

Aérosol-doseurs: un casse tête dans la détermination du contenu

S. Martignoni¹⁾, G. Hafen²⁾, A. Pannatier¹⁾, E. R. Di Paolo³⁾, Lausanne et Genève

Introduction

Les aérosol-doseurs (AD) pressurisés munis d'une chambre d'inhalation (CI) sont les dispositifs de choix pour l'administration des médicaments inhalés en pédiatrie. Malheureusement, la plupart des AD disponibles en Suisse ne sont pas équipés de compteur de dose: dès lors il est très difficile de déterminer précisément le nombre de doses restantes dans une cartouche en cours d'utilisation. Il en résulte un risque accru de sur- ou sous-estimation du nombre de doses restantes avec pour conséquence une inefficacité thérapeutique ou un gaspillage. Cette problématique est d'autant plus importante pour les bronchodilatateurs à courte durée d'action utilisés en traitement d'urgence lors d'exacerbations bronchiques. Cet article passe en revue les différentes techniques utilisées le plus souvent – à tort – dans la détermination des doses et propose pour le Ventolin® (sulfate de salbutamol) une nouvelle méthode basée sur la pesée du dispositif.

Techniques habituelles

a) Présence de médicament par libération d'une dose ou par «agitation»

Se fier à la présence de spray sortant de l'AD par libération d'une dose (push) ne permet nullement de détecter les dernières doses disponibles car:

- avec les valves doseuses actuelles, il n'est pas possible qu'un AD cesse de fonctionner brusquement à partir d'une dose donnée;

- 1) Service de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne; Section des Sciences Pharmaceutiques, Ecole de Pharmacie Genève-Lausanne, Université de Genève.
- 2) Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie, Unité de pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne.
- 3) Service de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne.

Abréviations

AD: aérosol-doseur pressurisé

CFC: chlorofluorocarbure

CI: chambre d'inhalation

FRC: Fédération Romande des Consommateurs

HFA: hydrofluoroalcane

GSK: GlaxoSmithKline

- de plus tous les AD contiennent un surplus («overfilling») de la préparation médicamenteuse composée d'un mélange de gaz propulseur liquéfié, du principe actif et éventuellement d'autres excipients.

C'est pourquoi, les AD continuent de délivrer un spray après le nombre de doses recommandées (cf. *tableau 1*) et ce jusqu'à deux fois le nombre¹⁾. Ainsi, après le nombre de doses recommandées, l'AD semble délivrer des doses thérapeutiques alors qu'en fait ce n'est pas le cas. La quantité de principe actif dans cet «overfilling» est variable et imprédictible avec un risque d'inhaler uniquement du gaz propulseur.

Dans le même ordre d'idée, la technique d'agitation de l'AD pour écouter s'il y a présence d'un quelconque contenu restant dans le dispositif permet uniquement de déterminer la présence de préparation médicamenteuse mais ne permet en aucun cas d'estimer la quantité restante de principe actif.

b) Immersion de l'AD dans un récipient d'eau

La technique de flottaison qui consiste à immerger la cartouche de l'AD dans un récipient rempli

d'eau a également été suggérée comme technique de détermination du contenu. En fonction de l'angle d'immersion de la cartouche, on détermine le contenu restant dans la cartouche.

Or, cette technique n'est plus recommandée par le fabricant du Ventolin® (sulfate de salbutamol) depuis le passage des gaz propulseurs de type chlorofluorocarbure (CFC) aux hydrofluoroalcanes (HFA). En effet, l'étanchéité de la valve des AD de type HFA ne peut plus être garantie avec un risque d'obstruction de cette dernière et une réduction de la quantité d'aérosol produit lors de l'activation. Ce problème d'obstruction concerne jusqu'à un tiers des AD trempés dans de l'eau²⁾.

c) Décompte du nombre de doses administrées

La recommandation du fabricant est de décompter le nombre de doses administrées. En notant la date de la première utilisation et en connaissant le nombre de doses contenues dans une cartouche, il est aisé de suivre l'évolution du contenu. Par exemple, pour un AD d'Axotide® (propionate de fluticasone) à 120 doses, à une posologie usuelle d'une inhalation deux fois par jour en traitement de fond régulier, on peut estimer qu'AD dure 2 mois. Malheureusement, beaucoup d'utilisateurs ne savent pas le nombre de doses contenues dans chaque AD. *Ogren et coll.* ont estimé que 54% des patients ne savent pas le nombre de doses contenues dans leur inhalateur et seuls 8% des patients tiennent un décompte des doses utilisées³⁾.

Principe actif	Spécialité	Nombre de doses
Sulfate de salbutamol	Ventolin® 100 µg	200
Bromure d'ipratropium	Atrovent® 20 µg	200
Propionate de fluticasone	Axotide® 50,125, 250 µg	120
Fumarate de formotérol	Foradil® 12 µg	100
Bromhydrate de fénotérol	Bérotec® 100 µg	200
Bromhydrate de fénotérol Bromure d'ipratropium	Bérodual®N 50/20 µg	200
Xinoate de salmétérol	Sérevent® 25 µg	120
Xinoate de salmétérol Propionate de fluticasone	Sérétide® * 25/50, 25/125, 25/250 µg * Muni d'un compteur de dose	120
Acide cromoglicique	Lomudal® 1 mg	200
Budénoside Fumarate de formotérol	Vannair® * 100/6, 200/6 µg * Muni d'un compteur de dose	120
Ciclésone	Alvesco® 80, 160 µg	120

Tableau 1: Nombre de doses recommandées par spécialité.

