



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Les dispositifs d'inhalation : propriétés, modélisation, réglementation et utilisation en pratique courante. Aérosolstorming du GAT, Paris 2011

Inhalation devices: Characteristics, modeling, regulation and use in routine practice. GAT Aerosolstorming, Paris 2011

A. Ferré^a, M. Dres^a, N. Roche^a, M. Antignac^b,
 M.-H. Becquemin^c, V. Trosini^d, L. Vecellio^e,
 G. Chantrel^f, J.-C. Dubus^{g,*}

^a Service de pneumologie et réanimation, université Paris Descartes, Hôtel-Dieu, 75004 Paris, France

^b Service de pharmacie, hôpitaux universitaires Est-Parisien, site Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France

^c Service d'explorations fonctionnelles respiratoires, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 43-87, boulevard de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

^d Service de pneumologie et réanimation médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 43-87, boulevard de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

^e Aerodrug-DTF, EA aérosolthérapie et biomédicaments à visée respiratoire, faculté de médecine, université François-Rabelais, 37000 Tours, France

^f DTF médical, 19, rue de la Presse, BP 132, 42003 Saint-Étienne cedex 1, France

^g Unité de pneumologie et médecine infantile, CNRS Urmite 6236, CHU Timone-Enfants, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France

Reçu le 29 novembre 2011 ; accepté le 27 décembre 2011

Disponible sur Internet le 5 février 2012

MOTS CLÉS

Traitements inhalés ;
 Dispositif ;
 Utilisation ;
 Modélisation ;
 Réglementation

Résumé L'aérosolthérapie est un traitement de choix des pathologies respiratoires chroniques que sont l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Les modalités de traitement et les dispositifs existant sur le marché sont variés et le choix du dispositif doit être optimisé pour chaque patient. Les chambres d'inhalation ont leur place chez certaines catégories de patients pour lesquelles l'utilisation des autres dispositifs s'avère compliquée. L'amélioration des traitements inhalés passe, entre autres, par l'optimisation du

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-christophe.dubus@ap-hm.fr (J.-C. Dubus).

dépôt pulmonaire des particules inhalées ; la modélisation pulmonaire joue un rôle essentiel dans la compréhension des mécanismes de flux dans les voies aériennes. La prescription doit être encadrée d'une réglementation visant à améliorer sa qualité et donc la prise en charge de ces maladies chroniques. Il existe beaucoup d'idées reçues concernant l'inhalothérapie, peu d'entre elles sont vraies. Les traitements inhalés sont en constante évolution pharmacologique et technologique.

© 2012 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Inhalation therapy;
Device;
Use;
Modeling;
Regulation

Summary Aerosoltherapy is a first-line treatment for chronic obstructive respiratory diseases such as asthma and COPD. Treatment modalities and devices are varied and the choice of the device must be adapted to and optimized for every patient. Spacers can be used for some categories of patients for whom the use of other devices turns out to be complicated. The improvement of these treatments requires the optimization of the lung deposition of inhaled particles; lung modeling plays an essential role in the understanding of the mechanisms of flow in the airways. Regulations must frame prescription of inhaled treatments to optimize its quality and, thus, the care for these chronic diseases. Many generally-accepted ideas concerning these treatments turn out to be false. Inhaled treatments are constantly evolving, both pharmacologically and technologically.

© 2012 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le groupe de travail sur l'aérosolthérapie (GAT) de la SPLF s'est réuni pour la deuxième fois en 2011 sous la forme d'un *Aérosolstorming*. En l'espace d'une journée, différents aspects des thérapeutiques inhalées ont été abordés, ils seront traités de manière distincte dans deux articles, celui-ci étant le premier.

La délivrance de produits actifs par voie inhalée soulève de nombreuses interrogations quant à l'efficacité de ces traitements, aux méthodes d'utilisation des dispositifs, au dépôt pulmonaire des particules et à la pertinence clinique de leurs caractéristiques. Les professionnels prescripteurs et les patients qui les utilisent quotidiennement sont confrontés à une question essentielle : « le principe actif inhalé est-il réellement déposé au sein des voies aériennes et que faut-il en attendre ? ». En outre, l'accumulation des différents dispositifs aujourd'hui disponibles sur le marché, avec des avantages et des inconvénients à mettre en balance pour chacun d'eux, complique leur prescription. Il existe toutefois des recommandations européennes concernant la pratique de l'aérosolthérapie publiées dans *l'European Respiratory Journal* cette année [1]. Le GAT a organisé une réunion multidisciplinaire visant à éclaircir autant que possible certains thèmes de l'aérosolthérapie. Dans cette première partie, différents points seront abordés : la place des chambres d'inhalation (ChI) chez l'adulte, les critères de choix d'un dispositif « prêt à l'emploi », les aspects critiques de la modélisation du dépôt pulmonaire, la nouvelle réglementation concernant les nébulisations à domicile et, enfin, certaines idées reçues concernant l'aérosolthérapie.

