


Thérapie par inhalation – partie 1: principes physiques et systèmes

Thomas Rothe

Zürcher Höhenklinik Davos

Quintessence

- Le traitement local des voies respiratoires au moyen d'inhalations (thérapie par inhalation) réduit les effets indésirables systémiques des médicaments utilisés et il est dès lors considéré comme la base du traitement médicamenteux de l'asthme et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive.
- Trois différentes formes d'administration sont avant tout utilisées: aérosol-doseur, inhalateur de poudre sèche et nébuliseur. Pour les inhalateurs de poudre, de nombreux systèmes sont disponibles.
- La diversité des systèmes disponibles et les différences au niveau de la technique d'inhalation qui sont liées à la forme d'inhalation compliquent une prise correcte.
- Les professionnels de la santé et les patients doivent bénéficier d'une instruction approfondie afin d'obtenir un dépôt optimal du principe actif dans les voies respiratoires. A cet effet, il est nécessaire d'avoir des connaissances de base sur les principes physiques de l'inhalation.

Le dépôt local d'un aérosol ou de particules d'un inhalateur de poudre sèche (IPS) dépend du diamètre médian des particules (diamètre aérodynamique médian en masse, DAMM) et du débit inspiratoire. Les particules ayant un DAMM $>5 \mu\text{m}$ atteignent uniquement les voies respiratoires centrales et elles s'y déposent en raison de leur inertie (impaction). Les particules ayant un DAMM de $1\text{--}5 \mu\text{m}$ sédimentent (par gravité) dans les voies respiratoires inférieures. Les particules ayant un DAMM $<1 \mu\text{m}$ se diffusent jusque dans les alvéoles (mouvement moléculaire brownien) ou sont à nouveau expirées (fig. 1 )

Seul un faible débit inspiratoire ($<25 \text{ l/min}$, c.-à-d. un temps d'inspiration d'env. 10 secondes pour une capacité vitale de 4 litres) garantit un flux laminaire [1]. En cas de débit respiratoire plus élevé, des turbulences se produisent dans les voies respiratoires, de sorte que les particules se déposent au niveau central, dans des rétrécissements physiologiques (larynx, carènes sous-segmentaires), et que seule une moindre proportion de particules atteint les bronches périphériques. Idéalement, il faudrait faire une apnée de 10 secondes après une manœuvre d'inhalation afin de laisser suffisamment de temps à la sédimentation des particules [2]. Toutefois, cela n'est pas faisable en cas d'inhalation par nébulisation. Il est possible d'apprendre au patient à faire une apnée sur une courte durée après l'inspiration. Néanmoins, dans bon nombre de cas, la concentration

constante sur la respiration déclenche une hyperventilation avec des symptômes physiques consécutifs, et un mode respiratoire normal doit alors être privilégié.

Nébuliseurs

Avec les nébuliseurs, des médicaments liquides destinés à l'inhalation sont nébulisés selon le principe de Venturi, comme c'est le cas pour un flacon de parfum. La taille des gouttelettes dépend de la pression d'air utilisée et de l'impacteur contre lequel les gouttelettes sont propulsées afin d'être réduites lors de l'impact. L'aérosol est relativement monodispersé. Les nébuliseurs de qualité réduisent les pertes d'aérosol durant l'expiration, de sorte qu'il n'y a pas besoin d'interrupteur qui suspende la nébulisation durant l'inspiration. A l'hôpital, la pression d'air provient de la prise murale, tandis qu'à domicile, elle provient d'un compresseur. Afin d'atteindre la majeure partie des voies respiratoires, une pression de 1 bar est suffisante, permettant une nébulisation satisfaisante des bêta-agonistes de courte durée d'action (short acting beta agonist, SABA). Afin que l'aérosol puisse pénétrer dans les plus petites voies respira-

