacité de liposomes inhalés d'amphotéricine B dans la prévention d'aspergillose pulmonaire aigüe ou de réactivation, chez des modèles murins	SOURIS	NA	Etude PRECLINIQUE	NA	Les conditions sous lesquelles l'aspergillose se développe et la fréquence d'administration d'amphotéricine B sont des variables déterminantes dans l'efficacité de la prophylaxie.
[126] Fauvel	2012	Prévoir l'efficacité et la toxicité de l'administration d'amphotéricine B liposomale...	NA	NA	Etude PRECLINIQUE	NA	Les nanoémulsions d'amphotéricine B pourraient être efficaces en nébulisation, dans le traitement ou la prévention des aspergilloses invasives, mais il faut contrôler la dose administrée pour éviter la toxicité.
[127] Nihtinen	2012	Evaluer l'impact de la prophylaxie par amphotéricine B inhalée sur l'aspergillose invasive, chez des patients transplantés par cellules souches allogéniques, et leur tolérance des inhalations	611	<i>Non précisé</i>	Etude rétrospective	Cas d'aspergillose invasive, mortalité	Les inhalations étaient bien tolérées L'incidence d'aspergillose invasive a diminué pendant la période d'utilisation d'amphotéricine B inhalée.
[128] Hullard-P	2011	Evaluer l'amphotéricine B inhalée comme prophylaxie des infections fongiques invasives chez des patients ayant une neutropénie.	98	<i>Non précisé</i>	Essai clinique de phase II, groupe contrôle « historique » ...	<i>Non précisé</i>	Les inhalations d'AmB sont faisables et la sécurité est établie. Pour les patients avec Leucémie Myéloïde Aigüe, d'autres évaluations sont nécessaires.

### Annexe 3 : Résultat des recherches bibliographiques concernant l'amikacine nébulisée

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[129] Ryan	2012				<i>Cochrane review</i>		<i>1 seule étude concerne amikacine inhalée : Schaad 1987, incluse dans le dossier du CNHIM</i>
[43] Nieder man	2012	Efficacité de l'amikacine inhalée via un nébuliseur spécifique, dans le traitement de pneumonies à bactéries Gram négatif chez des patients avec ventilation mécanique.	69	Score clinique d'infection pulmonaire $\geq 6$ , à risque de bactéries résistantes	Essai clinique de phase II, contrôlé (contre placebo), randomisé, multicentrique, en double aveugle	Concentration maximum de 6,4 $\mu$ g/mL en amikacine dans l'aspiration trachéale, ratio aire sous la courbe temps-concentration / Concentration minimum inhibitrice (CMI) $\geq 100$ au jour 1	Le dispositif permet d'atteindre des concentrations en amikacine pertinentes microbiologiquement. Il peut offrir des bénéfices au niveau de l'efficacité dans le traitement des pneumonies, par rapport aux antibiotiques systémiques seuls. Ce médicament / dispositif justifie de plus amples études. + bonne tolérance ( Stass 2011, [130])
[44] Lu	2011	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'administration de ceftazidime et amikacine nébulisées, dans la pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) causée par <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	40	Patient de plus de 18 ans avec PAVM à <i>P. aer.</i> (critères cliniques, biologiques, radiologiques, et quantité de bactéries)	Essai randomisé comparatif de phase II (comparaison aux mêmes antibiotiques, par voie IV)	Guérison (clinique et bactériologique) au 8 <sup>ème</sup> jour Changements dans l'aération pulmonaire et inflammation pulmonaire induits par les antibiotiques (vu au scanner), émergence au cours du traitement de souches résistantes	L'administration IV ou nébulisée d'amikacine et ceftazidime a la même efficacité pour traiter cette pathologie. La nébulisation pourrait prévenir l'acquisition de résistances à l'antibiotique pendant le traitement.
[45] Ehrmann	2008	Evaluer la pharmacocinétique et la sécurité d'une technique de nébulisation d'amikacine à forte dose (pour des patients atteints de PAVM)	6	Volontaires sains (21 à 30 ans, 49 à 68 kg)	Etude pharmacocinétique in vitro et in vivo (sujets sains)	Fraction inhalée, quantité inhalable, concentrations dans le sang, effets secondaires	La nébulisation de haute dose d'amikacine (60mg/kg) semble être sans danger chez des sujets sains, et associée avec des concentrations dans le sang plus faibles qu'après la perfusion d'amikacine 15mg/kg.

### Annexe 3 : Résultat des recherches bibliographiques concernant l'amikacine nébulisée – suite

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[46] Olivier	2014	Passer en revue l'efficacité et la toxicité de l'amikacine inhalée chez les patients avec une maladie pulmonaire mycobactérienne non tuberculeuse réfractaire au traitement.	20	?	Etude rétrospective ( ? ) pas de full text.	Microbiologie des voies aériennes inférieures, symptômes, et changements dans l'image du scanner, ainsi que toxicité rapportée.	Chez certains patients, l'addition d'amikacine inhalée entraîne une amélioration microbiologique et/ou symptomatique. En revanche, la toxicité est fréquente. Une étude prospective est nécessaire.
[47] Davis	2007	Evaluer l'efficacité, la tolérance et les premiers bénéfices cliniques de l'addition d'amikacine en aérosol au traitement standard oral basé sur des macrolides	6	Patients séronégatifs pour VIH, infectés par Mycobacterium aviumintracellulare pour lesquels la thérapie standard a échoué	Etude de cas (observation)	Contrôle clinique, cultures de crachats, amélioration symptomatique (stabilisation radio et éradication de la bactérie des crachats)	5 sur 6 ont répondu au traitement, ... Amikacine en aérosol est un adjuvant prometteur au traitement standard. De plus amples recherches doivent être faites pour définir son rôle dans la thérapeutique de cette maladie.
[48] Safdar	2012	Etudier la faisabilité et la sécurité de l'administration d'amikacine nébulisée chez des patients avec une infection pulmonaire à mycobactérie, non tuberculeuse, difficile à traiter	9	Patients ayant reçu un traitement standard (combinaison d'antibiotiques par VO) qui a échoué	?	Toxicité, réponse clinique, résolution des symptômes	Résultats encourageants chez 8 des 9 patients. Des essais cliniques randomisés doivent être réalisés pour confirmer ces résultats.