Y a-t-il encore une place en 2011 pour les chambres d'inhalation chez l'adulte ?

Les ChI ont pour intérêt de faciliter la prise d'un traitement inhalé en s'affranchissant de certaines erreurs de

manipulations fréquentes, notamment dans certaines classes de populations (enfants, sujets âgés). Les ChI ont donc une place privilégiée pour ces patients rencontrant des difficultés dans l'utilisation des autres dispositifs (aérosols doseurs, dispositifs à poudre, etc.). Leur utilisation possible en ventilation « normale » (sans manœuvre respiratoire particulière) est également un atout, de même que leur efficacité pendant les exacerbations d'asthme ou de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (qui rendent la coordination mains-poumons plus aléatoire, et au cours desquelles la diminution du débit inspiratoire ne garantit pas toujours une utilisation satisfaisante des dispositifs à poudre, en particulier). De plus, lorsqu'on s'intéresse à la répartition des particules, la diminution du dépôt pharyngé observée avec ce matériel leur confère une place intéressante chez les patients rapportant des candidoses ou de simples « irritations » buccales.

Toutefois, l'usage de ces dispositifs doit être pondéré par certaines réserves portant principalement sur l'aspect encombrant, d'une part, (même si celui-ci tend à s'améliorer) et, d'autre part, sur le problème des charges électrostatiques (même si l'impact clinique reste à démontrer). Le premier de ces deux points constitue le principal frein à l'utilisation des ChI et engendre des problèmes d'observance.

Bonne et mauvaise utilisation des dispositifs d'inhalation

De façon anecdotique, il a été rappelé que certaines erreurs d'utilisation des dispositifs doseurs pouvaient même s'avérer dangereuses. En 1991, le *New England Journal of Medicine* rapportait trois cas cliniques d'erreurs de manipulation au cours desquels les patients avaient inhalé en cours de manipulation : le capuchon de l'aérosol doseur pour l'un, une pièce de monnaie pour le deuxième et un comprimé de tétracycline pour le dernier [2,3].

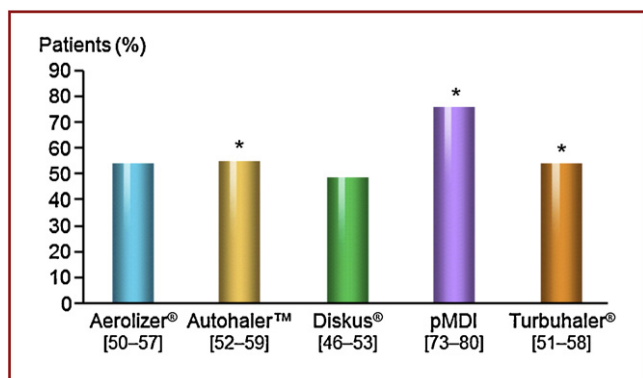


Figure 1. Pourcentage de patients réalisant les manipulations des dispositifs avec au moins une erreur. pMDI = aérosol doseur pressurisé. D'après Molimard et al. [4].

Il est maintenant clairement démontré que l'utilisation des dispositifs d'inhalation est souvent associée à des erreurs, quel que soit le dispositif considéré (Fig. 1) [4]. Un grand nombre d'erreurs est lié aux problèmes de débit inspiratoire (trop rapide avec les aérosols doseurs, trop lent avec les dispositifs à poudre), de synchronisation (aérosols doseurs) ou d'armement (dispositifs à poudre), ce qui compromet de facto le dépôt pulmonaire [5].