Abréviations

AD	Aérosol-doseur
CFC	Chlorofluorocarbure (gaz propulseur)
DAMM	Diamètre aérodynamique médian en masse
GINA	Global Initiative of Asthma
GOLD	Global Initiative for COPD
HFA	Hydrofluoroalcane (gaz propulseur)
IPPB	Intermittent Positive Pressure Breathing (respiration en pression positive intermittente)
IPS	Inhalateur de poudre sèche
LABA	Long acting beta-agonists (bêta-agonistes de longue durée d'action)
LAMA	Long acting muscarinic antagonists (antagonistes muscariniques de longue durée d'action)
PIF-control	Peak inspiratory flow-control (limitation du débit inspiratoire de pointe)
SABA	Short acting beta-agonists (bêta-agonistes de courte durée d'action)
SAMA	Short acting muscarinic antagonists (antagonistes muscariniques de courte durée d'action)



Thomas Rothe

L'auteur ne déclare aucun soutien financier ni aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

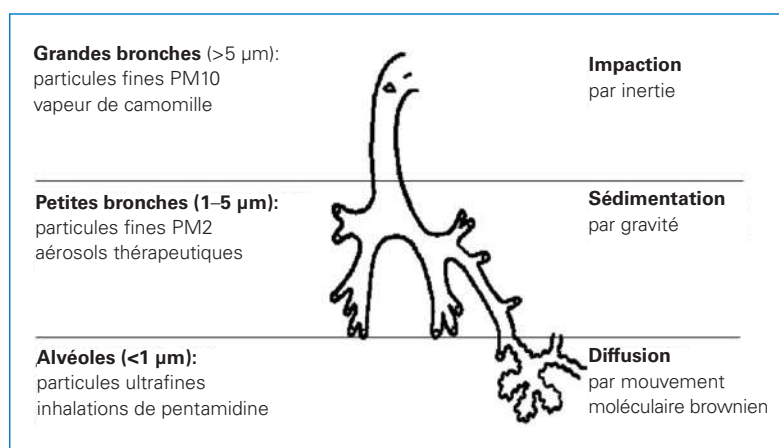



Figure 1
Système bronchique et sites de dépôt en fonction du DAMM.

toires, une pression de 1,5 bar et un nébuliseur de qualité sont indispensables. De cette manière, il est possible d'obtenir un DAMM d'env. 2 µm, ce qui est essentiel en cas de traitement par corticoïdes inhalés et antibiotiques. Il y a 20 ans, lorsque la prophylaxie orale de la pneumocystose par cotrimoxazole n'était pas encore connue, de la pentamidine était inhalée à une pression de nébulisation de 5 bars, ce qui permettait un dépôt alvéolaire.

Aérosols-doseurs (AD)

Depuis l'interdiction des chlorofluorocarbures (CFC), les hydrofluoroalcanes (HFA) sont utilisés comme gaz propulseur dans les aérosols-doseurs. L'HFA est liquide dans la cartouche de l'AD, car celle-ci est pressurisée. Dans les AD conventionnels, le médicament et l'HFA se présentent sous forme de dispersion. En agitant l'AD

directement avant l'inhalation, les deux composants se mélangent temporairement. Dans les AD modernes (en Suisse, uniquement Alvesco® et Qvar®), le médicament est dissous dans le gaz propulseur, de sorte qu'il est inutile d'agiter l'AD avant l'inhalation. Avec cette technique, le DAMM de 1,2 µm est deux fois plus petit qu'avec les AD conventionnels, ce qui permet un meilleur dépôt des corticoïdes inhalés dans les plus petites voies respiratoires en cas d'asthme et donc, l'utilisation de doses plus faibles [3]. Avec ces AD modernes, le dépôt bronchique est encore amélioré davantage car les particules sont expulsées de la valve beaucoup plus lentement qu'avec les AD conventionnels, minimisant de ce fait le dépôt oropharyngé. Il est ainsi possible de réduire la survenue d'un enrouement et de muguet buccal lors de l'administration de corticoïdes inhalés.

