

Bulletin d' INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes -

N° 70 - MARS - AVRIL 97

- CRIM Rennes - CRIM Rennes

ISSN N° 1169 - 8772

La Nébulisation pour l'administration de médicaments par voie respiratoire

L'utilisation des aérosols à des fins thérapeutiques est largement reconnue. C'est une technique qui occupe une place importante dans le traitement des pathologies respiratoires. L'aérosolthérapie présente peu de problèmes techniques mais quelques règles doivent néanmoins être respectées afin de délivrer des quantités efficaces de produits.

Les produits administrés sont nombreux: bronchodilatateurs, corticoïdes, antibiotiques, mucolytiques.... Il faut distinguer ceux dont ce mode d'emploi est officiellement indiqué des autres. Certains produits, utilisés en dehors de toute indication officielle, ont conduit à des effets indésirables (ex : bronchospasmes), le plus souvent dus à des conservateurs ou excipients tels que sulfites, chlorure de benzalkonium, alcool benzylique, acide éthylène diaminetétra-acétique (EDTA) (1).

Les aérosols dans les pathologies respiratoires.

La nébulisation est pratiquée dans la prise en charge d'infections opportunistes telle que la pneumocystose chez les sidéens ou de différentes pathologies :

Dans le traitement de l'*asthme*, elle est employée pour administrer des doses élevées de médicaments. Utilisés dans l'asthme chronique, les aérosols sont aujourd'hui le traitement de première intention de la crise d'asthme chez l'adulte (nébulisation ou aérosol doseur). On administre des bronchodilatateurs, associés éventuellement à des anticholinergiques dans les cas les plus sévères. Les corticoïdes sont administrés per os ou IV (2).

Dans les *bronchites chroniques* ou les *emphysèmes* chez des patients admis à l'hôpital, la nébulisation de bronchodilatateurs peut être utile, bien que l'obstruction bronchique soit souvent irréversible.

Dans la *mucoviscidose*, la nébulisation est employée pour administrer des bronchodilatateurs, des mucolytiques ou des antibiotiques. Dans cette maladie, leur efficacité est variable (3).

Dans les *rhinosinuites* purulentes, la nébulisation permet d'administrer des corticoïdes ou des décongestionnants locaux, avec efficacité (4). Par contre, les antibiotiques locaux sont souvent inefficaces et donc rarement conseillés (5).

Comité de Rédaction : M. LE DUFF, P. ZAMPARUTTI - Centre Régional d'Information du Médicament C. H. U. RENNES
H. ALLAIN, C. BENETON - Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES.

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament - C. R. I. M. - C. H. U. HOTEL-DIEU
2 rue de l'Hôtel-Dieu - 35033 RENNES CEDEX 9 ☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08

Ligne directe : Demandes de Renseignements C. R. I. M. ☎ 02.99.87.34.10

Ont aussi participé à la préparation de ce numéro : G. LEBOUVIER, Pharmacien, C.H.U. CAEN - C. ARVIEUX, Infectiologue
P. DELAVAL, Pneumologue - B. GENETET, Immunologiste C. H. U. RENNES.



Compatibilité des solutions d'aérosols entre elles.

Le mélange de solutions est une pratique courante qui diminue le temps de nébulisation et pourrait accroître l'observance au traitement. Il convient de n'utiliser que des mélanges qui ont fait l'objet d'études de stabilité (Tableau I). Un risque de précipitation et parfois d'inactivation existe lorsqu'on mélange des produits acides à des solutions alcalines. Des conservateurs contenus dans les solutions peuvent aussi entraîner des précipités. C'est le cas de solutions contenant du chlorure de benzalkonium mélangées à de l'ipratropium bromure (6).

Quand un mélange est envisageable, il est recommandé (7) :

1 - de préparer le mélange immédiatement avant l'administration.

2 - de ne pas utiliser la solution si un changement de couleur ou un précipité se produit (l'apparition d'un simple trouble n'empêcherait pas l'utilisation du mélange).

Aspects techniques de la nébulisation.