Cette mauvaise utilisation est associée à une augmentation des consultations dans les services d'urgences, à une augmentation des prescriptions de corticoïdes systémiques et d'antibiotiques et enfin à un contrôle médiocre de la maladie [6]. Dans une autre étude observant la manipulation des dispositifs d'inhalation, 40% des patients faisaient au moins une erreur jugée « critique » par les auteurs [7]. Il a, de plus, été montré, à partir d'une population de 4078 asthmatiques traités au long cours par corticostéroïdes inhalés administrés par aérosols doseurs, que l'asthme était d'autant plus instable que les patients faisaient des erreurs d'utilisation de leur aérosol doseur [8].

Les facteurs responsables de cette mauvaise utilisation sont, pour partie, connus. À partir d'une cohorte de 1664 patients, une récente publication a montré qu'un âge avancé, un faible niveau d'étude et une éducation insuffisante par le personnel paramédical et médical sont associés de manière significative à une plus mauvaise utilisation [6]. L'utilisation de plus de deux dispositifs différents est également associée à un nombre d'erreurs plus important [7]. Ce dernier résultat plaide pour la limitation du nombre de dispositifs pour un patient donné.

Il apparaît donc indispensable que l'utilisation de ces dispositifs fasse l'objet d'une attention toute particulière lors de la prescription et du suivi. En dépit des efforts d'éducation, certains patients vont rester gênés dans le maniement de ces appareils et ainsi sous-traiter leur maladie. Sans s'affranchir de toutes les limites, les ChI trouvent ici une place de choix. Toutefois, dans certains cas, leur maniement peut aussi s'avérer difficile : patient isolé, difficultés à assembler le matériel, performance individuelle, délai entre pulvérisation et inhalation... [9].

Le délai entre la délivrance de l'aérosol dans la ChI et l'inhalation joue un rôle dans le dépôt pulmonaire. La fraction respirable peut baisser ainsi de 30% à 10% et

même moins de 5% lorsque que le délai passe de 0 à cinq et 20 secondes, respectivement [10]. La réalisation d'une apnée après inhalation semblerait également permettre un dépôt pulmonaire supérieur à la réalisation de plusieurs volumes courants [11], mais cela reste à confirmer. Enfin, la réalisation de deux pulvérisations suivies d'une inhalation réduit la dose déposée par rapport à deux pulvérisations suivies chacune d'une inhalation [12].

S'il persiste des interrogations sur l'optimisation de la technique, les ChI sont considérées comme faciles d'utilisation dans une population mixte de patients BPCO et asthmatiques [13].

Exacerbations

Les exacerbations aiguës représentent une autre indication privilégiée d'utilisation des ChI car il s'agit de périodes où le débit inspiratoire ne permet pas de générer une force suffisante pour utiliser les dispositifs à poudre. Une revue *Cochrane* en 2008 jugeait comparable les efficacités des ChI et des nébuliseurs dans l'asthme aigu. Dans une étude récente incluant 60 asthmatiques aux urgences traités par ChI ou nébuliseur, il n'existait aucune différence significative sur l'évolution ou la durée de séjour [14]. En revanche, les auteurs retrouvaient une franche et significative diminution des coûts totaux de la prise en charge par patient avec les ChI, même si ce résultat doit être examiné à la lumière des différences entre systèmes de soins.

Tolérance locale

S'agissant des effets secondaires locaux liés à l'utilisation des dispositifs d'inhalation, 10–30% des patients sont concernés. Les plus fréquents sont l'enrouement, les picotements, la toux et la dysphonie [15]. Ils ont pour cause le dépôt oropharyngé du principe actif (corticostéroïde) lors de l'inhalation. Bien que les ChI soient considérées comme moins pourvoyeuses de dépôt oropharyngé, leur utilisation n'est que rarement proposée par les médecins aux patients rapportant des effets secondaires (4% des cas selon une étude canadienne [16]). Une étude récente a comparé, chez des volontaires sains, le dépôt oropharyngé de petites particules de HFA-134a-béclométhasone dipropionate (HFA-BDP) et de particules plus grosses de chlorofluorocarbène-béclométhasone dipropionate (CFC-BDP) avec utilisation d'une ChI. Les résultats confirment que le dépôt oropharyngé des particules diminue considérablement avec l'utilisation d'une ChI et montrent qu'une plus petite taille des particules est également associée à une certaine diminution de ce dépôt [17].

