



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année 2025

THESE n°24

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 28 février 2025 par

Mme EYNAUD Emma

Née le 05 novembre 2000 à Lyon

ÉTUDE COMPARATIVE DES PERFORMANCES ENTRE DES CHAMBRES D'INHALATION JETABLES EN CARTON ET DES CHAMBRES D'INHALATION TRADITIONNELLES POUR L'ADMINISTRATION D'AEROSOLS

JURY

Président du jury : M. SPÄTH Hans-Martin, MCU-HDR

Directeur de thèse : M. POURCHEZ Jérémie, Enseignant chercheur

Tuteur pédagogique : M. ARMOIRY Xavier, PU-PH

Autre membre du jury : Mme. BERGER-LACOUR Sandrine, Responsable Développement Pharmaceutique

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président Recherche, partenariats, innovation et ingénierie	Philippe CASSAGNAU
Vice-Président du Conseil d'Administration	Philippe CHEVALIER
Vice-Présidente de la Commission Formation	Christophe VITON
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE
GALENIQUE**

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

- **CHIMIE ANALYTIQUE**
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (PR)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH-HDR)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE – COSMETOLOGIE**
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMD-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)
Monsieur Thomas BRIOT (MCU-PH)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

- **BIOPHYSIQUE**
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)
Madame Sarah CHAIB (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**
Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)
Monsieur Hojjat VAHIDI (ATER)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (PR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Madame Maryem RHANOUI (MCU)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (PU)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (PU-PH)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)
Monsieur Matthieu LEBRAT (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Amanda GARRIDO (MCU)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU-HDR)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Madame Francesca ANGILERI (MCU)
Monsieur David BARTHELEMY (AHU)

- **PHYSIOLOGIE**
 - Madame Elise BELAIDI (PU)
 - Madame Kiao Ling LIU (MCU)
 - Monsieur Ming LO (MCU-HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
 - Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)
 - Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
 - Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
 - Monsieur Roger BESANCON (MCU)
 - Madame Evelyne CHANUT (MCU)
 - Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
 - Monsieur Romain GARREAU (AHU)
- **COMMUNICATION**
 - Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
 - Monsieur Sylvain BERTRAND (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 - Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 - Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 - Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 - Madame Aurélie SANDRE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
 - Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
 - Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
 - Madame Anaïs NOMBEL (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
 - Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
 - Madame Sarah HUET (MCU-PH)
 - Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
 - Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
 - Madame Florence MORFIN (PU-PH)
 - Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
 - Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
 - Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
 - Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
 - Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
 - Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
 - Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
 - Madame Floriane LAUMAY (MCU)
 - Monsieur Matthieu CURTIL DIT GALIN (AHU)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
 - Monsieur Philippe LAWTON (PR)
 - Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
 - Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (PU-PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU : Praticien hospitalo-universitaire
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

REMERCIEMENTS

Cette thèse marque l'aboutissement de plusieurs années d'études et d'apprentissages. Elle n'aurait pas pu être réalisée sans le soutien, les conseils et l'encouragement de nombreuses personnes auxquelles je souhaite exprimer ma profonde gratitude.

À mon jury,

À Monsieur Jérémie Pourchez, merci de m'avoir confié ce sujet et de m'avoir accompagné tout au long de ce travail. De l'expérimentation à la rédaction de l'article et de la thèse, ta disponibilité, ta bienveillance et tes conseils ont été précieux. Ça a été un honneur de t'avoir comme directeur de thèse.

À Monsieur Hans-Martin Späth, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Je tiens également à vous remercier pour vos précieux enseignements au cours de ces années d'études.

À Monsieur Xavier Armoiry, je vous remercie de m'avoir accordé votre temps en tant que tuteur pédagogique. Vos enseignements durant ces années ont été d'une grande aide pour la rédaction de cette thèse.

À Madame Sandrine Berger-Lacour, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Ta bienveillance et ta confiance ont marqué mon stage de fin d'études. Je suis également reconnaissante pour l'accueil chaleureux que vous m'avez tous réservé au sein de l'équipe Développement Pharmaceutique d'Aguezzant.

À toutes ces personnes rencontrées au cours de mes études,

À Lara, un grand merci pour ton précieux accompagnement tout au long de ce travail expérimental, ainsi que pour ton soutien, tes conseils et ta bienveillance pour la publication de l'article.

À l'équipe de l'UPCM de l'Hôpital Edouard Herriot de Lyon, je tiens à vous remercier pour votre accompagnement et votre confiance durant l'été 2022 et l'été 2023. Ce stage de 6 mois a été une étape déterminante dans mon parcours, éveillant mon intérêt pour la recherche et le développement et orientant mes choix de stages suivants.

À **Méryl**, du laboratoire de contrôle d'HEH à l'équipe de développement pharmaceutique d'Aguezzant, nos chemins (et même je dirais nos bureaux), se sont croisés à nouveau par un heureux hasard. Merci pour ton écoute, ta précieuse aide et pour ton amitié.

À **Sophie**, un immense merci à toi pour ton accompagnement, ta pédagogie, ta confiance et ta bienveillance...je suis honorée d'avoir été ta première stagiaire. Merci pour cette expérience enrichissante qui m'a permis de grandir tant sur le plan professionnel que personnel.

Aux membres de l'équipe R&D d'Aguezzant, je suis reconnaissante de vous avoir rencontrés. Votre bonne humeur et votre gentillesse ont rendu mon stage de fin d'études particulièrement agréable. Merci de continuer à me convier aux afterworks et de me motiver pour nos sessions sportives du lundi soir.

À ma famille,

À **mes parents et ma sœur**, un immense merci pour votre amour, votre soutien indéfectible, votre écoute et vos encouragements constants tout au long de ces années d'études. Vous êtes mon pilier à chaque étape. Mention spéciale pour les trajets Agoraison, les petits-déjeuners faits maison, les sessions à la bibliothèque entre sœurs et tant d'autres moments inestimables qui resteront gravés dans ma mémoire.

À **tous les autres membres de ma famille**, merci de m'apporter tant d'énergie chaque fois que je vous vois. Votre présence est une véritable source de ressourcement et de réconfort.

À mes ami(e)s,

À **Jeanne et Léa**, merci à la PACES de nous avoir réunies. À notre trio les 3P, nos soirées mouvementées, nos vacances, nos repas accompagnés de leur lot de potins...Merci d'avoir été là, dans les moments de joie comme dans les moments plus difficiles. Merci surtout d'avoir toujours cru en moi. Je vous souhaite de continuer à grandir ensemble et à nous soutenir dans nos vies personnelles et professionnelles, comme nous l'avons toujours fait.

À **Alice, Sarah, Emma, Marine et Cyrille**, une véritable équipe de choc dans la ville verte. Entre les cours, les soirées et nos discussions sur le chemin du cours Fauriel, tous ces moments resteront gravés dans ma mémoire...et ce n'est pas fini ;) ! Merci pour votre bonne humeur, votre écoute et vos conseils. Mention spéciale à Alice et Cyrille (et à Emma, un soldat parti trop tôt), sans vous les journées au CIS n'auraient pas été les mêmes.

À Manon, Emerys, Adrien, Jordan et Clément, merci de me soutenir depuis le lycée. Vous m’avez vue évoluer et traverser les différentes étapes de ma vie, toujours avec écoute et bienveillance. Je suis reconnaissante pour le groupe d’amis précieux que nous formons. J’espère que nous continuerons chaque année à perpétuer ces bars, ces soirées et ces week-ends prolongés qui sont, pour moi, une réelle source d’énergie, de fou rire et de joie.

À Sarah, Manon et Alice, quel chemin parcouru depuis la P2 ! Les cours, les TP, les repas à la cafet, Allerg’ame, les soirées, les vacances...sans vous, mes études de pharmacie n’auraient clairement pas eu la même saveur. Je suis fière de tout ce que nous avons accompli et je vous souhaite encore de belles réussites et, pourquoi pas, de nous retrouver un jour dans l’aventure de l’entrepreneuriat ;).

À Alixe, Justine et Louis, je vous revois encore en P2. À vos côtés, j’ai passé des années inoubliables, partagé quelques verres (d’eau ou pas), de nombreux repas et des discussions sans fin pour faire des récaps sur nos vies. Merci pour votre soutien, votre bonne humeur et votre écoute. Mention spéciale à Louis, mon meilleur binôme de TP, même si on a perdu dès les premiers TP de chimie orga aux « rendements », nous avons toujours cru en nous.

À Myriam, Lamisse et Adam, il y a des amitiés tellement anciennes qu’on finit par perdre le compte du temps car cela ne nous rajeunit pas. Vous m’avez vue grandir, évoluer et nous avons partagé tant de souvenirs gravés à jamais : les récréés, les fous rires, les voyages, les sorties, les conversations sans fin et maintenant les moments marquants de nos vies d’adultes... Je suis chanceuse de pouvoir vous compter parmi ma famille de cœur.

À Etienne, Lucas et Pierrick, vous faites partie de mes plus belles rencontres aux Mines. Sans vous, le surf et le cartel n’auraient pas été aussi mémorables et festifs. Mention spéciale à cette journée où je suis venue à la coloc pour travailler, cela m’a permis d’écrire la sous-partie « cadre réglementaire » du 4.1.3 de cette thèse. Mais plus sérieusement, mes passages à la coloc vont réellement me manquer.

PS : À Alice, mon acolyte de voyage. Une seule phrase : **Never give up**.

À toutes les autres personnes rencontrées au cours de mes études, merci d’avoir contribué à rendre ces années si belles et enrichissantes.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	7
LISTE DES TABLEAUX	12
LISTE DES FIGURES	13
TABLE DES ABREVIATIONS	15
PREAMBULE.....	17
PARTIE 1 : CONTEXTE DE L'ETUDE.....	19
1. Les maladies respiratoires.....	20
2. L'aérosolthérapie dans le traitement des troubles respiratoires.....	21
2.1. Introduction à l'aérosolthérapie	21
2.2. Anatomie des voies respiratoires	22
2.3. Les particules d'aérosols inhalées.....	24
3. Médicaments inhalés couramment utilisés	26
3.1. Les bronchodilatateurs	26
3.2. Les anti-inflammatoires	28
3.3. Autres classes.....	30
4. Dispositifs d'administration d'aérosols	31
4.1. Aérosols-doseurs de liquide pressurisé	31
4.2. Inhalateurs de poudre sèche	38
4.3. Nébuliseurs.....	40
5. Défis et considérations.....	42
5.1. Adaptation du choix du dispositif d'inhalation aux patients.....	42
5.2. Coûts et accessibilité des chambres d'inhalation	44
PARTIE 2 : APPROCHES INNOVANTES POUR L'ADMINISTRATION D'AEROSOL	46
1. Article	47
Abstract.....	48

Introduction	49
Materials and Methods	51
Results	57
Discussion.....	62
Conclusion.....	65
Supplementary Data	66
2. Discussion.....	68
2.1 Conclusion générale de l'étude	68
2.2 Limites potentielles de l'étude	69
2.3 Objectifs de Développement Durable (ODD).....	70
2.4 Autres dispositifs alternatifs en carton.....	71
2.5 Importance du rôle des professionnels de santé et compliance du patient.....	73
CONCLUSIONS GENERALES.....	75
ANNEXES	77
Essai A5 – Protocole	78
Essai B1 – Protocole.....	85
Essai B2 – Protocole.....	92
Article en format éditeur	93
Poster scientifique	99
BIBLIOGRAPHIE	100

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques des chambres d'inhalation à valves et des espaceurs utilisées dans cette étude.....	52
Tableau 2. Masse totale de médicaments recueillie avec le pMDI seul et en combinaison avec les quatre espaceurs étudiés. Les données relatives au pMDI, PI_{VHC} et Al_{VHC} sont reproduites à partir de la référence (59).	58
Tableau 3. Caractéristiques aérodynamiques de la dose de fluticasone administrée avec le pMDI seul ou en combinaison avec des VHC ou des espaceurs. NC : Non calculé. Les données relatives au pMDI, PI_{VHC} et Al_{VHC} sont reproduites à partir de la référence (59).	59
Tableau 4. Comparaison de l'administration d'aérosol par pMDI avec et sans VHC ou espaceurs à débit constant. Les données relatives au pMDI, PI_{VHC} et Al_{VHC} sont reproduites à partir de la référence (59).	61
Tableau 5. Distribution granulométrique des particules délivrées par un pMDI seul ou avec des VHC/espaceurs à débit constant (% de la Dose Emise) : pMDI seul (n=9) ; autres (n=6). NA : Non applicable. Les données relatives au pMDI, PI_{VHC} et Al_{VHC} sont reproduites à partir de la référence (59).	66
Tableau 6. Caractéristiques des principales chambres d'inhalation en carton retrouvées sur internet (autre que le DispoZABLE®)	71

LISTE DES FIGURES

Figure 1 – Structure des poumons et des voies respiratoires. Schéma extrait et adapté à partir de la référence (15).	22
Figure 2 – La couche musculo-fibro-cartilagineuse de la trachée aux bronchioles. Schéma extrait à partir de la référence (19).....	23
Figure 3 – Actions des corticostéroïdes inhalés (22).....	29
Figure 4 – Aérosol-doseur de liquide pressurisé ou pMDI (35).....	31
Figure 5 – Fonctionnement de la valve doseuse d’un aérosol-doseur. Schéma extrait et adapté à partir de la référence (37).	32
Figure 6 – Schéma des étapes de l’utilisation d’un aérosol doseur de liquide pressurisé auto-déclenché (41).	33
Figure 7 – Exemple de chambres d’inhalation respectivement en plastique et en aluminium.....	35
Figure 8 – A) Gamma caméra montrant le dépôt typique pour un pMDI seul avec une mauvaise coordination. B) Gamma caméra montrant le dépôt typique pour un pMDI utilisé en combinaison avec une chambre d’inhalation en plastique (Nebuhaler®). Schéma extrait et adapté à partir des références (13,43).....	36
Figure 9 – Devenir de l’aérosol dans la chambre d’inhalation en plastique (44).....	37
Figure 10 – Schéma du montage expérimental pour mesurer la dose totale émise par collection de filtres suivant la section A5 de la norme.....	52
Figure 11 – Schéma du montage pour mesurer la distribution granulométrique des particules provenant d’un pMDI avec espaceur à débit constant (28.3 ± 0.5 L/min) suivant la section B1 de la norme.	55
Figure 12 – Résultats des TED (exprimés en pourcentage de la dose étiquetée) par collecte de filtre avec le pMDI en combinaison avec les 4 espaceurs étudiés. Les données relatives au Pl_{VHC} et Al_{VHC} sont reproduites à partir de la référence (59).	57
Figure 13 – A) Masse des particules collectées dans l’espaceur (en % de l’ED). B) CPF. C) FPF. Les données relatives au pMDI, Pl_{VHC} et Al_{VHC} sont reproduites à partir de la référence (59).....	59

Figure 14 – Distribution granulométrique des particules (résultats exprimés en % de la Dose Emise) délivrée par un pMDI seul ou avec des VHC ou des espaceurs à débit constant : pMDI seul (n=9) ; autres (n=6). Les données relatives au pMDI, Pl_{VHC} et Al_{VHC} sont reproduites à partir de la référence (59)..... 67

Figure 15 – Ouverture à la base d'un gobelet en carton et ajout d'un couvercle avec embout buccal fourni initialement avec le DispoZABLE® 69

TABLE DES ABREVIATIONS

ACI	Andersen Cascade Impactor ou Impacteur en Cascade Andersen
AD	Aérosol-Doseur
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CFC	ChloroFluoroCarbone
CI	Chambre d’Inhalation
CIS	Centre Ingénierie et Santé
CPD	Coarse Particle Dose ou Dose de grosses particules
CPF	Coarse Particle Fraction ou Fraction de grosses particules
CSI	CorticoStéroïde Inhalé
DAE	Dose Alléguée sur l’Etiquette
DM	Dispositif médical
ED	Emitted Dose ou Dose Emise
EPD	Extrafine Particle Dose ou Dose de Particules Extrafines
EPF	Extrafine Particle Fraction ou Fraction de Particules Extrafines
ETP	Education Thérapeutique du Patient
F _c	Fraction of the coarse particle emitted compared to the dose emitted by the pMDI alone
F _e	Fraction of the extrafine particle emitted compared to the dose emitted by the pMDI alone
F _f	Fraction of the fine particle emitted compared to the dose emitted by the pMDI alone
FPD	Fine Particule Dose ou Dose de Particules Fines
FPF	Fine Particle Fraction ou Fraction de Particules Fines
GSD	Geometric Standard Deviation ou écart type géométrique
HFA	HydroFluoroAlcane
IPS	Inhalateur de Poudre Sèche
IUD	Identifiant Unique des Dispositifs médicaux
LCD	Label Claim Dose ou Dose alléguée sur l’étiquette
MMAD	Mean Mass Aerodynamic Diameter ou Diamètre Aérodynamique Massique Médian
MRC	Maladies Respiratoires Chroniques

ODD	Objectifs de Développement Durable
PA	Principe Actif
pMDI	Pressurized Metered-Dose Inhaler ou aerosol-doseur de liquide pressurisé
TED	Total Emitted dose ou Dose Totale Emise
VHC	Valved Holding Chamber ou chambre d'inhalation à valve

PREAMBULE

L'étude menée en collaboration avec le Centre Ingénierie et Santé (CIS) de l'Ecole des Mines de Saint-Etienne (UMR INSERM U1059) est présentée dans la Partie 2 de cette thèse sous la forme d'un article intitulé *Comparative performance study of paperboard disposable spacers versus commercial valved holding chambers for aerosol delivery*, publié en septembre 2024 dans l'International Journal of Pharmaceutics.

Le CIS regroupe l'ensemble des activités de recherche, d'innovation et d'enseignement de l'Ecole des Mines de Saint-Etienne s'intéressant aux sciences biomédicales et aux technologies de la santé. Parmi ses quatre départements scientifiques, ce travail s'inscrit dans le département « Activité biologique des Particules Inhalées (BioPi) » de l'UMR INSERM U1059 et se concentre spécifiquement sur le domaine de l'aérosolthérapie.

L'objectif de cette étude est d'évaluer et de comparer les performances de plusieurs chambres d'inhalation pour l'administration de propionate de fluticasone par aérosol-doseur de liquide pressurisé, en intégrant à l'analyse à la fois des chambres d'inhalation commerciales et des dispositifs alternatifs « low-tech » et « homemade ». Quatre chambres d'inhalation distinctes ont été testées : un gobelet en carton, une chambre d'inhalation en carton (DispozABLE[®], Clement Clarke International, Harlow, United Kingdom), une chambre en plastique (Aerochamber Plus[®], Trudell Medical International Europe Limited, Canada) et une chambre en aluminium (Vortex[®], PARI GmbH, Germany).

La dose totale émise (TED) et la distribution granulométrique ont été mesurées afin d'évaluer la performance des dispositifs, conformément à la norme canadienne CAN/CSA-Z264.1-02, reconnue internationalement. En utilisant des protocoles expérimentaux standardisés, ce travail vise à garantir la reproductibilité des résultats, ce qui représente un atout essentiel pour les acteurs médico et socio-économiques intéressés par le développement de dispositifs d'inhalation accessibles et écoresponsables.

Ces tests expérimentaux s'inscrivent dans la continuité d'une étude antérieure menée au CIS, qui comparait les performances des chambres d'inhalation commerciales en plastique et en aluminium avec des chambres artisanales, telles qu'une bouteille en plastique et une canette en aluminium. Ce travail, publié en janvier 2023 dans l'International Journal of Pharmaceutics par Moreau *et al.* sous le titre *Assessing of low-tech solutions for aerosol delivery: Comparative performance study of manufactured*

versus homemade spacers, a servi de point de départ pour approfondir l'évaluation de solutions alternatives et accessibles en aérosolthérapie. En effet, les données relatives aux chambres d'inhalation commerciales en plastique et en aluminium ont été retenues dans la nouvelle étude car elles proviennent du même laboratoire, utilisant le même équipement et respectant les mêmes procédures standardisées. Certaines mesures ont même été partiellement répétées afin de vérifier la fidélité des résultats et d'assurer la robustesse de la comparaison. Cette rigueur méthodologique a permis de situer précisément les performances des dispositifs en carton par rapport aux chambres d'inhalation traditionnelles.

PARTIE 1 : CONTEXTE DE L'ETUDE

1. Les maladies respiratoires

Les maladies respiratoires regroupent un large éventail de troubles affectant les voies respiratoires et les poumons, comme l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), le cancer du poumon, les maladies pulmonaires rares et diverses formes d'allergies (1,2). Ce sont des pathologies multifactorielles, influencées par des facteurs de risque comme le tabagisme, la pollution, l'exposition aux produits chimiques, l'exposition professionnelle ainsi que l'émergence de maladies infectieuses respiratoires comme la Covid-19 (2,3). En outre, une prédisposition génétique peut accroître la vulnérabilité de certains individus (4), tout comme des facteurs environnementaux et socioéconomiques défavorables limitant l'accès aux soins appropriés (2).

Selon le Forum des sociétés pulmonaires internationales, environ 1 milliard de personnes dans le monde, dont près de 10 millions en France, seraient touchées par ces maladies qui causeraient chaque année pas moins de 4 millions de décès prématurés (1,5). La BPCO et l'asthme, deux maladies respiratoires chroniques (MRC) et obstructives, comptent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité à l'échelle mondiale, la BPCO étant même classée comme la troisième cause de décès dans le monde en 2020 (3,6).

Les manifestations cliniques de ces MRC sont notamment la toux, les expectorations et la dyspnée (4). Cette dernière se caractérise par une sensation de difficulté respiratoire, d'essoufflement et d'inconfort dans une situation qui n'entraîne normalement aucune gêne respiratoire (7). Elle est fréquemment accompagnée de sifflements expiratoires dus à l'obstruction des voies aériennes. Ces symptômes ont un impact significatif sur la qualité de vie des patients. Ils sont souvent associés à des troubles du sommeil, aggravant la fatigue et affectant certaines tâches simples du quotidien. Au-delà de l'impact physique, les retombées psychologiques sont également considérables : isolement social, anxiété et dépression sont courants, exacerbés par la stigmatisation. Les patients asthmatiques peuvent se sentir gênés d'utiliser leurs inhalateurs en public, tandis que ceux atteints de BPCO sont souvent culpabilisés pour leur tabagisme passé. (8,9)

Ces pathologies ont des répercussions importantes, non seulement sur la vie des personnes atteintes et de leur entourage, mais aussi sur l'ensemble de la société en raison des coûts élevés qu'elles engendrent. Ces coûts incluent les dépenses liées aux soins ambulatoires, aux hospitalisations, aux traitements, ainsi que les pertes de productivité dues aux arrêts de travail et aux décès prématurés (10,11). En 2022, les dépenses associées

aux maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose) ont été estimées à 4,083 milliards d'euros pour l'Assurance Maladie en France (12).

En raison de leur prévalence, de leurs impacts physiques, psychologiques et socioéconomiques, ces affections constituent aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale. A l'échelle de la France, par exemple, pour faire face à cette situation critique, les organisations de patients et de professionnels de santé ont proposé une stratégie structurée autour de trois axes, visant à répondre à l'urgence et à améliorer la qualité de la prise en charge de ces maladies (1,3) :

- Pilier 1 : La prévention et la lutte contre les facteurs environnementaux des maladies respiratoires ;
- Pilier 2 : La prise en charge des maladies respiratoires tout au long de la vie ;
- Pilier 3 : La lutte contre l'exclusion sociale et sanitaire sur l'ensemble du territoire.

Devant ces défis, l'aérosolthérapie se distingue comme un outil capital pour optimiser la prise en charge des maladies respiratoires et améliorer la qualité de vie des patients. Promouvoir son utilisation optimale et favoriser son accessibilité représentent une priorité pour garantir des soins équitables et efficaces pour tous.

2. L'aérosolthérapie dans le traitement des troubles respiratoires

2.1. Introduction à l'aérosolthérapie

L'aérosolthérapie, qui consiste à administrer un principe actif (PA) par voie d'aérosols, est une approche thérapeutique privilégiée pour soulager les symptômes des patients atteints de MRC et cibler directement les voies respiratoires affectées. Recommandée dans la prise en charge de l'asthme et de la BPCO (13), cette technique permet de délivrer des médicaments sous forme de fines particules inhalables, assurant une efficacité maximale au niveau des voies pulmonaires, en particulier des bronches (4). Elle offre une action pharmacologique locale et rapide, tout en limitant les effets indésirables grâce à des doses administrées réduites par rapport aux comprimés et à un passage systémique faible (14). L'aérosolthérapie peut être employée aussi bien en situation d'urgence que dans la prise en charge de pathologies chroniques (4).

2.2. Anatomie des voies respiratoires

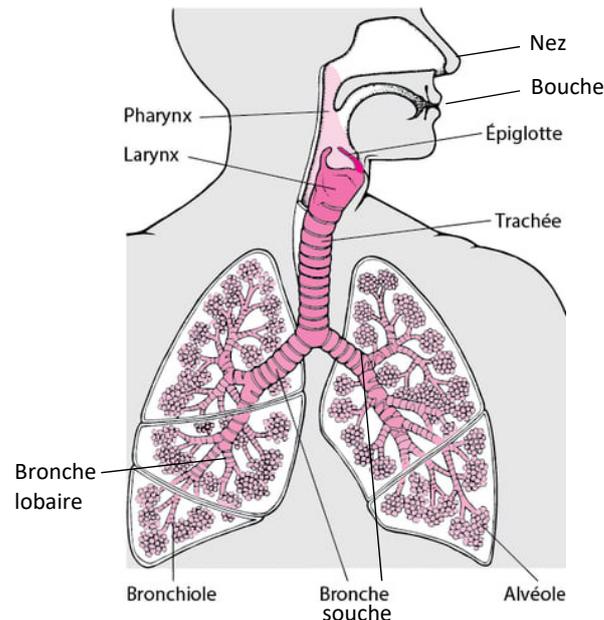


Figure 1 – Structure des poumons et des voies respiratoires. Schéma extrait et adapté à partir de la référence (15).

Les voies respiratoires se divisent en deux sections principales : les voies respiratoires supérieures et les voies respiratoires inférieures.

- Les voies respiratoires supérieures comprennent le nez, la bouche, le pharynx (carrefour aérodigestif) et le larynx (qui permet la phonation). Leur rôle est de filtrer, d'humidifier et de réchauffer l'air inspiré avant qu'il n'atteigne les voies respiratoires inférieures.
- Les voies respiratoires inférieures englobent la trachée, les bronches souches droites et gauches, les bronches lobaires, les bronchioles et les alvéoles pulmonaires (16). Les alvéoles, entourées d'un dense réseau de capillaires sanguins, sont le site principal où se produit l'échange gazeux entre le dioxygène et le dioxyde de carbone (17). Les pathologies affectant ces structures peuvent compromettre la circulation correcte de l'air jusqu'aux alvéoles, perturbant ainsi les échanges gazeux. Le patient est alors exposé à un risque d'hypoxie, une condition où l'apport en oxygène est insuffisant pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme (18).

L'appareil bronchique se compose de plusieurs couches distinctes, dont la structure évolue de la trachée aux bronchioles, pour répondre aux besoins spécifiques du transport de l'air et de la protection des voies respiratoires.

La couche interne, ou muqueuse, est formée d'un épithélium respiratoire contenant notamment des cellules ciliées. Ces cils jouent un rôle essentiel dans l'évacuation des poussières, des allergènes et des agents pathogènes piégés dans le mucus. Ce mucus protecteur est produit par les cellules caliciformes de l'épithélium.

Sous la muqueuse se trouve la sous-muqueuse, une couche riche en glandes bronchiques également impliquées dans la sécrétion de mucus. Ces glandes sont présentes dans l'ensemble de l'appareil bronchique, sauf au niveau des bronchioles, où le diamètre réduit ne le permet pas.

La couche externe, appelée couche musculo-fibro-cartilagineuse, présente des variations structurelles selon les sections des voies respiratoires. Au niveau de la trachée, elle est principalement cartilagineuse, avec un muscle trachéal postérieur permettant de moduler légèrement son diamètre. Dans les bronches, la composante musculaire augmente progressivement tandis que le cartilage diminue. Enfin, au niveau des bronchioles, le cartilage disparaît complètement, laissant une paroi constituée essentiellement de cellules musculaires lisses très motrices, responsables de la régulation de l'air acheminé aux alvéoles pulmonaires.