### Annexe 3 : Résultat des recherches bibliographiques concernant l'amikacine nébulisée – suite

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[49] Standridge	2001	NA	NA	NA	Case report		Un homme de 87 ans (avec BPCO, maladie cardiaque chronique (fibrillation auriculaire, pacemaker), néphrectomie suite à un cancer du rein), ayant acquis une pneumonie a été traité avec succès par amikacine nébulisée, après avoir eu un traitement par amikacine IV qui avait échoué.  Des essais cliniques devraient être menés afin d'évaluer ce traitement.
[50] Colin	2000	NA	NA	NA	Case report		Une femme de 32 ans, infectée depuis l'âge de 19 ans par <i>Mycobacterium abscessus</i> et ayant reçu des traitements antibiotiques IV (6 mois puis 5 mois) (les cultures de crachats restaient positives), a répondu à un traitement de clarithromycine VO + amikacine nébulisée. Pendant plus d'1 an, aucun symptôme, fonction pulmonaire stable, image radio stable, cultures négatives.
[51] Meers	2008	<i>Evaluer in vitro la pénétration dans le biofilm, le mécanisme de libération du médicament et l'activité antimicrobienne in vivo chez des animaux d'une formulation liposomale d'amikacine pour la nébulisation</i>		RATS	Pré-clinique	Non précisé	<i>Efficacité in-vivo de l'amikacine liposomale supérieure à amikacine libre : pénétration du biofilm, libération ciblée et prolongée du principe actif à partir des liposomes.</i>
[52] Goldstein	2002	<i>Comparer la déposition tissulaire dans le poumon et l'efficacité antibactérienne d'amikacine nébulisée et intraveineuse, chez des porcelets anesthésiés avec bronchopneumonie à E. coli</i>	24	porcelets	Pré-clinique	<i>Après avoir tué les porcelets, la concentration dans le tissu pulmonaire et la charge bactérienne est évaluée</i>	<i>La déposition dans le parenchyme pulmonaire infecté et l'efficacité dans la destruction bactérienne sont meilleures après une nébulisation qu'une administration IV.</i>

## Annexe 4 : Résultat des recherches bibliographiques concernant la gentamicine nébulisée

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[54] florescu	2012	Étudier l'impact de l'exposition chronique à des antibiotiques néphrotoxiques sur la fonction rénale des patients avec <b>mucoviscidose</b>	113	<i>Non précisé</i>	Suivi pendant 8,5 ans	<i>Non précisé</i>	Colistine et Gentamicine inhalées de façon chronique sont associées à une augmentation de BUN (azote uréique sanguin) mais pas de la créatinine à la fin du suivi. La colistine inhalée est associée à des épisodes d'insuffisance rénale aigüe. L'utilisation IV bien gérée d'antibiotiques néphrotoxiques dans la population de patients atteints de mucoviscidose n'est pas associée avec une toxicité rénale majeure à long terme.
[55] Heinzl	2002	Evaluer l'effet de la prophylaxie par gentamicine nébulisée dans l'acquisition de P aeruginosa chez des enfants avec <b>mucoviscidose</b>	28	<i>Non précisé</i>	Etude rétrospective	Fonction pulmonaire, infection par P aeruginosa	Les résultats suggèrent que la prophylaxie à long terme permet de retarder l'acquisition de P aeruginosa, et la progression de la maladie chez les enfants avec mucoviscidose.
[56] Crowther	1999	Déterminer si la gentamicine administrée par aérosol doseur de poudre est plus efficace que genta nébulisée ou IV	10	Patients avec <b>bronchiectasie</b> (mucoviscidose ou non) et colonisation chronique par P aeruginosa	Essai randomisé, avec une seule dose, en triple crossover	Concentration de gentamicine dans les crachats, changements dans les cultures quantitatives de P. aeruginosa dans les crachats, 2h après administration comparé au début. Concentration de gentamicine dans le serum, l'urine et les expectorations....	Pas de différence entre gentamicine nébulisée et délivrée par aérosol doseur. Les 2 sont plus efficaces que gentamicine en IV
[57] Murray	2011	Evaluer l'efficacité d'un traitement par gentamicine nébulisée pendant 1 an, chez des patients avec <b>bronchiectasie</b> sans mucoviscidose	65	<i>Non précisé</i>	Essai contrôlé randomisé	nombreux critères	La gentamicine inhalée de manière régulière et sur le long terme, a un bénéfice significatif dans la bronchiectasie non-mucoviscidose, mais le traitement doit être continu pour avoir l'efficacité attendue.

Annexe 4 : Résultat des recherches bibliographiques concernant la gentamicine nébulisée – suite

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[58] Rademacher	2011	<i>Point sur le traitement de la <b>bronchiectasie non-mucoviscidose</b></i>	NA	NA	NA		<i>Aucune recommandation ne peut être faite pour le moment.(trop peu d'études réalisées) SSH : intérêt dans muco, mais ici non démontré (mais utilisé) Mannitol inhalé : en cours d'essai clinique (phase II terminée) Antibiotiques inhalés : colistine et tobramycine utilisées, mais non approuvées pour cette patho ; essais cliniques en cours pour aztreonam, ciprofloxacine et gentamicine.</i>
[59] Delima	1999	Evaluer la réponse clinique de patients avec <b>bronchiectasie</b> , aux antibiotiques oraux ou inhalés	28	??	?? Pas de full text	??	Adm de roxithromycine orale (21 jours), puis, si échec, adm de Gentamicine nébulisée pdt 21 jours. Résultat : le groupe qui avait utilisé un antibiotique inhalé après l'échec de la voie orale avait une période sans infection bronchopulmonaire significativement plus longue, mais avec plus d'effets collatéraux sans répercussion clinique.
[60] Falagas	2006	Evaluer l'administration d'antibiotiques inhalés en <b>prévention de la pneumonie</b> acquise en unité de soins intensifs	8 essais (dont 3 non randomisés)	Différents selon les essais	Méta-analyse		3 études pour gentamicine : Lode 1992, Vogel 1981, Klatsky 1974 (non citées par le cnhim) (polymyxine : 3, ceftazidime 1) L'administration d'une antibiothérapie prophylactique montre une diminution de l'incidence des pneumonies. En revanche, cela peut conduire à une augmentation des résistances bactériennes.
[61] Adair	2002	Déterminer si la gentamicine nébulisée (par le tube endotrachéal) est plus efficace que des céphalosporines parentérales dans la prévention de la formation du biofilm sur le tube endotrachéal	36 (3x12)	Patients d'unité de soins intensifs	?	?	La gentamicine nébulisée atteint de fortes concentrations dans la lumière du tube endotrachéal et est plus efficace pour la prévention de la formation du biofilm, que les céphalosporines par voie parentérale
[62] Al Amoud	2005	<i>Déterminer la biodisponibilité de la gentamicine inhalée par 2 nébuliseurs différents</i>	10	<i>Sujets sains</i>	<i>Etude pharmacocinétique / dynamique</i>		<i>Très peu de gentamicine retrouvée dans les urines après inhalation (comparée avec adm orale et IV) : la déposition dans les poumons est faible (d'après MMAD et FPD : fine particle doses)- avec PariLC et Microneb</i>
[63] Roy	2012	<i>Étude de l'efficacité de gentamicine inhalée sur des <b>souris infectées par M. tuberculosis</b></i>	NA	NA	<i>Souris !</i>		<i>Les souris traitées par gentamicine inhalée montrent des charges réduites de M. tuberculosis et moins de granulomes. Ces résultats suggèrent qu'une délivrance directe des antibiotiques au système respiratoire peut entraîner un bénéfice thérapeutique par rapport aux traitements conventionnels de la tuberculose pulmonaire.</i>