Charges électrostatiques

La question des charges électrostatiques reste un point de débat. Il a été suggéré par des données *in vitro* que les charges électrostatiques présentes dans les ChI pourraient réduire l'inhalation de la substance active [18]. En pratique clinique, Kenyon et al. ont comparé l'utilisation de ChI saturées (20 bouffées délivrées dans la ChI avant emploi) à des ChI neuves (sorties de l'emballage) chez des volontaires sains. Ils montrent ainsi que le « priming » permet d'augmenter le dépôt pulmonaire et de diminuer la



Figure 2. Exemples de chambres d'inhalation.

rétenion dans les ChI [19]. Ces données sont intéressantes, mais ne doivent pas forcément être considérées en pratique, puisque Dubus et al., en étudiant les effets bronchodilatateurs dans différentes conditions d'utilisation des ChI, ne retrouvaient pas de différence cliniquement pertinente [20].

Un des inconvénients des ChI est leur taille et leur encombrement, notamment lorsque les patients se déplacent. Pour atteindre une observance satisfaisante, il est nécessaire d'obtenir une bonne satisfaction des patients et un de ses déterminants majeurs est en partie lié à la facilité de transport [21]. Des efforts ont été faits dans ce sens comme en témoignent les exemplaires reproduits sur la Fig. 2.

Conclusion

Pour conclure, les recommandations International Society of Aerosols in Medicine (ISAM) - European Respiratory Society (ERS) 2011 distinguent les patients selon leur capacité à réaliser une bonne coordination et leur débit inspiratoire. S'agissant des patients avec mauvaise coordination, l'utilisation d'une ChI peut d'autant plus trouver sa place quand il existe une impossibilité de développer un débit inspiratoire supérieur ou égal à 30 L/min (nécessaire avec les dispositifs à poudre). Cette stratégie peut aider les cliniciens dans leur démarche de prescription, mais ne doit pas faire oublier que l'efficacité des traitements inhalés est conditionnée par l'implication des prescripteurs dans l'éducation des patients. À ce titre, l'évaluation initiale et le suivi sont les garants d'une prise en charge de qualité.

Critères de choix d'un dispositif d'inhalation prêt à l'emploi

Position du problème

La BPCO et l'asthme constituent un problème majeur de santé publique. On estime le nombre de patients atteints par l'une ou l'autre de ces deux pathologies à sept millions en France, ce qui engendre des dépenses de santé avoisinant les 5,5 milliards d'euros, dont quasiment 50% sont dédiés aux traitements au long cours. Il existe des

recommandations thérapeutiques claires sous forme d'algorithmes pour chacune de ces deux maladies respiratoires: GOLD pour la BPCO et GINA pour l'asthme. Les thérapeutiques inhalées sont la pierre angulaire du traitement et sont à l'origine d'un volume de prescription considérable. Le choix entre les différentes molécules, formes galéniques ou dispositifs médicaux est loin d'être facile. Il devient même parfois un véritable casse-tête (plusieurs classes pharmacologiques pour un même dispositif, plusieurs dispositifs pour une même molécule, un même type de dispositif avec différentes modalités d'utilisation).

L'objectif du travail mené par l'équipe pharmacomédicale de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière a été d'élaborer un document clair, pratique et simple d'utilisation pour les pneumologues, les médecins généralistes et les pharmaciens, qui recense les thérapeutiques inhalées, les caractéristiques des médicaments, les formes galéniques et les différents dispositifs d'administration existant en France. Le but était de créer un outil pédagogique permettant d'éclaircir et de faciliter la prescription de ces traitements. La seule restriction de ce travail est son champ d'application: sujets adultes uniquement et dispositifs d'inhalation hors nébulisation (qui a déjà fait l'objet de recommandations spécifiques).

Quelques rappels

Avant d'aborder les différentes classes thérapeutiques et les divers dispositifs médicaux existants, il faut ici rappeler quelques principes fondamentaux au sujet des médicaments inhalés.