Le diamètre des bronches est contrôlé par le système nerveux autonome : l'innervation parasympathique induit une bronchoconstriction, tandis que l'innervation orthosympathique favorise une bronchodilatation.

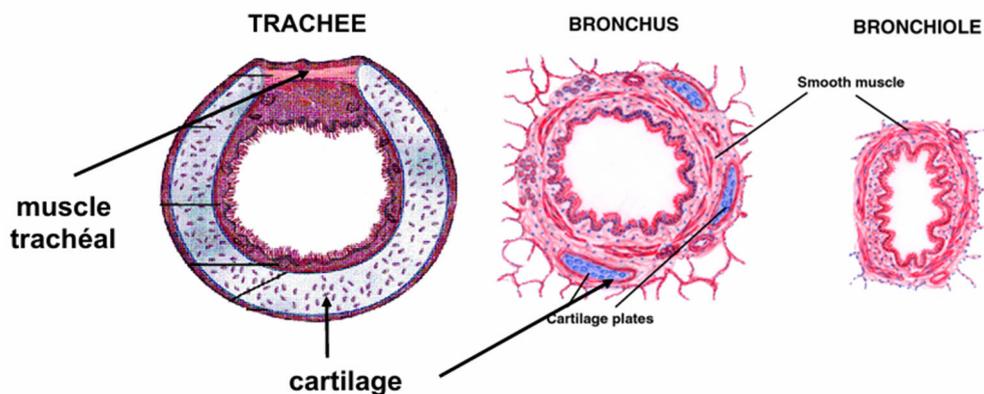


Figure 2 – La couche musculo-fibro-cartilagineuse de la trachée aux bronchioles. Schéma extrait à partir de la référence (19).

Dans les MRC, plusieurs troubles physiopathologiques se manifestent, notamment une inflammation pulmonaire, une hypersécrétion de mucus et un rétrécissement anormal des voies respiratoires inférieures (bronchoconstriction), rendant la respiration difficile (11). Pour traiter ces troubles et améliorer la ventilation, une intervention thérapeutique ciblée est nécessaire. L'efficacité du dépôt des médicaments administrés par voie inhalée dépend principalement de la taille et de la quantité des particules aérosolisées. En fonction de leur diamètre, les particules de principe actif peuvent atteindre les voies respiratoires profondes, comme les bronches lobaires, ou rester limité aux voies respiratoires supérieures (4).

2.3. Les particules d'aérosols inhalées

Les aérosols utilisés en thérapie inhalée sont composés de particules suffisamment petites pour rester en suspension dans l'air, ce qui leur permet d'atteindre les voies respiratoires inférieures (20). L'efficacité et la tolérance de ces traitements par voie inhalée dépendent de la capacité des particules de PA à se déposer précisément dans la région à traiter. Plusieurs facteurs influencent ce dépôt, notamment les paramètres aérodynamiques des particules (taille, vitesse, densité), les conditions d'inhalation ainsi que les caractéristiques anatomiques des voies respiratoires du patient (20).

Les aérosols médicamenteux sont généralement « polydispersés », c'est-à-dire qu'ils contiennent des particules de diamètres aérodynamiques variés, qu'elles soient solides sous forme de poudre ou liquides sous forme de gouttelettes (20). Cette diversité a un impact direct sur la trajectoire et le lieu de dépôt des particules dans le système respiratoire.

- Les grosses particules de plus de 5 microns possèdent une inertie importante. Elles ne suivent pas la trajectoire de l'air inspiré et tendent à se déposer majoritairement dans les voies respiratoires supérieures, notamment au niveau de l'oropharynx et de la trachée, par un mécanisme d'impaction (4,13,21). Ce dépôt peut entraîner des effets secondaires tels qu'une irritation, un enrouement, voire une mycose buccale selon le type de médicaments (13).
- Les particules fines, entre 2 et 5 microns, en revanche, atteignent plus facilement les zones bronchopulmonaires sous l'effet de la gravité par un mécanisme de sédimentation. C'est à ce niveau qu'elles exercent leur effet thérapeutique optimal. La fraction de ces particules fines (FPF), appelée fraction respirable (rapport entre

la masse de particules de taille $< 5 \mu\text{m}$ et la masse totale de l'aérosol émis) est un paramètre clé pour l'efficacité des traitements inhalés (4,13,21).

- Les particules ultrafines, d'une taille inférieure à 1 ou 2 microns ont la capacité, quant à elles, de diffuser jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Cependant, en raison de leur faible masse, elles sont souvent expirées avant de pouvoir exercer leur effet (4,13). Retenir sa respiration pendant quelques secondes après l'inhalation pourrait favoriser leur dépôt.

Le dépôt des particules dépend également du débit inspiratoire du patient. Une inspiration lente et profonde réduit l'impaction des particules au niveau de la sphère oropharyngée et favorise un dépôt broncho-pulmonaire (20). Certains dispositifs d'inhalation, tels que les chambres d'inhalation, permettent justement d'ajuster le flux d'aérosols en fonction de la respiration du patient.

Par ailleurs, selon la pathologie, l'accumulation de mucus ou l'obstruction partielle des voies respiratoires peuvent influencer de manière significative le dépôt du PA (21). Par exemple, chez les patients présentant des voies respiratoires obstruées, comme dans l'asthme ou la BPCO, le courant d'air inspiré est modifié, ce qui affecte la manière dont les particules médicamenteuses se distribuent dans les bronches (20). Ces paramètres doivent être pris en compte pour assurer l'efficacité de l'aérosolthérapie.

Les traitements des MRC visent à éliminer les crises, réduire la symptomatologie clinique et permettre aux patients de mener une vie normale. La prise en charge doit être globale, pour traiter non seulement les crises aiguës, mais aussi l'inflammation sous-jacente, souvent responsable des exacerbations répétées. Les options thérapeutiques disponibles actuellement par voie inhalée incluent des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires stéroïdiens, ainsi que des antibiotiques, des mucolytiques, des agents vasodilatateurs, et dans certains cas, des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (21). Ces traitements agissent de manière complémentaire pour moduler l'inflammation, améliorer le flux d'air, et cibler les infections pulmonaires lorsqu'elles sont présentes. Cette diversité thérapeutique permet une prise en charge individualisée des MRC, adaptée aux besoins spécifiques et à la gravité de la maladie de chaque patient.

3. Médicaments inhalés couramment utilisés

3.1. Les bronchodilatateurs

Les bronchodilatateurs, utilisés dans le traitement de l'asthme et de la BPCO, sont essentiels pour soulager les symptômes respiratoires, notamment les bronchospasmes. Ils permettent une relaxation des muscles lisses des bronches, ce qui améliore le flux d'air dans les voies respiratoires inférieures. Ces médicaments se divisent en deux grandes catégories : les agonistes β_2 adrénergiques et les anticholinergiques.

Les β_2 agonistes ou mimétiques : (20,22)

Les bronchodilatateurs β_2 mimétiques, dérivés de l'adrénaline, stimulent sélectivement les récepteurs β_2 adrénergiques. Ces récepteurs, répartis des bronches souches aux bronchioles, jouent un rôle clé dans la régulation du tonus bronchique. Leur activation par les β_2 agonistes entraîne une relaxation des muscles bronchiques, compensant ainsi la contraction excessive provoquée par le système parasympathique cholinergique. Ce rôle d'antagonisme fonctionnel permet de rétablir un diamètre bronchique optimal, facilitant ainsi le flux d'air et réduisant la dyspnée. Ces caractéristiques font des β_2 agonistes les traitements de première intention dans l'asthme et la BPCO.

On distingue :

- Les agonistes d'action rapide et de courte durée : (23,24)

Parmi les β_2 agonistes d'action brève, le salbutamol (Ventoline[®]) est le chef de file, accompagné de molécules comme la terbutaline (Bricanyl[®]). Ces médicaments sont utilisés pour le soulagement rapide des symptômes aigus tels que les crises d'asthme ou les poussées aiguës de BPCO. Ils induisent une bronchodilatation rapide et significative, en général observable en 3 à 5 minutes. Leur effet atteint un pic maximal entre 5 et 15 minutes, puis se prolonge sur une durée de 4 à 5 heures.

- Les agonistes d'action retardée et de longue durée : (25,26)

Les β_2 agonistes d'action prolongée, tels que le salmétérol (Serevent[®]) et le formotérol (Foradil[®]), offrent un contrôle des symptômes sur une durée de 12 heures ou plus grâce à leur pharmacocinétique. Leur effet débute environ 15 minutes après l'administration, permettant une prise en charge efficace des symptômes persistants. Ce sont des molécules

lipophiles qui se dissolvent peu à peu dans les lipides de la membrane cellulaire, favorisant une libération progressive et une stimulation prolongée des récepteurs β_2 adrénergiques. Ces PA sont prescrits en traitement de fond, toujours en association avec des anti-inflammatoires (corticoïdes par voie inhalée), notamment pour prévenir les exacerbations de l'asthme, pour gérer l'asthme d'effort, ou en cas de BPCO pour soulager les symptômes d'essoufflement.

Ces médicaments sont globalement bien tolérés par voie inhalée. Cependant, certains effets indésirables peuvent survenir en cas de passage systémique. Les principaux sont les tremblements, notamment au niveau des mains, une légère tachycardie et des palpitations dues à une action mineure sur les récepteurs β_1 cardiaques. Certains patients peuvent également ressentir des céphalées, une nervosité ou une agitation, particulièrement au début du traitement ou à forte dose.

Les anticholinergiques ou antagonistes muscariniques : (20,22)

Les anticholinergiques sont des antagonistes compétitifs. Leur mode d'action repose sur l'inhibition des récepteurs muscariniques situés sur les cellules musculaires bronchiques. En bloquant ces récepteurs, ils favorisent une relaxation des voies respiratoires en empêchant l'action de l'acétylcholine, une substance qui déclenche la contraction des muscles lisses bronchiques par influence nerveuse parasympathique.

Deux types d'anticholinergiques sont disponibles :

- Les antagonistes muscariniques de courte durée d'action : (27)

Le bromure d'ipratropium (Atrovent[®]) est le chef de file des anticholinergiques. Il s'agit d'un antagoniste non spécifique des récepteurs muscariniques M1, M2 et M3. Utilisé principalement en association avec des β_2 agonistes inhalés, il est indiqué pour le traitement des crises aiguës d'asthme. Après inhalation, son effet bronchodilatateur commence à apparaître en 10 minutes. Leur effet atteint un pic maximal entre 30 et 90 minutes, puis se prolonge sur une durée de 4 à 6 heures.

- Les antagonistes muscariniques de longue durée d'action : (28,29)

En traitement de fond, des molécules comme le tiotropium (Spiriva[®]), antagoniste des récepteurs M3, et le glycopyrronium (Seebri[®]) se distinguent. Ces médicaments sont indiqués notamment pour les patients atteints de formes graves de BPCO, où ils réduisent

les exacerbations et améliorent la qualité de vie en diminuant la dyspnée et en augmentant la tolérance à l'effort. Leur action prolongée, jusqu'à 24 heures, permet une administration unique quotidienne.

L'action des anticholinergiques est moins rapide et moins puissante que celle des β_2 mimétiques par voie inhalée, ce qui explique qu'ils ne sont pas prescrits en première intention. Cependant, leur durée d'action prolongée les rend utiles en traitement d'appoint. Ces médicaments peuvent entraîner des effets indésirables locaux, tels qu'une bouche sèche ou une irritation pharyngée, qui diminuent avec une utilisation correcte des dispositifs.

Les bronchodilatateurs sont primordiaux dans la prise en charge des MRC obstructives, offrant un soulagement efficace des symptômes et une amélioration de la qualité de vie des patients lorsqu'ils sont utilisés de manière adaptée et en synergie avec d'autres traitements. Pour un contrôle plus global, notamment en cas d'inflammation persistante des voies respiratoires, les corticoïdes inhalés s'associent souvent aux bronchodilatateurs pour maximiser leur efficacité.

3.2. Les anti-inflammatoires

Les glucocorticoïdes constituent le traitement de fond de première intention pour l'asthme persistant et sont également utilisés dans certaines formes de BPCO associées à des exacerbations fréquentes. Ces médicaments sont des anti-inflammatoires locaux très puissants, capables de cibler directement l'inflammation bronchique avec un passage systémique limité, ce qui réduit les effets indésirables systémiques.

Ils agissent sur plusieurs niveaux pour réduire l'inflammation et améliorer la fonction pulmonaire (22):

- Diminution du recrutement et de l'activation des cellules de l'inflammation (éosinophiles, mastocytes, cellules dendritiques), donc une réduction de la libération de médiateurs pro-inflammatoires comme les cytokines ;
- Réduction de la production de mucus, ce qui facilite le passage de l'air dans les voies respiratoires ;
- Diminution de la perméabilité vasculaire qui réduit l'œdème des voies respiratoires ;

- Augmentation des récepteurs β_2 adrénergiques, ce qui améliore l'efficacité des bronchodilatateurs associés.

Ces effets combinés atténuent l'hyperréactivité bronchique permettant une amélioration durable des symptômes et un meilleur contrôle des MRC obstructives.

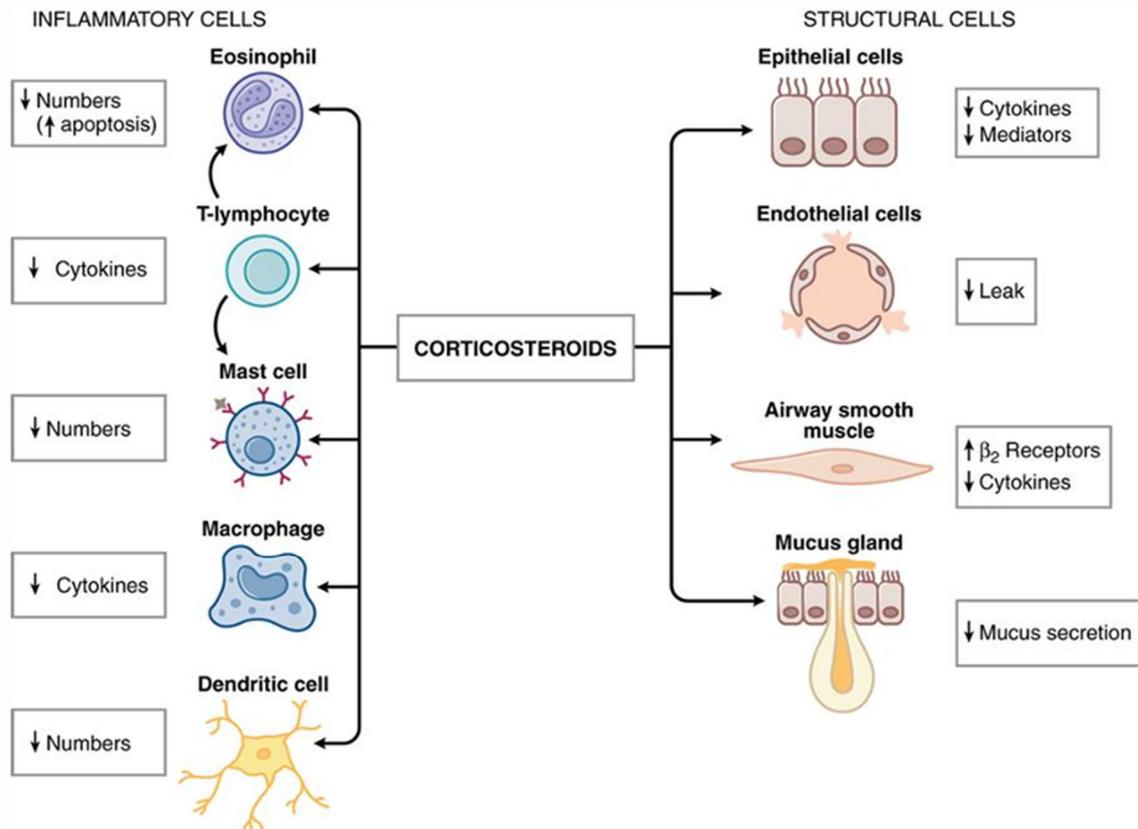


Figure 3 – Actions des corticostéroïdes inhalés (22).

Les corticostéroïdes inhalés (CSI) : (30–32)

Les CSI couramment utilisés dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques incluent : la bécloметасone (Becotide[®]), le fluticasone (Flixotide[®]), le budésonide (Pulmicort[®]). Ces médicaments sont souvent administrés en association avec des bronchodilatateurs pour maximiser leur efficacité. Des formulations combinant CSI et β_2 agonistes d'action prolongée, comme Symbicort[®] (budesonide/formotérol) ou Seretide[®] (fluticasone/salmétérol), simplifient la prise et améliorent l'adhérence au traitement. Contrairement aux bronchodilatateurs d'action rapide, les CSI ont un effet retardé et ne sont donc pas adaptés pour le traitement de la crise d'asthme. Leur efficacité repose sur un usage quotidien et prolongé, même en l'absence de symptômes visibles. L'arrêt brutal peut entraîner une recrudescence de l'inflammation et des symptômes.

Les glucocorticoïdes sont généralement bien tolérés, avec des effets secondaires majoritairement locaux, tels qu'une irritation pharyngée, une dysphonie avec une voix rauque, une toux et une candidose oropharyngée. Ces effets peuvent être minimisés par l'utilisation d'une chambre d'inhalation et un rinçage de la bouche après chaque prise. Chez les enfants, une des préoccupations est leur potentiel à ralentir temporairement la croissance. Bien que cet effet soit transitoire, il nécessite une vigilance accrue chez les jeunes patients. Une étude comparant la bécloметasone et la fluticasone chez des enfants asthmatiques a révélé des différences significatives concernant leur impact sur la croissance (33). Le propionate de fluticasone, administrée à une dose équivalente en termes d'efficacité par rapport au dipropionate de bécloметasone, semble avoir un effet moindre sur la vitesse de croissance. Cette différence souligne l'importance d'un choix individualisé du traitement, en particulier chez les jeunes patients, pour équilibrer la balance efficacité thérapeutique et effets secondaires.

Les glucocorticoïdes inhalés, seuls ou en combinaison, permettent un contrôle efficace de l'inflammation, une amélioration de la qualité de vie des patients et réduisent significativement le risque d'hospitalisation et d'exacerbations graves lorsqu'ils sont correctement utilisés.

Pour identifier rapidement les types de traitements inhalés, un code couleur est utilisé : les bronchodilatateurs sont identifiables par des couleurs comme le bleu, le vert ou le gris, tandis que les CSI sont de couleurs chaudes comme l'orange, le rouge ou le brun (13). Cette distinction visuelle facilite l'utilisation correcte des médicaments et améliore l'adhérence thérapeutique du patient.

3.3. Autres classes

D'autres médicaments peuvent être administrés par voie inhalée notamment des antibiotiques, des mucolytiques ou des vasodilatateurs (34). Les antibiotiques sont utilisés pour traiter ou prévenir les infections pulmonaires. Les mucolytiques aident à fluidifier les sécrétions bronchiques excessives pour faciliter leur évacuation. Enfin, les vasodilatateurs améliorent la circulation sanguine pulmonaire. En revanche, ces traitements ne font généralement pas partie de la stratégie thérapeutique de première intention dans l'asthme et la BPCO mais peuvent être prescrits dans le cadre d'autres maladies respiratoires.

La voie inhalée reste une voie d'administration de médicaments très technologique et son succès repose notamment sur une utilisation correcte des dispositifs d'inhalation. Parmi les principaux systèmes disponibles figurent les aérosols-doseurs pressurisés, les inhalateurs de poudre sèche et les nébuliseurs (14). Ces dispositifs sont spécialement conçus pour transformer le médicament, initialement conditionné sous forme de solution, de suspension ou de poudre sèche, en aérosol de fines particules pour une inhalation efficace et un dépôt ciblé dans les voies pulmonaires (21).

4. Dispositifs d'administration d'aérosols

4.1. Aérosols-doseurs de liquide pressurisé

4.1.1. Fonctionnement et types d'aérosols-doseurs avec gaz propulseur

Aérosols-doseurs de liquide pressurisé (pMDI – pressurized metered-dose inhalers)

Les aérosols-doseurs (AD) pressurisés sont des dispositifs médicaux, dits prêts à l'emploi, largement utilisés pour traiter les maladies respiratoires. Ils permettent d'administrer un médicament, conditionné sous forme de suspension ou de solution, grâce à un gaz propulseur liquéfié (34). L'appareil est composé d'une cartouche¹ fermée par une valve doseuse, contenant le médicament sous pression, d'une partie amovible en plastique² appelée le déclencheur et d'un capuchon qui protège l'embout buccal³.



Figure 4 – Aérosol-doseur de liquide pressurisé ou pMDI (35).

Le fonctionnement du dispositif repose sur le principe d'atomisation. Lorsque le flacon est orienté tête en bas, le système de valve se remplit automatiquement d'une quantité précise de médicament. En exerçant une pression sur la cartouche, le gaz propulseur expulse à grande vitesse le médicament sous forme de fines gouttelettes, générant ainsi un aérosol (20). Les formulations disponibles sont souvent enrichies d'un surfactant pour stabiliser la dispersion du médicament, ainsi que d'un co-solvant pour améliorer la

solubilité et la stabilité du PA dans le gaz liquéfié (34). Historiquement, les gaz propulseurs chlorofluorocarbones (CFC) étaient utilisés. Cependant, en raison de leur impact sur la couche d'ozone, ils ont été interdits et progressivement remplacés par des hydrofluoroalcanes (HFA), considérés comme moins toxiques pour l'environnement (20,36).

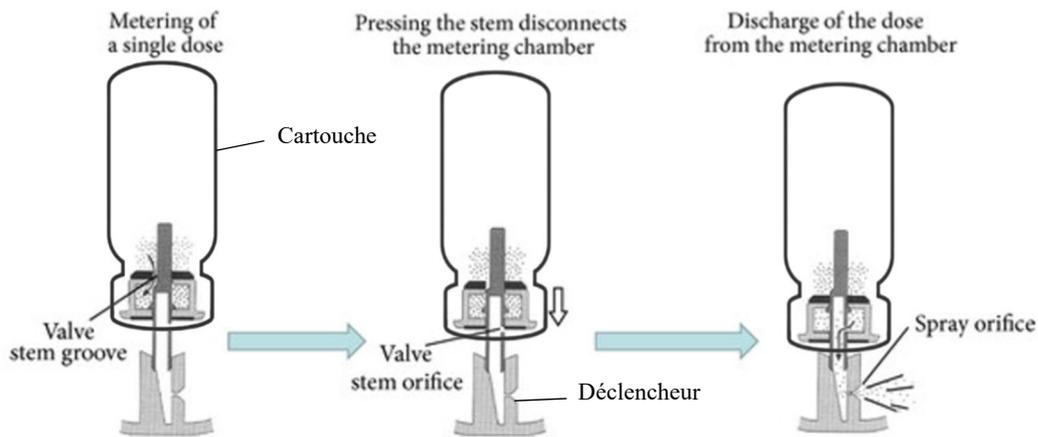


Figure 5 – Fonctionnement de la valve doseuse d'un aérosol-doseur. Schéma extrait et adapté à partir de la référence (37).

Les étapes recommandées pour utiliser correctement le pMDI et garantir l'efficacité du traitement sont les suivantes : (38) (39)

1. Agiter vigoureusement l'AD à la verticale pour homogénéiser le principe actif.
2. Retirer le capuchon protecteur pour dégager l'embout buccal.
3. Expirer lentement et profondément pour vider les poumons.
4. Tenir l'aérosol embout vers le bas. Placer l'embout buccal dans la bouche et le maintenir entre les lèvres/dents.
5. Effectuer une pression sur l'extrémité supérieure de la cartouche tout en inspirant lentement et profondément.
6. Retenir sa respiration pendant quelques secondes avant d'expirer.
7. Se rincer la bouche avec de l'eau pour limiter le dépôt de médicament dans la gorge.

Avant la première utilisation du pMDI ou après une longue période d'inactivité, un amorçage est nécessaire pour garantir une administration correcte du médicament. Cette procédure consiste à actionner la cartouche au moins trois fois dans l'air, en veillant à orienter la libération du médicament loin de soi et des autres pour éviter toute exposition accidentelle (21).

L'utilisation optimale d'un AD pressurisé est complexe et demande une excellente coordination main-bouche. En effet, la pression sur la cartouche doit être parfaitement synchronisée avec le début de l'inspiration. Cette synchronisation est indispensable pour assurer un dépôt efficace du médicament dans les bronches. Cependant, elle peut s'avérer difficile à maîtriser pour certains groupes, tels que les enfants, les personnes âgées, ceux présentant des difficultés motrices ou encore les adultes en période d'exacerbation (14). En cas de mauvaise technique d'utilisation, une grande partie de l'aérosol risque de se déposer dans les voies aériennes supérieures, réduisant ainsi l'efficacité du traitement (20). Ce dépôt inapproprié peut également causer une irritation ou une gêne respiratoire, affectant le confort du patient.

Les pMDI, abordables et très répandus, sont souvent mal utilisés, ce qui constitue une cause majeure de mauvais contrôle des MRC comme l'asthme ou la BPCO (40). Il est donc essentiel de signaler toute difficulté d'utilisation à un professionnel de santé, qui pourra envisager des solutions alternatives, telles que l'utilisation de chambres d'inhalation ou d'aérosols auto-déclenchés. Une formation adéquate à la technique d'inhalation est aussi nécessaire pour optimiser l'efficacité du traitement.

Aérosols-doseurs de liquide pressurisé auto-déclenchés

Les aérosols-doseurs pressurisés auto-déclenchés constituent une catégorie spécifique d'aérosol où la libération du médicament est automatiquement déclenchée par une inspiration lente et profonde du patient (14).



Figure 6 – Schéma des étapes de l'utilisation d'un aérosol doseur de liquide pressurisé auto-déclenché (41).

Le système appelé Autohaler[®] est activé grâce au redressement préalable d'un levier. Une fois ce levier relevé et la languette d'amorçage poussée, la dose de médicament est libérée dès que le patient atteint un débit inspiratoire minimal de 30 L/min (21). Ce mécanisme permet ainsi d'éliminer le problème de coordination main-bouche, souvent difficile pour certains utilisateurs. Néanmoins, ce seuil inspiratoire peut constituer une limite pour les patients ayant une capacité respiratoire réduite. De plus, peu de PA conditionnés en aérosol-doseurs pressurisé sont disponibles avec ce système.

4.1.2. Avantages et inconvénients

Les AD de liquide pressurisé présentent plusieurs avantages qui expliquent leur place privilégiée dans l'administration de médicaments inhalés. Leur portabilité est un atout majeur : ils sont compacts, légers et peuvent être facilement transportés. De plus, leur conception prête à l'emploi leur confère une rapidité d'utilisation, indispensable notamment en cas de crise respiratoire. Un autre avantage réside dans leur capacité à être utilisés même lorsqu'un patient est inconscient ou incapable de manipuler l'inhalateur lui-même. Bien que l'efficacité puisse être réduite dans ces circonstances, une tierce personne témoin peut déclencher l'aérosol en cas d'urgence (13).

Cependant, ces dispositifs présentent certaines contraintes, notamment la coordination main-bouche, indispensable pour garantir une administration efficace et limiter les effets secondaires locaux. Cette technique, souvent difficile à maîtriser pour de nombreux patients, peut conduire à une mauvaise inhalation où le médicament est partiellement avalé. Cela favorise son passage dans le tube digestif et sa distribution systémique. Or, les bronchodilatateurs et les anti-inflammatoires inhalés agissent sur des récepteurs présents dans tout l'organisme. Leur passage systémique accroît le risque d'apparition d'effets indésirables.

En outre, beaucoup de pMDI ne disposent pas de compteur de doses, ce qui rend difficile le suivi des doses restantes. Les méthodes alternatives souvent proposées, comme plonger le flacon dans l'eau pour vérifier s'il est vide, agiter l'aérosol pour écouter le liquide ou compter manuellement les bouffées administrées (40), sont peu fiables et peuvent même endommager l'appareil (42). Ainsi, gérer la réserve de médicaments avec un pMDI est souvent plus complexe qu'avec des comprimés, où le stock est facilement visible (40). Cette limite augmente le risque de rupture de traitement, un problème critique pour des pathologies nécessitant une gestion continue et rigoureuse.