De plus, cette recommandation du fabricant devient très difficile à suivre pour estimer le nombre de doses restantes d'un traitement de bronchodilatateur utilisé à la demande. Il est par contre essentiel que le patient ait toujours le médicament sur lui et qu'il ne se retrouve pas avec un AD vide en situation d'urgence.

Technique préconisée

Pesée de l'AD

Face à cette problématique récurrente de détermination de doses pour le Ventolin® (sulfate de salbutamol), nous avons testé une méthode par pesée qui s'est révélée reproductible. Deux balances, une de précision technique (Mettler Toledo PG5002-S DeltaRang®, max. 5100 g d=0.1/0.01 g) et une balance «tout ménage» (Soehnle max. 2000 g 0g-1000g x 1g, 1000g-2000g x 2 g) ont été utilisées pour effectuer ces tests. Ainsi, après avoir pesé pleins puis vidé et pesé à différents volumes ($\frac{3}{4}$ plein, $\frac{1}{2}$ plein, $\frac{1}{4}$ plein et vide) successivement dix cartouches d'AD (sans embout buccal) de deux lots différents, il ressort qu'une valeur indicative de 15 g permet de déterminer qu'une cartouche d'AD est vide (10 doses restantes). Concernant la précision des balances tout ménage, un test mené par la Fédération Romande des Consommateurs (FRC) confirme que toutes les balances testées fonctionnent à partir de 5 grammes et certaines détectent correctement même un poids de 1 gramme⁴⁾. Ainsi, les utilisateurs peuvent se référer au tableau illustré ci-dessous (figure 2) pour déterminer le contenu de leur AD.

Discussion

La meilleure façon de déterminer les doses restantes est bien évidemment la présence

d'un compteur intégré au dispositif. Si les AD de Ventolin® (sulfate de salbutamol) sont munis de compteurs de doses aux Etats-Unis, il n'en est rien en Europe et cette absence est motivée par le fabricant pour des raisons de coût de production. Sur le plan des coûts, l'inhalation de salbutamol en traitement d'urgence lors d'exacerbations bronchiques plutôt que du gaz propulseur seul permettrait certainement d'éviter des surcoûts liés aux consultations médicales supplémentaires engendrées, voire même aux hospitalisations en urgence. En effet, selon Sander et al, un quart des patients utilisant des bronchodilatateurs à courte durée d'action se sont déjà retrouvés avec leur AD vide lors d'une crise, en sachant que 82% d'entre eux considéraient leur AD vide quand absolument plus aucun spray n'était délivré par le dispositif⁴⁾. Il est donc à espérer que les fabricants prennent conscience de l'importance de munir ces dispositifs de compteur de doses.

Conclusion

Face à cette nécessité de pouvoir déterminer de manière fiable le nombre de doses restantes dans une cartouche d'AD et en attendant les compteurs de doses intégrés à tous les AD, la méthode de pesée, reproductible et accessible

à tous se révèle être une méthode simple et intéressante. Ainsi, même si GlaxoSmithKline (GSK) n'approuve pas formellement ce système de pesée, nous recommandons, sur la base de notre expérience, cette méthode pour la détermination du contenu d'un AD de Ventolin®.

Références

- 1) Conner JB, Buck PO. Improving Asthma Management: The Case for Mandatory Inclusion of Dose Counters on All Rescue Bronchodilators. J Asthma 2013.
- 2) Rubin BK, Durotoye L. How do patients determine that their metered-dose inhaler is empty? Chest 2004; 126 (4): 1134-7.
- 3) Ogren RA, Baldwin JL, and Simon RA. How patients determine when to replace their metered-dose inhalers. Ann Allergy Asthma Immunol 1995; 75 (6 Pt 1): 485-9.
- 4) Onidi, A., Balance de cuisine: A boire et à manger. Fédération Romande des Consommateurs mieux choisir, 2013. 56.
- 5) Sander N et al. Dose counting and the use of pressurized metered-dose inhalers: running on empty. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97 (1): 34-8.

Correspondance

Stéphanie Martignoni
Service de Pharmacie, Centre Hospitalier
Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46
1011 Lausanne
stephanie.martignoni@chuv.ch

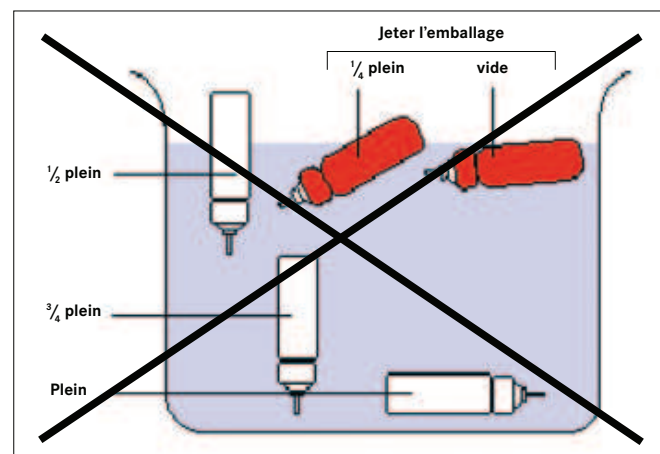


Figure 1: Détermination du contenu par la technique de flottaison.

Y-a-t'il encore du médicament dans la cartouche (sans embout buccal) de mon aérosol de Ventolin®?



Il suffit de le peser ...

Doses restantes

28 g →	Oui, il est plein	200
25 g →	Oui, il est $\frac{3}{4}$ plein	150
21 g →	Oui, il est $\frac{1}{2}$ plein	100
18 g →	Oui, il est $\frac{1}{4}$ plein	50
15 g →	Non, il est vide	0

Figure 2: Poids d'une cartouche de Ventolin® (sulfate de salbutamol).