Les AD conventionnels devraient uniquement être mis en bouche directement lors de la prise de SABA (par ex. Ventolin®) à la demande. En cas d'utilisation de bêta-agonistes de longue durée d'action (long acting beta agonist, LABA) et de corticoïdes inhalés, un dispositif d'espacement (chambre d'inhalation, spacer) est couplé avec l'AD et l'inhalation se fait via ce dispositif d'espacement. L'utilisation d'un AD avec un dispositif d'espacement présente le grand avantage de permettre une inspiration très lente, ce qui augmente fortement le dépôt bronchique. Sans dispositif d'espacement, le dépôt bronchique est d'env. 15%, tandis qu'il est d'env. 40% en cas d'utilisation optimale du dispositif d'espacement [4]. Le reste de la dose délivrée se dépose en majeure partie dans le pharynx ou, en cas d'utilisation d'un dispositif d'espacement, sur les parois du dispositif (fig. 2 ) . En revanche, les AD modernes avec le médicament sous forme de solution permettent d'obtenir un dépôt bronchique pouvant atteindre 60%.

En dépit de l'avantage que présentent les AD modernes, il convient également d'apprendre aux patients à les utiliser avec un dispositif d'espacement. Autrement, il

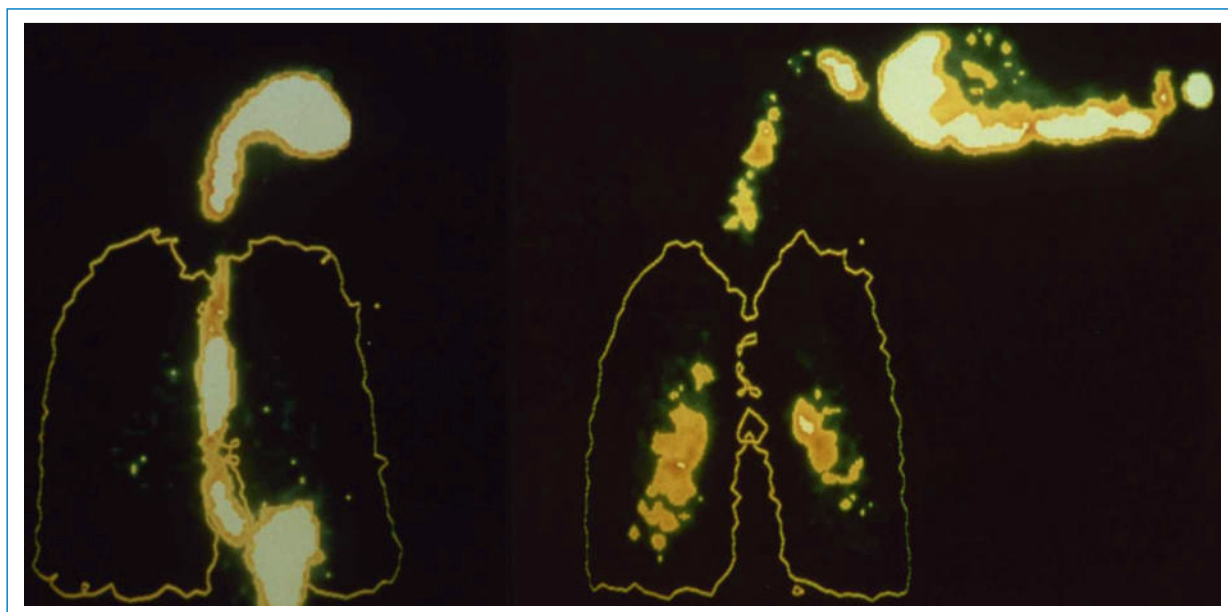


Figure 2
Dépôt bronchique avec un aérosol-doseur conventionnel avec et sans dispositif d'espacement. Reproduction de Thorax, Newman SP et al., 39, 935-41, 1984 avec permission de BMJ Publishing Group Ltd.