Pour pallier ces difficultés, il est crucial de former les patients à une utilisation correcte de leur dispositif et de leur recommander de toujours avoir un aérosol de secours. Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des difficultés avec ce type de dispositif pour envisager, si nécessaire, des alternatives adaptées. Pour les jeunes enfants et les personnes en incapacité de coordonner la main et la bouche, des chambres d'inhalation adaptées doivent être systématiquement utilisées.

4.1.3. Chambres d'inhalation

Une chambre d'inhalation (CI) est un dispositif médical (DM) développé pour répondre à certaines limites des AD pressurisés, notamment en facilitant l'acte de prise des médicaments inhalés et en optimisant la distribution pulmonaire. La chambre, généralement fabriquée en plastique et plus rarement en aluminium ou en inox, agit comme un réservoir conçu pour retenir et ralentir les particules d'aérosol. Ce dispositif, vendu séparément du pMDI, est constitué de deux extrémités : l'une s'emboîte sur l'AD pressurisé et l'autre est reliée à la bouche du patient par une interface adaptée comme un embout buccal ou un masque facial.



Figure 7 – Exemple de chambres d'inhalation respectivement en plastique et en aluminium.

Le principal avantage des CI est la suppression de la coordination main-bouche (34). En effet, le réservoir offre au patient le temps nécessaire pour inspirer amplement et calmement l'air contenu à l'intérieur de la chambre et inhaler autant de médicaments que possible (40). L'utilisation de la CI combinée au pMDI contribue également à réduire l'impaction oropharyngée du PA, limitant ainsi les effets secondaires locaux souvent observés avec les CSI par exemple, comme les mycoses buccales ou la voix rauque (40). Cela s'explique par le fait que les grosses particules sont piégées et retenues par impaction dans la chambre, au lieu d'être déposées dans les voies respiratoires supérieures. Ces phénomènes permettent d'améliorer l'efficacité et la tolérance du patient au traitement.

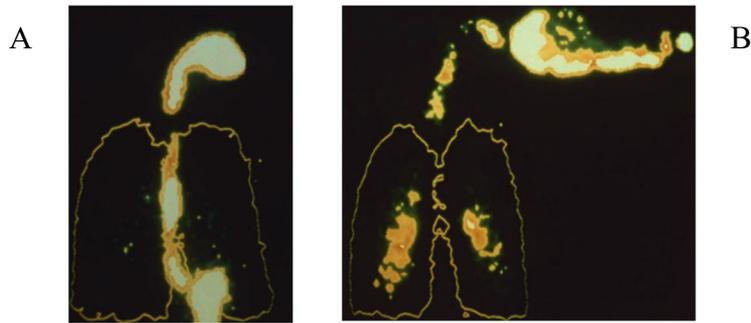


Figure 8 – A) Gamma caméra montrant le dépôt typique pour un pMDI seul avec une mauvaise coordination. B) Gamma caméra montrant le dépôt typique pour un pMDI utilisé en combinaison avec une chambre d'inhalation en plastique (Nebuhaler®). Schéma extrait et adapté à partir des références (13,43).

Cependant, l'usage des CI comporte des inconvénients. Les dispositifs en plastique peuvent accumuler des charges électrostatiques⁽⁺⁾ qui piègent une fraction de l'aérosol sur les parois, non seulement les grosses particules mais surtout les particules fines⁽⁻⁾ responsables de l'effet thérapeutique. Ce phénomène entraîne une diminution de la dose réellement délivrée au patient, appelée dose totale émise (TED). Cette dose est déjà inférieure à la dose alléguée sur l'étiquette (DAE) en raison des pertes potentielles de PA dans le déclencheur ou sur certaines parties de la CI, comme les valves (21). Pour remédier à ce problème, il est conseillé d'opter pour des chambres antistatiques, en aluminium par exemple. Mais ces dernières sont plus coûteuses et moins courantes. Une autre alternative est de nettoyer les chambres en plastique avec un savon détergent, suivi d'un séchage à l'air libre, sans essuyer, pour éviter la formation de charges statiques (13,34).

D'autres inconvénients incluent la taille encombrante des CI, qui les rend moins pratiques à transporter, et leur coût, parfois élevé, qui limite leur accessibilité (34). Par ailleurs, un mauvais nettoyage augmente le risque d'infections respiratoires chez le patient dû à la prolifération de micro-organismes (4).

Ces contraintes, associées à la nécessité d'un entretien régulier, représentent des obstacles à l'observance thérapeutique pour de nombreux patients.

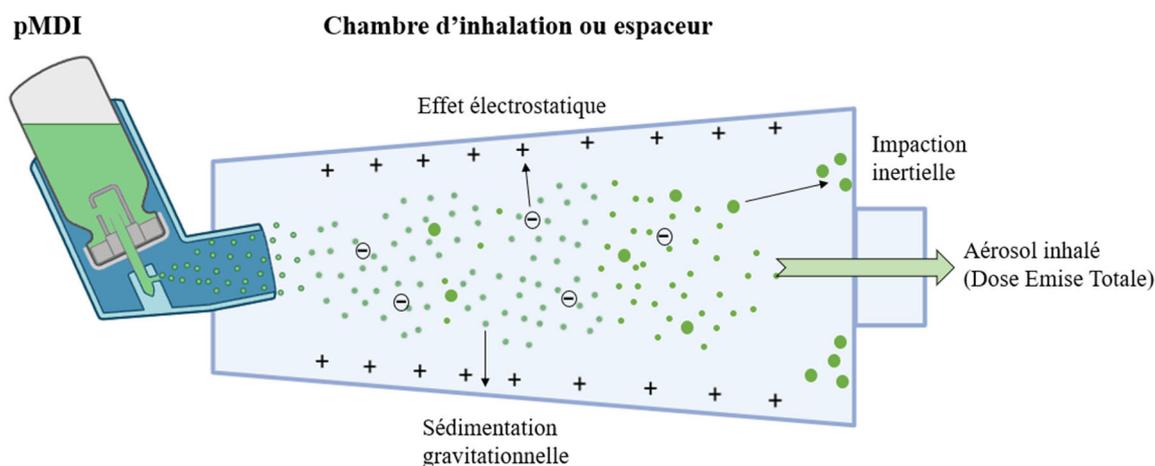


Figure 9 – Devenir de l’aérosol dans la chambre d’inhalation en plastique (44).

Cadre réglementaire

Les CI sont des dispositifs médicaux non-invasifs de classe 1, initialement régis par la directive européenne 93/42/CEE, laquelle classait ces dispositifs dans une catégorie à faible risque avec des exigences réglementaires réduites (34). Sous cette directive, un marquage CE était requis garantissant le respect des exigences européennes, mais aucun contrôle externe n’était obligatoire avant commercialisation (34). Les fabricants devaient effectuer une simple déclaration de conformité pour mettre leurs produits sur le marché.

Cependant, depuis le 26 mai 2021, le règlement 2017/745, remplaçant la directive 93/42/CEE, impose des exigences plus strictes, même pour les dispositifs de classe 1 tels que les chambres d’inhalation (45). Bien qu’elles restent dans une catégorie à faible risque, les fabricants doivent désormais fournir une documentation technique renforcée, incluant une évaluation clinique obligatoire pour démontrer la performance et la sécurité du dispositif. Le marquage CE demeure une obligation pour la mise sur le marché. La surveillance post-commercialisation est également renforcée : les incidents ou dysfonctionnements doivent être rapportés aux autorités, et une traçabilité accrue est assurée grâce à l’Identifiant Unique des Dispositifs Médicaux (IUD), garantissant un suivi tout au long du cycle de vie du produit (46). Ces évolutions visent à renforcer la sécurité et l’efficacité des chambres d’inhalation, tout en augmentant la transparence et la confiance des utilisateurs envers ces dispositifs.

La combinaison pMDI-CI optimise l'efficacité thérapeutique en réduisant les erreurs de manipulation et l'apparition des effets secondaires locaux. Les aérosols-doseurs pressurisés représentent la grande majorité des dispositifs d'inhalation prescrits pour le traitement de l'asthme et de la BPCO. Cela s'explique par leur accessibilité, leur efficacité et leur coût relativement bas comparé à d'autres options comme les inhalateurs de poudre sèche ou les nébuliseurs.

4.2. Inhalateurs de poudre sèche

4.2.1. Fonctionnement des inhalateurs de poudre sèche

Les inhalateurs de poudre sèche (IPS), également appelés aérosols-doseurs de poudre sèche, font eux aussi partie des systèmes prêts à l'emploi. Ils permettent d'administrer des médicaments sous forme de poudre extrêmement fine directement dans les voies pulmonaires.

Le PA est initialement stocké dans une gélule ou dans un disque. Avant chaque utilisation, l'IPS doit être armé par une action spécifique dépendante du modèle : perforer la gélule, appuyer sur des boutons ou tourner une molette (14). Leur fonctionnement repose ensuite sur l'effort inspiratoire du patient, qui génère un flux d'air turbulent permettant de désagréger, de libérer et de disperser la poudre en aérosol, sans avoir recours à des gaz propulseurs (20,40). Un débit inspiratoire minimal supérieur ou égal à 30 L/min est requis (20). Cependant, pour une utilisation optimale de l'inhalateur et selon les marques de dispositifs, un débit autour de 60 L/min est préférable (47). Le débit inspiratoire de pointe correspond au débit maximal, en litres par minute, atteint durant une manœuvre d'inspiration forcée (47). Certains dispositifs sont dotés d'un sélecteur de particules privilégiant l'inhalation des particules les plus fines.

Afin de laisser le temps aux particules de sédimenter et ainsi d'assurer un dépôt bronchique optimal, il est recommandé de retenir sa respiration quelques secondes après l'inhalation, comme pour les aérosols-doseurs pressurisés (42).

Le mode d'emploi de ce dispositif est le suivant : (48)

1. Activer le dispositif, en fonction du système utilisé.
2. Vider complètement les poumons en expirant lentement à fond et loin du dispositif.
3. Placer l'embout buccal dans la bouche et le maintenir entre les lèvres/dents.

4. Inspirer rapidement.
5. Essayer de garder l'air dans les poumons quelques secondes avant d'expirer loin du dispositif.
6. Se rincer la bouche avec de l'eau.

Les IPS se déclinent en deux principaux types : les systèmes mono-doses et les systèmes multi-doses (14). Les premiers nécessitent l'insertion d'une nouvelle gélule dans le dispositif avant chaque utilisation qui sera perforée au moyen d'un mécanisme de pression, tandis que les seconds sont équipés d'un réservoir contenant plusieurs doses.

4.2.2. Avantages et inconvénients

Les inhalateurs de poudre sèche possèdent de nombreux avantages, notamment leur caractère portable, compact et leur simplicité d'utilisation. Contrairement aux aérosols-doseurs de liquide pressurisé, ils sont actionnés par la respiration et ne nécessitent donc pas de coordination main-bouche, ce qui les rend accessibles aux patients ayant des difficultés motrices ou cognitives. De plus, leur conception sans gaz propulseur est plus respectueuse de l'environnement. Certains modèles sont conçus avec des compteurs ou des indicateurs visuels qui signalent lorsque l'inhalateur est vide, permettant aux patients de suivre la consommation et d'anticiper le renouvellement de l'appareil, améliorant ainsi l'observance du traitement.

Néanmoins, la performance des IPS dépend fortement de la capacité du patient à générer un débit inspiratoire suffisant (≥ 30 L/min). En fonction de ce débit, la quantité d'aérosols et la taille des particules inhalées varient. Une inspiration insuffisante peut entraîner une libération et une dispersion incomplètes du médicament, diminuant ainsi l'efficacité du traitement et augmentant le risque d'effets secondaires suite à un dépôt oropharyngé. Cette limitation est problématique notamment chez les jeunes patients, les patients affaiblis ou atteints de pathologies sévères. De plus, les IPS présentent une résistance interne variable selon les modèles, nécessitant un effort inspiratoire plus important pour activer certains dispositifs (13).

Les IPS sont également sensibles à l'humidité. Un mauvais stockage ou une exposition à l'eau peut agglomérer la poudre, altérant la qualité des particules et réduisant le dépôt pulmonaire (42). Pour éviter la condensation, le patient doit faire attention à ne pas expirer dans l'inhalateur. De même, ces dispositifs ne doivent pas être secoués avant usage (42). Le lactose, souvent utilisé comme vecteur pour les PA, peut aussi s'agréger au contact des

voies respiratoires, modifiant la taille des particules et donc leur capacité à atteindre les bronches de manière optimale (20). Les IPS sont contre-indiqués en cas d'allergie aux protéines de lait et une vigilance particulière est requise en cas d'intolérance au lactose (49).

Malgré ces inconvénients, les IPS restent une option intéressante dans certaines situations. Leur choix doit toutefois être adapté aux capacités inspiratoires et aux besoins spécifiques de chaque patient.

4.3. Nébuliseurs

4.3.1. Fonctionnement et types de nébuliseurs

Les nébuliseurs sont des dispositifs permettant d'administrer des médicaments sous forme de fines particules inhalables, en générant un brouillard d'aérosol à partir d'une solution ou d'une suspension médicamenteuse (14). En dehors des séances d'inhalation à domicile pour certains patients atteints de MRC, les nébuliseurs sont fréquemment utilisés à l'hôpital pour administrer rapidement des bronchodilatateurs, par exemple en cas de crises d'asthme ou d'exacerbations sévères de BPCO (40).

On distingue trois principaux types de nébuliseurs selon leur mécanisme :

- Les nébuliseurs pneumatiques fonctionnent avec une source d'air comprimé provenant d'un compresseur (à domicile) ou d'une prise murale (à l'hôpital) (20,50). Ces appareils sont souvent prescrits en première intention (4).
- Les nébuliseurs ultrasoniques utilisent des vibrations à haute fréquence produites par un cristal piézoélectrique, comme le quartz, pour atomiser le médicament (21).
- Les nébuliseurs à tamis utilisent des vibrations de haute fréquence pour faire passer la préparation médicamenteuse à travers un tamis doté de trous microscopiques avec un fort débit (50). Ce sont des dispositifs de conception plus récente.

Contrairement aux autres dispositifs, les nébuliseurs ne sont pas des systèmes prêts à l'emploi. Une préparation préalable est nécessaire avant chaque séance de nébulisation, incluant l'introduction du médicament dans le réservoir et le montage correct des différentes pièces (34). Chaque appareil comprend plusieurs parties : un générateur d'aérosol, une cuve de nébulisation pour le médicament, un circuit de délivrance, et une

interface adaptée au patient, comme un masque facial, un embout buccal ou un embout nasal (4,50).

La nébulisation se compose de trois étapes : la préparation du matériel, la séance d'inhalation d'environ 10 à 15 minutes et l'entretien du dispositif (20,40). Après chaque utilisation, le nébuliseur doit être nettoyé, séché et conservé à l'abri de toute contamination bactérienne ou fongique. Une désinfection hebdomadaire est généralement suffisante, mais elle doit être quotidienne pour les patients à risque, comme ceux atteints de mucoviscidose (20).

4.3.2. Avantages et inconvénients

Les nébuliseurs sont particulièrement utiles dans certaines situations cliniques, notamment lors d'urgences ou de poussées sévères d'exacerbation de MRC, puisqu'ils permettent de délivrer de grande quantité de médicament (20). Leur principal atout est qu'ils ne nécessitent ni coordination main-bouche ni effort inspiratoire, ce qui les rend accessibles aux patients de tout âge (20). En effet, le patient n'a pas besoin de fournir un effort respiratoire important, une respiration calme et régulière durant le temps de la séance suffit pour permettre une inhalation efficace (40). Les nébuliseurs ultrasoniques se distinguent par leur fonctionnement silencieux et leur capacité à générer un débit élevé (jusqu'à 6 mL/min), accélérant ainsi l'administration du traitement (4). Les nébuliseurs pneumatiques, quant à eux, sont capables de nébuliser divers types de formulations, comme des solutions et des suspensions (20).

Bien que les nébuliseurs soient performants, une partie du médicament est souvent perdue, piégée dans l'appareil ou exhalée par le patient, ce qui peut réduire la dose délivrée au patient ou contaminer l'air ambiant (20). Par ailleurs, les modèles pneumatiques sont souvent encombrants, bruyants, et délivrent un débit relativement faible (0,5 mL/min), ce qui prolonge les séances d'inhalation (4). Les modèles ultrasoniques, malgré leur silence et leur rapidité, ne conviennent pas pour nébuliser des suspensions ou des médicaments thermosensibles, en raison de l'élévation de température qu'ils peuvent induire (20). De plus, l'utilisation d'un masque facial peut entraîner une déperdition importante du produit et des projections sur le visage, exposant ainsi les patients à des complications locales, comme le glaucome ou la cataracte lors de l'utilisation d'anticholinergiques ou de corticoïdes (4,34).

Concernant les nébuliseurs à tamis, ils offrent une efficacité élevée grâce à leurs membranes perforées de trous microscopiques permettant de produire un aérosol fin et homogène. Ces dispositifs sont souvent compacts, silencieux et faciles à transporter, ce qui les rend pratiques pour une utilisation à domicile ou en déplacement (21). Depuis leur introduction, ces derniers ont remplacé en grande partie les nébuliseurs ultrasoniques grâce à leur efficacité (34). Cependant, leur coût est plus onéreux et constitue un frein pour de nombreux patients. De plus, leur membrane est fragile et peut se boucher ou s'endommager en cas de manipulation et de nettoyage inadéquats, réduisant ainsi leur durabilité et leur efficacité (21).

La complexité du nettoyage et de la désinfection constitue une autre limite à l'utilisation régulière des nébuliseurs, nécessitant un effort supplémentaire de la part des patients ou des aidants.

Le choix d'un nébuliseur adapté peut s'avérer complexe en raison de la diversité des modèles disponibles. Divers paramètres doivent être pris en compte, notamment la nature du médicament et les besoins spécifiques du patient (34).

5. Défis et considérations

5.1. Adaptation du choix du dispositif d'inhalation aux patients

Le système d'inhalation doit être choisi de manière individualisée, en tenant compte de l'âge, des capacités cognitives et motrices, des habitudes de vie du patient et de la sévérité de la pathologie. Ce choix approprié représente un défi majeur notamment dans la prise en charge des MRC telles que l'asthme ou la BPCO.

Chaque type de dispositif d'inhalation, de conception différente, possède des avantages et des inconvénients qui influencent leur efficacité selon le profil du patient (21).

Les nébuliseurs sont utilisés pour administrer des doses importantes de médicament ou lorsque le patient est incapable de fournir un effort inspiratoire adapté. En milieu hospitalier, ils sont souvent privilégiés pour la prise en charge des exacerbations sévères, car ils permettent une inhalation efficace et passive du traitement. Leur rôle à domicile est également pertinent dans la gestion des exacerbations, pour éviter des hospitalisations répétées et améliorer la qualité de vie des patients. Ils restent, cependant, rarement utilisés en traitement de fond de première intention en raison de leur coût et des contraintes qu'ils

impliquent. Par ailleurs, des études ont mis en évidence un intérêt économique et pratique de privilégier l'utilisation de pMDI associé à une CI comme alternative à l'hôpital. Cette solution, avec un ajustement du nombre et de la fréquence des doses habituellement administrées, s'avère efficace pour traiter les exacerbations (21).

Les aérosols « prêts à l'emploi » comme les IPS et les pMDI sont plus adaptés à une utilisation quotidienne. Ils demandent moins de préparation et de manipulation qu'un nébuliseur. Ils sont rapides à utiliser et faciles à transporter ce qui les rend adaptés aux patients dont la pathologie obstructive est stable (20).

En revanche, les IPS nécessitent un débit inspiratoire minimal ≥ 30 L/min, ce qui peut limiter leur usage chez les jeunes enfants, les patients âgés ou affaiblis ou lors de phases d'exacerbation.

Les pMDI, quant à eux, nécessitent une coordination main-bouche, souvent difficile à maîtriser pour la plupart des patients, et d'autant plus pour les enfants et les personnes âgées. Pour pallier cette difficulté et maximiser les performances du dispositif, il est fortement recommandé d'utiliser les pMDI avec une CI ou un tube d'espacement pour améliorer l'administration du traitement (51). Cette association devrait même être systématique lorsque des corticostéroïdes inhalés sont prescrits afin de limiter l'impaction oropharyngée des particules et réduire les effets secondaires locaux (21). La combinaison pMDI-CI offre une alternative intéressante aux IPS car ce système est moins dépendant du débit inspiratoire et fonctionne efficacement à des débits faibles, entre 20 et 30 L/min (49).

L'un des défis associés aux chambres d'inhalation en plastique est l'accumulation de charges électrostatiques sur leurs parois internes. Ces charges attirent et piègent les particules d'aérosol également chargées. Ce phénomène entraîne une réduction significative de la fraction respirable, compromettant ainsi l'efficacité du médicament. Une alternative intéressante serait donc de développer des modèles conçus avec des matériaux antistatiques, à des coûts plus abordables que les CI en aluminium déjà commercialisées.

Par ailleurs, les chambres d'inhalation sont, la plupart du temps, équipées de valves inspiratoires et/ou expiratoires conçues pour optimiser la rétention des particules et éviter les fuites vers l'extérieur. Néanmoins, de nombreux enfants éprouvent des difficultés à actionner ces valves, ce qui complique leur utilisation. Les tubes d'espacement sans valve représenteraient une option intéressante, permettant une inhalation sans obstacle

mécanique, pour ces jeunes patients. Certaines études corroborent cette approche, en montrant que l'utilisation de chambres d'inhalation sans valve peut augmenter les doses de médicaments déposées au niveau broncho-pulmonaire, notamment chez les nouveau-nés (52).

L'adaptation du choix du dispositif d'inhalation demande une évaluation attentive de chaque situation, impliquant à la fois le patient et les professionnels de santé, afin d'optimiser l'efficacité du traitement. D'autres considérations incluent la facilité d'entretien du dispositif et la capacité du patient à comprendre et à adhérer aux consignes. De même, les coûts associés à certains dispositifs peuvent limiter leur accessibilité. Il est important que le professionnel de santé évalue régulièrement à la fois la satisfaction du patient, en fonction de ses retours et l'efficacité du dispositif choisi, tout en s'assurant que son utilisation soit correcte (42).

5.2. Coûts et accessibilité des chambres d'inhalation

Les chambres d'inhalation sont des dispositifs essentiels pour optimiser l'administration des traitements par voie inhalée. Néanmoins, leur coût et leur accessibilité varient considérablement dans le monde, créant des inégalités importantes dans la prise en charge des MRC.

En France, les CI et leurs accessoires (masques, valves, etc.), prescrits par un médecin, bénéficient d'une prise en charge par l'Assurance Maladie, avec un remboursement intégral sous réserve d'un délai minimal de six mois entre chaque renouvellement (53). Tandis que le prix des CI sans ordonnance peut varier entre une quinzaine d'euros en pharmacie et jusqu'à une soixantaine d'euros sur Internet, selon la marque et le modèle. Les dispositifs avancés, comme ceux en aluminium ou équipés d'un revêtement antistatique, sont souvent plus onéreux et ne bénéficient pas toujours d'un remboursement adéquat.

A l'échelle mondiale, l'accès aux CI est fortement inégal. Dans les pays à faibles et moyens revenus, le coût élevé des dispositifs, l'absence de système de remboursement et le manque de sensibilisation des professionnels de santé constituent des obstacles majeurs (10). Cette situation reflète une relation circulaire entre santé et développement économique : un mauvais accès aux soins contribue à perpétuer la pauvreté d'une nation, tandis que la pauvreté elle-même aggrave les difficultés d'accès à des soins de qualité (5).

Paradoxalement, bien que les MRC soient plus fréquentes dans les pays développés, leur gravité est souvent plus marquée dans les régions à faibles ressources, où l'accès aux traitements et aux dispositifs médicaux est limité. Un contrôle insuffisant de la maladie expose les patients à des symptômes plus graves, à des hospitalisations répétées et accroît le risque de décès (54).

Face à ces enjeux, le développement de solutions alternatives, moins coûteuses et adaptées aux contextes locaux où les ressources financières ou matérielles sont limitées, devient une priorité. Dans cette optique, l'étude comparative menée dans le cadre de cette thèse évalue les performances des chambres d'inhalation en carton jetables par rapport aux chambres d'inhalation commerciales en plastique et en aluminium. Cette recherche vise à définir une alternative viable aux dispositifs traditionnels, tout en maintenant une efficacité thérapeutique suffisante pour répondre aux besoins des patients.

PARTIE 2 : APPROCHES INNOVANTES POUR L'ADMINISTRATION D'AEROSOL

1. Article

Comparative performance study of paperboard disposable spacers versus commercial valved holding chambers for aerosol delivery

Emma Eynaud¹, Lara Leclerc¹, Manon Moreau-Neidhardt¹, Jérémie Pourchez¹.

1 Mines Saint-Etienne, Univ Jean Monnet, INSERM, U 1059 Sainbiose, Centre CIS, F - 42023 Saint-Etienne France.

Contact information

Corresponding author: Jérémie Pourchez

École Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne

158 cours Fauriel, 42023 Saint-Etienne Cedex 2 FRANCE

Telephone number: + 33 4 77 42 01 80, mail: pourchez@emse.fr

Abstract

Purpose: The aim of this study is to evaluate and compare the performance, for the administration of fluticasone propionate with a pressurized metered-dose inhaler (pMDI), of two low-tech paperboard spacers versus two commercially available valved holding chambers (VHC).

Methods: According to the Canadian standard CAN/CSA-Z264.1-02, total emitted dose (TED) and aerodynamic size distribution were measured for the pMDI in combination with 4 different spacers: a homemade paper cup spacer, the DispozABLE[®] paperboard spacer, the AeroChamber Plus[®] plastic VHC, and the Vortex[®] aluminium VHC.

Results: The two disposable paperboard spacers had a lower TED compared to the aluminium VHC, but delivered more than 2.5 times the dose of fluticasone than the commercial plastic VHC. The 3 antistatic devices (*i.e.* the aluminium VHC, the paperboard DispozABLE[®] spacer and the paper cup spacer) delivered a significantly higher dose of fine particles than the less antistatic plastic VHC. Their fine particle fraction was statistically similar to that obtained with pMDI without spacer. This respirable fraction ensures an optimal therapeutic effect. All spacers limited the flow of coarse particles, thus avoiding adverse effects on the trachea and oropharynx.

Conclusion: We have shown that inexpensive and low-tech paperboard spacers are interesting alternatives for the administration of aerosols.

Keywords: Spacer, Valved holding chamber, Fluticasone, pMDI, Aerosol delivery, Aerosol particle size, Low-tech, Cost effective

Introduction

According to the Global Asthma Report, around 339 million people worldwide are affected by asthma, a chronic obstructive airway disease (55). It is one of the biggest health problems in the world with high morbidity and mortality in severe cases, both in children and adults (56). Asthma affects the lungs and causes inflammation of the airways and constriction of the bronchial muscles, leading to breathing difficulties. Common symptoms include persistent coughing, wheezing, shortness of breath and chest tightness (57). Various treatment options are available to alleviate daily symptoms and improve patients' quality of life. One approach is the use of inhaled corticosteroids as anti-inflammatory agents or short- and long-acting beta-agonists as bronchodilators (58).

Inhalation is the most commonly used method of administering respiratory therapies as it allows a large amount of medication to be delivered directly and quickly to the affected area. This reduces the potential side effects of certain treatments on the body due to minimal systemic absorption (51,59–61). In aerosol therapy, pressurised inhalers are often used to deliver medication, but proper use is difficult (61). This is because it requires excellent hand-mouth coordination as the pMDI is activated and inhaled simultaneously, which is a problem for about a third of patients (62), especially those at the extremes ages of life. If the technique is not mastered, the medication cannot reach the bronchi effectively and the therapeutic effect may not be optimal. In addition, some people may experience airway irritation or discomfort due to drug build-up in the trachea and oropharynx (63).

Poor control of asthma is often due to incorrect handling of the inhalation system. In these cases, the use of pMDI with an additional device such as a spacer inserted between the inhaler and the mouth is recommended (51,61,62). The spacer including the VHC is a class 1 non-invasive medical device (51). It was developed to overcome the patient's lack of coordination when using the pMDI. The spacer improves aerosol delivery and thus

optimise the pulmonary distribution of the inhaled medication (64). It serves as a particle retention chamber, which is usually made of plastic (more rarely aluminium) and gives the patient time to inhale as much medicine as possible (61). In addition, this device allows the selection of a larger number of fine particles $<5\ \mu\text{m}$ likely to be deposited in the lungs and ensuring an optimal therapeutic effect, and, conversely, to reduce between 80 and 90% the impaction of large particles $>5\ \mu\text{m}$ in the oropharynx (51,62) by retaining them in the chamber.