Pour être efficace, un médicament inhalé doit atteindre en quantité suffisante le système respiratoire bas. Pour cela, on emploie différents appareils. Les *nébuliseurs pneumatiques* sont des compresseurs délivrant de l'air comprimé envoyé dans un réservoir contenant la solution médicamenteuse. Les *nébuliseurs ultrasoniques* sont des transducteurs isoélectriques vibrant à une fréquence de l'ordre du mégahertz. Cette vibration a lieu à la surface du liquide ce qui le pulvérise en fines gouttelettes (14).

A l'hôpital, la nébulisation est souvent effectuée au moyen de gaz (air ou oxygène) sous pression (*jet nebuliser*) (14).

Le rendement d'une nébulisation dépend de plusieurs facteurs :

- le type de nébuliseur
- le débit gazeux
- le volume de solution
- la durée d'inhalation

Tableau I : Exemples de compatibilités (6, 8, 9, 10, 11, 12, 13)

	Ipratropium (Atrovent®)																
Ipratropium	Adrénaline																
Adrénaline	Salbutamol (Ventoline®)																
Salbutamol	c										Terbutaline (Bricanyl®)						
Terbutaline	c										Cromoglycate (Lomudal®)						
Cromoglycate	c	c	c	c							Budésonide (Pulmicort®)						
Budésonide	c		c	c							Méthylprednisolone (Solumedrol®)						
Méthylprednisolone											Acétylcystéine (Mucomyst®)						
Acétylcystéine		c	c	c							Mesna (Mucofluid®)						
Mesna			c	c							Amphotéricine B (Fungizone®)						
Amphotéricine B							c				Amoxicilline						
Amoxicilline							c				Ceftazidime (Fortum®)						
Ceftazidime							c				Colistine (Colimycine®)						
Colistine			c				c		c		Gentamicine						
Gentamicine			c				c	c	c	c	Pipéracilline (Piperilline®)						
Pipéracilline							c				c	Ticarcilline (Ticarpen®)					
Ticarcilline							c				c	Tobramycine (Nebcine®)					
Tobramycine			c				c		c	c	c	c	c	Eau ppi			
Eau ppi									c	c	c		c		NaCl 9 ‰		
NaCl 9 ‰	c			c			c	c	c		c		c	c			

□ : Données non fournies

C : Compatible

Exemple : Une solution d'Acétylcystéine est compatible avec une solution de Cromoglycate.

Le type de nébuliseur.

Le rendement d'un nébuliseur est plus faible que celui d'un aérosol doseur. C'est pour cela que l'on utilise des posologies 3-10 fois supérieures à celles utilisées pour le même médicament administré en aérosol doseur (8). Quelque soit le type de nébuliseur utilisé, la quantité de médicament atteignant le site bronchopulmonaire est faible et inférieure à 20 % de la dose administrée (15). Le diamètre optimal de dépôt broncho-pulmonaire se situant entre 1-5 μm , les particules supérieures à 5 μm sont déposées dans les voies aériennes supérieures et celles inférieures à 1 μm sont exhalées. Le modèle de nébuliseur influence la taille des particules (8).

Le débit gazeux

Il influence la taille des particules produites ainsi que la durée de la nébulisation. La taille moyenne des particules dépend de la géométrie de la buse (pièce mécanique du nébuliseur) et évolue en sens inverse du débit gazeux. Celui-ci doit dépasser 6 l/minute pour produire suffisamment de particules de tailles inférieures à 5 μm . A ce débit, la vitesse de production de l'aérosol est lente et comprise en moyenne entre 0,1 à 0,5 ml/minute (16).

Le volume de la solution

A la fin de la séance, il persiste toujours au fond du réservoir un volume mort de 0,5-1 ml de liquide (17). Cette solution peut être plus concentrée que la solution initiale car une partie du diluant s'est évaporée (en fonction de la température de l'air et de sa saturation en humidité) (15). Ce volume mort de solution, qui n'est pas administré au patient, ne dépend ni du débit gazeux ni de la durée de la séance. Si le volume initial de solution est faible, le volume mort représente une fraction importante de la dose. Diluer la solution jusqu'à un volume final de 3-5 ml augmente la durée de la séance mais accroît la quantité totale de médicament reçue par le patient. Au-delà de 5 ml, la durée de la séance devient longue et peut diminuer l'observance.