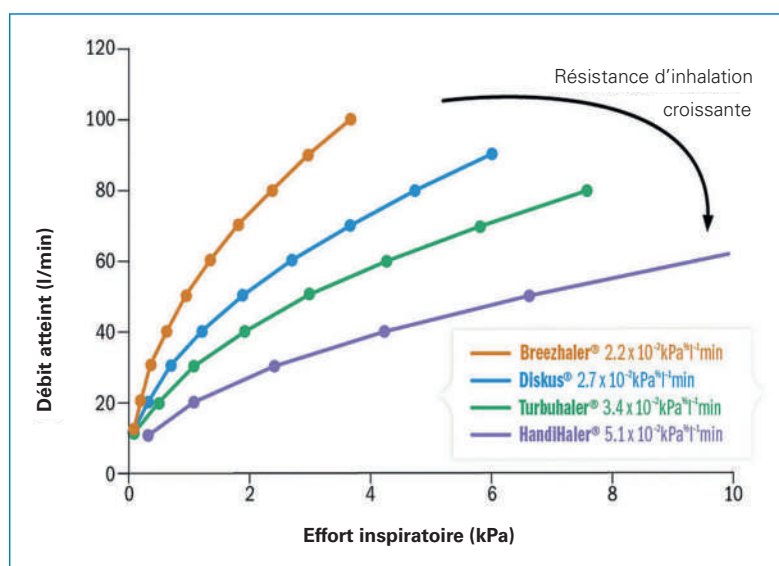


Figure 3
Résistance interne d'inhalateurs de poudre sèche fréquemment utilisés (mis à disposition par la société Novartis avec des données de [9]).



Figure 4
Types d'inhalateurs de poudre sèche disponibles en Suisse.

risque d'y avoir un manque de coordination entre le déclenchement de l'AD et l'inspiration. Le système Autohaler® développé par la société 3M constitue une exception, puisqu'il s'agit d'un AD déclenché par l'inspiration. Il faut toujours rappeler au patient d'agiter l'AD, faute de quoi il pourrait oublier cette étape en cas d'utilisation ultérieure d'un AD conventionnel.

Les AD sont sensibles à la température et leur fonctionnement n'est pas fiable à des températures inférieures à 5°C. En plein soleil, ils peuvent exploser. Ainsi, il est judicieux pour les amateurs de sports d'hiver souffrant d'asthme léger de prendre le SABA à la demande sous forme d'IPS. En revanche, chez les personnes avec une obstruction bronchique sévère de survenue rapide, un AD est plus adapté. En cas d'urgence, même lorsque le patient commence à perdre conscience, l'AD de Vento-

lin® peut être administré dans la cavité buccale, à haute dose, sans coordination, par un témoin, procurant ainsi un soulagement systémique par absorption locale.

Inhalateurs de poudre sèche

Pour les IPS, il convient de faire la distinction entre les inhalateurs multidoses (Turbuhaler®, Diskus®, Genuair®, Easyhaler®, Twisthaler®, Ellipta®) et les inhalateurs monodoses (HandiHaler®, Breezhaler®, Aeroliser®). Pour ces derniers, une nouvelle capsule doit être insérée dans l'IPS et perforée avant chaque inhalation. Les avantages de l'IPS résident dans sa maniabilité, dans son insensibilité relative aux températures et dans le déclenchement de l'inhalation par l'inspiration, ne donnant pas lieu à des problèmes de coordination.