Multiple situations arise where the use of commercial spacers is non-viable. Firstly, the high cost and the fact that commercial spacers are not available in some countries are factors that affect their use (65). The price and reimbursement vary by brand, model and country. In some parts of the world, particularly in developing countries, there is no reimbursement, making access to expensive spacers difficult for patients who are prone to inhaler handling errors (65). On the other hand, there are some emergencies, e.g. at school, where medication needs to be administered very quickly and children do not have a pMDI or a VHC with them. This has led to the emergence of inventive and cost-effective homemade alternatives: plastic drink bottles, paper cups, paper towel rolls or aluminum cans (60,62,66). For example, an asthma emergency bag has been developed in London schools. It contains a pMDI with disposable paperboard spacers for first aid in the event of an asthma attack (67,68). Paperboard has the advantage of being antistatic, inexpensive, and recyclable.

The aim of the study was therefore to characterise and compare the performance of two commercial VHCs (made of plastic and aluminium) with two low-cost and home-made alternative spacers (made from paperboard) according to the Canadian standard. In particular, we compared the total emitted dose (TED) and the particle size distribution emitted by a pMDI alone or with the spacers analysed. Manufacturers in the industry

generally consider this standard as a benchmark for establishing normative procedures that ensure the efficiency and safety of commercially available spacers.

Materials and Methods

- Study design

The active ingredient used in this study was fluticasone propionate delivered in a pMDI (Flixotide[®] 250µg/dose, suspension for oral inhalation, pressurized bottle with 120 doses, GlaxoSmithKline laboratory, lot: WS4P). Fluticasone propionate is a corticosteroid with an anti-inflammatory effect, particularly on the bronchial mucosa. It is used as an anti-asthmatic agent in the basic treatment of asthma (39). Measurements were performed for pMDI alone and for pMDI in combination with four different devices. Two types of VHCs were investigated: Aerochamber Plus[®] (150 mL, Trudell Medical International Europe Limited, Canada) and Vortex[®] (193 mL, PARI GmbH, Germany). In comparison, two cost-effective disposable alternatives were analysed: DispozABLE[®] paperboard spacer (250 mL, Clement Clarke International, Harlow, United Kingdom) and a spacer made from an empty paper cup (250 mL, Ref: 1000802, Sincère, France). A hole was cut into the bottom of each paper cup with a cutter to match the size and shape of the pMDI. The plastic part of the DispozABLE[®] was used to cover the open end of the handmade spacer to simulate a mouthpiece. The Vortex[®] aluminium VHC (Al_{VHC}), the DispozABLE[®] spacer (DPs) and the paper cup spacer (PCs) were characterised as antistatic devices, while the AeroChamber Plus[®] plastic VHC (Pl_{VHC}) was characterised as a non-antistatic chamber. A summary of the characteristics of each accessory can be found in Table 1.

For the AeroChamber Plus[®] and Vortex[®] VHCs and for pMDI alone, the values reported by Moreau *et al.* in their comparative study of plastic and aluminium spacers were used (59). These data were selected as they originate from the same laboratory, using the

same equipment and following exactly the same standardized operating procedures. Additionally, some data were partially repeated to verify the validity of the comparison. This consistency ensures a robust comparison, enabling the performance of the paperboard devices to be accurately placed in relation to the others.

Table 1. Characteristics of valved holding chambers and spacers used in this study.

Types	AeroChamber Plus®	VORTEX®	DispozABLE®	Paper cup
Picture				
Material	Plastic	Aluminium	Paperboard	Paperboard
Volume	150 mL	193 mL	230 mL	250 mL
Property	Non antistatic	Antistatic	Antistatic	Antistatic
Valve	Yes	Yes	No	No

The TED and aerodynamic size distribution were measured to determine the performances of each device according to the Canadian standard CAN/CSA-Z264.1-02 - Spacers and Inhalation Chambers for Metered-Dose Inhalers (69). The study follows the A5, B1, B2 and B3 normative procedures described in this standard.

- Measurement of the Total Emitted Dose

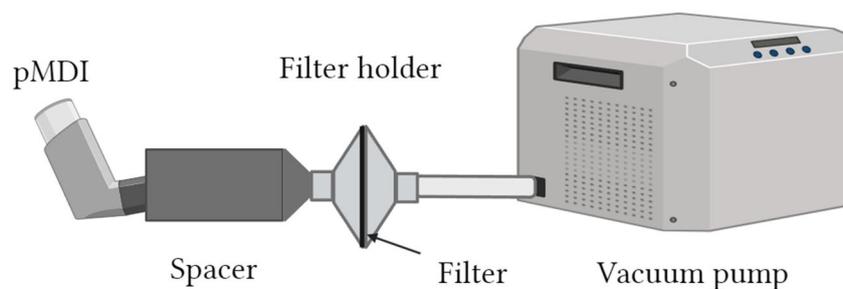


Figure 10 – Scheme of the experimental set-up for the measurement of total emitted dose by filter collection with the standard section A5.

The Canadian standard Section A5 describes the experimental procedure for measuring the emitted dose by filter collection (69). Fig. 1 shows the experimental setup. A vacuum pump (High-Capacity Pump – HCP5, Copley Scientific, Nottingham United Kingdom) was connected to the setup to simulate the inhalation air flow of 28.3 L/min. The continuous flow was set with an electronic digital flow meter (DFM4 Copley Scientific, Nottingham United Kingdom). The setup includes the pMDI with spacer connected to a holder containing a filter (Filters Pads, PARI GmbH, Germany). The pMDI was preloaded before dosing (5 seconds shaking followed by 3 activations in a vacuum arm). The actuator was then replaced with a clean one for the test. During the evaluation of each spacer, the dose released from the pMDI was measured by collecting 5 activations at 28.3 L/min on the filter inside the holder. The pMDI was shaken for 5 seconds between each activation. After the last dose, 20 seconds were waited before switching off the flow. At the end of the experiment, the filter was collected and transferred to 20 mL of 80:20 (v:v) methanol:water (Methanol HiPerSolv CHROMANORM, CAS 67-56-1, VWR, France). The sample is then sonicated for 5 minutes in normal mode at 130 KHz in an ultrasonic bath (TI-H15 MF3, VWR, Germany) to desorb the filter and extract the active ingredient. Experiments were repeated 9 times for each disposable spacer, as the previous VHC experiments were performed in triplicate for three devices of each type.

- **Characterization of Particle Size Distribution**

An Andersen Cascade Impactor (ACI, Copley Scientific, Nottingham United Kingdom) was used to determine the aerosol mass and particle size distribution emitted from a pMDI with a spacer compared to a pMDI alone in accordance with clauses B1, B2 and B3 of the standard. The test setup is shown in Fig. 2. The same vacuum pump as described above was connected to the impactor to simulate a constant inhalation air flow of 28.3 L/min. The pMDI with a spacer (B1) or alone (B2) was placed at the inlet of the

induction port. Before the experiment, the pMDI was preloaded as previously described (5 seconds shaking followed by 3 activations in a vacuum arm) and the actuator was replaced with a clean one. The particle size distribution was determined by collecting 5 activations delivered at 28.3 L/min through the ACI. The pMDI was shaken for 5 seconds between each activation. After the last dose, a 20 seconds wait was performed before the flow was switched off. The fluticasone particles were collected on the actuator, the spacer, the induction port of the impactor and the collection plates of stages 1 to 8, depending on their aerodynamic size. The components were rinsed with 80:20 (v:v) methanol:water to collect the drug particles. 20mL was used for the spacer and induction port, and 5mL for all collection plates. The volumes were transferred to 50 mL (Centrifuge Tube, Corning Incorporated – Life Science, Reynosa, Mexico) or 15 mL tubes (Centrifuge Tube, Thermo Fisher Scientific, Mexico). Experiments were repeated 6 times for each disposable spacer, as the previous VHC experiments were performed in triplicate for two devices of each type.

Various parameters were determined from the mass of fluticasone collected in the induction port and the collection plates 1-8: Emitted Dose (ED), Fine Particle Dose (FPD), Fine Particle Fraction (FPF), Extra Fine Particle Dose (EPD), Extra Fine Particle Fraction (EPF), Coarse Particle Dose (CPD) and Coarse Particle Fraction (CPF). The R-value is the ratio of FPD to CPD. The parameters measured with the ACI are shown in Fig. 2. The particle fractions are calculated as % of the emitted fluticasone dose.

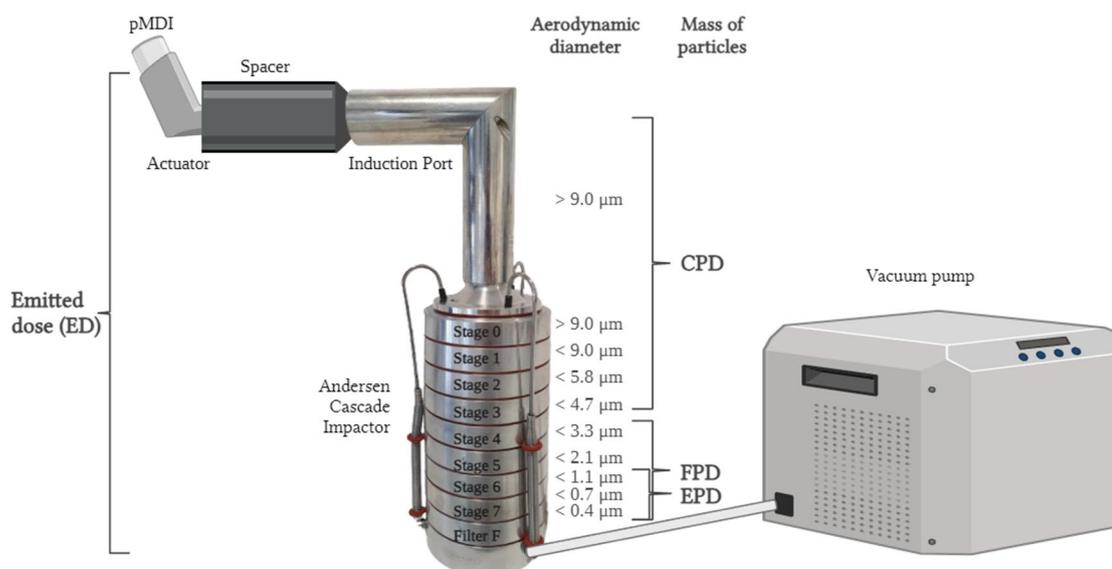


Figure 11 – Scheme of the set-up for the measurement of particle size distribution delivered from a pMDI with the spacer at constant flow (28.3 ± 0.5 L/min) with the standard section B1.

To compare the administration of the aerosol with and without the spacer, the F value was calculated in relation to the extra-fine fraction (Fe), the fine fraction (Ff) and the coarse fraction (Fc). This represents the fraction of the extra-fine, fine and coarse dose emitted by the spacer compared to the dose emitted by the pMDI alone. These values were used to calculate the index of aerosol quality (I_{s-VHC} : Ratio Ff/Fc), a measure of the *in vitro* performance of the spacer in terms of the removal of coarse drug particles and the increase or decrease of fine particles compared to the pMDI alone. The mean mass aerodynamic diameter (MMAD) and geometric standard deviation (GSD) are also determined.

- Quantification

The quantification of the fluticasone was determined by UV spectroscopy at a wavelength of 236 nm (spectrophotometer UV-vis, GENESYS 150, Thermo Scientific, USA).

To prepare the standard curve for the measurement of the TED, a calibration range was established on filters with the following concentrations: 12.5, 25, 37.5, 50, and 62.5 µg/mL of fluticasone propionate. The procedure involved assembling the setup with two PARI filters in a filter holder. The vacuum pump was calibrated to 28.3 ± 0.5 L/min using the flowmeter. After shaking the pressurized aerosol for 5 seconds, it was primed with three sprays into a vacuum arm. The required number of sprays for each concentration was then applied. Filters were collected, desorbed in 20 mL of 80:20 methanol and processed in an ultrasonic bath. Data from the absorbance values were used to generate the calibration curve in Excel, ensuring linearity with an r^2 of at least 0.96.

To characterize particle size distribution, a stock solution was prepared and used to create the calibration range. A series of dilutions was made from this stock solution. The calibration range included the following concentrations: 75, 37.5, 3.75, 1.875, 0.1875 and 0.09375 µg/mL. This dilution process ensures that the calibration curve covers the concentration range required for accurate analysis.

- **Statistical Analysis**

Statistical analyses were performed with the Software Prism[®] 10 (GraphPad Prism Software, San Diego, USA). The total emitted dose and particle size distribution characterization for the different combinations pMDI/spacer and pMDI alone were expressed in mean \pm SD. Data were compared using a two-sample t-test for normally distributed variables and a Mann-Whitney non-parametric test for non-normally distributed variables. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

- Total emitted dose

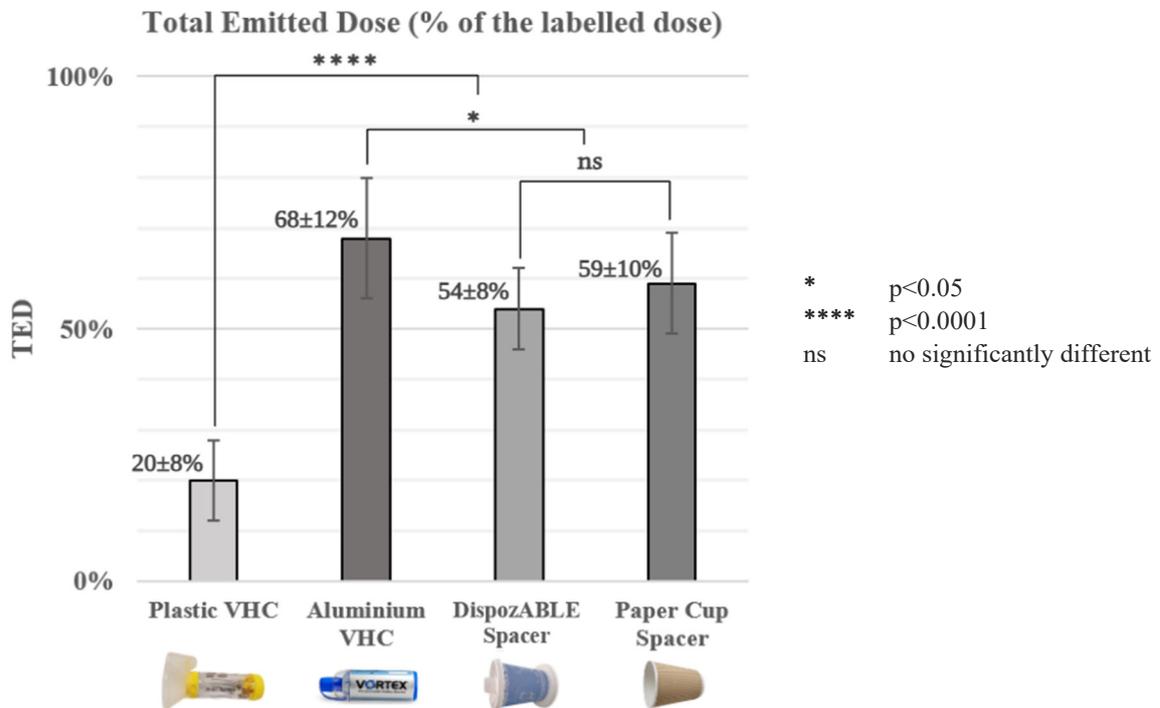


Figure 12 – Results of TED expressed in percentage of the labelled dose by filter collection with pMDI using the 4 types of spacers investigated. Data for Pl_{VHC} and Al_{VHC} reproduced from reference (59).

The average TED of fluticasone pMDI with each spacer are shown in Fig. 3. The results are expressed as a percentage of the label claim dose (LCD); 250µg/dose. No significant difference was observed between the TEDs of the two disposable paperboard spacers ($p = 0.2104$, Fig. 3). However, the highest TED value was observed with the Vortex[®] aluminium VHC and was significantly higher than with the AeroChamber Plus[®] plastic VHC ($p < 0.0001$, Fig. 3), the DispozABLE[®] spacer ($p = 0.0069$, Fig. 3) and the homemade paper cup spacer ($p = 0.0946$, Fig. 3). The pMDI with plastic VHC had the lowest TED compared to the other three pMDI/device combinations ($p < 0.0001$, Fig. 3). Although the two disposable paperboard spacers had a lower TED compared to the aluminium VHC,

they emitted more than 2.5 times the dose of fluticasone than the AeroChamber Plus[®] plastic VHC.

- Particle Size Distribution

According to the Canadian standard, the total mass of drug collected on all components of the assembly divided by the total number of actuations of the pMDI should be within $\pm 25\%$ of the LCD (65) to obtain reliable results. Depending on the method, 5 activations of 250 μg were triggered, corresponding to a mass of 1250 μg . The total mass of the drug collected and shown in Table 2 therefore had to be between 937.5 μg and 1562.5 μg . The results obtained vary between 80 and 88 % of the LCD.

Table 2. Total mass of drug collected for pMDI alone and in combination with the four spacers studied. Data for pMDI, Pl_{VHC}, and Al_{VHC} reproduced from reference (59).

	pMDI	Plastic VHC	Aluminium VHC	DispozABLE [®] Spacer	Paper Cup Spacer
LCD (μg)	1250				
Emitted Dose (μg)	1101 \pm 83	1062 \pm 154	1046 \pm 75	1005 \pm 39	1001 \pm 57
Total mass of drug collected (% of LCD)	88 \pm 7	85 \pm 12	84 \pm 6	80 \pm 3	80 \pm 5

The Fluticasone drug was captured and collected from the trigger, the spacer, the induction port and the collection plates from stage 1 to 8. The particle size distributions and aerodynamic characteristics of fluticasone are shown in Table S.1 (Supplementary Data), Table 3, Figure S.1 (Supplementary Data) and Figure 4.

Table 3. Aerodynamic Characteristics of Fluticasone dose delivered via pMDI alone or with VHCs or spacers. NC: Not Calculated. Data for pMDI, Pl_{VHC}, and Al_{VHC} reproduced from reference (59).

	pMDI	Plastic VHC	Aluminium VHC	DispozABLE [®] Spacer	Paper Cup Spacer
CPD (µg)	128 ± 14	3.9 ± 2.9	18 ± 11	29.2 ± 3.1	42 ± 7
FPD (µg)	74 ± 11	27.0 ± 5.3	87.6 ± 12.9	71.4 ± 8.3	66.2 ± 2.5
EPD (µg)	1.2 ± 0.5	0.3 ± 0.4	2.0 ± 2.8	1.9 ± 0.5	1.8 ± 0.2
CPF (% of the ED)	57.1 ± 4.2	1.8 ± 1.0	8.6 ± 4.6	14.5 ± 1.7	21.0 ± 3.8
FPF (% of the ED)	32.7 ± 3.6	12.7 ± 2.9	41.9 ± 7.6	35.5 ± 3.8	33.1 ± 1.3
EPF (% of the ED)	0.5 ± 0.2	0.1 ± 0.2	1.0 ± 1.2	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.1
R (FPD/CPD)	0.57	6.90	4.85	2.45	1.57
MMAD (µm)	NC	3.2 ± 0.1	3.4 ± 0.2	3.5 ± 0.2	3.9 ± 0.2
GSD	NC	1.5 ± 0.1	1.5 ± 0.2	NC	NC

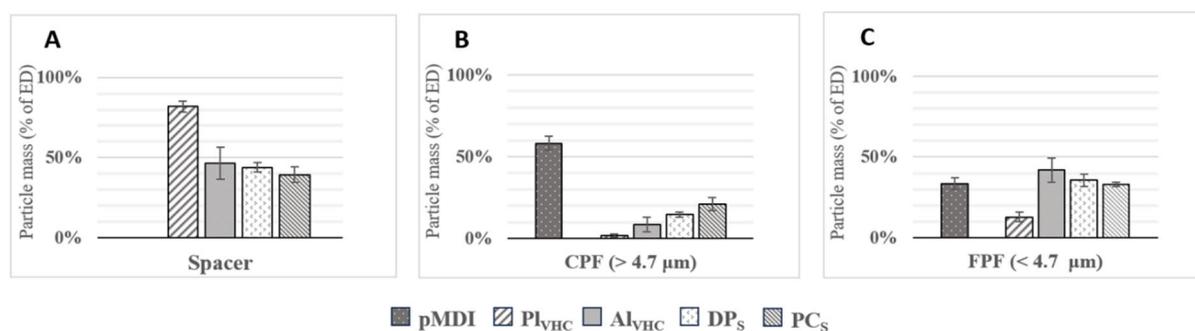


Figure 13 – A) Mass of particles collected in the spacer (in % of ED). B) CPF. C) FPF. Data for pMDI, Pl_{VHC}, and Al_{VHC} reproduced from reference (59).

The highest retention within the spacer was observed for the AeroChamber Plus[®] plastic VHC and was significantly greater than the Vortex[®] aluminium VHC, the DispozABLE[®] spacer and the homemade paper cup spacer ($p = 0.0022$, Table 3, Fig. 4,

Table S1, Fig. S1). No significant difference was found between the antistatic devices (Al_{VHC} vs. DP_s: $p = 0.6991$, DP_s vs. PC_s: $p = 0.2403$, PC_s vs. Al_{VHC}: $p = 0.0946$, Table 3, Fig. 4).

With the pMDI alone, an average of 46.9 ± 5.1 % (Table S1) of the fluticasone dose was collected in the induction port of the impactor, the equivalent of the patient's pharynx. All spacers restricted the flow of large particles in the oropharyngeal tract. Indeed, the coarse particle fraction was significantly lower with the combinations of pMDI and spacer than with pMDI alone ($p < 0.0001$, Table 3, Fig. 4, Fig. S1). More specifically, a lower amount of large particles passed through the plastic VHC compared to the disposable paperboard spacers ($p < 0.0001$, Table 3, Fig. 4, Fig. S1). The same applies to the aluminium VHC compared to the disposable paperboard spacers. In addition, a significant difference was found between the CPF of the two disposable paperboard spacers (PC_s vs. DP_s: $p = 0.0068$, Table 3, Fig. 4).

The FPF was statistically similar between the pMDI without spacer and with the DispozABLE[®] spacer or the homemade paper cup spacer (pMDI vs. DP_s: $p = 0.2861$, DP_s vs. PC_s: $p = 0.1868$, pMDI vs. PC_s: $p = 0.8701$, Table 3, Fig. 4) and it was significantly higher than that of the plastic VHC ($p < 0.0001$, Table 3, Fig. 4). The R-ratio (FPD/CPD) was lowest for pMDI without spacer and was less than one (0.57, Table 3). A larger fraction of coarse particles was inhaled than the fraction of fine particles. However, in combination with the other spacers, the R-ratio was higher than 1. Commercial VHCs had the highest FPD/CPD ratio (Pl_{VHC}: 6.90, Al_{VHC}: 4.85, Table 3). The extra-fine fraction (Fe), the fine fraction (Ff), the coarse fraction (Fc) and the index of aerosol quality (I_{s-VHC}) are listed in Table 4.

Table 4. Comparison of Aerosol delivery via pMDI with and without VHCs or spacers at constant flow. Data for pMDI, PIVHC, and AIVHC reproduced from reference (59).

	Fe	Ff	Fc	IS-VHC
Plastic VHC	0.22	0.37	0.03	12.05
Aluminium VHC	1.72	1.16	0.14	8.47
DispozABLE [®] Spacer	1.61	0.97	0.23	4.27
Paper Cup Spacer	1.57	0.90	0.33	2.74

A value greater than 0.8 for Fe and Ff is desired, because it indicated that the spacer is not retaining the small particles needed for delivery to the lung. An Fc value below 0.20 indicates that the spacer or VHC delivers less than 20% of the coarse particle dose that would have been delivered without the device. To minimise the unwanted dose reaching the upper respiratory tract, the IS-VHC value should be greater than 1 and closer to 10 (69).

The Vortex[®] aluminium VHC, the DispozABLE[®] spacer and the homemade paper cup spacer had Fe and Ff values greater than 0.80 (Table 4), indicating that there was no significant loss of extra and fine particles. In contrast, the AeroChamber Plus[®] plastic VHC had Fe and Ff values below 0.80 (Table 4). The Fc values were only below 0.20 for the two commercial VHCs. These results show that the DispozABLE[®] spacer and the paper cup spacer are less effective at retaining coarse particles in the chambers than the VHCs, which can lead to side effects. This is confirmed by the IS-VHC values, which are greater than one but less than ten for the two paperboard spacers (4.27 for DPs and 2.74 for PCs, Table 4).

Discussion

The objective of the paper is not solely to present new data on the paperboard device but also to position its performance in relation to other spacers, providing a more comprehensive assessment of its effectiveness compared to established plastic and aluminium devices. Thus, the values reported by Moreau *et al.* for the AeroChamber Plus[®] and Vortex[®] VHCs, generated from the same laboratory and partially repeated simultaneously with cardboard spacers tests, were utilized.

The purpose of a VHC or spacer is to deliver the same dose as a properly inserted pMDI to ensure its efficacy and safety. However, the shape of the spacer, the material, the volume and the design of the valves influence the aerosol delivery and thus the efficacy of these medical devices (70). Measuring the total dose delivered makes it possible to quantify the performance of the spacer or VHC in relation to the mass of drug potentially inhaled by the patient. A higher inhaled dose ensures an optimal therapeutic effect. In this study, the antistatic devices (Vortex[®] aluminium VHC, DispozABLE[®] paperboard spacer and the paper cup spacer) have a higher TED than the plastic VHC (AeroChamber Plus[®]). As the plastic is a low antistatic material, the charged particles released by pMDI interact with the inner walls of the plastic device. The negatively charged drug particles are pressed against the wall of the VHC reservoir due to their mutual repulsion. The polymers used in the manufacture of inhalers are positively charged (71). As a result, the attractive forces between the charged particles and the oppositely charged surfaces keep the particles in the chamber despite the patient's inhalation, leading to a reduction in the delivered dose. This explains why some VHC have been designed with electrically conductive metal, such as the Vortex[®] aluminium VHC, to prevent loss of medication (62). However, when considering the pharmacoeconomic aspects of these devices, it should be noticed that metal is more expensive to manufacture than plastic and paperboard. Indeed, the efficacy of the

inhalation chamber influences the patient's choice, but its availability and cost are also important factors.

Although the total dose emitted gives a good indication of the efficacy of the device, it is not sufficient to characterise the performance of the spacer. The fluticasone pMDI contains particles of different sizes, but the TED does not distinguish between coarse and fine particles. Depending on their size, the particles are deposited in different places. The finest particles, $< 4.7 \mu\text{m}$, are deposited in the bronchopulmonary system. It is this respirable fraction that is responsible for the desired therapeutic effect while the coarse particles $> 4.7 \mu\text{m}$, are deposited in the trachea and oropharynx. These deposits can cause irritation or breathing difficulties. The antistatic devices (the Vortex[®] aluminium VHC, the DispozABLE[®] spacer and the homemade spacer made from paper cup) not only delivered a higher total emission dose, but also a significantly higher proportion of fine particles than the non-antistatic device. However, the plastic VHC enabled better elimination of coarse particles originally contained in the fluticasone pMDI. This phenomenon of particle size selection was caused by the deposition of particles in the chamber by electrostatic interaction, but also by impaction, for example on the valve. Indeed, the valve of the VHC can accommodate more aerosol particles before inhalation than the spacer. However, the resistance of the valve can be an obstacle for small children and patients with narrowed airways. The cardboard alternatives do not contain a valve.

In addition, a disposable paper cup has the advantage of being readily available and inexpensive. And because it is a single-use product, the risk of cross-infection is eliminated (66). Emergency situations can occur anywhere and at any time. Disposable products can therefore be the solution when patients do not have access to a disinfected commercial spacer. However, there are some factors to consider with the spacer made from an empty paper cup. Although this device showed similar results in terms of TED and FPF compared

to the DispozABLE[®] medical device, the bottom of the paper cup had to be cut to fit the pMDI actuator using appropriate tools. In addition, in this study, the open end of the paper cup was covered with the plastic part of the DispozABLE[®] to simulate a mouthpiece. Without this part and depending on the morphology and size of the patient's face, the medication may leak out.