## Annexe 5 : Résultat des recherches bibliographiques concernant la dexaméthasone nébulisée

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[131] Beckhaus	2013	<i>Comparer les effets de corticoïdes inhalés vs corticoïdes par voie orale</i>			<i>Méta analyse</i>		<i>1 seule utilise Dexaméthasone par nébulisation =&gt; on ne prendra les résultats que de cette étude ! (Scarfone 1995)</i>
[69] Scarfone	1995	Comparer l'efficacité de Dexaméthasone nébulisée à Prednisone par voie orale dans le traitement d'enfants asthmatiques	111	Patients de 1 à 17 ans, avec asthme aigu (exacerbation modérée), se présentant au service des urgences. Ayant eu au moins 1 épisode précédent de sifflements	Essai randomisé, contre placebo, en double aveugle	Taux d'hospitalisation, taux et degré d'amélioration clinique	Efficacité identique entre les 2 traitements. La dexaméthasone nébulisée était associée à une amélioration clinique plus rapide, une distribution du médicament plus fiable, et moins de rechutes.
[132] Fernandes	2013	<i>Déterminer l'efficacité et la sécurité des corticoïdes systémiques et inhalés chez des enfants avec bronchiolite virale aiguë</i>			<i>Méta analyse</i>		<i>2 études seulement utilisent dexaméthasone nébulisée : Bentur 2005 et Gomez 2007. Nous ne prendrons que ces résultats (2 suivants)</i>
[70] Bentur	2005	Evaluer l'effet de la dexaméthasone inhalée sur l'hospitalisation pour bronchiolite à VRS (Virus Respiratoire Syncytial)	61	Enfants de 3 à 12 mois	Essai en double aveugle, contre placebo	Non précisé	La dexaméthasone inhalée peut réduire la durée d'hospitalisation parmi les nourrissons avec bronchiolite virale aiguë, plus spécialement chez les prématurés
[71] Gomez	2007	Comparer l'efficacité de l'inhalation de dexaméthasone +salbutamol vs inhalation de salbutamol, chez des patients avec bronchiolite	49	Enfants de 1 à 18 mois avec bronchiolite évoluant depuis 3 jours ou moins	Essai en aveugle (contrôlé : ttt de référence = salbutamol)	Rythme cardiaque, fréquence respiratoire, index d'insuffisance respiratoire, saturation en oxygène, scores Silverman Andersen	L'administration de dexaméthasone plus salbutamol est plus efficace dans le contrôle de l'insuffisance respiratoire que le salbutamol seul.

Annexe 5 - Résultat des recherches bibliographiques concernant la dexaméthasone nébulisée – suite

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[133] Onland	2012	Déterminer si l'inhalation de corticoïdes après la première semaine de vie réduit l'incidence de dysplasie bronchopulmonaire et de décès chez les nourrissons prématurés à haut risque	8 essais, 232 nourrissons	Différents selon les essais	Meta analyse	Différente selon les essais	1 seule étude utilise la dexaméthasone nébulisée (Pappagallo 1998) => nous n'utiliserons que ces résultats
[72] Pappagallo	1998	Evaluer le traitement à court-terme par dexaméthasone inhalée	36	Nouveaux-nés prématurés nécessitant une ventilation assistée ayant un risque de dyplasie bronchopulmonaire	Essai contrôlé en double aveugle	Effets pulmonaires et systémiques au début, après 7 à 10 jours, et 14 jours après le début	Les résultats montrent le bénéfice de l'utilisation de dexaméthasone inhalée à court terme, sur les propriétés de résistance du flux d'air (réduction du travail de respiration) chez les prématurés à haut risque de dysplasie bronchopulmonaire. Pas d'effets secondaires observés
[73] Kamimura	2012	Evaluer le bénéfice du changement d'administration des corticoïdes (d'aérosol doseur vers nébuliseur) chez des patients avec asthme « à toux variante » (« CVA ») et asthme « à toux prédominante » (« CPA »)	18 patients avec toux chronique (12 « steroid-indépendant » et 6 « steroid-dépendant » + 7 avec exacerbation aiguë	Patient avec CVA ou CPA, dont les symptômes n'étaient pas bien contrôlés par leur traitement	Pas de groupe contrôle (efficacité par rapport à l'ancien traitement pris par le patient)	??	Certains patients n'étant pas soulagés par des aérosols doseurs de corticoïdes peuvent l'être par la nébulisation de dexaméthasone.
[74] Luria	2001	Evaluer l'efficacité de la dexaméthasone orale ou nébulisée (sous forme de phosphate de sodium) chez des enfants avec croup modéré	264	Enfants de 6 mois à 6 ans avec symptômes de croup depuis moins de 48h	Essai contre placebo, en double aveugle	1 – échec du traitement (le patient a dû recevoir un traitement d'épinéphrine ou de corticostéroïde dans les 7 jours après le début de l'étude) 2 –soins additionnels et évaluation par les parents de l'état du patient pendant le suivi (pire, identique, mieux, ou parti)	Les enfants traités par dexaméthasone orale ont moins besoin de soins additionnels, et montrent une résolution plus rapide des symptômes par rapport aux enfants recevant la dexaméthasone nébulisée ou placebo.

Annexe 5 - Résultat des recherches bibliographiques concernant la dexaméthasone nébulisée – suite

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[66] Nemec	2012	<i>Déterminer si clindamycine, clindamycine + dexaméthasone ou dexaméthasone seule est plus efficace pour traiter une pneumonie induite chez des souris</i>	NA	SOURIS	Pré clinique		<i>La clindamycine inhalée, seule, est plus efficace que clinda+dexa ou dexa seule dans le traitement des pneumonies à Porphyromonas gingivalis</i>
[68] Hayasaka	2007	<i>Trouver un schéma d'administration approprié (fréquence et durée) de dexaméthasone inhalée, basé sur la chronothérapie, pour diminuer les décalages de phase de « l'horloge interne » des poumons</i>	NA	SOURIS	Pré clinique		<i>Les résultats prouvent l'importance de la fréquence et de la durée d'administration pour diminuer les effets indésirables, notamment liés aux décalages de phase (dans l'asthme, existence d'une chronophysiologie)</i>
[67] Jungsuwadee	2004	<i>Evaluer l'efficacité de la dexaméthasone inhalée en prévention des rechutes d'asthme et de l'asthme allergique déclaré</i>	NA	SOURIS	Pré clinique		<i>Les corticoïdes inhalés diminuent les rechutes et l'asthme allergique déclaré. Les résultats suggèrent qu'à la fois l'inflammation du parenchyme et des voies respiratoires doivent être évaluées pour l'efficacité du traitement.</i>

## Annexe 6 : Résultat des recherches bibliographiques concernant la morphine nébulisée

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[75] Hayes	2010	Décrire l'amélioration d'un patient muco fin de vie par morphine inhalée	1	NA	A posteriori	Modified Borg score	Amélioration de la dyspnée par sulfate de morphine inhalée toutes les 4h jusqu'au décès.
[76] Boune s	2009	Evaluer la sécurité et l'efficacité de la morphine inhalée délivrée à des patients ayant une douleur aiguë sévère dans un service d'urgences	28	Plus de 18 ans, score de douleur supérieur à 60/100 sur la NRS (Numerical Rating Scale)	Non précisé	1-soulagement de la douleur (NRS < 30/100) 2- différences entre les scores de douleur à T0 et T10 (10 minutes), incidence des effets secondaires	Pas de soulagement de la douleur après 10 minutes, diminution du score moyen de 80 à 70. Pas d'effets indésirables Conclusion : 0,2mg/kg de morphine nébulisée n'est pas efficace dans le soulagement de la douleur
[77] Jennin gs et al	2002	Evaluer l'efficacité du traitement de la dyspnée par opioïdes	6 à 79 par essai , 9 essais	Différents selon les essais	Cochrane review, méta-analyse 18 études (dont 9 sur opioïdes nébulisés) randomisées en double aveugle contre placebo, en cross-over.	Différente selon les essais	Les opioïdes nébulisés n'apparaissent pas être efficaces pour diminuer la sensation de dyspnée. Données insuffisantes pour conclure si les opioïdes nébulisés sont efficaces, mais les résultats des études incluses qui n'ont pas contribué à la méta-analyse suggèrent qu'ils ne sont pas plus efficaces que le sérum physiologique nébulisé.