Les particules de principe actif sont le plus souvent liées à du lactose. Pour obtenir la micronisation des particules, avec séparation du lactose et du principe actif, une turbulence doit se produire au sein de l'IPS. Cela nécessite au début de l'inhalation un fort débit inspiratoire de parfois plus de 60 l/min. Seul le dispositif Genuair® libère uniquement la poudre lorsque l'aspiration était suffisante, ce qui est en plus confirmé par un signal sonore émis par l'appareil. Toutefois, le débit inspiratoire élevé nécessaire avec les IPS est à l'origine d'une turbulence dans les voies respiratoires centrales, résultant en un dépôt pharyngé élevé. Ainsi, seuls 20–30% du principe actif atteignent les bronches périphériques. Les différents IPS se distinguent par leur résistance interne. En cas de résistance interne élevée, le patient doit fournir un plus grand effort inspiratoire, ce qui peut limiter l'usage chez les enfants, ainsi que chez les adultes en cas d'exacerbation. En raison de cette problématique, il convient lors de la prescription d'un IPS de s'assurer que le patient est bel et bien capable de l'activer suffisamment. Même en cas de test concluant, il y a le risque que des problèmes surviennent en cas d'exacerbation. Dans ce cas, il est par ex. possible de passer temporairement à une inhalation par nébulisation. Toutefois, les LABA et les antagonistes muscariniques de longue durée d'action (long acting muscarinic antagonists, LAMA) n'existent pas sous forme liquide.

Ainsi, un IPS avec une résistance interne élevée a plutôt tendance à échouer en cas d'obstruction bronchique sévère. D'un autre côté, il nécessite un plus faible débit respiratoire pour être activé par rapport à un IPS avec une résistance interne basse, ce qui signifie que le dépôt périphérique a tendance à être meilleur [5]. La figure 3 présente la résistance interne de différents IPS commercialisés. Pour le Turbuhaler®, il convient toutefois de préciser que le premier modèle (Turbuhaler® 1 avec Oxis® et Pulmicort®) possède une résistance interne nettement plus élevée que celle du Turbuhaler® 2 avec Symbicort® présenté dans le graphique.

La figure 4 illustre les IPS autorisés en Suisse. Des IPS spécifiques sont depuis peu commercialisés pour l'inhalation d'antibiotiques en cas de fibrose kystique, permettant de réduire la durée d'inhalation à quelques inspirations (Tobi Podhaler® et Colobreath®). Les techniques modernes, comme le séchage par atomisation,

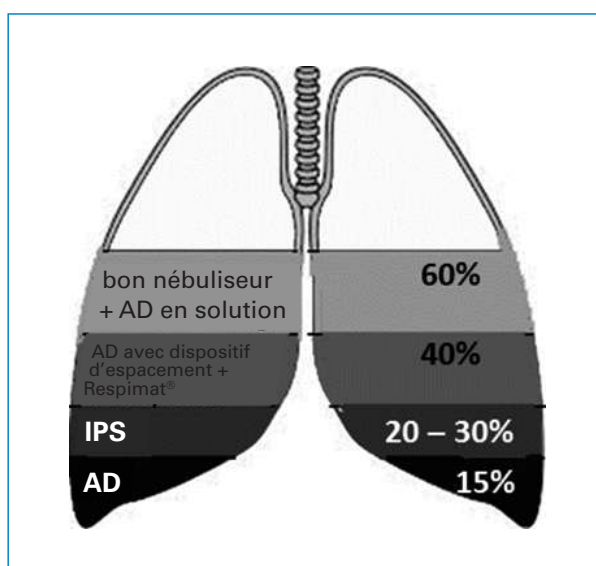


Figure 5
Dépôt bronchique dépendant de la forme d'inhalation.

permettent d'obtenir des particules si fines que le dépôt bronchique est meilleur qu'avec les IPS normaux.

Inhalateur «Soft Mist»

Le système «Soft Mist» (Respimat®), qui n'est pas encore disponible en Suisse actuellement, constitue une nouvelle génération d'inhalateurs. Il est maniable, contient de multiples doses, est déclenché par l'inspiration et assure un dépôt bronchique élevé de l'ordre d'env. 40%. Par activation d'un ressort, au début de l'inspiration, le liquide est propulsé à une pression élevée à travers les capillaires les plus fins. Il en résulte un aérosol monodispersé très fin, sans utilisation de gaz propulseur.