In terms of cost, the two paperboard spacers are considerably cheaper than VHCs: a few centimes *versus* between 15 and 30 euros or more. However, long-term use with a chronic disease raises the question of the viability of single-use products. In a recent study, the durability of the DispozABLE[®] paperboard spacer was tested. The results indicate that the DispozABLE[®] can be used several times without its effectiveness diminishing, but as it cannot be washed, its lifespan remains limited (61).

- **Limitations of the Study**

Furthermore, this study is limited to an *in vitro* model, which is suitable for comparing pMDI and the add-on spacer devices tested, but cannot reflect the clinical response. Moreover, the continuous flow rate of 28.3 L/min does not reflect the inhalation flow rates of the paediatric population and even less the reality of a crying child with breathing difficulties, although this is probably the largest user group besides the elderly. Indeed, this study is based on a standard protocol, but one of the limitations is the representativeness of this protocol in order to mimic a suction flow that perfectly correspond to a natural or forced children or adult air supply. Further studies with an *in vivo* component would provide additional evidence for the evaluation of aerosol delivery with cardboard spacers. Another limitation of the study was that only a single commercial pMDI was tested. The results may not reflect the performance when paired with a different device.

Conclusion

In summary, the two paperboard spacers were shown to be effective compared to the use of pMDI alone or with VHCs when administering inhaled medications such as fluticasone propionate. This study has shown that the disposable paperboard spacers, which are inexpensive and technically easy to handle, can be used as an alternative for the administration of aerosols in an emergency or without storage of commercial VHCs.

CRedit authorship contribution statement

Emma Eynaud: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Methodology, Investigation, Formal analysis. **Lara Leclerc:** Writing – review & editing, Visualization, Validation, Methodology, Investigation, Data curation, Conceptualization. **Manon Moreau-Neidhardt:** Writing – review & editing, Validation, Investigation. **Jérémie Pourchez:** Writing – review & editing, Validation, Supervision, Methodology, Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data availability

Data will be made available on request.

Supplementary Data

Table 5. Particle Size Distribution delivered from a pMDI alone or with VHCs/ spacers at constant flow (% of the Emitted Dose): pMDI alone (n=9); others (n=6). NA: Not Applicable. Data for pMDI, Pl_{VHC}, and Al_{VHC} reproduced from reference (59).

	pMDI	Plastic VHC	Aluminium VHC	DispozABLE [®] Spacer	Paper Cup Spacer
Actuator	8.4 ± 1.9	3.5 ± 1.3	2.8 ± 0.5	5.9 ± 2.2	6.4 ± 1.6
Spacer	NA	82.0 ± 3.4	46.7 ± 10.0	44.0 ± 2.9	39.5 ± 4.8
Induction port (> 9 µm)	46.9 ± 5.1	0.5 ± 0.7	2.6 ± 2.9	9.3 ± 2.3	15.1 ± 3.6
Collection plate 1 (> 9 µm)	2.6 ± 0.3	0.07 ± 0.09	0.4 ± 0.4	1.0 ± 0.3	1.3 ± 0.1
Collection plate 2 9 µm	3.1 ± 0.5	0.3 ± 0.3	1.1 ± 0.6	1.4 ± 0.5	1.5 ± 0.4
Collection plate 3 5.8 µm	5.7 ± 0.9	1.0 ± 0.3	4.4 ± 1.7	2.9 ± 1.4	3.2 ± 0.8
Collection plate 4 4.7 µm	15.1 ± 1.7	5.0 ± 1.5	17.5 ± 4.2	12.4 ± 2.7	10.9 ± 1.6
Collection plate 5 3.3 µm	13.9 ± 2.1	5.6 ± 1.3	18.0 ± 3.5	15.8 ± 2.3	15.7 ± 1.5
Collection plate 6 2.1 µm	3.8 ± 0.5	2.0 ± 0.5	5.5 ± 1.3	6.3 ± 1.1	5.5 ± 1.2
Collection plate 7 1.1 µm	0.4 ± 0.1	0.1 ± 0.2	0.9 ± 1.2	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.1
Collection plate 8 0.7 µm	0.1 ± 0.1	0.01 ± 0.02	0.04 ± 0.06	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1

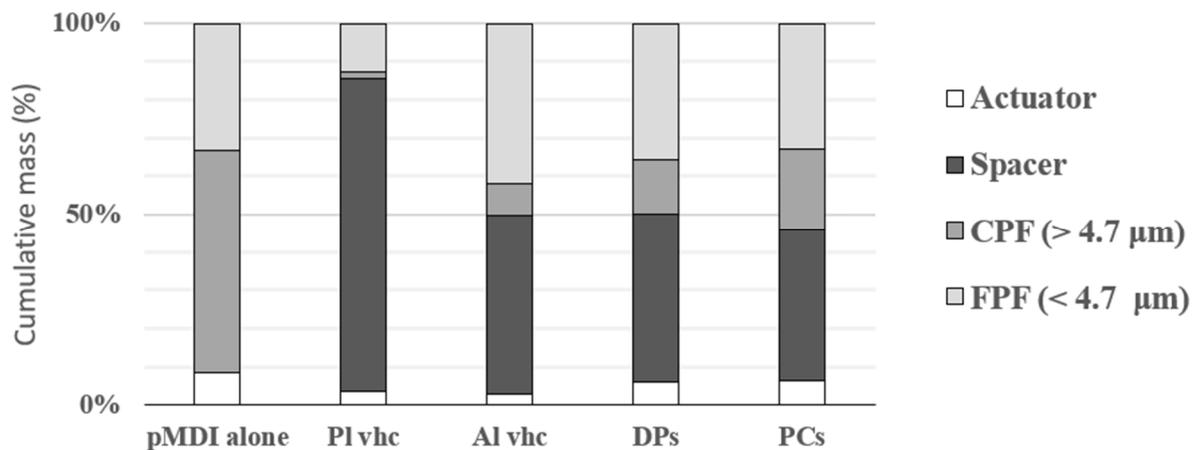


Figure 14 – Particle Size Distribution (results expressed in % of the Emitted Dose) delivered from a pMDI alone or with VHCs or spacers at constant flow: pMDI alone (n=9); others (n=6). Data for pMDI, Pl_{VHC}, and Al_{VHC} reproduced from reference (59).

2. Discussion

2.1 Conclusion générale de l'étude

L'étude met en évidence le potentiel des chambres d'inhalation en carton comme étant des solutions économiques, faciles à utiliser et performantes pour l'administration d'aérosols médicamenteux, comme le propionate de fluticasone (efficacité *in vitro* prouvée). Les résultats montrent que, bien qu'ils soient légèrement moins efficaces que les chambres d'inhalation (CI) en aluminium en termes de dose totale émise (TED), ces dispositifs alternatifs dépassent les CI en plastiques non antistatiques telles que l'AeroChamber Plus[®]. En effet, ils permettent de délivrer des doses significativement plus élevées de fines particules. Or, ces particules ont la capacité d'atteindre efficacement les bronches pour exercer leur activité thérapeutique.

Le gobelet en carton, malgré son caractère artisanal, offre des performances *in vitro* comparables au DispozABLE[®] (DM fabriqué en Europe, aux normes CE), tout en étant plus économique. En revanche, le DispozABLE[®] se distingue par une meilleure rétention des grosses particules, réduisant davantage le dépôt dans les voies respiratoires supérieures. Le gobelet en carton reste, cependant, plus efficace a priori par rapport à l'utilisation d'un pMDI seul pour limiter les effets secondaires oropharyngés.

Par ailleurs, les chambres DispozABLE[®] et les gobelets en carton répondent à plusieurs limitations associées aux CI traditionnelles : leur propriété antistatique améliore l'efficacité de la délivrance des particules, leur conception empilable facilite le stockage et leur caractère jetable élimine tout besoin d'entretien et réduit les risques d'infections. Le carton offre également l'avantage d'être un matériau économique, léger, facilement recyclable et biodégradable, à la différence du plastique et de l'aluminium, qui sont respectivement moins écologiques et plus onéreux à produire.

Ainsi, ces dispositifs en carton représentent une alternative pertinente aux chambres d'inhalation traditionnelles, en particulier dans des situations d'urgence, à l'école, à l'hôpital ou dans des pays où l'accès aux dispositifs commerciaux est limité. Leur simplicité, leur faible coût et leur compatibilité avec les contraintes locales en font des outils prometteurs pour améliorer l'accès aux traitements inhalés. Cependant, leur performance *in vivo* reste à déterminer.

2.2 Limites potentielles de l'étude

Cette étude s'appuie sur un débit continu de 28,3 L/min, conformément à la norme canadienne CAN/CSA-Z264.1-02. Bien que ce débit soit pertinent pour les adultes et les adolescents, il ne reflète pas la respiration des jeunes enfants, particulièrement dans des moments de pleurs ou d'agitation. Cependant, une récente étude a tenté d'évaluer l'efficacité du DispozABLE® dans l'administration de sulfate de salbutamol à un débit adapté à la population pédiatrique de 12 L/min. Les résultats ont montré qu'à faible débit, une CI sans valve est plus efficace *in vitro* qu'une CI commerciale équipée de valves (72).

En conditions réelles, la transformation d'un gobelet en carton en CI artisanale nécessite de créer une ouverture à sa base, ajustée autant que possible à la forme de l'embout de l'AD pour minimiser les fuites de médicament. Cette opération, réalisée en amont à l'aide d'un cutter, limite l'utilisation immédiate d'un gobelet en situation d'urgence. Une approche envisageable serait que les autorités sanitaires et les agents de santé locaux anticipent les besoins en préparant ces dispositifs alternatifs, puis en les mettant à disposition des populations concernées.



Figure 15 – Ouverture à la base d'un gobelet en carton et ajout d'un couvercle avec embout buccal fourni initialement avec le DispozABLE®

Par ailleurs, l'ouverture naturelle du gobelet en carton peut ne pas convenir à toutes les morphologies faciales, pouvant entraîner des fuites de médicaments en raison d'un manque d'étanchéité et une diminution de l'efficacité thérapeutique. Dans ce cas, une solution serait d'associer au gobelet un embout semblable à celui utilisé dans le dispositif DispozABLE® (comme dans cette étude) éventuellement couplé à un masque facial. Cette combinaison nécessiterait toutefois une évaluation supplémentaire pour en déterminer la faisabilité et le coût. Par exemple, dans les pays à faibles ressources, une alternative pourrait consister à ce que les autorités sanitaires ou les ONG militant pour l'accès aux

soins s'approvisionnent en embouts buccaux ou en masques faciaux à distribuer aux patients. Les masques faciaux, s'ils ne sont pas à usage unique, devront être lavés et désinfectés entre chaque utilisation tandis que les embouts en plastique pourront être jetés après usage. A titre informatif, les embouts en plastique des dispositifs DispozABLE® sont notamment compatibles avec les masques Able Spacer 2, proposés à un prix d'environ 5 € sur Internet (73,74). Le choix de l'interface est important. L'embout buccal est idéal pour maximiser le dépôt bronchique et limiter les pertes sur le visage du patient, tandis que le masque est plus adapté aux jeunes enfants, aux personnes âgées ou aux patients qui ne sont pas conscients (4,34). Chez les enfants de moins de 4 ans, le masque (ou l'ouverture du gobelet) est conseillé en raison de leur faible coopération et de leurs spécificités physiologiques, ils ont des voies aériennes étroites et une respiration nasale, qui influencent la pénétration et le dépôt des aérosols (20,49).

Par ailleurs, le caractère à usage unique des chambres d'inhalation en carton, bien qu'avantageux pour réduire les risques d'infections et pour répondre aux besoins d'urgence, soulève des questions en cas d'utilisation quotidienne dans la gestion des MRC. Leur coût, cumulé sur une longue période, pourrait devenir un frein économique pour certains patients, notamment dans les régions où les ressources financières sont limitées. À cet égard, il serait pertinent d'évaluer si de tels dispositifs en carton peuvent être réutilisés dans des conditions contrôlées comme c'est le cas pour d'autres chambres d'inhalation (Aer8® et LiteAire®).

2.3 Objectifs de Développement Durable (ODD)

Cette étude s'aligne pleinement avec les Objectifs de Développement Durable (ODD) des Nations Unies (75), en particulier les ODD 3, 10 et 12.

- ODD n°3 : Bonne santé et bien être
- ODD n°10 : Inégalités réduites

Les chambres d'inhalation en carton représentent des alternatives peu coûteuses et accessibles, particulièrement adaptées aux situations d'urgence et aux régions économiquement et géographiquement défavorisées. Ces alternatives, contribuant à rendre les soins respiratoires plus inclusifs et abordables, représentent une avancée précieuse notamment pour les pays en voie de développement où l'accès aux DM traditionnels est souvent limité. Bien que les chambres en carton soient moins réutilisables, elles offrent

une solution temporaire efficace là où les dispositifs en plastique et en aluminium, plus durables mais coûteux, sont souvent hors de portée.

- ODD n°12 : Consommation et production responsables

L'utilisation du carton, un matériau facilement disponible, recyclable et biodégradable, contribue à une consommation plus responsable. Cependant, le caractère jetable de ces chambres d'inhalation en carton entraîne une consommation accrue comparée aux dispositifs en plastique ou en aluminium qui sont réutilisables sur plusieurs mois. Dans une optique de réduction des déchets et de gestion durable des ressources, cette étude s'inscrit dans une réflexion plus large sur l'optimisation des dispositifs en carton, notamment en explorant des design et matériaux qui allient faible coût, durabilité et respect de l'environnement, tout en maintenant une efficacité optimale.

2.4 Autres dispositifs alternatifs en carton

Face au besoin de développer des solutions médicales accessibles, écologiques et économiques, plusieurs dispositifs alternatifs en carton ont émergé sur le marché international. Certains de ces dispositifs, comme l'Aer8[®], se distinguent par leur réutilisabilité, leur conception pliable permettant un rangement et un transport facile et leur ouverture compatible avec la plupart des pMDI couramment prescrits.

Tableau 6. Caractéristiques des principales chambres d'inhalation en carton retrouvées sur internet (autre que le DispoZABLE[®])

Chambre d'inhalation en carton	Caractéristiques	Prix
 <p>Aer8[®] Aer Beatha Ltd (76,77)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Marquage CE - Fabriquée en Suède - Peut être aplatie entre les utilisations - Réutilisable pendant 30 jours - Aucun nettoyage n'est requis - Volume de 500 mL - PA testé : salbutamol 	<p>Vendue par 3 (équivalent à 3 mois de traitement) Prix : 170 SKR (entre 14 et 15€*)</p>



LiteAire®
Thayer medical (78)

- Fabriquée aux Etats-Unis
- Double valve (à faible résistance)
- Peut être aplatie entre les utilisations
- Etiquetée pour une utilisation d'une semaine
- Aucun nettoyage n'est requis
- Volume de 184 mL
- PA testé : salbutamol et fluticasone

La loi fédérale américaine limite la vente de ce dispositif par ou sur ordonnance d'un médecin ou d'un autre praticien autorisé à établir des prescriptions



Livingstone Flat
disposable cardboard
spacer (79)

- Fabriquée en Australie
- Double valve
- "Can be used for multiple administrations of medication"
- Etude non disponible

Vendue par boîte de 25
Prix : 125.00 \$ (environ
75 €*)



Space Chamber Slim™
Medical Developments
International (80)

- Fabriquée en Australie
- Peut être aplatie entre les utilisations
- Etiquetée pour une utilisation d'une semaine
- Aucun nettoyage n'est requis
- A conserver dans un sac refermable fourni
- Etude non disponible

Vendue par boîte de 10
Prix : 198.34 \$ (environ
119 €*)

A titre informatif, lors du lancement de l'étude, les chambres d'inhalation DispoZABLE® étaient vendues par sachet de 50 unités sur le site Mediflux (disponibles également par 100 ou 200) au prix de 94,80 € (81). Or, ils sont désormais vendus par sachet de 10 unités au prix de 94,80 € (74) sur le même site. Sinon, ils sont disponibles sur le site de vente de Clement Clarke International par boîte de 10, au prix de £13.45, soit environ 16 €* (82).

**hors droits et taxes de douane*

2.5 Importance du rôle des professionnels de santé et compliance du patient

La mauvaise observance thérapeutique est l'une des principales raisons pour lesquelles les MRC restent insuffisamment contrôlées au quotidien (13). Cependant, au-delà de la non-adhésion au traitement, le mésusage des dispositifs d'administration d'aérosols contribue également à ce problème. En effet, de nombreuses études montrent que la majorité des patients utilisent incorrectement leurs dispositifs d'inhalation, avec des taux de mauvaise utilisation atteignant jusqu'à 94% à l'échelle mondiale (49). Ces erreurs de manipulations impactent grandement la gestion des MRC comme l'asthme et la BPCO, en limitant l'efficacité des traitements (49,83,84).

Etant donné la nature chronique de ces maladies, les patients sont non seulement amenés à prendre régulièrement leurs médicaments, mais aussi à savoir les utiliser correctement. Les simples instructions écrites se révèlent insuffisantes pour atteindre cet objectif. Une éducation approfondie sur la maladie et les traitements, combinée à des démonstrations pratiques et à un suivi régulier des patients, est indispensable pour améliorer le contrôle des maladies (49).

Dans ce contexte, le pharmacien d'officine joue un rôle clé. En tant qu'acteur de proximité, il occupe une position stratégique pour garantir l'utilisation optimale des médicaments. Il a, entre autres, pour mission : de vérifier les prescriptions, de s'assurer que le patient est en mesure d'utiliser correctement le dispositif d'inhalation et de le former à la manipulation et à l'entretien du matériel. Ce rôle éducatif implique également d'adapter les explications au profil du patient, en tenant compte de son âge, de ses capacités et de ses besoins. Cet accompagnement personnalisé aide à renforcer l'observance thérapeutique et à améliorer la qualité de vie des patients. Cependant, ce rôle prend du temps et parfois les visites en pharmacie peuvent être trop courtes pour aborder l'ensemble des aspects éducatifs. Une solution à cela est d'instaurer des séances d'éducation thérapeutique du patient (ETP).

L'éducation thérapeutique du patient constitue un pilier central dans la prise en charge des maladies chroniques. Elle vise à rendre le patient autonome, avec l'acquisition ou le renforcement de ses connaissances et compétences. L'ETP a pour objectifs (85,86):

- D'améliorer la compréhension de la maladie en expliquant ses mécanismes, ses symptômes et ses complications.

- De favoriser l'adhésion au traitement en amenant le patient à comprendre pourquoi il est important d'administrer correctement le ou les médicaments prescrits.
- D'assurer l'utilisation correcte des dispositifs médicaux, en formant les patients à la manipulation des aérosols-doseurs, chambres d'inhalation ou nébuliseurs. Cela inclut des vérifications régulières pour vérifier leur technique et ajuster les explications en cas de changement de dispositif.
- De développer l'autonomie du patient, lui permettant d'identifier les signes d'aggravation, de réagir en cas d'urgence et d'ajuster son comportement au quotidien.

L'ETP peut être réalisée dans différents cadres : en milieu hospitalier, lors de consultations (85) ; à l'officine (14), via des entretiens personnalisés ; ou encore à domicile, à travers les visites d'infirmiers ou aides-soignants et des outils numériques comme des applications de suivi ou des vidéos explicatives (87).

Une éducation thérapeutique efficace peut permettre d'optimiser la gestion des MRC. Elle conduit à améliorer l'observance thérapeutique, réduire les exacerbations, les hospitalisations et les coûts de santé tout en améliorant la qualité de vie des patients (87).

Cette démarche revêt une importance particulière dans les régions économiquement et géographiquement défavorisées, où les programmes éducatifs et l'accès à l'information sont souvent limités. Dans ces zones, il est important de proposer des solutions peu coûteuses et facilement accessibles, comme les dispositifs alternatifs en carton de cette étude, mais également de fournir une explication claire par un professionnel de santé pour permettre aux patients de comprendre l'intérêt et le bon usage de ces dispositifs. L'utilisation de traducteurs ou de supports visuels peut s'avérer utile pour surmonter les barrières linguistiques et culturelles.

CONCLUSIONS GENERALES

THESE SOUTENUE PAR Mme EYNAUD Emma

Les maladies respiratoires chroniques, notamment l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive, représentent un enjeu majeur de santé publique, en raison de leur prévalence élevée et de leur impact considérable sur la qualité de vie des patients. Ces pathologies, caractérisées par des épisodes récurrents de gêne respiratoire et d'exacerbations, nécessitent une gestion optimale des traitements inhalés pour réduire les symptômes, prévenir les complications et limiter les hospitalisations.

Parmi les dispositifs d'inhalation, les aérosols-doseurs de liquide pressurisé sont largement utilisés grâce à leur praticité et à leur portabilité. Cependant, leur efficacité est nettement améliorée lorsqu'ils sont combinés avec des chambres d'inhalation, qui réduisent la vitesse de propulsion du médicament et optimisent son dépôt dans les poumons.

Dans le cadre de cette étude, les performances *in vitro* de quatre dispositifs ont été comparées, selon la norme canadienne CAN/CSA-Z264.1-02 reconnue internationalement : une chambre d'inhalation en carton DispoZABLE[®], un gobelet en carton, une chambre d'inhalation en plastique Aerochamber Plus[®] et une chambre d'inhalation en aluminium Vortex[®]. Pour évaluer leurs performances, la dose totale émise et la distribution granulométrique des particules ont été mesurées.

Les résultats ont montré que les dispositifs en carton permettent de délivrer efficacement une quantité importante de fines particules thérapeutiques. Bien qu'ils soient moins performants pour retenir les grosses particules comparées aux chambres en plastique ou en aluminium, ils restent a priori plus sûrs que les aérosols-doseurs utilisés seuls pour limiter les effets indésirables locaux. En évaluant des solutions d'inhalation alternatives, économiques, écologiques et jetables, l'étude vise à améliorer l'accès aux soins pour les personnes en situation d'urgence, les populations aux ressources limitées ou en cas de pénurie de chambres d'inhalation traditionnelles.

Néanmoins, leur utilisation limitée dans le temps peut poser un problème économique pour une gestion prolongée des maladies respiratoires. De plus, des études supplémentaires

sont nécessaires pour évaluer leur efficacité en conditions réelles et leur adaptation à divers médicaments. Des améliorations, telles que l'ajout d'embouts standardisés ou de masques adaptés, pourraient renforcer leur praticité et leur efficacité en limitant les fuites de médicaments.

Finalement, ces dispositifs en carton représentent une réponse prometteuse aux défis liés à l'accessibilité des traitements inhalés, particulièrement dans les régions à faibles ressources ou dans les contextes nécessitant des solutions pratiques et jetables. Cette approche innovante ouvre de nouvelles perspectives pour démocratiser les soins respiratoires et réduire l'impact des maladies respiratoires chroniques à travers le monde.

Le Président de la thèse,
Nom : Hans-Martin SPÄTH

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **30 JAN. 2025**
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Signature :



Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeur C. DUSSART

ANNEXES

Essai A5 – Protocole

 MINES Saint-Étienne Une école de l'IMT	Procédure opératoire standardisée	 CIS CENTRE INGÉNIERIE ET SANTÉ Page 1 sur 7
	Essais chambres d'inhalation phase A5 de la norme CAN/CSA-Z264.1-02	

Evaluation de la performance d'une chambre d'inhalation (CI) selon la Norme CAN/CSA-Z264.1-02 avec un principe actif (PA), le Propionate de fluticasone :

- Mesure de la dose émise par dépôt sur filtre

Ce protocole présente :

- Le mode opératoire
- Le dosage spectrophotométrique des échantillons

Documents de références : Norme CAN/CSA-Z264.1-02 (référentiel externe), Doc MAJ *protocole CI Norme A5 et A3 Vdef2* (référentiel interne)

1. Introduction

Essais à réaliser en n=9 pour les deux types de chambres d'inhalation jetables et avec 1 PA (soit 18 mesures).

Essais à réaliser en n=1 pour re-tester les deux types de chambres d'inhalation commerciales en plastique et en aluminium (soit 2 mesures).

Réaliser le protocole avec les CI (et le même PA) ainsi qu'une gamme sur filtre et un blanc filtre le même jour.

Le solvant utilisé est le Méthanol (MeOH) dilué à 80:20 en eau distillée (D.I). Il convient de préparer un stock de MeOH 80% pour l'ensemble des essais de la même journée.

Attention à la conservation des PA, le Fluticasone est sensible à la lumière et à la congélation.

Conserver le PA sensibles à la lumière dans des tubes recouverts d'aluminium.

Conserver le PA à la bonne température (T°amb).

2. Matériels

2.1. Principe Actif (PA)

- Flixotide - Propionate de fluticasone (GSK) – 250µg/dose, FI/120doses

2.2. Solvants

- Méthanol MeOH CAS: 67-56-1
- Eau D.I

2.3. Appareils, pipettes et matériels

- Chambres d'inhalation
- Portes filtres, filtres et tuyaux
- Pompe HCP5 (Copley)
- Débitmètre DFM4 (Copley)
- Bain à ultrasons (Elmasonic) L308
- Vortex
- Tubes Falcon de 50 mL
- Seringue de 2 mL (Fisher 11348763) ou seringue de 3 mL (VWR 613-2050)

 <p>MINES Saint-Etienne Une école de l'IMT</p>	Procédure opératoire standardisée	 <p>Page 2 sur 7</p>
	Essais chambres d'inhalation phase A5 de la norme CAN/CSA-Z264.1-02	

- Filtres seringue en PTFE 0,2 µm (Fisher 15181489)
- Spectrophotomètre GENESYS, Thermo scientifique, serial No: 9A5Y268013
- Micro-cuvettes en polystyrène avec bouchons (759200, Brand)
- Eprouvette graduée de 1 L et de 500 mL
- Gants

3. A noter dans le cahier de laboratoire à chaque manip

- PA utilisé : Nom commercial et nom commun, Fabricant, Dose alléguée sur l'étiquette, Numéro de lot, Date de péremption, Gaz propulseur (CFC ou HFA)
- CI : Nom commercial, Fabricant, Numéro de lot
- Température (recommandée : 23 ± 2 °C)
- Humidité relative (recommandée : 45-75%)
- Débit de la pompe ($28,3 \pm 0,5$ L/min)

4. Méthodes

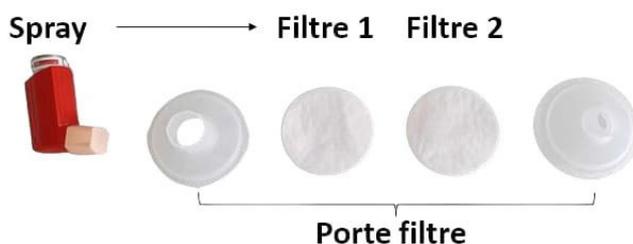
4.1. Préparation de 1L de solvant MeOH 80:20

- Verser 200 mL d'eau D.I. dans une éprouvette graduée et transvaser dans une bouteille de 1000 mL.
- Verser 800 mL de méthanol pur dans une éprouvette graduée et transvaser dans la même bouteille.
- Homogénéiser la bouteille et dégazer le mélange.
- Annoter la bouteille : « Méthanol 80 :20 [la date de préparation] [le nom du préparateur] » et coller les pictogrammes de danger

4.2. Réalisation de la gamme d'étalonnage (sur filtre)

On réalise une gamme d'étalonnage respectivement de concentration (12,5 - 25 - 37,5 - 50 - 62,5 µg/ml).

- Réaliser le montage ci-dessous en superposant 2 filtres PARI dans le porte-filtre.



- Mettre en marche la pompe HCP5 et la calibrer à $28,3 \pm 0,5$ L/min avec le débitmètre DFM4 (réaliser le montage ci-dessous).



- Allumer le bras aspirant
- Secouer le PA 5 sec et amorcer le spray de PA en réalisant 3 sprays dans le bras aspirant. L'amorçage est réalisé une seule fois en début de manip (à refaire si le spray n'est pas utilisé pendant plus d'une heure).
- Remplacer le déclencheur par un propre et essuyer la valve du spray (illustration ci-dessous).



- Remplacer le débitmètre par l'aérosol (Cf. illustration ci-dessous), en laissant la pompe allumée.