## Annexe 6 – Résultat des recherches bibliographiques concernant la morphine nébulisée (suite)

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[78] Joyce	2004	Analyser les preuves au sujet de l'utilisation d'opioïdes nébulisés pour traiter la dyspnée, et établir une recommandation en pratique	?	?	20 articles	?	Il n'existe pas assez de données scientifiques pour recommander les opioïdes nébulisés dans le traitement de la dyspnée
[79] Bruera	2005	Comparer la morphine administrée en sous-cutané à nébulisée	11	Patients avec une dyspnée d'intensité $\geq 3$ sur une échelle de 0 à 10 (0= pas de dyspnée) qui ont reçu régulièrement des opioïdes par voie orale ou parentérale	Randomisé, en double aveugle, cross-over	Echelles d'évaluation par le patient lui-même	Pas de différence significative entre morphine SC et nébulisée. Des essais plus importants sont justifiés
[80] Tanaka	1999	Confirmer la faisabilité de la morphine nébulisée, et évaluer son bénéfice clinique	15	patients avec cancer thoracique	Etude pilote non contrôlée	VAS (+ autres mesures)	Une diminution des scores a été notée après nébulisation. L'interprétation des résultats de l'étude est troublée par un possible effet placebo.

## Annexe 6 – Résultat des recherches bibliographiques concernant la morphine nébulisée (suite)

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[81] Quigley	2002	Chaque patient a reçu une seule dose de Morphine-6-glucuronate nébulisée, à 3 niveaux de dose : 5mg, 10mg et 20mg.	9	Patients avec dyspnée atteints de cancer	Etude phase I/II	VAS and Borg scale	Tous les patients rapportent une amélioration significative de la dyspnée sans différence apparente entre les doses. L'étude a démontré que la M6G nébulisée est sûre, et possiblement une thérapeutique, chez un petit nombre de patients avec dyspnée liée à un cancer.
[82] Chandler	1999	?	?	?	?	?	Resultats contradictoires de différentes etudes
[83] Farncombe	1993	<i>Non précisé</i>	4	<i>Non précisé</i>	Case report	<i>Non précisé</i>	Soulagement des troubles respiratoires et bonne tolérance de la morphine nébulisée
[84] Farncombe	1994	<i>Non précisé</i>	3	<i>Non précisé</i>	Case report	<i>Non précisé</i>	Efficacité et sécurité des opioïdes nébulisés pour contrôler les troubles respiratoires
[85] Farncombe	1994	Evaluer l'efficacité et la sécurité d'opioïdes nébulisés chez des patients se plaignant de dyspnée	54	<i>Non précisé</i>	Review	<i>Non précisé</i>	Le traitement est efficace, sûr et convenable pour la majorité des patients étudiés. De plus, les opioïdes nébulisés représentent une modalité de traitement faisable par auto-administration par le patient à la maison.
MacLeod	1995	"Relieving breathlessness with nebulized morphine"	?	?	?	?	? pas d'extrait trouvé

Annexe 6 – Résultat des recherches bibliographiques concernant la morphine nébulisée (suite)

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[86] Zeppetella	1997	<i>Non précisé dans l'extrait</i>	17	Patients cancéreux en phase terminale avec tumeur intrathoracique primaire ou secondaire, se plaignant de dyspnée	Etude randomisée ouverte non contrôlée	Questionnaire d'évaluation de la dyspnée + autres critères	La plupart des patients se sentaient moins dyspnéiques après 24h. l'effet était maintenu, mais non amélioré après 48h. Pas de bénéfice additionnel observé à 24 et 48h.
[87] Noseda	1997	Évaluer l'efficacité de la morphine nébulisée sur la dyspnée perçue au repos par des patients avec maladie avancée	14	Patients avec maladie pulmonaire ou cardiaque grave, avec détresse respiratoire non soulagée par les traitements conventionnels, capables de juger leur dyspnée par VAS	Etude randomisée, en double aveugle, contre placebo	Echelle visuelle analogique (VAS), saturation artérielle en oxygène, fréquence respiratoire : à la fin de la nébulisation et 10 minutes après	Les sujets ont tiré profit de la morphine ou du sérum phy via un effet placebo et/ou un effet non spécifique, la morphine nébulisée n'a pas d'effet spécifique sur la dyspnée.
[88] Grimbert	2004	Évaluer l'efficacité d'aérosols de morphine dans le traitement de la dyspnée chez des patients en soins palliatifs de néoplasie pulmonaire	12	en soins palliatifs de néoplasie pulmonaire et souffrant de dyspnée malgré les traitements conventionnels	étude pilote randomisée en cross over et double aveugle,	fréquence respiratoire et la saturation capillaire en oxygène étaient mesurées et la dyspnée était quantifiée à l'aide d'une échelle visuelle analogique par le patient et différents évaluateurs	Le fait que le score de dyspnée soit amélioré par les aérosols, sans différence entre la morphine et le sérum physiologique, suggère que l'humidification des voies aériennes plus qu'un effet pharmacologique pourrait être bénéfique pour le traitement de la dyspnée des patients en fin de vie

## Annexe 7 : Résultat des recherches bibliographiques concernant l'acétylcystéine nébulisée

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[89] Homma	2012	Evaluer l'efficacité de NAC dans le traitement de <b>fibrose pulmonaire idiopathique</b>	76	Fibrose pulmonaire idiopathique de sévérité légère à modérée, sans désaturation à l'exercice	Essai contrôlé randomisé, multicentrique, prospectif	Changement de la capacité vitale forcée à 48 semaines	Le traitement par NAC pourrait avoir un effet bénéfique chez les patients avec un début de fibrose pulmonaire idiopathique. D'autres essais doivent être faits pour prouver l'efficacité de NAC.
[90] Bando	2010	Etudier la sécurité et l'efficacité clinique de NAC inhalée à long terme (1 an ou +) comme monothérapie de la <b>fibrose pulmonaire idiopathique</b>	34	Cas diagnostiqués fibrose pulmonaire idiopathique par biopsie dans le service entre 1994 et 2008	Etude rétrospective, ouverte (open-case)	Evolution clinique, pronostic, fonction pulmonaire, changements dans les marqueurs sériques de pneumopathie interstitielle	<p>Pas de différence significative entre les courbes de survie dans les 2 groupes (avec ou sans traitement), pas de différence significative dans les paramètres de fonction pulmonaire...</p> <p>Du fait que ce soit une étude ouverte et sur un faible nombre de patients, son utilité pour établir l'efficacité de NAC nébulisée est limitée.</p> <p>De plus, l'inhalation de NAC en association avec un stéroïde et un nouvel agent anti-fibrose, devrait être évaluée.</p>
[91] Tomio ka	2005	Etudier l'efficacité de l'antioxydant NAC nébulisée en inhalation en long terme, comme traitement de la <b>fibrose pulmonaire idiopathique</b>	30	Fibrose pulmonaire idiopathique	Essai contrôlé (contre bromhexine), randomisé, ouvert	Changements dans la fonction pulmonaire (entre début et 12 mois de ttt), test des 6 minutes de marche, scanner, qualité de vie relative à la santé, valeurs du KL-6 sérique.	Aérosol de NAC n'influence pas la fonction pulmonaire, ni la qualité de vie. En revanche, cela peut retarder la progression de la maladie comme prouvé par la désaturation à l'exercice, le scanner et KL-6 sérique.