La durée d'inhalation

La séance d'aérosol dure le temps nécessaire à l'inhalation de la dose totale préparée moins le volume mort que l'on retrouve dans le réservoir en fin de séance. En pratique, celle-ci dure 10 à 20 minutes. Plus le volume de solution est important, plus la séance est longue. A l'hôpital, un patient inhale 1,6 à 2 ml de solution en 10 minutes (débit gazeux de 6 l/min). L'utilisation de produits tels que les antibiotiques ou les corticoïdes augmentent la viscosité de la solution et la durée de la séance.

En pratique à l'hôpital :

- Utiliser en aérosols des produits qui ont montré une efficacité.
- Choisir préférentiellement les produits qui possèdent une indication officielle.
- Choisir un type d'appareil validé pour les produits considérés.
- Ne mélanger que des produits pour lesquels les données de stabilité sont connues.
- Utiliser des volumes moyens de solution compris entre 3-5 ml chez l'adulte.
- A la fin de la séance d'aérosol, le volume mort de solution est compris entre 0,5-1 ml.
- Ne pas conserver les solutions contenues dans les aérosols pour plusieurs séances.
- Utiliser un débit gazeux de 6 l/min (de l'O₂ dans l'asthme, éventuellement un autre gaz, dans les bronchites chroniques ou emphysème).
- A un débit de 6 l/min, un patient inhale 1,6 à 2 ml de solution en 10 minutes.
- Utiliser un nébuliseur (masque, réservoir, tubulure) par patient. Désinfecter toutes les 24 heures. Bien rincer.

Conclusion

La nébulisation est une technique bien établie dans le traitement de certaines pathologies telle que la crise d'asthme. Il est nécessaire de respecter quelques règles pratiques afin d'optimiser et d'uniformiser les doses administrées aux patients pour un meilleur suivi de leurs effets.

**Patrick ZAMPARUTTI, Pharmacien
C. H. R. U. RENNES**

REFERENCES

1. ANON. Rev Prescr 1996 ; 165 : 652-3.
2. BEVERIDGE R. et al. Can Med Assoc J. 1996 ; 155 (1) : 25-37.
3. DAVIS P. et al. Am J Respir Crit Care Med 1996 ; 154 : 1229-56.
4. GUARDERAS J. Mayo Clin Proc 1996 ; 71 : 882-8.
5. SYKES D. Lancet 1986 ; 2 : 359-50.
6. ROBERTS G. et al. Aust J Hosp Pharm 1993 ; 23 : 35-7.
7. SAVOIE I. Québec Pharmacie 1992 ; 39 : 410.
8. JOHNSON C. AJHP 1989 ; 46 : 1845-55.
9. HARRIMAN A. et al. Pharm Pract 1996 ; 6 : 347-8.
10. Laboratoires UCB Pharma, Communication Personnelle.
11. Laboratoires GLAXO. Communication Personnelle.
12. Laboratoires ASTRA. Dossier pharmaceutique Pulmicort® pp. 98.
13. BARNHART E. Physicians' Desk Reference 43^e Ed. pp. 720-24. Medical Economics Company Inc. 1989.
14. FAEDDA I. Pharm Hosp 1994 ; 29 (117) : 31-40.
15. DOLOVICH M. J Aerosol Med. 1989 ; 2 (2) : 171-86.
16. BELLO G. et al. Rev Fr Allerg. 1994 ; 34 (1) : 44-51.
17. KRADJIAN W. et al. Chest 1985 ; 87 (4) : 512-16.

Immunothérapie : 3 - Interactions Vaccins - Médicaments

Des interactions ont été décrites entre des vaccins et des médicaments. Les traitements immunosuppresseurs (Tableau I) diminuent la réponse immunitaire à la vaccination et peuvent la rendre inefficace, entraîner des effets indésirables ou des infections lors d'injections de vaccins vivants. On observe aussi une diminution de la réponse antigénique lors d'administrations de vaccins tués (1). Après arrêt d'une thérapeutique immunosuppressive, un délai de 3 à 12 mois, variable selon l'immunosuppresseur, permet de retrouver une capacité immunitaire suffisante pour répondre à la vaccination (2).

On recommande (3) :

- avant d'initier un traitement immunosuppresseur, de procéder aux vaccinations indispensables, en respectant les précautions d'administration,
 - avant toute vaccination, d'établir un entretien pour vérifier le statut immunitaire du patient et d'attendre 3 mois après l'arrêt d'une corticothérapie, ou 6 mois après l'arrêt d'une chimiothérapie antinéoplasique, avant d'administrer un vaccin vivant.
- Devant une urgence thérapeutique ou lorsqu'une immunisation active antirabique ou antitétanique est nécessaire, il faut évaluer le rapport bénéfice/risque de l'arrêt du traitement immunosuppresseur.