- Nettoyer une pince métallique avec de l'éthanol
- Secouer le PA 5 secondes et réaliser le nombre de sprays nécessaire pour chaque concentration voulue, dans le montage (Cf. tableau ci-dessous) (secouer le PA 5 secondes entre chaque spray et déclencher immédiatement la dose suivante si nécessaire).

Points de Gamme (G)	G₁	G₂	G₃	G₄	G₅
Nombre de sprays	1	2	3	4	5
Volume solvant (mL)	20	20	20	20	20
Concentration théorique :	12,5	25,0	37,5	50,0	62,5
Propionate de fluticasone (µg/mL)					

- Après le dernier spray, attendre 20 secondes avant d'éteindre la pompe, le temps de purger son contenu.
- Mettre le filtre qui est le plus proche du spray dans un tube Falcon de 50mL, avec la pince métallique nettoyée



 <p>MINES Saint-Etienne Une école de l'IMT</p>	Procédure opératoire standardisée	 <p>CIS CENTRE INGÉNIERIE DE SANTÉ</p> <p>Page 4 sur 7</p>
	Essais chambres d'inhalation phase A5 de la norme CAN/CSA-Z264.1-02	

- Passer à la concentration suivante après avoir mis un nouveau filtre dans le porte-filtre.
- La gamme est réalisée en n=1 chaque jour.

4.2.1. Réalisation du blanc filtre

- Placer un filtre vierge dans un tube Falcon de 50 mL

4.2.2. Désorption des échantillons de la gamme et du blanc filtre

- Ajouter, sous sorbonne, 20 mL de méthanol 80:20 dans chaque Falcon de 50 mL.
- Vortexer 10 sec.
- Placer les échantillons au bain US afin de désorber les filtres : 5 minutes en mode normal à 130 KHz.
- Vortexer de nouveau 10 sec.

4.2.3. Préparation des échantillons pour l'analyse au spectrophotomètre

- Allumer le spectrophotomètre et l'ordinateur (logiciel VisionLite)
- Aller dans « paramètre » puis « contrôle PC » sur la tablette tactile du spectrophotomètre
- Préparer une cuve de méthanol 80:20
- Pour chaque échantillon :
 - o Vortexer 10 sec l'échantillon.
 - o Récupérer 2 mL de l'échantillon à l'aide d'une seringue puis placer un filtre seringue au bout de celle-ci.
 - o Verser un petit volume dans une poubelle (1 mL environ) puis le reste dans la cuve du spectromètre. Veillez à avoir 500 µL minimum dans la cuve.
 - o Conserver la même seringue pour le BF et les points de gamme (du moins au concentré au plus concentré)

4.2.4. Lecture spectrophotomètre

Pour doser le principe actif, un spectrophotomètre (Genesys, Thermo scientifique) est utilisé (L308). Cet appareil permet la détection des PA présentant un pic d'absorption lisible dans le range de l'appareil. Il est possible de regarder l'absorption à une longueur d'onde donnée ou bien de réaliser un spectre.

- Vérifier la connexion de l'appareil
 - Ouvrir une nouvelle session en utilisant la méthode prédéfinie nommé : Dosage Fluti
- La méthode permet de lire le spectre entre 200 et 300 pour la Fluticasone (pic à **236 nm**).
Le spectre de Fluticasone présente un épaulement au départ.
- Essuyez l'extérieur des cuves avec un papier adapté (KIMTEC) avant de les placer dans le spectrophotomètre dans le sens du faisceau (indiqué sur la photo par la flèche orange)



- Faire la calibration machine avec une cuve de méthanol 80:20 (« blanc »)
- Pour chaque lecture, positionner les échantillons dans l'ordre suivant : Méthanol, BF puis gamme

Descriptif de l'échantillon [Dosage Flutimsc]

Opérateur : CIS-MANIP-HPLCUtilisateur

Mesurer le blanc Remesurer Remplir la colonne

Position	Nom de l'échantillon	Description
1	Blanc	
2	Blanc titré	
3	G1	
4	G2	
5	G3	
6	G4	
7	G5	
8		

Mesurer Fermer

4.2.5. Traitement des données de la gamme

- Placer le curseur à 236 nm et lire les absorbances.
- Réaliser une capture d'écran des absorbances à 236 nm.

4.2.6. Analyser la gamme sous Excel

La valeur d'absorbance du BF doit être déduite des autres valeurs.

La gamme est analysée à partir des valeurs d'absorbance obtenues pour le pic du PA d'intérêt (236 nm pour la Fluticasone).

- Réaliser la courbe d'étalonnage (Absorbance en fonction de la concentration) et déterminer l'équation de la courbe.
- Vérifier la linéarité de la gamme (r^2 au moins = 0,96).

4.3. Réalisation des essais avec les chambres d'inhalation (A5)

- Pour les chambres d'inhalation commerciales : Nettoyer la chambre la veille de l'utilisation (cf. protocole de nettoyage en Annexe)
- Réaliser le montage en superposant 2 filtres PARI dans le porte-filtre.
- Si elle a été éteinte après la réalisation de la gamme, mettre en marche la pompe HCP5 et la **calibrer à $28,3 \pm 0,5$ L/min** avec le débitmètre DFM4 (réaliser le montage comme précédemment).
- Si besoin, secouer 5 secondes le PA et effectuer un amorçage de 3 sprays dans un bras aspirant
- Changer de déclencheur et nettoyer la valve.
- Nettoyer une pince métallique avec de l'éthanol
- Remplacer le débitmètre par la CI à tester (Cf. illustration ci-dessous), en laissant la pompe allumée.



- Secouer le PA 5 secondes et réaliser 5 **sprays** dans le montage (secouer le PA 5 secondes entre chaque spray et déclencher immédiatement la dose suivante).
- Après le dernier spray, attendre 20 secondes avant d'éteindre la pompe, le temps de purger son contenu.
- Mettre le filtre qui est le plus proche de la chambre dans un tube Falcon de 50 mL avec la pince métallique nettoyée.
- Passer à la chambre d'inhalation suivante et suivre le même protocole après avoir mis un nouveau filtre dans le porte-filtre et suivre le même protocole.
- Pour les CI commerciales, nettoyer la chambre (Cf. protocole de nettoyage en Annexe).

4.4. Désorption des échantillons (une fois la série terminée)

- Ajouter, sous sorbonne, 20 mL de méthanol 80/20 dans chaque Falcon de 50 mL.
- Vortexer 10 sec.
- Placer les échantillons au bain US afin de désorber les filtres : 5 minutes en mode normal à 130 KHz.
- Vortexer de nouveau 10 sec.

4.5. Préparation des échantillons pour l'analyse au spectrophotomètre

- Reprendre la cuve de méthanol 80:20
- Pour chaque échantillon :
 - o Vortexer 10 sec l'échantillon.
 - o Récupérer 2 mL de l'échantillon à l'aide d'une seringue puis placer un filtre seringue au bout de celle-ci.
 - o Verser un petit volume dans une poubelle (1 mL environ) puis le reste dans la cuve du spectromètre. Veillez à avoir 500 µL minimum dans la cuve.
 - o Changer de filtre et de seringue entre chaque chambre.

4.6. Lecture spectrophotomètre

- Vérifier la connexion de l'appareil
- Ouvrir une nouvelle session en utilisant la méthode prédéfinie nommé : Dosage Fluti

La méthode permet de lire le spectre entre 200 et 300 pour la Fluticasone (pic à **236 nm**).

Le spectre de Fluticasone présente un épaulement au départ.

- Essuyez l'extérieur des cuves avec un papier adapté (KIMTEC) avant de les placer dans le spectrophotomètre dans le sens du faisceau (comme précédemment)
- Faire la calibration machine avec une cuve de méthanol 80:20
- Pour chaque lecture, positionner les échantillons dans l'ordre suivant : Méthanol puis les chambres

4.7. Traitement des données des chambres d'inhalation

- Placer le curseur à 236 nm et lire les absorbances.
- Réaliser une capture d'écran des absorbances à 236 nm.

4.8. Analyser les données sous Excel

La valeur d'absorbance du BF doit être déduite des autres valeurs.

- Déterminer la dose émise pour chaque chambre d'inhalation à partir de l'équation issue de la gamme d'étalonnage

 <p>MINES Saint-Etienne Une école de l'IMT</p>	Procédure opératoire standardisée	 <p>CIS CENTRE INGÉNIERIE ES SANTÉ</p> <p>Page 7 sur 7</p>
	Essais chambres d'inhalation phase A5 de la norme CAN/CSA-Z264.1-02	

5. Annexe

Protocole de nettoyage des chambres commerciales

1. Ouvrir la chambre en séparant le couvercle du corps de la chambre, ne pas retirer l'embout du couvercle.
2. Mettre à tremper pendant 15 minutes les deux parties de la chambre d'inhalation dans une solution d'une cuillère à café (5mL) de liquide vaisselle (pH neutre, hypoallergénique, sans arôme) diluée dans 5 litres d'eau tiède (30°C +/- 5°C), propre et potable. Bien immerger les éléments.
3. Prendre une éponge propre non-abrasive sans tampon récurant et dédiée au nettoyage de la chambre, et frotter l'intérieur des différents éléments.
4. Rincer soigneusement et abondamment chaque pièce sous un jet d'eau tiède, propre et potable (minimum 4 secondes par élément).
5. Enlever l'excès d'eau en secouant les éléments.
6. Laisser sécher à l'air libre
7. Lorsque la chambre d'inhalation est bien sèche, la remonter et la ranger dans son sachet dans un endroit propre et sec.

6. Version de la POS

Version	Date	Rédigé par	Motif de la version
01	16/11/2023	E.EYNAUD	Création POS

Essai B1 – Protocole

 <p>MINES Saint-Etienne Une école de l'IMT</p>	Procédure opératoire standardisée	 <p>CIS CENTRE D'INGÉNIERIE DES PLANTS</p> <p>Page 1 sur 8</p>
	Essais chambres d'inhalation phase B1 de la norme CAN/CSA-Z264.1-02	

Evaluation de la répartition granulométrique des particules.

Evaluation de la quantité de matière dans le montage intégral d'un impacteur en cascade Andersen selon la Norme CAN/CSA-Z264.1-02 avec un principe actif (PA) : le Propionate de fluticasone.

Ce protocole présente :

- Le mode opératoire
- Le dosage spectrophotométrique des échantillons

Documents de références : Norme CAN/CSA-Z264.1-02 (référentiel externe), Doc *Protocole norme B1 Vdef modifié par Aurélien* (référentiel interne)

1. Introduction

Essais à réaliser en n=6 pour les chambres d'inhalation jetables et avec 1 PA (soit 12 mesures).

Essais à réaliser en n=1 pour re-tester les deux types de chambres d'inhalation commerciales (soit 2 mesures).

Attention lors du premier essai, il convient de s'assurer qu'il n'y a pas plus de 5% de la masse totale émise sur les éléments de l'impacteur qui ne sont généralement pas dosés (cône d'entrée, étages et filtre). Une fois cette vérification effectuée on pourra s'affranchir de doser ces éléments lors des manipulations suivantes.

Le solvant utilisé est le Méthanol (MeOH) dilué à 80:20 en eau distillée (D.I). Il convient de préparer un stock de MeOH 80:20 pour l'ensemble des essais de la même journée.

Conserver le PA sensibles à la lumière dans des tubes recouverts d'aluminium.

Conserver le PA à la bonne température (T°amb).

2. Matériel

2.1. Principe Actif (PA)

- Propionate de fluticasone (GSK) – 250µg/dose, FI/120doses
- Propionate de fluticasone (ACRO ORGANICS) en poudre

2.2. Solvant

- Méthanol MeOH CAS: 67-56-1
- Eau D.I

2.3. Appareils, pipettes et matériels

- Chambres d'inhalation
- Pompe HCP5 (Copley)
- Débitmètre DFM4 (Copley)
- Anderson type cascador impactor (Copley Scientific)
- Bain à ultrasons (Fisher Scientifique) L308
- Vortex
- Falcon de 50 mL et 15 mL

- Eppendorfs 2 mL
- Seringue de 2 mL (Fisher 11348763) ou seringue de 3 mL (VWR 613-2050)
- Filtres seringue en PTFE 0,2 μm (Fisher 15181489)
- Jeu de pipettes (P10000, P5000, P1000, P200) et cônes correspondants
- Spectrophotomètre Genesys, Thermo scientifique, réf. 118554
- Micro-cuvettes en polystyrene avec bouchons (VWR 612-5686 et 612-5690)
- Papier aluminium
- Filtre papier type GF 50 diamètre de 81 mm
- Boite de petri en verre 100 mm
- Bécher 500 mL
- Gants

3. A noter dans le cahier de laboratoire à chaque manipulation

- PA utilisé : Nom commercial et nom commun, Fabricant, Dose alléguée sur l'étiquette, Numéro de lot, Date de péremption, Gaz propulseur (CFC ou HFA)
- CI : Nom commercial, Fabricant, Numéro de lot
- Température (recommandée : 23 ± 2 °C)
- Humidité relative (recommandée : 45-75%)
- Débit de la pompe ($28,3 \pm 0,5$ L/min)

4. Méthodes

4.1. Préparation de 1L de solvant MeOH 80:20

- Verser 200 mL d'eau D.I. dans une éprouvette graduée et transvaser dans une bouteille de 1000 mL.
- Verser 800 mL de méthanol pur dans une éprouvette graduée et verser dans la même bouteille.
- Homogénéiser la bouteille et dégazer le mélange.

4.2. Réalisation de la solution mère pour la gamme d'étalonnage

- Peser 7,5 mg de Propionate de fluticasone en poudre avec une balance de précision dans un flacon en verre de 100 mL à bouchon bleu.
- Ajouter 100 ml de méthanol (80:20) dans le flacon.
- Homogénéiser la solution avec un barreau aimanté sous agitation jusqu'à dissolution complète du PA (au moins 1h – recommandé de laisser agiter toute une nuit).

4.3. Réalisation des essais avec les chambres d'inhalation (B1)

4.3.1. Calibration de l'Andersen et réalisation des sprays

- L'impacteur en cascade Andersen a préalablement été nettoyé (cf.annexe).
- Placer un filtre papier GF 50 81 mm dans le dernier étage (F) de l'impacteur (Cf. photos ci-dessous). L'étage est reconnaissable avec un joint en caoutchouc à l'intérieur.



- Remonter l'impacteur Andersen en vérifiant que les étages sont bien assemblés dans l'ordre et de façon étanche.

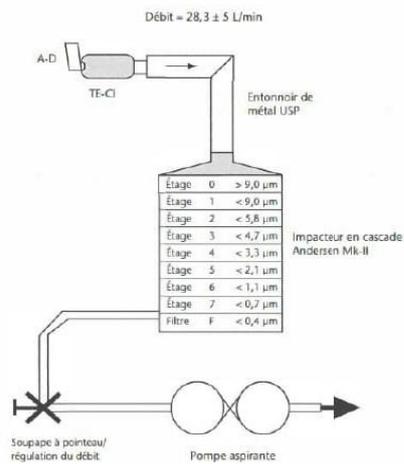


Figure A1
Impacteur
(voir les articles AS.3.1 et B1.4.2.)

- Mettre en marche la pompe HCP5 et la calibrer à $28,3 \pm 0,5$ L/min avec le débitmètre DFM4 (réaliser le montage ci-dessous)



- Remplacer le débitmètre par la chambre d'inhalation, en laissant la pompe allumée



- Allumer le bras aspirant.
- Secouer le PA 5 sec et amorcer le spray de PA en réalisant 3 sprays dans le bras aspirant. L'amorçage est réalisé une seule fois en début de manip (à refaire si le spray n'est pas utilisé pendant plus d'une heure).
- Remplacer le déclencheur par un propre et essuyer la valve du spray (illustration ci-dessous).



- Secouer 5 secondes le PA et réaliser 5 **sprays** dans le montage Aérosol doseur-Chambre-Andersen-Pompe (secouer 5 secondes le PA entre chaque spray et déclencher immédiatement la dose suivante).
- Après le dernier spray, attendre 20 secondes avant d'éteindre la pompe.

4.3.2. Démontage progressif de l'Andersen et mise en solvant du PA

ATTENTION : garder au maximum le PA à l'abri de la lumière, pour cela, démonter l'impacteur pièce par pièce et placer au fur et à mesure chaque Falcon dans un placard.

- Enlever les 3 ressorts autour de la colonne de l'impacteur.
- *Placer 21 boîtes de pétri dans des barquettes en plastique sous sorbonne. Elles serviront à y placer successivement chaque élément du montage : le déclencheur, l'ouverture d'admission (OA), la chambre d'inhalation le cône d'entrée, les 9 étages et les 8 plateaux.*
- Si la manipulation pour ne pas analyser certains éléments a été faite, placer uniquement 11 boîtes de pétri pour le déclencheur, la chambre d'inhalation, l'OA et les 8 plateaux.
- Procéder pièce par pièce suivant les procédures décrites ci-dessous :

Procédure Déclencheur :

- Récupérer le déclencheur et le rincer avec 5 mL de méthanol au-dessus d'une boîte de pétri (précaution en cas de déversement). Transférer son contenu dans un Falcon de 15 mL.

Procédure Ouverture d'Admission (OA) :

- Séparer l'ouverture d'admission du cône d'entrée.
- Rincer l'OA avec 20 mL de méthanol (Cf. Illustration ci-dessous) au-dessus d'une boîte de pétri (précaution en cas de déversement).
- Transférer son contenu dans un Falcon de 50 mL.



	Procédure opératoire standardisée	 Page 5 sur 8
	Essais chambres d'inhalation phase B1 de la norme CAN/CSA-Z264.1-02	

Procédure cône d'entrée : ATTENTION ETAPE A NE PLUS FAIRE SI $M_{tot} > 95\%$

- Rincer le cône d'entrée avec 10 mL de méthanol dans une boîte de pétri (Cf. Illustration ci-dessous). Récupérer le contenu de la boîte de pétri pour le transférer dans un Falcon 50 mL.



Procédure pour la chambre d'inhalation :

- Récupérer la chambre d'inhalation et la rincer plusieurs fois (3-4 fois) à l'intérieur avec 20 mL de méthanol au-dessus d'un bécher de 500 mL pour les chambres en cartons et au-dessus d'une boîte de pétri pour les chambres en plastique et en aluminium.

Précisions : pour les chambres en cartons, rincer avec 10 mL les couvercles en plastiques au-dessus du bécher puis les laisser à l'intérieur du bécher. Rincer ensuite le carton avec 10 mL au-dessus du bécher.

- Transférer le contenu dans un Falcon de 50 mL.

Procédure pour les plateaux :

- Récupérer le plateau et le rincer plusieurs fois avec 5 mL de méthanol sous sorbonne au-dessus d'une boîte de pétri.



- Frotter les parois pour que le principe actif se mélange avec le solvant.
- Retourner le plateau dans la boîte de pétri pour que le PA se mélange avec le solvant
- Récupérer le contenu dans un Falcon de 15 mL.
- Refaire cette procédure à chaque nouveau plateau lors du démantèlement, soit 8 au total.

Procédure pour les étages : ATTENTION ETAPE A NE PLUS FAIRE SI $M_{tot} > 95\%$

- Rincer l'étage avec 10 mL de méthanol dans une boîte de pétri.
- Récupérer le contenu de la boîte de pétri pour le transférer dans un Falcon 50 mL.
- Refaire cette procédure à chaque nouvel étage lors du démantèlement, soit 9 au total.

Procédure filtre dernier étage : ATTENTION ETAPE A NE PLUS FAIRE SI $M_{tot} > 95\%$

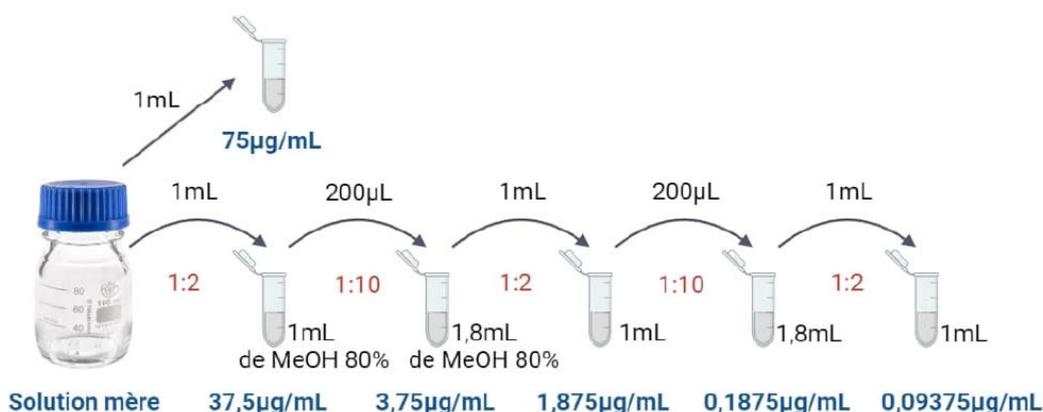
- Récupérer le filtre du dernier étage et le placer dans un tube Falcon.
- Un blanc filtre (BF) sera nécessaire lors de l'analyse des dosages. Pour cela, placer un filtre vierge (papier GF 50 81 mm) dans un nouveau tube Falcon de 50 mL.
- Ajouter 10 ml de méthanol dans chacun des Falcon.
- Vortexer 10 secondes chacun des tubes.
- Placer le BF et le filtre du dernier étage au bain US afin de désorber le PA : 5 minutes en mode normal à 130 KHz.

4.4. Réalisation de la gamme d'étalonnage à partir d'une solution mère

On réalise une gamme d'étalonnage respectivement de concentration (75 - 37,5 - 3,75 - 1,875 - 0,1875 - 0,09375 µg/ml).

Pour ce faire nous allons utiliser la solution mère réalisée préalablement et la diluer pour obtenir toutes les solutions de notre gamme.

- Réaliser la gamme par dilution en cascade selon le schéma ci-dessous :



ATTENTION : garder le PA à l'abri de la lumière en couvrant de papier aluminium les tubes et le flacon de solution mère.

4.5. Préparation des échantillons pour l'analyse au spectrophotomètre

- Allumer le spectrophotomètre et l'ordinateur (logiciel VisionLite)
- Aller dans « paramètre » puis « contrôle PC » sur la tablette tactile du spectrophotomètre
- Préparer une cuve de méthanol 80:20
- Pour chaque échantillon : gamme et solutions des différents éléments du montage
 - o Vortexer 10 sec l'échantillon.
 - o Prélever 1 mL de l'échantillon à l'aide d'une pipette.
 - o Verser le volume dans la cuve du spectromètre. Veillez à avoir 500 µL minimum dans la cuve.
- Pour BF et filtre (si nécessaire) :
 - o Vortexer 10 sec l'échantillon.
 - o Récupérer 2 mL de l'échantillon à l'aide d'une seringue puis placer un filtre seringue au bout de celle-ci.
 - o Verser un petit volume dans une poubelle (1 mL environ) puis le reste dans la cuve du spectromètre. Veillez à avoir 500 µL minimum dans la cuve.

4.6. Lecture spectrophotomètre

Pour doser le principe actif, un spectrophotomètre (Genesys, Thermo scientifique) est utilisé (L308). Cet appareil permet la détection des PA présentant un pic d'absorption lisible dans le range de l'appareil. Il est possible de regarder l'absorption à une longueur d'onde donnée ou bien de réaliser un spectre.

- Vérifier la connexion de l'appareil
- Ouvrir une nouvelle session en utilisant la méthode prédéfinie nommé : Dosage Fluti

 <p>MINES Saint-Etienne Une école de l'IMT</p>	Procédure opératoire standardisée	 <p>CIS CENTRE INGÉNIERIE DE SAINTE-ETIENNE</p> <p>Page 7 sur 8</p>
	Essais chambres d'inhalation phase B1 de la norme CAN/CSA-Z264.1-02	

La méthode permet de lire le spectre entre 200 et 300 pour la Fluticasone (pic à **236 nm**).

- Essuyez l'extérieur des cuves avec un papier adapté (KIMTEC) avant de les placer dans le spectrophotomètre dans le sens du faisceau (indiqué sur la photo par la flèche orange)



- Faire la calibration machine avec une cuve de méthanol 80:20
- Faire la lecture des échantillons

5. Rendu des résultats

5.1. Traitement des données

- Sauvegarder les courbes sur le PC de manip : Fichier → prévisualisation → Imprimer
- Placer le curseur à 236 nm et lire les absorbances.
- Réaliser une capture d'écran des absorbances à 236 nm.

5.2. Analyser les données sous Excel

Les données sont analysées à partir des valeurs d'absorbance obtenues à 236 nm.
Compléter le tableau Excel créé pour cette manipulation.

6. Annexe

6.1. Protocole de nettoyage de l'Andersen

1. Démontez l'Andersen, en séparant bien les étages des paliers (laissez les joints).
2. Mettre 5 mL de liquide vaisselle dans un grand béccher en plastique et ajouter 5L d'eau du robinet tiède.
3. Mettre toutes les pièces de l'Andersen dans le béccher.
4. Nettoyer à l'éponge non abrasive chaque pièce à l'eau savonneuse.
5. Rincer les pièces à l'eau du robinet.
6. Rincer les pièces avec de l'eau distillé.
7. Sécher avec du papier absorbant et à l'air comprimé (ATTENTION : bien sécher immédiatement pour éviter des risques de corrosion de l'appareil).

6.2. Protocole de nettoyage des chambres

1. Ouvrir la chambre en séparant le couvercle du corps de la chambre, ne pas retirer l'embout du couvercle.
2. Mettre à tremper pendant 15 minutes les deux parties de la chambre d'inhalation dans une solution d'une cuillère à café (5mL) de liquide vaisselle (pH neutre, hypoallergénique, sans arôme) diluée dans 5 litres d'eau tiède (30°C +/- 5°C), propre et potable. Bien immerger les éléments.

 <p>MINES Saint-Etienne Une école de l'IMT</p>	Procédure opératoire standardisée	 <p>Page 8 sur 8</p>
	Essais chambres d'inhalation phase B1 de la norme CAN/CSA-Z264.1-02	

3. Prendre une éponge propre non-abrasive sans tampon récurant et dédiée au nettoyage de la chambre, et frotter l'intérieur des différents éléments.
4. Rincer soigneusement et abondamment chaque pièce sous un jet d'eau tiède, propre et potable (minimum 4 secondes par élément).
5. Enlever l'excès d'eau en secouant les éléments.
6. Laisser sécher à l'air libre
7. Lorsque la chambre d'inhalation est bien sèche, la remonter et la ranger dans son sachet dans un endroit propre et sec.

7. Version de la POS

Version	Rédigé par	Motif de la version
01	E.EYNAUD	Création POS

Essai B2 – Protocole

Concernant la procédure opératoire standardisée de l'essai B2, elle est identique à celle de l'essai B1 mais sans l'utilisation de chambre d'inhalation.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Pharmaceutics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijpharm



Comparative performance study of paperboard disposable spacers versus commercial valved holding chambers for aerosol delivery

Emma Eynaud, Lara Leclerc, Manon Moreau-Neidhardt, Jérémie Pourchez*

Mines Saint-Etienne, Univ Jean Monnet, INSERM, U 1059 Sainbiose, Centre CIS, F - 42023 Saint-Etienne France

ARTICLE INFO

Keywords:
Spacer
Valved holding chamber
Fluticasone
pMDI
Aerosol delivery
Aerosol particle size
Low-tech
Cost effective

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study is to evaluate and compare the performance, for the administration of fluticasone propionate with a pressurized metered-dose inhaler (pMDI), of two low-tech paperboard spacers versus two commercially available valved holding chambers (VHC).

Methods: According to the Canadian standard CAN/CSA-Z264.1-02, total emitted dose (TED) and aerodynamic size distribution were measured for the pMDI in combination with 4 different spacers: a homemade paper cup spacer, the DispozABLE® paperboard spacer, the AeroChamber Plus® plastic VHC, and the Vortex® aluminium VHC.

Results: The two disposable paperboard spacers had a lower TED compared to the aluminium VHC, but delivered more than 2.5 times the dose of fluticasone than the commercial plastic VHC. The 3 antistatic devices (i.e. the aluminium VHC, the paperboard DispozABLE® spacer and the paper cup spacer) delivered a significantly higher dose of fine particles than the less antistatic plastic VHC. Their fine particle fraction was statistically similar to that obtained with pMDI without spacer. This respirable fraction ensures an optimal therapeutic effect. All spacers limited the flow of coarse particles, thus avoiding adverse effects on the trachea and oropharynx.