Annexe 7 : Résultat des recherches bibliographiques concernant l'acétylcystéine nébulisée – suite

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[92] Rubin	2007	<i>Discuter de l'effet des mucolytiques, expectorants et mucokinétiques</i>	NA				<i>Aucune donnée ne montre que les aérosols de NAC sont efficaces pour les <b>maladies pulmonaires</b>, et il existe de nombreux effets secondaires. Leur utilisation n'est donc pas recommandée. Théoriquement, il est possible qu'un aérosol de NAC puisse augmenter le risque d'infection et d'inflammation des voies respiratoires, en perturbant la couche protectrice de mucine.</i>
[93] Henke	2007	<i>Résumer les connaissances actuelles sur les agents pharmacologiques utilisés dans le traitement de la <b>mucoviscidose</b>.</i>	NA				<i>Effets indésirables pouvant survenir : bronchospasme, dû à l'acidité de NAC (pouvant être évité par l'administration au préalable d'un bronchodilatateur d'action rapide) ; nausées et vomissements dus à la mauvaise odeur dégagée Aucune donnée ne montre que l'utilisation de NAC (orale ou en aérosol) est un traitement efficace pour une pathologie pulmonaire. Son utilisation peut même être nocive.</i>
[94] Duijvestijn	1999	Savoir si l'utilisation de NAC pour améliorer la fonction pulmonaire des patients avec <b>mucoviscidose</b> était approuvée par des preuves scientifiques	33 études	Différents selon les essais	« systematic review »		Seules 3 études randomisées avec NAC nébulisée : Etudes incluses : Howatt 1966, Tecklin 1976 (citée par le cnhim), Romano 1984 Aucune des études ne montre un effet bénéfique de l'aérosol de NAC, statistiquement significatif ou cliniquement pertinent.
[95] Stepanishcheva	2005	<i>Montrer l'efficacité de NAC nébulisée chez des patients avec <b>BPCO</b></i>	??	??	<i>(extrait !, pas de full text) ??</i>	??	<i>Amélioration clinique significative, changements positifs dans les paramètres de respiration (VEMS), amélioration de la tolérance pour l'activité physique, disparition des réactifs de la phase inflammatoire aiguë dans la salive.</i>

## Annexe 8 : Résultat des recherches bibliographiques concernant l'ambroxol nébulisé

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[96] Makar'ians	2012	Améliorer le traitement de patients avec alvéolite allergique exogène	?	?	? pas de full text	?	L'utilisation d'ambroxol inhalé chez les patients avec alvéolite allergique exogène subaigüe, entraîne une amélioration significative de la symptomatologie clinique, des paramètres fonctionnels ; permet de réduire la dose de corticostéroïdes, et d'éviter les effets secondaires
[97] Hu	2006	Comparer l'efficacité de 2 voies d'administration de l'ambroxol, IV ou nébulisé, pour la prévention du syndrome de détresse respiratoire (RDS) chez des nouveaux-nés prématurés	125	Nouveaux-nés prématurés	Essai randomisé, contrôlé	Incidences de RDS, complications, gaz du sang 6h après la naissance	L'administration d'ambroxol, en IV ou nébulisé, peut prévenir efficacement la survenue de RDS. Pas de différence entre les 2 voies d'administration. (NB : l'ambroxol induit la synthèse de surfactant dans les cellules alvéolaires de type II du poumon.)
[98] Jahnz-...	2001	Etude de l'efficacité de l'ambroxol inhalé sur les symptômes cliniques et des paramètres de ventilation choisis chez des patients avec exacerbation de BPCO	30	Exacerbation de bronchite chronique	Essai randomisé en double aveugle, contre placebo	Spirométrie et données relatives aux symptômes cliniques, relevées au début, à 1 jour, à 3 jours, et 3 jours après la fin du traitement	Pas de différence significative dans le nombre de toux et d'attaque de dyspnée. Différence du FEV1 et FEF50 identique dans les 2 groupes, mais amélioration significativement plus rapide dans le groupe traité avec ambroxol, ce qui peut influencer le coût du traitement. Pas d'effets indésirables importants avec l'ambroxol.

## Annexe 9 : Résultat des recherches bibliographiques concernant le mesna nébulisé.

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[99]	2002	To investigate the short-term influence of an inhalative mucolytic drug mercapto-ethane sulfonate (Mesna) on the lung function, respiratory mechanics and viscous respiratory load	10	moderate, stable COPD	randomized, placebo controlled, double-blind, cross-over study	Mesure de : Resistance, static compliance and frequency dependent dynamic compliance and viscous respiratory work, FVC, FEV(1), PEFr, MEF(75), MEF(50), MEF(25), TLC and RV	Aucune différence significative Conclusion : an inhalative treatment with an active mucolytic drug of patients with mild COPD does not improve respiratory mechanics and respiratory load
[100]	2010	To evaluate the efficacy and safety of nebulized and oral thiol derivatives in people with cystic fibrosis	234 patients dans 8 essais Dont 1 essai compare mesna à ssh 7%	Différents selon les essais	Meta-analyse : Randomized and quasi-randomized controlled trials comparing nebulized or oral thiol derivatives to placebo or another thiol derivative in people with cystic fibrosis	Primary outcomes : pulmonary function testing : FEV, FVC Secondary outcomes : +++	We found no evidence to recommend the use of either nebulized or oral thiol derivatives in people with cystic fibrosis. There are very few good quality trials investigating the effect of these medications in cystic fibrosis, and further research is required to investigate the potential role of these medications in improving the outcomes of people with cystic fibrosis

⇒ Le seul essai avec du mesna dans la 2<sup>ème</sup> méta-analyse est « Weller 1980 », déjà pris en compte dans l'étude du CNHIM !