Posologie en fonction de la forme d'inhalation

En fonction de la forme d'inhalation utilisée, pour autant que la manœuvre soit exécutée correctement, le dépôt bronchique varie considérablement, ce qui est illustré schématiquement dans la figure 5 [4]. Cela implique qu'un médicament doit être administré à une posologie différente en fonction de la forme d'inhalation, afin qu'une dose équivalente atteigne les voies respiratoires. En raison du dépôt bronchique plus faible inhérent aux IPS, une dose de Spiriva® délivrée par Handihaler® (18 µg) est équivalente à une dose de 2 × 2,5 µg administrée par Respimat®. Il en va de même pour toutes les préparations délivrées par Diskus®. Ces dernières contiennent toujours une dose double rapport à l'IPS. Ainsi, à titre d'exemple, une dose de Seretide® 250/25 AD administrée avec la chambre d'inhalation Aerochamber® correspond à une dose de 500/50 µg de fluticasone/salmétérol délivrée par Diskus®. Ainsi, remplacer par mégarde Seretide® 250/25 AD avec dispositif d'espacement par Seretide®-Diskus® 250/50, avec le même nombre de bouffées, reviendrait à réduire la dose de corticoïde inhalé de moitié.

Forme d'inhalation et adhésion thérapeutique

Concernant l'inhalation de corticoïdes inhalés, il s'est avéré que quelques mois seulement après la prescription, le traitement n'était plus qu'à moitié suivi [6]. Cela s'explique par la phobie des corticoïdes et par le fait que les patients ne ressentent pas immédiatement l'action du corticoïde inhalé, ce qui les fait douter de l'efficacité et les amène à prendre un SABA ou un LABA à la place. L'association d'un LABA et d'un corticoïde inhalé augmente l'observance thérapeutique (adhésion). Compte tenu de cet avantage, les associations ont tendance à être utilisées trop tôt en Suisse. Parmi les autres facteurs améliorant l'adhésion thérapeutique figurent la fréquence d'administration, qui ne doit pas dépasser deux fois par jour, et l'utilisation concomitante d'au maximum deux formes d'inhalation différentes. L'observance thérapeutique insuffisante est un facteur essentiel qui explique pourquoi l'asthme est souvent insuffisamment contrôlé au quotidien [7].

Médicaments «reliever» et «controller»

Les médicaments inhalés qui relâchent les muscles bronchiques agissent rapidement et ils sont appelés «reliever». Les médicaments à début d'action retardés sont appelés «controller». Un code de couleur de l'industrie permet de les distinguer aisément. Les médicaments «reliever» sont de couleur bleue, verte ou grise, tandis que les médicaments «controller» (corticoïdes inhalés) sont de couleur orange, rouge ou brune. Les combinaisons d'un LABA et d'un corticoïde inhalé ont une couleur rouge foncée ou violette. Symbicort®, une préparation combinée contenant un LABA et un corticoïde inhalé, convient également comme médicament à la demande. Cette préparation peut être utilisée à la fois comme «controller» et comme «reliever» sans avoir à redouter une toxicité du LABA, étant donné que la proportion de LABA est très faible et que le début d'action est aussi rapide que celui de Ventolin®. Un avantage de ce principe SMART (Symbicort as Maintenance And Reliever Therapy) est que l'administration nécessairement couplée d'un bêta-agoniste et d'un corticoïde inhalé au moment d'une dégradation perceptible permet souvent de traiter suffisamment les exacerbations légères, puisqu'il ne s'agit pas d'un traitement purement symptomatique comme c'est le cas d'un SABA administré à de multiples reprises en cas de détresse respiratoire [8].

Durée de conservation

La durée de conservation des médicaments ne correspond pas toujours à la date de péremption inscrite sur l'emballage. Ainsi, Foradil® AD doit être conservé au réfrigérateur jusqu'à la délivrance au patient. Ensuite, il est stocké à température ambiante, mais il ne se conserve plus que 3 mois. Lors de la délivrance, le médecin ou le pharmacien doit annoter sur une étiquette autocollante prête à l'emploi la date de péremption dans 3 mois, afin que le patient sache jusqu'à quand il peut utiliser l'AD.