Conclusion: We have shown that inexpensive and low-tech paperboard spacers are interesting alternatives for the administration of aerosols.

1. Introduction

According to the Global Asthma Report, around 339 million people worldwide are affected by asthma, a chronic obstructive airway disease (Global Asthma Report, 2018). It is one of the biggest health problems in the world with high morbidity and mortality in severe cases, both in children and adults (Dharmage et al., 2019). Asthma affects the lungs and causes inflammation of the airways and constriction of the bronchial muscles, leading to breathing difficulties. Common symptoms include persistent coughing, wheezing, shortness of breath and chest tightness (WHO, Asthma, 2024). Various treatment options are available to alleviate daily symptoms and improve patients' quality of life. One approach is the use of inhaled corticosteroids as anti-inflammatory agents or short- and long-acting beta-agonists as bronchodilators (Bush and Saglani, 2010).

Inhalation is the most commonly used method of administering respiratory therapies as it allows a large amount of medication to be delivered directly and quickly to the affected area. This reduces the potential side effects of certain treatments on the body due to minimal

systemic absorption (Moreau-Neidhardt et al., 2023; Pauwels et al., 1997; Saeed et al., 2020; Gachelin et al., 2015). In aerosol therapy, pressurised inhalers are often used to deliver medication, but proper use is difficult (Saeed et al., 2020). This is because it requires excellent hand-mouth coordination as the pMDI is activated and inhaled simultaneously, which is a problem for about a third of patients (Dissanayake and Suggett, 2018), especially those at the extremes ages of life. If the technique is not mastered, the medication cannot reach the bronchi effectively and the therapeutic effect may not be optimal. In addition, some people may experience airway irritation or discomfort due to drug build-up in the trachea and oropharynx (Roland et al., 2004).

Poor control of asthma is often due to incorrect handling of the inhalation system. In these cases, the use of pMDI with an additional device such as a spacer inserted between the inhaler and the mouth is recommended (Saeed et al., 2020; Gachelin et al., 2015; Dissanayake and Suggett, 2018). The spacer including the VHC is a class 1 non-invasive medical device (Gachelin et al., 2015). It was developed to overcome the patient's lack of coordination when using the pMDI. The spacer improves aerosol delivery and thus optimise the pulmonary

* Corresponding author at: École Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, 158 cours Fauriel, 42023 Saint-Etienne Cedex 2, FRANCE.
E-mail address: pourchez@emse.fr (J. Pourchez).

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124774>

Received 4 June 2024; Received in revised form 24 September 2024; Accepted 26 September 2024

Available online 28 September 2024

0378-5173/© 2024 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

distribution of the inhaled medication (Rau, 2006). It serves as a particle retention chamber, which is usually made of plastic (more rarely aluminium) and gives the patient time to inhale as much medicine as possible (Saeed et al., 2020). In addition, this device allows the selection of a larger number of fine particles $< 5 \mu\text{m}$ likely to be deposited in the lungs and ensuring an optimal therapeutic effect, and, conversely, to reduce between 80 and 90 % the impaction of large particles $> 5 \mu\text{m}$ in the oropharynx (Gachelin et al., 2015; Dissanayake and Suggett, 2018) by retaining them in the chamber.

Multiple situations arise where the use of commercial spacers is non-viable. Firstly, the high cost and the fact that commercial spacers are not available in some countries are factors that affect their use (Zar et al., 1999). The price and reimbursement vary by brand, model and country. In some parts of the world, particularly in developing countries, there is no reimbursement, making access to expensive spacers difficult for patients who are prone to inhaler handling errors (Zar et al., 1999). On the other hand, there are some emergencies, e.g. at school, where medication needs to be administered very quickly and children do not have a pMDI or a VHC with them. This has led to the emergence of inventive and cost-effective homemade alternatives: plastic drink bottles, paper cups, paper towel rolls or aluminium cans (Pauwels et al., 1997; Dissanayake and Suggett, 2018; Willemse et al., 2003). For example, an asthma emergency bag has been developed in London schools. It contains a pMDI with disposable paperboard spacers for first aid in the event of an asthma attack (Sanders and Bruin, 2015; Chavasse et al., 2021). Paperboard has the advantage of being antistatic, inexpensive, and recyclable.

The aim of the study was therefore to characterise and compare the performance of two commercial VHCs (made of plastic and aluminium) with two low-cost and home-made alternative spacers (made from paperboard) according to the Canadian standard. In particular, we compared the total emitted dose (TED) and the particle size distribution emitted by a pMDI alone or with the spacers analysed. Manufacturers in the industry generally consider this standard as a benchmark for establishing normative procedures that ensure the efficiency and safety of commercially available spacers.

2. Materials and Methods

2.1. Study design

The active ingredient used in this study was fluticasone propionate delivered in a pMDI (Flixotide® 250 $\mu\text{g}/\text{dose}$, suspension for oral inhalation, pressurized bottle with 120 doses, GlaxoSmithKline laboratory, lot: WS4P). Fluticasone propionate is a corticosteroid with an anti-inflammatory effect, particularly on the bronchial mucosa. It is used as an anti-asthmatic agent in the basic treatment of asthma (VIDAL, 2024). Measurements were performed for pMDI alone and for pMDI in combination with four different devices. Two types of VHCs were investigated: AeroChamber Plus® (150 mL, Trudell Medical International Europe Limited, Canada) and Vortex® (193 mL, PARI GmbH, Germany). In comparison, two cost-effective disposable alternatives were analysed:

DispozABLE® paperboard spacer (250 mL, Clement Clarke International, Harlow, United Kingdom) and a spacer made from an empty paper cup (250 mL, Ref: 1000802, Sincère, France). A hole was cut into the bottom of each paper cup with a cutter to match the size and shape of the pMDI. The plastic part of the DispozABLE® was used to cover the open end of the handmade spacer to simulate a mouthpiece. The Vortex® aluminium VHC (Al_{VHC}), the DispozABLE® spacer (DPs) and the paper cup spacer (PCs) were characterised as antistatic devices, while the AeroChamber Plus® plastic VHC (Pl_{VHC}) was characterised as a non-antistatic chamber. A summary of the characteristics of each accessory can be found in Table 1.

For the AeroChamber Plus® and Vortex® VHCs and for pMDI alone, the values reported by Moreau et al. in their comparative study of plastic and aluminium spacers were used (Moreau-Neidhardt et al., 2023). These data were selected as they originate from the same laboratory, using the same equipment and following exactly the same standardized operating procedures. Additionally, some data were partially repeated to verify the validity of the comparison. This consistency ensures a robust comparison, enabling the performance of the paperboard devices to be accurately placed in relation to the others.

The TED and aerodynamic size distribution were measured to determine the performances of each device according to the Canadian standard CAN/CSA-Z264.1-02 – Spacers and Inhalation Chambers for Metered-Dose Inhalers (CAN/CSA-Z264.1-F02 (C2016)). The study follows the A5, B1, B2 and B3 normative procedures described in this standard.

2.2. Measurement of the total emitted dose

The Canadian standard Section A5 describes the experimental procedure for measuring the emitted dose by filter collection (CAN/CSA-Z264.1-F02 (C2016)). Fig. 1 shows the experimental setup. A vacuum pump (High-Capacity Pump – HCP5, Copley Scientific, Nottingham United Kingdom) was connected to the setup to simulate the inhalation air flow of 28.3 L/min. The continuous flow was set with an electronic digital flow meter (DFM4 Copley Scientific, Nottingham United Kingdom). The setup includes the pMDI with spacer connected to a holder containing a filter (Filters Pads, PARI GmbH, Germany). The pMDI was preloaded before dosing (5 s shaking followed by 3 activations in a vacuum arm). The actuator was then replaced with a clean one

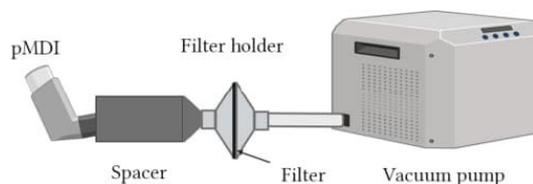


Fig. 1. Scheme of the experimental set-up for the measurement of total emitted dose by filter collection with the standard section A5.

Table 1
Characteristics of valved holding chambers and spacers used in this study.

Types	AeroChamber Plus®	VORTEX®	DispozABLE®	Paper cup
Picture				
Material	Plastic	Aluminium	Paperboard	Paperboard
Volume	150 mL	193 mL	230 mL	250 mL
Property	Non antistatic	Antistatic	Antistatic	Antistatic
Valve	Yes	Yes	No	No

for the test. During the evaluation of each spacer, the dose released from the pMDI was measured by collecting 5 activations at 28.3 L/min on the filter inside the holder. The pMDI was shaken for 5 s between each activation. After the last dose, 20 s were waited before switching off the flow. At the end of the experiment, the filter was collected and transferred to 20 mL of 80:20 (v:v) methanol:water (Methanol HiPerSolv CHROMANORM, CAS 67–56-1, VWR, France). The sample is then sonicated for 5 min in normal mode at 130 KHz in an ultrasonic bath (TI-H15 MF3, VWR, Germany) to desorb the filter and extract the active ingredient. Experiments were repeated 9 times for each disposable spacer, as the previous VHC experiments were performed in triplicate for three devices of each type.

2.3. Characterization of particle size distribution

An Andersen Cascade Impactor (ACI, Copley Scientific, Nottingham United Kingdom) was used to determine the aerosol mass and particle size distribution emitted from a pMDI with a spacer compared to a pMDI alone in accordance with clauses B1, B2 and B3 of the standard. The test setup is shown in Fig. 2. The same vacuum pump as described above was connected to the impactor to simulate a constant inhalation air flow of 28.3 L/min. The pMDI with a spacer (B1) or alone (B2) was placed at the inlet of the induction port. Before the experiment, the pMDI was pre-loaded as previously described (5 s shaking followed by 3 activations in a vacuum arm) and the actuator was replaced with a clean one. The particle size distribution was determined by collecting 5 activations delivered at 28.3 L/min through the ACI. The pMDI was shaken for 5 s between each activation. After the last dose, a 20 s wait was performed before the flow was switched off. The fluticasone particles were collected on the actuator, the spacer, the induction port of the impactor and the collection plates of stages 1 to 8, depending on their aerodynamic size. The components were rinsed with 80:20 (v:v) methanol: water to collect the drug particles. 20 mL was used for the spacer and induction port, and 5 mL for all collection plates. The volumes were transferred to 50 mL (Centrifuge Tube, Corning Incorporated – Life Science, Reynosa, Mexico) or 15 mL tubes (Centrifuge Tube, Thermo Fisher Scientific, Mexico). Experiments were repeated 6 times for each disposable spacer, as the previous VHC experiments were performed in triplicate for two devices of each type.

Various parameters were determined from the mass of fluticasone

collected in the induction port and the collection plates 1–8: Emitted Dose (ED), Fine Particle Dose (FPD), Fine Particle Fraction (FPF), Extra Fine Particle Dose (EPD), Extra Fine Particle Fraction (EPF), Coarse Particle Dose (CPD) and Coarse Particle Fraction (CPF). The R-value is the ratio of FPD to CPD. The parameters measured with the ACI are shown in Fig. 2. The particle fractions are calculated as % of the emitted fluticasone dose.

To compare the administration of the aerosol with and without the spacer, the F value was calculated in relation to the extra-fine fraction (Fe), the fine fraction (Ff) and the coarse fraction (Fc). This represents the fraction of the extra-fine, fine and coarse dose emitted by the spacer compared to the dose emitted by the pMDI alone. These values were used to calculate the index of aerosol quality ($I_{S,VHC}$: Ratio Ff/Fc), a measure of the *in vitro* performance of the spacer in terms of the removal of coarse drug particles and the increase or decrease of fine particles compared to the pMDI alone. The mean mass aerodynamic diameter (MMAD) and geometric standard deviation (GSD) are also determined.

2.4. Quantification

The quantification of the fluticasone was determined by UV spectroscopy at a wavelength of 236 nm (spectrophotometer UV-vis, GEN-ESYS 150, Thermo Scientific, USA).

To prepare the standard curve for the measurement of the TED, a calibration range was established on filters with the following concentrations: 12.5, 25, 37.5, 50, and 62.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of fluticasone propionate. The procedure involved assembling the setup with two PARI filters in a filter holder. The vacuum pump was calibrated to 28.3 ± 0.5 L/min using the flowmeter. After shaking the pressurized aerosol for 5 s, it was primed with three sprays into a vacuum arm. The required number of sprays for each concentration was then applied. Filters were collected, desorbed in 20 mL of 80:20 methanol and processed in an ultrasonic bath. Data from the absorbance values were used to generate the calibration curve in Excel, ensuring linearity with an r^2 of at least 0.96.

To characterize particle size distribution, a stock solution was prepared and used to create the calibration range. A series of dilutions was made from this stock solution. The calibration range included the following concentrations: 75, 37.5, 3.75, 1.875, 0.1875 and 0.09375 $\mu\text{g}/\text{mL}$. This dilution process ensures that the calibration curve covers the concentration range required for accurate analysis.

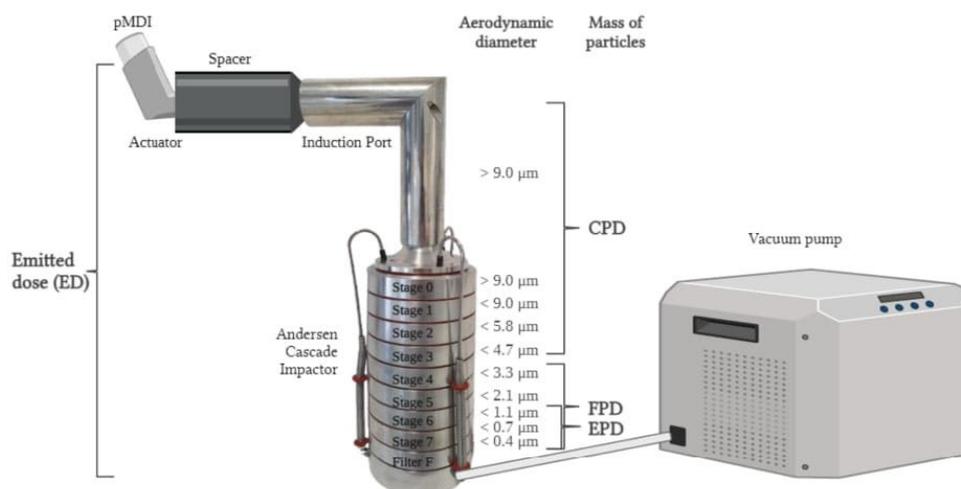


Fig. 2. Scheme of the set-up for the measurement of particle size distribution delivered from a pMDI with the spacer at constant flow (28.3 ± 0.5 L/min) with the standard section B1.

2.5. Statistical analysis

Statistical analyses were performed with the Software Prism® 10 (GraphPad Prism Software, San Diego, USA). The total emitted dose and particle size distribution characterization for the different combinations pMDI/spacer and pMDI alone were expressed in mean \pm SD. Data were compared using a two-sample *t*-test for normally distributed variables and a Mann-Whitney non-parametric test for non-normally distributed variables. A *p*-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Total emitted dose

The average TED of fluticasone pMDI with each spacer are shown in Fig. 3. The results are expressed as a percentage of the label claim dose (LCD); 250 μ g/dose. No significant difference was observed between the TEDs of the two disposable paperboard spacers ($p = 0.2104$, Fig. 3). However, the highest TED value was observed with the Vortex® aluminium VHC and was significantly higher than with the AeroChamber Plus® plastic VHC ($p < 0.0001$, Fig. 3), the DispozABLE® spacer ($p = 0.0069$, Fig. 3) and the homemade paper cup spacer ($p = 0.0946$, Fig. 3). The pMDI with plastic VHC had the lowest TED compared to the other three pMDI/device combinations ($p < 0.0001$, Fig. 3). Although the two disposable paperboard spacers had a lower TED compared to the aluminium VHC, they emitted more than 2.5 times the dose of fluticasone than the AeroChamber Plus® plastic VHC.

3.2. Particle size distribution

According to the Canadian standard, the total mass of drug collected on all components of the assembly divided by the total number of actuations of the pMDI should be within $\pm 25\%$ of the LCD (Zar et al., 1999) to obtain reliable results. Depending on the method, 5 activations of 250 μ g were triggered, corresponding to a mass of 1250 μ g. The total mass of the drug collected and shown in Table 2 therefore had to be between 937.5 μ g and 1562.5 μ g. The results obtained vary between 80 and 88 % of the LCD.

The Fluticasone drug was captured and collected from the trigger, the spacer, the induction port and the collection plates from stage 1 to 8. The particle size distributions and aerodynamic characteristics of fluticasone are shown in Table S.1 (Supplementary Data), Table 3, Figure S.1

Table 2

Total mass of drug collected for pMDI alone and in combination with the four spacers studied. Data for pMDI, Pl_{VHC}, and Al_{VHC} (reproduced from reference Moreau-Neidhardt et al., 2023).

	pMDI	Plastic VHC	Aluminium VHC	DispozABLE® Spacer	Paper Cup Spacer
LCD (μ g)	1250				
Emitted Dose (μ g)	1101 \pm 83	1062 \pm 154	1046 \pm 75	1005 \pm 39	1001 \pm 57
Total mass of drug collected (% of LCD)	88 \pm 7	85 \pm 12	84 \pm 6	80 \pm 3	80 \pm 5

Table 3

Aerodynamic Characteristics of Fluticasone dose delivered via pMDI alone or with VHCs or spacers. NC: Not Calculated. Data for pMDI, Pl_{VHC}, and Al_{VHC} (reproduced from reference Moreau-Neidhardt et al., 2023).

	pMDI	Plastic VHC	Aluminium VHC	DispozABLE® Spacer	Paper Cup Spacer
CPD (μ g)	128 \pm 14	3.9 \pm 2.9	18 \pm 11	29.2 \pm 3.1	42 \pm 7
FPD (μ g)	74 \pm 11	27.0 \pm 5.3	87.6 \pm 12.9	71.4 \pm 8.3	66.2 \pm 2.5
EPD (μ g)	1.2 \pm 0.5	0.3 \pm 0.4	2.0 \pm 2.8	1.9 \pm 0.5	1.8 \pm 0.2
CPF (% of the ED)	57.1 \pm 4.2	1.8 \pm 1.0	8.6 \pm 4.6	14.5 \pm 1.7	21.0 \pm 3.8
FPF (% of the ED)	32.7 \pm 3.6	12.7 \pm 2.9	41.9 \pm 7.6	35.5 \pm 3.8	33.1 \pm 1.3
EPF (% of the ED)	0.5 \pm 0.2	0.1 \pm 0.2	1.0 \pm 1.2	0.9 \pm 0.2	0.9 \pm 0.1
R (FPD/CPD)	0.57	6.90	4.85	2.45	1.57
MMAD (μ m)	NC	3.2 \pm 0.1	3.4 \pm 0.2	3.5 \pm 0.2	3.9 \pm 0.2
GSD	NC	1.5 \pm 0.1	1.5 \pm 0.2	NC	NC

(Supplementary Data) and Fig. 4.

The highest retention within the spacer was observed for the AeroChamber Plus® plastic VHC and was significantly greater than the Vortex® aluminium VHC, the DispozABLE® spacer and the homemade

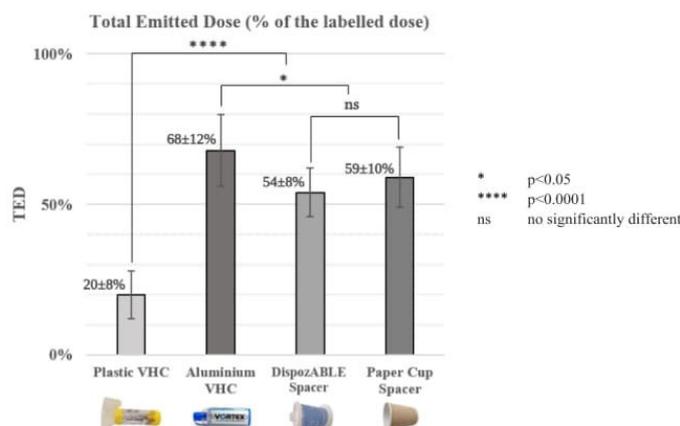


Fig. 3. Results of TED expressed in percentage of the labelled dose by filter collection with pMDI using the 4 types of spacers investigated. Data for Pl_{VHC} and Al_{VHC} (reproduced from reference Moreau-Neidhardt et al., 2023).

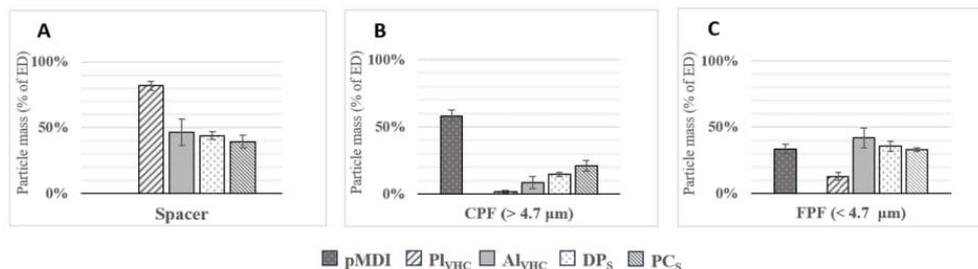


Fig. 4. A) Mass of particles collected in the spacer (in % of ED). B) CPF. C) FPF. Data for pMDI, PlVHC, and AlVHC (reproduced from reference Moreau-Neidhardt et al., 2023).

paper cup spacer ($p = 0.0022$, Table 3, Fig. 4, Table S1, Fig. S1). No significant difference was found between the antistatic devices (AlVHC vs. DP₅; $p = 0.6991$, DP₅ vs. PC₅; $p = 0.2403$, PC₅ vs. AlVHC; $p = 0.0946$, Table 3, Fig. 4).

With the pMDI alone, an average of 46.9 ± 5.1 % (Table S1) of the fluticasone dose was collected in the induction port of the impactor, the equivalent of the patient's pharynx. All spacers restricted the flow of large particles in the oropharyngeal tract. Indeed, the coarse particle fraction was significantly lower with the combinations of pMDI and spacer than with pMDI alone ($p < 0.0001$, Table 3, Fig. 4, Fig. S1). More specifically, a lower amount of large particles passed through the plastic VHC compared to the disposable paperboard spacers ($p < 0.0001$, Table 3, Fig. 4, Fig. S1). The same applies to the aluminium VHC compared to the disposable paperboard spacers. In addition, a significant difference was found between the CPF of the two disposable paperboard spacers (PC₅ vs. DP₅; $p = 0.0068$, Table 3, Fig. 4).

The FPF was statistically similar between the pMDI without spacer and with the DispozABLE® spacer or the homemade paper cup spacer (pMDI vs. DP₅; $p = 0.2861$, DP₅ vs. PC₅; $p = 0.1868$, pMDI vs. PC₅; $p = 0.8701$, Table 3, Fig. 4) and it was significantly higher than that of the plastic VHC ($p < 0.0001$, Table 3, Fig. 4). The R-ratio (FPD/CPD) was lowest for pMDI without spacer and was less than one (0.57, Table 3). A larger fraction of coarse particles was inhaled than the fraction of fine particles. However, in combination with the other spacers, the R-ratio was higher than 1. Commercial VHCs had the highest FPD/CPD ratio (PlVHC: 6.90, AlVHC: 4.85, Table 3). The extra-fine fraction (Fe), the fine fraction (Ff), the coarse fraction (Fc) and the index of aerosol quality ($I_{s,VHC}$) are listed in Table 4.

A value greater than 0.8 for Fe and Ff is desired, because it indicated that the spacer is not retaining the small particles needed for delivery to the lung. An Fc value below 0.20 indicates that the spacer or VHC delivers less than 20 % of the coarse particle dose that would have been delivered without the device. To minimise the unwanted dose reaching the upper respiratory tract, the $I_{s,VHC}$ value should be greater than 1 and closer to 10 (CAN/CSA-Z264.1-F02 (C2016)).

The Vortex® aluminium VHC, the DispozABLE® spacer and the homemade paper cup spacer had Fe and Ff values greater than 0.80 (Table 4), indicating that there was no significant loss of extra and fine particles. In contrast, the AeroChamber Plus® plastic VHC had Fe and Ff values below 0.80 (Table 4). The Fc values were only below 0.20 for the

two commercial VHCs. These results show that the DispozABLE® spacer and the paper cup spacer are less effective at retaining coarse particles in the chambers than the VHCs, which can lead to side effects. This is confirmed by the $I_{s,VHC}$ values, which are greater than one but less than ten for the two paperboard spacers (2.74 for DP₅ and 4.27 for PC₅, Table 4).

4. Discussion

The objective of the paper is not solely to present new data on the paperboard device but also to position its performance in relation to other spacers, providing a more comprehensive assessment of its effectiveness compared to established plastic and aluminium devices. Thus, the values reported by Moreau et al. for the AeroChamber Plus® and Vortex® VHCs, generated from the same laboratory and partially repeated simultaneously with cardboard spacers tests, were utilized.

The purpose of a VHC or spacer is to deliver the same dose as a properly inserted pMDI to ensure its efficacy and safety. However, the shape of the spacer, the material, the volume and the design of the valves influence the aerosol delivery and thus the efficacy of these medical devices (Liu et al., 2017). Measuring the total dose delivered makes it possible to quantify the performance of the spacer or VHC in relation to the mass of drug potentially inhaled by the patient. A higher inhaled dose ensures an optimal therapeutic effect. In this study, the antistatic devices (Vortex® aluminium VHC, DispozABLE® paperboard spacer and the paper cup spacer) have a higher TED than the plastic VHC (AeroChamber Plus®). As the plastic is a low antistatic material, the charged particles released by pMDI interact with the inner walls of the plastic device. The negatively charged drug particles are pressed against the wall of the VHC reservoir due to their mutual repulsion. The polymers used in the manufacture of inhalers are positively charged (Mitchell et al., 2007). As a result, the attractive forces between the charged particles and the oppositely charged surfaces keep the particles in the chamber despite the patient's inhalation, leading to a reduction in the delivered dose. This explains why some VHC have been designed with electrically conductive metal, such as the Vortex® aluminium VHC, to prevent loss of medication (Dissanayake and Suggett, 2018). However, when considering the pharmacoeconomic aspects of these devices, it should be noticed that metal is more expensive to manufacture than plastic and paperboard. Indeed, the efficacy of the inhalation chamber influences the patient's choice, but its availability and cost are also important factors.

Although the total dose emitted gives a good indication of the efficacy of the device, it is not sufficient to characterise the performance of the spacer. The fluticasone pMDI contains particles of different sizes, but the TED does not distinguish between coarse and fine particles. Depending on their size, the particles are deposited in different places. The finest particles, $< 4.7 \mu\text{m}$, are deposited in the bronchopulmonary system. It is this respirable fraction that is responsible for the desired therapeutic effect while the coarse particles $> 4.7 \mu\text{m}$, are deposited in

Table 4

Comparison of Aerosol delivery via pMDI with and without VHCs or spacers at constant flow. Data for pMDI, PlVHC, and AlVHC (reproduced from reference Moreau-Neidhardt et al., 2023).

	Fe	Ff	Fc	$I_{s,VHC}$
Plastic VHC	0.22	0.37	0.03	12.05
Aluminium VHC	1.72	1.16	0.14	8.47
DispozABLE® Spacer	1.57	0.90	0.33	2.74
Paper Cup Spacer	1.61	0.97	0.23	4.27

the trachea and oropharynx. These deposits can cause irritation or breathing difficulties. The antistatic devices (the Vortex® aluminium VHC, the DispozABLE® spacer and the homemade spacer made from paper cup) not only delivered a higher total emission dose, but also a significantly higher proportion of fine particles than the non-antistatic device. However, the plastic VHC enabled better elimination of coarse particles originally contained in the fluticasone pMDI. This phenomenon of particle size selection was caused by the deposition of particles in the chamber by electrostatic interaction, but also by impaction, for example on the valve. Indeed, the valve of the VHC can accommodate more aerosol particles before inhalation than the spacer. However, the resistance of the valve can be an obstacle for small children and patients with narrowed airways. The cardboard alternatives do not contain a valve.