## Annexe 10 : Résultat des recherches bibliographiques concernant le sérum salé hypertonique nébulisé

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[105] Chen	2014	Déterminer si le traitement par SSH (3 ou 5%) chez les nourrissons avec <b>bronchiolite aigüe</b> permet de réduire à la fois le taux et la durée d'hospitalisation	11 études, 1070 nourrissons	Différents selon les essais	Méta-analyse (mise à jour de Zhang 2008)	Différente selon les essais	le traitement par SSH chez les nourrissons avec bronchiolite aigüe permet de réduire à la fois le taux et la durée d'hospitalisation
[106] Zhang	2013 (MAJ), 2008	Evaluer les effets du sérum salé hypertonique (3% ou 5%) chez les nourrissons avec <b>bronchiolite virale aigüe</b>	1090, 11 essais	Cochrane review : Incluant : Randomised controlled trials (RCTs) and quasi-RCT, comparant sérum salé hypertonique 3 ou 5% à sérum salé 0,9%, avec ou sans bronchodilatateur, chez enfants de moins de 2 ans		Nombre de jours à l'hôpital, score de sévérité (score de Wang), aux jours 1, 2 et 3 ; taux d'hospitalisation, taux de ré-admission, survenue d'effets indésirables	Les résultats suggèrent que le sérum salé 3% peut réduire significativement le temps passé à l'hôpital parmi les enfants hospitalisés pour bronchiolite virale aigüe non sévère, et améliorer le score de sévérité clinique des patients hospitalisés et non hospitalisés (ambulatoire)
[102] Hom	2011	Examiner l'efficacité du SSH 3% dans l'amélioration du score clinique, la réduction du taux d'hospitalisation et de la durée d'hospitalisation ; et rapporter des effets secondaires attribués au SSH	7 essais	<b>Nourrissons avec bronchiolite</b>	Review reprenant 7 des essais de Zhang 2013	Différente selon les essais	Les résultats sont encourageants concernant la diminution de la durée d'hospitalisation (mais moins concernant l'amélioration clinique...) Et très peu d'effets secondaires
[107] Jacobs	2014	Comparer le sérum salé 0,9% au sérum salé 7% chez des nourrissons avec <b>bronchiolite</b>	101	Bronchiolite aigüe modérée à sévère	prospective, double-blind, randomized controlled trial	1 – changement de score de sévérité de la bronchiolite 2 – taux d'hospitalisation, proportion des patients sortis à 23h, temps passé à l'hôpital	Pas de différence significative entre 0,9% et 7 %

Annexe 10 : Résultat des recherches bibliographiques concernant le sérum salé hypertonique nébulisé (suite)

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[108] Sharm a	2013	Comparer les effets de sérum salé 3% et 0,9% dans le traitement de la <b>bronchiolite aigüe</b>	248	Enfants de 1 à 24 mois hospitalisés pour bronchiolite virale aigüe de sévérité moyenne (score 3 à 6)	randomized, double-blind, controlled trial	1 – temps passé à l'hôpital 2 – amélioration du score de sévérité	Le sérum salé 3% n'est pas supérieur au sérum physiologique dans le traitement des enfants avec bronchiolite aigüe.
[104] Sauvaget	2012	Exposer les arguments justifiant l'utilisation de SSH dans le traitement de la <b>bronchiolite virale aigüe</b> et ses limites	NA	NA	Revue des arguments en faveur ou non du SSH	NA	Intérêt des nébulisations de SSH chez les enfants hospitalisés avec bronchiolite (diminution de la durée d'hospitalisation et du score clinique) mais chez les enfants à domicile, il faut encore faire des études. (pour l'instant, résultats divergents)
[109] Villanueva	2011	Reprendre les résultats de l'essai de Al-Ansari 2010 (qui compare SSH 5% à sérum physiologique chez des <b>nourrissons avec bronchiolite</b> )	NA	NA	Critique des résultats d'une étude	NA	Il y a eu beaucoup de ré-admissions, non prises en compte pour l'interprétation des résultats : Il est nécessaire d'utiliser des critères d'évaluation améliorés.
[110] Ralston	2010	Déterminer un taux de survenue d'effet secondaire avec SSH nébulisé administré sans bronchodilatateur chez des <b>nourrissons avec bronchiolite</b>	444 doses de SSH administrées, dont 377 sans bronchodilatateur	Enfant de moins de 2 ans hospitalisé pour bronchiolite, ayant reçu SSH 3% nébulisé	Etude rétrospective de cohorte	1 - Effet secondaire documenté, relatif au traitement par SSH nébulisé. 2 – Score de détresse respiratoire, timing de l'utilisation de bronchodilatateur, transfert vers un niveau de de soins plus élevé, et réadmission dans les 72h après la sortie	L'administration de SSH sans bronchodilatateur a un faible taux d'effet secondaire (1%) L'efficacité de l'administration de SSH sans bronchodilatateur devra être étudiée dans d'autres essais.

Annexe 10 : Résultat des recherches bibliographiques concernant le sérum salé hypertonique nébulisé (suite)

Biblio	Année de publi	Objectif	Nb de patients inclus	Critères d'inclusion	Méthodologie	Evaluation	Résultat
[112] Rosenfeld	2012	Déterminer si le sérum salé hypertonique diminue le taux d'exacerbations chez des enfants de moins de 6 ans atteints de <b>mucoviscidose</b>	321	Patients de 4 à 60 mois avec dg de mucoviscidose	multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Taux d'exacerbations pulmonaires pendant les 48 semaines de traitement	L'utilisation de sérum hypertonique ne diminue pas les exacerbations par rapport au sérum isotonique, chez les enfants de moins de 6 ans avec mucoviscidose.
[111] Wark	2009 (MAJ), 2005, 2003, 2000	Etudier les effets du sérum salé hypertonique dans la <b>mucoviscidose</b> comparé à placebo ou à d'autres traitements de la clairance mucociliaire	442, 12 essais (patients de 6 à 46 ans)	Cochrane review, incluant : Controlled trials assessing HS compared to placebo or other mucolytic therapy, for any duration or dose regimen in people with CF (any age or disease severity)		(Selon l'essai)	SSH n'améliore pas la fonction pulmonaire à long terme, comme le fait la Rh-DNase. Mais SSH améliore la qualité de vie et réduit les exacerbations pulmonaires. Délivré après un bronchodilatateur, le SSH est peu coûteux et ne présente pas de surrisque infectieux.
[113] Younes	2012	Déterminer l'efficacité clinique et radiologique des traitements par Dornase alpha ou SSH 7% dans l' <b>atélectasie des bronches</b> chez les patients ventilés mécaniquement	33	Patients ventilés mécaniquement avec atélectasie débutante (<48h) lobaire ou multilobaire	Randomisé ?...	Changement du score quotidien d'atélectasie par radio du thorax.	Pas d'amélioration du score avec dornase alpha, pas de différence entre dornase alpha, sérum hypertonique 7% et sérum salé isotonique.
[114] Dilmen	2011	Comparer et évaluer l'efficacité de sérum salé 3% à la rhDNase pour le traitement d' <b>atélectasies persistantes chez des nouveaux-nés</b>	40	Nouveaux-nés ne répondant pas aux traitements conventionnels	Open-label... ?	Paramètres cliniques, saturation en oxygène, et réponse radiologique	Sérum salé 3% est plus efficace que la rhDNase (=dornase alpha)
[115] Nicolson	2012	Déterminer les effets du sérum salé 6% chez les patients atteints de <b>bronchiectasies</b> non-mucoviscidose à long terme (12 mois)	40	<i>Non précisé</i>	Randomisé...	Données rapportées par les patients (journal de bord tous les jours) : exacerbations, qualité de vie, fonction respiratoire (évaluée tous les 3 mois) + changements dans la colonisation des exacerbations	Sérum salé hypertonique 6% et sérum salé isotonique donnent les mêmes résultats concernant les exacerbations, la qualité de vie, la colonisation des exacerbations, et la fonction respiratoire, après 12 mois.

## Annexe 11 : Document Opérationnel présent au CHU d'Angers

 <small>CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE D'ANGERS</small>	Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales	CLIN-DO-0156
	<b>Nébulisateur aérosol médicamenteux à usage unique</b>	Version 03
		05/10/2011
		Page 1 sur 3

### 1. OBJECTIF et DOMAINE D'APPLICATION

Prévenir la contamination des patients lors d'un aérosol médicamenteux.