Il en va de même pour Vannair® AD et pour l'IPS Eklira® Genuair, pour lesquels la durée d'utilisation est limitée à 3 mois après l'ouverture du film protecteur. Relvar®, une combinaison du nouveau corticoïde inhalé furoate de fluticasone et de vilantérol, un LABA agissant durant 24 heures, peut uniquement être utilisé durant 6 semaines après avoir été sorti de son emballage aluminium scellé.

Dispositif d'espacement

Avec le temps, des résidus d'aérosol se déposent sur la paroi interne du dispositif d'espacement. En cas de nettoyage incorrect des dispositifs d'espacement en plastique, par ex. en cas de séchage par essuyage, la paroi se charge d'électricité statique et ainsi, les bouffées suivantes ne parviennent pas au patient mais sont attirées par la paroi du dispositif d'espacement. Pour cette raison, Aerochamber® devrait uniquement être nettoyé toutes les 4 semaines et ce, avec de l'eau chaude et du liquide vaisselle. Ensuite, il convient de le laisser sécher durant la nuit. Vortex® est doté d'un revêtement interne en aluminium, Nebunette® se compose de métal. Par conséquent, les deux dispositifs ne peuvent pas se charger en électricité statique. Ils sont toutefois plus chers qu'Aerochamber®, pour lequel le patient doit payer un supplément moindre que pour les deux produits concurrents. Il est totalement incompréhensible que le prix d'un dispositif d'espacement fixé dans la liste LiMA soit si bas (13.50 CHF) qu'il n'existe aucun dispositif d'espacement décent et doté d'une valve disponible à ce prix en Suisse.

Conclusion

Indépendamment de la substance utilisée, le choix du système d'inhalation détermine des facteurs essentiels tels que le site de dépôt, les effets indésirables des substances inhalées et la simplicité/complexité d'utilisation.

Le médecin prescripteur doit être familiarisé aux principes de base de ces aspects techniques. Les détails relatifs à la technique d'inhalation sont abordés dans la partie 2 de cette publication.

Remerciements

Je remercie le Dr Christian Buol, spécialiste en médecine interne générale dont le cabinet est situé à Davos Platz, pour la relecture du manuscrit et pour ses précieuses suggestions.

Correspondance:

Dr Thomas Rothe
FA Innere Medizin, Pneumologie FMH, Psychosomatik SAPP, Schlafmedizin SGSSC
Chefarzt Innere Medizin & Pneumologie
Zürcher Höhenklinik Davos
CH-7272 Davos Clavadel
[thomas.rothe\[at\]zhhd.ch](mailto:thomas.rothe[at]zhhd.ch)

Références

- Ross DL, Schultz RK. Effects of inhalation flow rate on the dosing characteristics of DPI and MDI products. *J Aerosol Med.* 1996;9:219-26.
- Newman SP, Pavia D, Garland D, Clarke SW. Effects of various inhalation modes on the deposition of radioactive pressurized aerosols. *Eur J Respir Dis.* 1982;63:57-65.
- Leach C, Colice GL, Luskin A. Particle size of inhaled corticosteroids: Does it matter? *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:S88-93.
- Wildhaber JH, Janssens HM, Piérart F, et al. High-percentage lung delivery in children from detergent-treated spacers. *Pediatr Pulmonol.* 2000;29:389-93.
- Svartengren K, Lindstad PA, Svartengren M, et al. Added external resistance reduces oropharyngeal deposition and increases lung deposition of aerosol particles in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:32-7.
- Jónasson G, Carlsen K-H, Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical trial. *Arch Dis Child.* 2000;83:330-3.
- Klok T, Kaptein AA, Duiverman EJ, Brand PL. It's the adherence, stupid! *Eur Respir J.* 2014;43:783-91.
- Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest.* 2006;129:246-56.
- Chapman KR, Fogarty CM, Peckitt C, Lassen C, Jadayel D, et al. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:353-63.