In addition, a disposable paper cup has the advantage of being readily available and inexpensive. And because it is a single-use product, the risk of cross-infection is eliminated (Willemse et al., 2003). Emergency situations can occur anywhere and at any time. Disposable products can therefore be the solution when patients do not have access to a disinfected commercial spacer. However, there are some factors to consider with the spacer made from an empty paper cup. Although this device showed similar results in terms of TED and FPF compared to the DispozABLE® medical device, the bottom of the paper cup had to be cut to fit the pMDI actuator using appropriate tools. In addition, in this study, the open end of the paper cup was covered with the plastic part of the DispozABLE® to simulate a mouthpiece. Without this part and depending on the morphology and size of the patient's face, the medication may leak out.

In terms of cost, the two paperboard spacers are considerably cheaper than VHCs: a few centimes versus between 15 and 30 euros or more. However, long-term use with a chronic disease raises the question of the viability of single-use products. In a recent study, the durability of the DispozABLE® paperboard spacer was tested. The results indicate that the DispozABLE® can be used several times without its effectiveness diminishing, but as it cannot be washed, its lifespan remains limited (Saeed et al., 2020).

4.1. Limitations of the study

Furthermore, this study is limited to an *in vitro* model, which is suitable for comparing pMDI and the add-on spacer devices tested, but cannot reflect the clinical response. Moreover, the continuous flow rate of 28.3 L/min does not reflect the inhalation flow rates of the paediatric population and even less the reality of a crying child with breathing difficulties, although this is probably the largest user group besides the elderly. Indeed, this study is based on a standard protocol, but one of the limitations is the representativeness of this protocol in order to mimic a suction flow that perfectly correspond to a natural or forced children or adult air supply. Further studies with an *in vivo* component would provide additional evidence for the evaluation of aerosol delivery with cardboard spacers. Another limitation of the study was that only a single commercial pMDI was tested. The results may not reflect the performance when paired with a different device.

5. Conclusion

In summary, the two paperboard spacers were shown to be effective compared to the use of pMDI alone or with VHCs when administering inhaled medications such as fluticasone propionate. This study has shown that the disposable paperboard spacers, which are inexpensive and technically easy to handle, can be used as an alternative for the administration of aerosols in an emergency or without storage of commercial VHCs.

CRediT authorship contribution statement

Emma Eynaud: Writing – review & editing, Writing – original draft,

Visualization, Validation, Methodology, Investigation, Formal analysis. Lara Leclerc: Writing – review & editing, Visualization, Validation, Methodology, Investigation, Data curation, Conceptualization. Manon Moreau-Neidhardt: Writing – review & editing, Validation, Investigation. Jérémie Pourchez: Writing – review & editing, Validation, Supervision, Methodology, Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data availability

Data will be made available on request.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124774>.

References

- Bush, A., Saglani, S., 2010. Management of severe asthma in children. *Lancet* 376 (9743), 814–825.
- CAN/CSA-Z264.1-F02 (C2016): Tubes espaceurs et chambres d'inhalation pour les aérosols doseurs. www.shopcsa.ca.
- Chavasse, R.J.P.G., Coffey, T., Brown-Bampoe, O., Adebayo, I., Kumar, V., 2021. Implementation of a school emergency asthma bag. *Arch. Dis. Child.* 106 (6), 619.
- Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Frontiers in Pediatrics* [Internet]. 2019 [cité 4 mars 2024];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00246>.
- Dissanayake, S. and Suggett, J., 2018. A review of the *in vitro* and *in vivo* valved holding chamber (VHC) literature with a focus on the AeroChamber Plus Flow-Vu Anti-static VHC. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 12, 1753465817751346. <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/1753465817751346>.
- Gachelin, E., Vecellio, L., Dubus, J.C., 2015. Évaluation critique des chambres d'inhalation commercialisées en France. *Revue Des Maladies Respiratoires* 32 (7), 672–681.
- GlobalAsthmaReport_2018.pdf [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: http://globalasthma-report.org/2018/resources/Global_Asthma_Report_2018.pdf.
- Liu, X., Guo, C., Chowdhury, B., Starke, P., Limb, S., Peri, P., et al., 2017. Valved holding chambers and *in vitro* metered dose inhaler performance: effects of flow rate and inhalation delay. *J. Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 30 (6), 399–410.
- Mitchell, J.P., Coppolo, D.P. and Nagel, M.W., 2007. Electrostatics and inhaled medications: influence on delivery via pressurized metered-dose inhalers and add-on devices. *Respiratory care*, 52(3), pp.283-300.
- Moreau-Neidhardt, M., Leclerc, L., Grange, J., Périnel, S., Pourchez, J., 2023. Assessing of low-tech solutions for aerosol delivery: Comparative performance study of manufactured versus homemade spacers. *Int. J. Pharm.* 633, 122652.
- Pauwels, R., Newman, S., Borgstrom, L., 1997. Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. *Eur Respir J.* 10 (9), 2127–2138.
- Rau, J.L., 2006. Practical problems with aerosol therapy in COPD. *Respiratory care* 51 (2).
- Roland, N.J., Bhalla, R.K., Earis, J., 2004. The Local Side Effects of Inhaled Corticosteroids: Current Understanding and Review of the Literature. *Chest* 126 (1), 213–219.
- Saeed, H., Abdelrahim, M.E., Rabea, H., Salem, H.F., 2020. Evaluation of disposable and traditional accessory devices for use with a pressurized metered-dose inhaler. *Respir Care* 65 (3), 320–325.
- Sanders, M., Bruin, R., 2015. A rationale for going back to the future: use of disposable spacers for pressurised metered dose inhalers. *Pulmonary Medicine*. 1–6.
- VIDAL [Internet]. [cité 22 janv 2024]. FLIXOTIDE. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/flixotide-3768.html>.
- Asthma [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
- Willems, B.W., Toelle, B.G., Li, J.S.M., Shah, S. and Peat, J.K., 2003. Use of a paper disposable cup as a spacer is effective for the first-aid management of asthma. *Respiratory medicine*, 97(1), pp.86-89.
- Zar, H.J., Brown, G., Donson, H., Brathwaite, N., Mann, M.D., Weinberg, E.G., 1999. Home-made spacers for bronchodilator therapy in children with acute asthma: a randomised trial. *Lancet* 354 (9183), 979–982.

Poster scientifique

Ce poster a été présenté à l'Ecole des Mines de Saint-Etienne à l'issu du projet recherche réalisé en 2024.



Comparative performance study of paperboard disposable spacers versus commercial valved holding chambers for aerosol delivery

Emma Eynaud – Lara Leclerc – Manon Moreau-Neidhardt – Jérémie Pourchez
 Département « Activité Biologique des Particules Inhalées (BioPI) » - Centre Ingénierie et Santé – Ecole des Mines de Saint-Etienne
 emma.eynaud@etu.emse.fr

INTRODUCTION

In aerosol therapy, **pressurized metered-dose inhalers (pMDI)** are widely used for administering respiratory treatments.

ADVANTAGES

- **Rapid and local action**
- **No systemic adverse effects**

DRAWBACKS

- If problem of **hand-mouth coordination**
 → Therapeutic **effect not optimal**
 → **Local side effects**: Irritation and discomfort in the throat

SOLUTION: The use of an accessory device, such as a **spacer (S)** or a **valved holding chamber (VHC)**, is recommended.

OBJECTIVE

Evaluation and comparison of the **performance** between two **commercial VHCs** (**high cost and accessibility issues**) with two **alternative spacers** made from paperboard, **low-cost and homemade**.



MATERIAL & METHODS

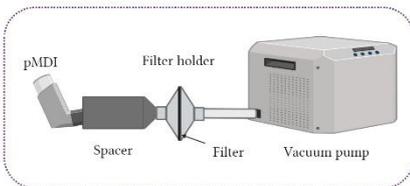
Canadian standard CAN/CSA-Z264.1-02

Spacers and Inhalation Chambers for Metered-Dose Inhalers

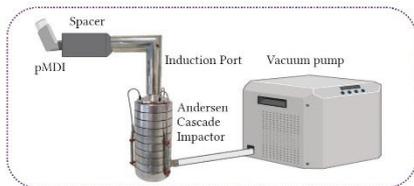
ACTIVE INGREDIENT

Flixotide® 250µg/dose
Fluticasone propionate
 Corticosteroid
 Anti-inflammatory activity

Measurement of the **Total Emitted Dose (TED)** in % of the labelled dose by filter collection

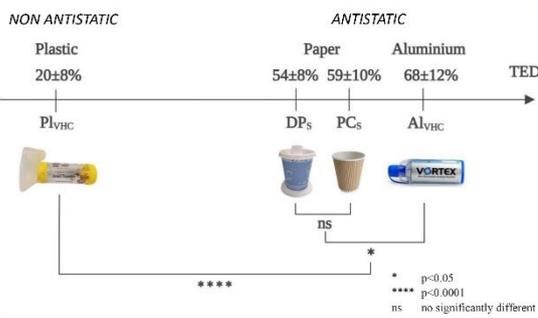


Particle Size Distribution delivered from a pMDI at constant flow (% of Emitted Dose)

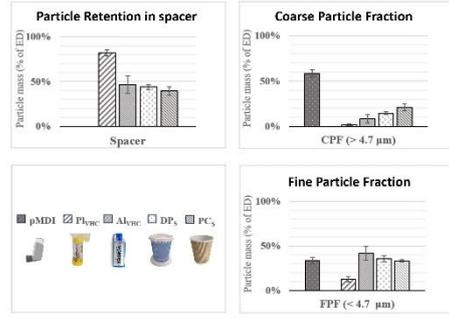


RESULTS

Comparison of **Total Emitted Dose** (in % of the labelled dose)



Particle Size Distribution delivered from a pMDI (% of Emitted Dose)



DISCUSSION

- ✓ The **antistatic devices**; the aluminium VHC, the DispoZ'able® paperboard spacer and the paper cup spacer, delivered a significantly **higher TED and fine particle dose** than the non-antistatic device, ensuring optimal therapeutic effect.
- ✓ However, the **plastic VHC enabled better elimination of the coarse particles** originally contained in the fluticasone pMDI, thus avoiding adverse effects in the trachea and oropharynx.
- ✓ This phenomenon of **particle size selection** was caused by the deposition of particles in the chamber by **electrostatic interaction**, but also by **impaction**, for example on the valve.

CONCLUSION

The two paperboard spacers were shown to be **effective** compared to the use of pMDI alone or with VHCs when administering inhaled medications such as fluticasone propionate.

This study demonstrated that the **disposable paperboard spacers, low-cost and low-tech, can be used as an alternative for the administration of aerosols in an emergency or without storage of commercial VHCs.**



BIBLIOGRAPHIE

1. EGSR-Communiqué-Décembre.pdf [Internet]. [cité 14 nov 2024]. Disponible sur: <https://cdn2.splf.fr/wp-content/uploads/2021/12/EGSR-Communique%CC%81-De%CC%81cembre.pdf>
2. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean [Internet]. [cité 10 oct 2023]. WHO EMRO | Maladies respiratoires | Thèmes de santé. Disponible sur: <http://www.emro.who.int/fr/health-topics/respiratory-tract-diseases/Page-1.html>
3. Gouvier R. ETATS GENERAUX DE LA SANTE RESPIRATOIRE.
4. Radan C. L'aérosolthérapie dans le traitement des troubles respiratoires. *Actual Pharm.* 1 mai 2017;56(566):35-9.
5. FIRS-in-French.pdf [Internet]. [cité 23 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.thoracic.org/about/global-public-health/firs/resources/FIRS-in-French.pdf>
6. The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf [Internet]. [cité 7 nov 2024]. Disponible sur: https://static.physoc.org/app/uploads/2019/04/22192917/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf
7. Essoufflement soudain (dyspnée aiguë) : définition et causes [Internet]. [cité 23 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/essoufflement-recent/essoufflement-soudain-dyspnee-aigue-definition-et-causes>
8. Les Français, les maladies respiratoires et la BPCO : entre urgence sanitaire, inquiétude et méconnaissance [Internet]. [cité 28 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.sanofi.fr/fr/media/communiques-et-dossiers-de-presse/2024/les-francais-les-maladies-respiratoires-et-la-bpco-entre-urgence-sanitaire-inquietude-et-meconnaissance>
9. L'asthme, une maladie handicapante et sous-estimée ? Les Français, les asthmatiques et l'asthme sévère [Internet]. [cité 28 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.sanofi.fr/fr/media/communiques-et-dossiers-de-presse/2020/les-francais-les-asthmatiques-et-l-asthme-severe>
10. The Global Asthma Report 2022. *Int J Tuberc Lung Dis.* 25 nov 2022;26(1):1-104.
11. Relation entre inflammation et symptômes dans l'asthme. *Rev Mal Respir.* 1 oct 2008;25(8):933-51.
12. Pathologie — Data ameli [Internet]. [cité 14 nov 2024]. Disponible sur: [https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.patho_niv1=Maladies%20respiratoires%20chroniques%20\(hors%20mucoviscidose\)](https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.patho_niv1=Maladies%20respiratoires%20chroniques%20(hors%20mucoviscidose))
13. Rothe T. Thérapie par inhalation – partie 1: principes physiques et systèmes. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* [Internet]. 13 mai 2014 [cité 18 nov 2024];14(20). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2014.01923>

14. Asthme : bien utiliser son inhalateur [Internet]. [cité 23 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthme/asthme-traitement/utiliser-inhalateur>
15. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Présentation du système respiratoire - Troubles pulmonaires et des voies aériennes. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-aeriennes/biologie-des-poumons-et-des-voies-respiratoires/présentation-du-système-respiratoire>
16. Les poumons - Cancer du poumon [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-poumons>
17. Hall JE, Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall textbook of medical physiology: Student consult. Activate at studentconsult.com. Searchable full text online. 12. ed. Philadelphia, Pa: Saunders, Elsevier; 2011. 1091 p.
18. L'hypoxie | HP2 - Université Grenoble Alpes [Internet]. [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://hp2.univ-grenoble-alpes.fr/fr/tout-lhypoxie/lhypoxie>
19. Pr C.Barres. Respiration 2019-2020 - Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon.
20. Vecellio None L, Lemarié E, Diot P. Aérosolthérapie. EMC - Médecine. 1 févr 2005;2(1):56-65.
21. Recommandations sur les pratiques de l'aérosolthérapie en pneumologie [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: https://cdn2.splf.fr/wp-content/uploads/2014/06/TraductionISAM-ERS2011_1_1.pdf
22. Kaguelidou PF. Cours n°12 : Bases pharmacologiques du traitement de l'asthme.
23. ventoline_srh_2008-08-07_14-50-33_189.pdf [Internet]. [cité 28 nov 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-08/ventoline_srh_2008-08-07_14-50-33_189.pdf
24. Fiche info - TERBUTALINE VIATRIS 5 mg/2 mL, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 nov 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63274566>
25. Fiche info - SEREVENT DISKUS 50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 nov 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69163238>
26. Fiche info - FORADIL 12 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 nov 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66732677>
27. Notice patient - IPRATROPIUM TEVA 0,5 mg/2 ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose - Base de données publique des

- médicaments [Internet]. [cité 3 déc 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=62345380>
28. seebri-breezhaler-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 3 déc 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/seebri-breezhaler-epar-product-information_fr.pdf
29. Fiche info - TIOTROPIUM VIATRIS 18 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 déc 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63653114>
30. Fiche info - BECLOMETASONE TEVA 50 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62294904>
31. Fiche info - FLIXOTIDE 125 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62933355>
32. Fiche info - BUDESONIDE TEVA 0,5 mg/2 mL, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67802737>
33. Caducee.net [Internet]. [cité 13 nov 2024]. Asthme : comparaison de la béclométasone et de la fluticasone sur la croissance des enfants. Disponible sur: <https://www.caducee.net/actualite-medicale/2824/asthme-comparaison-de-la-beclometasone-et-de-la-fluticasone-sur-la-croissance-des-enfants.html>
34. Benattia A, Cavaillon P, Gachelin E, Devillier P, Vecellio L, Williams G, et al. Traitements inhalés : critères de choix des dispositifs, absorption systémique des médicaments par voie inhalée et récepteurs pulmonaires à l'amertume. *Rev Mal Respir.* 1 oct 2015;32(8):791-9.
35. Les différentes techniques d'inhalation - L'asthme de votre enfant | HUG - Hôpitaux Universitaires de Genève [Internet]. [cité 22 nov 2024]. Disponible sur: <http://www.hug.ch/enfants-ados/pneumologie-pediatrique/differentes-techniques-dinhalation>
36. Terzano C. Pressurized Metered Dose Inhalers and Add-on Devices. *Pulm Pharmacol Ther.* 1 oct 2001;14(5):351-66.
37. Lavorini F. The Challenge of Delivering Therapeutic Aerosols to Asthma Patients. *Int Sch Res Not.* 2013;2013(1):102418.
38. L'aérosol-doseur : les différentes techniques d'inhalation - HUG [Internet]. [cité 23 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/asthme/aerosol-doseur>

39. VIDAL [Internet]. [cité 22 janv 2024]. FLIXOTIDE. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/flixotide-3768.html>
40. VIDAL [Internet]. [cité 23 janv 2024]. Bien prendre les traitements contre l’asthme inhalés. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme/traitements-inhales.html>
41. Qvar® 50/100 Autohaler™, solution pour inhalation en flacon pressurisé (dipropionate de béclo mé tasone) | Creapharma [Internet]. [cité 25 nov 2024]. Disponible sur: https://www.creapharma.ch/medicaments-suisse/qvar-50-100-autohaler-solution-pour-inhalation-flacon-presseurise#google_vignette
42. VIDAL [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Aérosolsdoseurs et inhalateurs de poudre sèche : 10 idées reçues au banc d’essai. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/19636-aerosols-doseurs-et-inhalateurs-de-poudre-seche-10-idees-recues-au-banc-d-essai.html>
43. Newman SP, Millar AB, Lennard-Jones TR, Morén F, Clarke SW. Improvement of pressurised aerosol deposition with Nebuhaler spacer device. *Thorax*. déc 1984;39(12):935-41.
44. BioRender [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: <https://app.biorender.com/illustrations/6488564cd67cba8346b4eb01>
45. RÈGLEMENT (UE) 2017/ 745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/ CE, le règlement (CE) no 178/ 2002 et le règlement (CE) no 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE.
46. MDR et établissements de santé FR.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.afmps.be/sites/default/files/content/POST/MEDDEV/07%20H%C3%B4pital%20et%20professionnels%20de%20la%20sant%C3%A9/MDR%20et%20%C3%A9tablissements%20de%20sant%C3%A9%20FR.pdf>
47. Inhalopédia | Débits inspiratoires [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: <https://inhalopedia.ca/page/debits-inspiratoires>
48. Rothe T. Thérapie par inhalation – partie 2: technique d’inhalation et principes actifs. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* [Internet]. 20 mai 2014 [cité 21 nov 2024];14(21). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2014.01924>
49. RQESR. Techniques et entretien des dispositifs d’inhalation, Guide de l’éducateur. oct 2019;
50. Dautzenberg B, Becquemin MH, Chaumuzeau JP, Diot P. Bonnes pratiques de l’aérosolthérapie par nébulisation. *Rev Mal Respir*. juin 2007;24(6):751-7.
51. Gachelin E, Vecellio L, Dubus JC. Évaluation critique des chambres d’inhalation commercialisées en France. *Rev Mal Respir*. sept 2015;32(7):672-81.

52. Eckes M, Hervieu B, Fontaine L, Duval N, Porée T. Aérosolthérapie chez les nouveau-nés : comparaison des performances in vitro d'une chambre d'inhalation sans volume mort à un nébuliseur pneumatique. *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2022;62(3):354-5.
53. LPP : Fiche [Internet]. [cité 16 déc 2024]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p_code_tips=1134783&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=AMELI
54. Stolbrink M, Chinouya MJ, Jayasooriya S, Nightingale R, Evans-Hill L, Allan K, et al. Improving access to affordable quality-assured inhaled medicines in low- and middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1 nov 2022;26(11):1023-32.
55. *Global_Asthma_Report_2018.pdf* [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: http://globalasthmareport.org/2018/resources/Global_Asthma_Report_2018.pdf
56. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr* [Internet]. 2019 [cité 4 mars 2024];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00246>
57. Asthma [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
58. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet*. 4 sept 2010;376(9743):814-25.
59. Moreau-Neidhardt M, Leclerc L, Grange J, Périnel S, Pourchez J. Assessing of low-tech solutions for aerosol delivery: Comparative performance study of manufactured versus homemade spacers. *Int J Pharm*. 25 févr 2023;633:122652.
60. Pauwels R, Newman S, Borgstrom L. Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. *Eur Respir J*. 1 sept 1997;10(9):2127-38.
61. Saeed H, Abdelrahim ME, Rabea H, Salem HF. Evaluation of Disposable and Traditional Accessory Devices for Use With a Pressurized Metered-Dose Inhaler. *Respir Care*. mars 2020;65(3):320-5.
62. A review of the in vitro and in vivo valved holding chamber (VHC) literature with a focus on the AeroChamber Plus Flow-Vu Anti-static VHC [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/1753465817751346>
63. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The Local Side Effects of Inhaled Corticosteroids: Current Understanding and Review of the Literature. *Chest*. 1 juill 2004;126(1):213-9.
64. Rau JL. Practical Problems With Aerosol Therapy in COPD. *Respir CARE*. 2006;51(2).
65. Zar HJ, Brown G, Donson H, Brathwaite N, Mann MD, Weinberg EG. Home-made spacers for bronchodilator therapy in children with acute asthma: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 18 sept 1999;354(9183):979-82.

66. Willemse BW, Toelle BG, Li JSM, Shah S, Peat JK. Use of a paper disposable cup as a spacer is effective for the first-aid management of asthma.
67. Sanders M, Bruin R. A Rationale for Going Back to the Future: Use of Disposable Spacers for Pressurised Metered Dose Inhalers. *Pulm Med*. 2015;2015:1-6.
68. Chavasse RJPG, Coffey T, Brown-Bampoe O, Adebayo I, Kumar V. Implementation of a school emergency asthma bag. *Arch Dis Child*. 1 juin 2021;106(6):619-619.
69. CAN/CSA-Z264.1-F02 (C2016): Tubes espaceurs et chambres d'inhalation pour les aerosols doseurs. www.ShopCSA.ca.
70. Liu X, Guo C, Chowdhury B, Starke P, Limb S, Peri P, et al. Valved Holding Chambers and *In Vitro* Metered Dose Inhaler Performance: Effects of Flow Rate and Inhalation Delay. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. déc 2017;30(6):399-410.
71. Electrostatics and Inhaled Medications: Influence on Delivery Via Pressurized Metered-Dose Inhalers and Add-On Devices. *Respir CARE*. 2007;52(3).
72. Are-valved-holding-chambers-the-preferred-for-young-children-or-do-Valve-less-spacers-offer-better.pdf [Internet]. [cité 19 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.mediflux.fr/wp-content/uploads/2024/07/Are-valved-holding-chambers-the-preferred-for-young-children-or-do-Valve-less-spacers-offer-better.pdf>
73. MEDIFLUX [Internet]. [cité 20 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.pharmazon.fr/mediflux>
74. Chambre d'inhalation jetable, mono-patient DISPOZ' ABLE (sachet de 10 unités) [Internet]. Mediflux. [cité 17 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.mediflux.fr/produit/chambre-dinhalation-jetable-mono-patient-dispozable/>
75. France L 2030 en. L'Agenda 2030 en France. 2024 [cité 14 nov 2024]. 17 Objectifs de développement durable. Disponible sur: <https://www.agenda-2030.fr/17-objectifs-de-developpement-durable/>
76. Aer8_Spacer_Instruction_Manual_August2022_v12.pdf [Internet]. [cité 17 déc 2024]. Disponible sur: https://www.aerbeatha.com/wp-content/uploads/2022/08/Aer8_Spacer_Instruction_Manual_August2022_v12.pdf
77. Order - Aer Beatha Ltd [Internet]. [cité 21 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.aerbeatha.com/en/order/>
78. Thayer Medical LiteAire® MDI holding Chamber [Internet]. Thayer Medical. [cité 17 déc 2024]. Disponible sur: <https://thayermedical.com/products/liteaire/>
79. Disposable Cardboard Asthma Spacer - 25 Pack Box | Buy Now! [Internet]. [cité 21 déc 2024]. Disponible sur: <https://school.livingstone.com.au/Product/id/DCS25>
80. Space Chamber Slim - Disposable Cardboard Spacer | Medical Supplies & Equipment [Internet]. [cité 17 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.surgo.com/aero-chambers-and-spacers--2/space-chamber-slim-disposable-cardboard-spacer>

81. www.mediflux.net [Internet]. [cité 7 oct 2023]. Chambre d'inhalation jetable, mono-patient DISPOZ'ABLE (Sachet de 50 unités). Disponible sur: <https://www.mediflux.fr/dispositifs-de-traitement/124-chambre-d-inhalation-jetable-dispozable.html>
82. DispozABLE Spacer (Box of 10) [Internet]. [cité 21 déc 2024]. Disponible sur: <https://shop.clement-clarke.com/Default.aspx?TabId=122&ProductID=79>
83. Khezami NH, Hedhli A, Hammouda N, Echi K, Chikhrouho S, Ouahchi Y, et al. Évaluation des techniques d'inhalation chez les patients asthmatiques et BPCO. *Rev Mal Respir Actual*. 1 janv 2024;16(1):178.
84. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, Corrigan C, Corbetta L, Dekhuijzen R, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: A report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir Med*. 1 sept 2006;100(9):1479-94.
85. Education Thérapeutique - Programme « La maladie respiratoire chronique : mieux la comprendre pour mieux la vivre au quotidien » - OSCARS : Observation et suivi cartographique des actions régionales de santé [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.oscarsante.org/national/action/detail/7427>
86. Education thérapeutique chez les patients insuffisants respiratoires chroniques en réhabilitation respiratoire | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 18 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/education-therapeutique-insuffisance-respiratoire-chronique-rehabilitation>
87. cba, Cloé. La Ruche. 2023 [cité 28 déc 2024]. L'éducation thérapeutique du patient | La Ruche des IDEL. Disponible sur: <https://laruche.cbainfo.fr/gerer-cabinet-infirmier/patientele-idel/idel-education-therapeutique/>

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

EYNAUD Emma

Etude comparative des performances entre des chambres d'inhalation jetables en carton et des chambres d'inhalation traditionnelles pour l'administration d'aérosols

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2025, 108 p.

RESUME

Bien que les aérosols-doseurs de liquide pressurisé, prêts à l'emploi et faciles à transporter, soient largement prescrits pour administrer des médicaments par voie inhalée, leur efficacité est considérablement améliorée lorsqu'ils sont utilisés avec des chambres d'inhalation. Toutefois, le coût élevé de ces dispositifs médicaux et leur accessibilité inégale à l'échelle mondiale engendrent d'importantes disparités dans la prise en charge des maladies respiratoires chroniques.

L'objectif de ce travail a été de comparer les performances *in vitro* de solutions alternatives et moins chères aux chambres d'inhalation traditionnelles. Quatre chambres d'inhalation ont été testées : un gobelet en carton, une chambre en carton DispoZABLE[®], une chambre en plastique AeroChamber Plus[®] et une chambre en aluminium Vortex[®].

Les résultats ont montré que les dispositifs en carton constituaient une solution efficace, économique, écologique et jetable, adaptée aux situations d'urgence, aux établissements scolaires, aux hôpitaux et aux régions où l'accès aux dispositifs commerciaux est limité.

Cette étude a été menée en collaboration avec le Centre Ingénierie et Santé de l'Ecole des Mines de Saint-Etienne et a donné lieu à une publication dans l'International Journal of Pharmaceutics sous le titre : *Comparative performance study of paperboard disposable spacers versus commercial valved holding chambers for aerosol delivery.*

MOTS CLES

Maladies respiratoires chroniques, Médicaments inhalés, Aérosols-Doseurs, Chambres d'inhalation, Dispositifs alternatifs en carton

JURY

M. SPÄTH Hans-Martin, MCU-HDR

M. POURCHEZ Jérémie, Enseignant chercheur

M. ARMOIRY Xavier, PU-PH

Mme. BERGER-LACOUR Sandrine, Responsable Développement Pharmaceutique

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 28 février 2025

CONTACT

Mail du tuteur pédagogique : xavier.armoiry@univ-lyon1.fr

Mail du directeur de thèse : pourchez@emse.fr