### 2. DESTINATAIRES

Tous les professionnels ayant à administrer un médicament liquide en brume constituée de microgouttelettes par l'intermédiaire d'un nébuliseur aérosol médicamenteux.

### 3. DOCUMENTS LIES

CLIN-DO-0120 "Les précautions standard"  
 CLIN-DO-0093 "Désinfection des mains par friction"  
 CLIN-DO-2.4.1 "Le traitement du matériel de soins"

### 4. REFERENCES

Guide des bonnes pratiques de désinfection des dispositifs médicaux – Ministère de l'emploi et de la solidarité – 1998  
 Traitement du matériel de ventilation en anesthésie et réanimation – CCLIN Sud Ouest – Version 1 – 1<sup>er</sup> juillet 1997  
 Recommandations pour l'oxygénothérapie et l'aérosolthérapie – CCLIN Sud Ouest – 6 mars 2003  
 Désinfection des dispositifs médicaux en Anesthésie et en Réanimation" – Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées – DGS/DHOS, CTIN – septembre 2003

### 5. DEFINITIONS et ABREVIATIONS

CCLIN : Centre de Coordination et de Lutte contre les Infections Nosocomiales  
 CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales  
 CTIN : Comité Technique National des Infections Nosocomiales  
 PHA : Produit Hydro Alcoolique  
 UU : Usage Unique

### 6. MATERIEL

- Prise d'air ;
- Compresse stériles ;
- Antiseptique alcoolique ;
- PHA ;
- Débitmètre à usage multiple désinfecté ;
- Adaptateur à usage multiple désinfecté (si besoin, en fonction de l'équipement du service) ;
- Tubulure ;
- Nébuliseur aérosol à UU ;
- Médicament(s) : ampoule(s) stérile(s) ;
- Solution diluante stérile (exemple : sérum physiologique) ;
  - *NB : eau distillée irritante pour les muqueuses*
- Masque ou embout buccal ou nasal à UU et patient unique ;
- Mouchoirs en papier, crachoir ou matériel à aspiration ;
- Sac pour recueil des déchets à risque infectieux.

Validation (Expertise)	Approbation (Responsabilité)
Nom : Dr V. Delbos Fonction : PH Secteur d'activité : UPLIN Visa :	Nom : Pr ML Joly-Guillou Fonction : Présidente du CLIN Secteur d'activité : Laboratoire de Bactériologie Visa :
Vérification (Normes documentaires)	
Nom : Anne laure LE GUERN	Secteur d'activité : Cellule qualité Visa :

## Annexe 11 : Document Opérationnel présent au CHU d'Angers – suite

CLIN-DO-0156, version 03 Nébulisateur aérosol médicamenteux à usage unique 05/10/2011

### 7. REALISATION D'UNE AEROSOLTHERAPIE

- Vérifier la prescription médicale ;
- Installer le patient en position confortable assise ou semi assise ;
  - NB : dans l'impossibilité, l'aérosol peut être administré allongé
- Réaliser une hygiène des mains ;
  - NB : frictions hydro-alcooliques des mains à chaque opportunité lors du montage du système
- Faire moucher et cracher le patient ou l'aspirer ;
- Vérifier l'intégrité des emballages protecteurs (stérilité) et les dates de péremption ;
- Désinfecter les différentes ampoules et flacons avec une compresse et un antiseptique alcoolique ;
- Prélever avec asepsie le(s) médicament(s) ;
- Remplir le réservoir avec le(s) médicament(s) ;
- Refermer le nébuliseur ;
- Connecter avec asepsie l'embout de la tubulure sur le nébuliseur (compresse et antiseptique alcoolique) ;
- Adapter avec asepsie l'autre extrémité de la tubulure sur le débitmètre d'air (compresse et antiseptique alcoolique) ;
- Insérer un masque ou un embout buccal ou nasal ;
- Mettre le système en fonction en veillant à laisser le réservoir en position verticale ;
- Positionner le masque ou l'embout buccal ou nasal sur le patient ;
  - NB : l'embout buccal sera entouré par les lèvres sans le mordre, l'embout nasal placé dans les narines
- Demander au patient de respirer par la bouche (sauf si utilisation d'un embout nasal) ;
- Après inspiration, demander au patient de retenir sa respiration durant 5 secondes pour assurer une bonne efficacité du médicament ;
- Après la séance, rincer la bouche du patient à l'eau (sans avaler) et la peau du visage qui était sous le masque ;
- Nettoyer et bien rincer le matériel.

#### Particularités

- Si le patient est sous O<sub>2</sub> avec lunettes, l'aérosolthérapie peut être effectuée puisque utilisant le mode "air" ;
- Certains aérosols de corticoïdes et d'antibiotiques utilisent un autre système
  - Exemple : PORTA-NEB.

#### Changement du matériel

- Le nébulisateur aérosol médicamenteux à UU est jeté en fin de journée ;
- Entre 2 séances dans 1 même journée
  - Le réservoir est rincé à l'eau stérile puis séché avec des compresses stériles ;
    - Le flacon d'eau stérile est utilisé dans les 24 heures.



Le nébulisateur à UU ne doit en aucun cas être branché sur un flacon d'humidificateur

#### Risques :

- Surpression à l'intérieur du flacon et fuite d'O<sub>2</sub> au niveau de l'adaptateur ;
- Nébulisation inefficace

### 8. EVALUATION

Audits de bonnes pratiques.

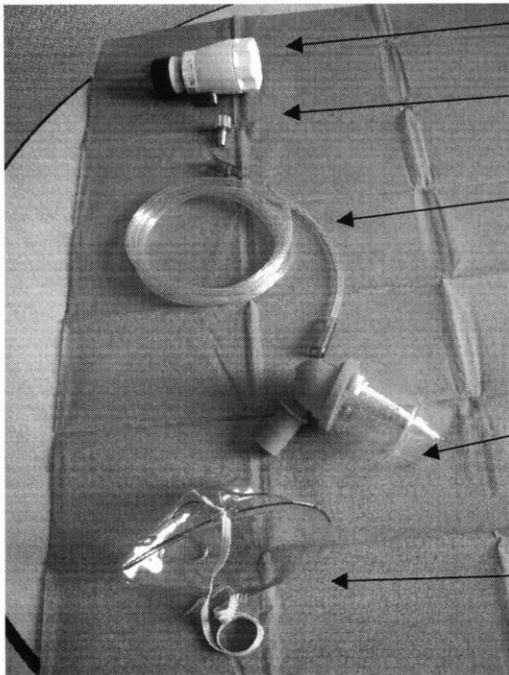
### 9. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

NOM Prénom	Fonction	Secteur d'activité	Rôle
		UPLIN	

## Annexe 11 : Document Opérationnel présent au CHU d'Angers – suite

CLIN-DO-0156, version 03 Nébulateur aérosol médicamenteux à usage unique 05/10/2011

### 10. ANNEXES



Débit mètre à brancher  
Sur " air"

Adaptateur

Tubulure

Nébuliseur aérosol  
médicamenteux

Masque

Un exemple de montage



Exemple de machine utilisée pour réaliser un aérosol médicamenteux sur le CHU.