Une augmentation des taux plasmatiques de certains médicaments (théophylline, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne) a été décrite lors de vacci-

Tableau I : Exemples de traitements immuno-suppresseurs (1, 2, 3, 4).

CORTICOIDES

Traitement systémique à forte dose : équivalent prednisolone 2 mg/kg/j pendant plus d'une semaine chez l'enfant ; 60 mg/j pendant plus de 15 j chez l'adulte.

Des doses plus faibles administrées à long terme peuvent induire une immunodépression. Les traitements substitutifs n'induisent pas ou peu d'immunodépression de même que l'administration par voie articulaire, tendineuse ou locale.

ANTICANCEREUX

Il n'existe pas de lien entre la réponse immunitaire et la classe pharmacologique de l'anticancéreux.

CICLOSPORINE

Réponse antigénique à la vaccination diminuée.

AUTRES THERAPEUTIQUES

La radiothérapie, les radioisotopes, les sels d'or, la pénicillamine, la phénytoïne, les antithyroïdiens, l'amphotéricine B, la pentamidine, les interférons, la zidovudine, la colchicine sont susceptibles d'induire une immunodépression.

nation antigrippale (2, 3, 5). On recommande alors de conseiller les patients sur les signes d'intoxication à ces médicaments. Le mécanisme d'action pourrait être une inhibition transitoire des cytochromes P450 et donc du métabolisme hépatique, secondaire à une induction de la production d'interférons endogènes. De plus, le vaccin antigrippal pourrait entraîner une augmentation du temps de saignement de sujets traités par la warfarine (6).

Tableau II : Exemples d'interactions Vaccins/Médicaments (1, 2, 4).

Médicaments	Vaccins	Recommandations générales
Traitement immunosuppresseur	Tous les vaccins	Vaccination avant un traitement immunosuppresseur ou 3-6 mois après son arrêt.
	Antivaricelle	Lors de chimiothérapie continue, observer une fenêtre thérapeutique d'une semaine avant et après chaque injection.
	Vaccins tués	Possibilité de diminution de l'immunogénicité.
Antituberculeux (isoniazide, rifampicine, streptomycine)	BCG	Risque d'échec de la vaccination. Eviter l'utilisation concomitante.
Aciclovir	Antivaricelle	La souche du virus est sensible à l'aciclovir. Eviter l'utilisation concomitante.
Chloramphénicol	Antitétanique	Interaction possible. Eviter l'utilisation concomitante.
Interférons	Vaccins vivants	Risque d'inhibition partielle de la production d'anticorps.
Antipaludéens (chloroquine)	Antirabique (fabriqué sur cellules diploïdes humaines)	Diminution possible de la réponse antigénique. Vacciner 1 à 2 mois avant le départ ou confirmer la séroconversion.

**Laurence AUGEREAU, Interne en Pharmacie
C. H.U. RENNES**

Remarque : Cet article ne présente que des exemples d'interactions et des recommandations générales à adapter aux situations particulières.

REFERENCES

1. ANON. Drug Ther Perspect 1996 ; 8 (2) : 14-16.
2. GRABENSTEIN J. Ann Pharmacother 1990 ; 24 : 67-81.
3. Martindale. The Extra Pharmacopoeia, 30th Ed. London Pharmaceutical Press., 1996 : 1610.
4. Micromedex, Inc 1997 ; vol 91 Drug Consult : Adult Immunization Update. 1991 CDC Recommendation.
5. GRABENSTEIN J. Ann Pharmacother 1990 ; 24 : 186-93.
6. PATRIARCA P. NEJM 1983 : 308 : 1601-2.

1. Interactions Vaccins/Vaccins (*Bulletin* N° 68)
2. Interactions Vaccins/Immunoglobulines (*Bulletin* N° 69)

A suivre dans prochains numéros :

4. Interactions Immunoglobulines/Médicaments
5. Précautions liées à des terrains particuliers.
6. Perturbations des tests d'immunodiagnostic.