## Annexe 12 : Questionnaire destiné aux prescripteurs

Bonjour,

Dans le cadre de la préparation d'une thèse de Pharmacie sur l'aérosolthérapie par nébulisation, j'aimerais faire un état des lieux de l'utilisation actuelle de cette technique au CHU d'Angers. Je vous propose donc le questionnaire suivant, merci de prendre quelques minutes pour y répondre.

Pour toute question, vous pouvez me contacter par mail : amelie.ouvrard@yahoo.fr. Merci par avance pour votre participation !

Le questionnaire complété est à retourner à la Pharmacie du CHU, à l'attention de Sandy VRIGNAUD, avant le

### ENQUETE SUR L'AEROSOLTHERAPIE PAR NEBULISATION

#### Questionnaire à l'attention des prescripteurs

Date :

Qualité :     Médecin     Interne     Autre, préciser :

Mode d'exercice :     Hôpital     Ville     Mixte

Spécialité / Service :

1- Prescrivez-vous des traitements par nébulisation ?

Oui

Non : le questionnaire est donc terminé.

2- Quels sont les éléments qui vous font choisir cette voie d'administration ?

action locale

effets secondaires moindres par rapport à une autre voie

rapidité d'action

gain d'efficacité par rapport à une autre voie

possibilité d'administrer de plus fortes doses

utilisation possible quel que soit l'âge du patient

autre :

Annexe 12 : Questionnaire destiné aux prescripteurs – suite

3- Parmi les médicaments suivants utilisés pour la nébulisation, lesquels prescrivez-vous et à quelle fréquence en moyenne ?

Spécialité (DCI)	Jamais	< 1 fois/mois	1 à 2 fois/mois	1 à 2 fois/semaine	Tous les jours
Atrovent®, Ipratrogen® (Ipratropium)					
Bricanyl® (Terbutaline)					
Ventoline® (Salbutamol)					
Pulmicort® (Budésonide)					
Beclospin® (Betaméthasone)					
Lomudal® (Cromogliclate de sodium)					
Tobi® (Tobramycine)					
Colimycine® (Colistine)					
Ventavis® (Iloprost)					
Pulmozyme® (Dornase alpha)					
Pentacarinat® (Iséthionate de pentamidine)					
Cayston® (Aztreonam)					
Gomenol soluble® (HE de <i>Melaleuca viridiflora</i> )					

4- Prescrivez-vous d'autres spécialités pour la nébulisation ?

Non

Oui, lesquelles ?

5- Dans quelles indications prescrivez-vous les traitements par nébulisation ?

	Jamais	Occasionnellement	Souvent
Asthme aigu grave			
Asthme persistant sévère			
Mucoviscidose			
Poussée aiguë de BPCO			
Bronchite aiguë			
Bronchiolite aiguë du nourrisson			
Bronchectasies			
Trachéite / Laryngite			
Autres (Précisez)			

## Annexe 12 : Questionnaire destiné aux prescripteurs – suite

6- Prescrivez-vous plusieurs médicaments à nébuliser pendant une même séance ?

Non

Oui

Si oui, quelles sont les associations les plus fréquemment prescrites ?

7- Sur la prescription, indiquez-vous :

le type de nébuliseur à utiliser

le type d'interface à utiliser (embout buccal, masque facial)

le gaz vecteur

le débit du gaz

la dose par séance

la durée de la séance, ou la mention « jusqu'à cessation de la formation du nuage »

la dilution, si elle est nécessaire (nature et volume du diluant)

le nombre de séances par jour

la durée du traitement

8- Connaissez-vous les recommandations de bonne pratique de nébulisation ?

Non : si vous le souhaitez, le document est téléchargeable sur le site EM Consulte (les références sont : B. Dautzenberg, P. Diot et membres du GAT – Bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation – Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 751-7.)

Oui

9- Problèmes et remarques éventuelles :

Merci pour votre participation

## Annexe 13 : Questionnaire destiné au personnel soignant

Bonjour,

Dans le cadre de la préparation d'une thèse de Pharmacie sur l'aérosolthérapie par nébulisation, j'aimerais faire un état des lieux de l'utilisation actuelle de cette technique au CHU d'Angers. Je vous propose donc le questionnaire suivant, merci de prendre quelques minutes pour y répondre.

Pour toute question, vous pouvez me contacter par mail : amelie.ouvrard@yahoo.fr. Merci par avance pour votre participation !

Le questionnaire complété est à retourner à la Pharmacie du CHU, à l'attention de Sandy VRIGNAUD, avant le

### ENQUETE SUR L'AEROSOLTHERAPIE PAR NEBULISATION

#### Questionnaire à l'attention du personnel soignant

Date :

Fonction :  IDE  Autre, préciser :

Service :

Ancienneté dans le service :

1- Administrez-vous des traitements par nébulisation ?

Oui

Non : le questionnaire est donc terminé.

2- Parmi les médicaments suivants utilisés pour la nébulisation, lesquels administrez-vous et à quelle fréquence en moyenne ?

Spécialité (DCI)	Jamais	< 1 fois/mois	1 à 2 fois/mois	1 à 2 fois/semaine	Tous les jours
Atrovent®, Ipratrogen® (Ipratropium)					
Bricanyl® (Terbutaline)					
Ventoline® (Salbutamol)					
Pulmicort® (Budésonide)					
Beclospin® (Betaméthasone)					
Lomudal® (Cromogliccate de sodium)					
Tobi® (Tobramycine)					
Colimycine® (Colistine)					
Ventavis® (Iloprost)					
Pulmozyme® (Dornase alpha)					
Pentacarinat® (Iséthionate de pentamidine)					
Cayston® (Aztreonam)					
Gomenol soluble® (HE de <i>Melaleuca viridiflora</i> )					



Annexe 13 : Questionnaire destiné au personnel soignant – suite

3- Administrez-vous d'autres spécialités pour la nébulisation ?

Non

Oui, lesquelles ?

4- Administrez-vous plusieurs médicaments pendant une même séance de nébulisation ?

Non

Oui

Si oui, quelles sont les associations les plus fréquemment prescrites ?

5- Comment choisissez-vous le type de nébuliseur utilisé ?

6- Quel est le délai entre la préparation du médicament et l'administration au patient ?

Immédiat

< 5 minutes

5 à 15 minutes

> 15 minutes

7- Où s'effectue la préparation du médicament ?

Au lit du patient

Dans la salle de soins

Autre, précisez :

8- Existe-t-il un protocole pour l'administration des médicaments nébulisés ?

Non

Oui, fournir une copie SVP

Annexe 13 : Questionnaire destiné au personnel soignant – suite

9- Avez-vous déjà rencontré des problèmes relatifs à une nébulisation ?

- Non
- Oui, lesquels ?

10- Une surveillance de la bonne réalisation de la séance est-elle effectuée ?

- Non
- Oui, comment ?

11- Au sujet de l'entretien du matériel :

	Après chaque séance	1 fois/jour	1 fois/semaine	Moins d'1 fois/semaine
Renouvellement (matériel à usage unique)				
Entretien				

Avec quel(s) produit(s) l'entretien du matériel est-il effectué ?

12- Pensez-vous que des recommandations de bonne pratique vous seraient nécessaires ?

- Non
- Oui

13- Lorsque le patient doit poursuivre le traitement par nébulisation à domicile, une éducation thérapeutique du patient et/ou de sa famille est-elle effectuée ?

- Non
- Oui

14- Problèmes et remarques éventuelles :

Merci pour votre participation