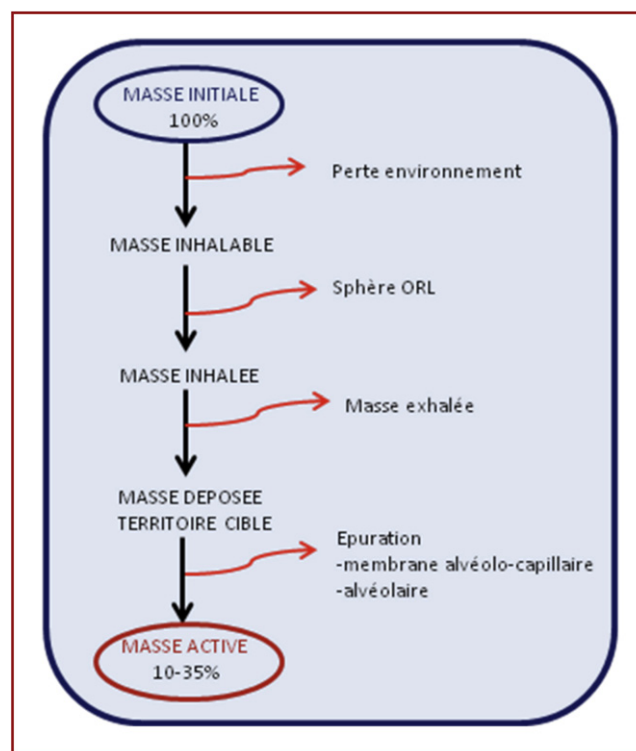


Figure 3. Administration d'un aérosol : de la masse initiale à la masse active.

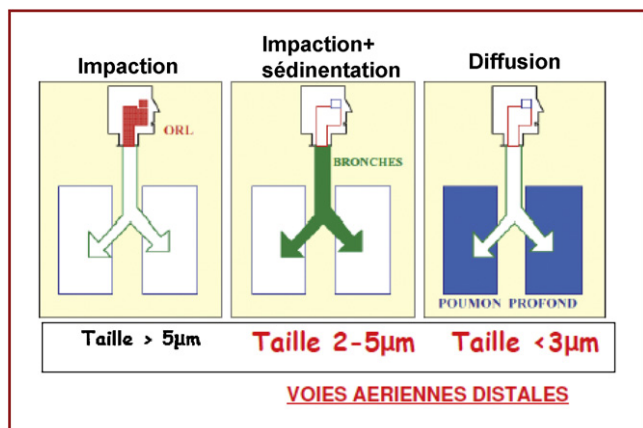


Figure 4. Niveau du dépôt pulmonaire en fonction de la taille des particules inhalées.

Tout d'abord, il existe une différence notable entre la masse initiale de médicament administré et la masse active qui est de l'ordre de 10 à 35% de l'administration (fraction respirable). Cette perte de masse se fait à différentes étapes du processus et à différents étages des voies aériennes (Fig. 3).

Par ailleurs, le niveau de dépôt au niveau des voies aériennes dépend, d'une part, de la granulométrie des particules inhalées, c'est-à-dire du diamètre aérodynamique massique médian (DAMM ou MMAD en anglais) correspondant au diamètre qui divise la masse de l'aérosol en deux parties égales de part et d'autre du DAMM [22] et, d'autre part, du pourcentage de particules dont le diamètre est inférieur à $5\ \mu\text{m}$ (fraction respirable). Ce niveau de dépôt est schématisé sur la Fig. 4.

Enfin, la dose émise au niveau des voies aériennes est variable, elle dépend également du dispositif d'inhalation et du débit inspiratoire. Il a été démontré que chaque type de dispositif possède une valeur de débit inspiratoire optimale pour la génération de l'aérosol lors de l'inhalation. Il faudra donc adapter le dispositif choisi aux capacités inspiratoires de ces malades respiratoires [22].

Les possibilités de prescription

Il existe de nombreux types de dispositifs d'inhalation sur le marché avec de grandes hétérogénéités de prescription, comme en témoigne le rapport de l'étude du groupe Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT) ayant collecté des données à ce sujet en Europe sur une durée de sept ans : en France, par exemple, la répartition est presque égale entre les poudres et les aérosols doseurs pressurisés (environ 45% pour chacun des deux types), ce qui n'est pas le cas en Italie où les nébulisations arrivent en tête de liste, ou bien en Suède où les poudres constituent environ 80% des volumes de prescription de ces traitements [23]. Qu'en est-il de l'efficacité ? Une méta-analyse réalisée en 2005 démontrait qu'il n'y avait pas de différence significative d'effet sur le volume expiré maximum par seconde (VEMS) ou le débit expiratoire de pointe (DEP) en fonction du dispositif d'inhalation [24]. Enfin, si l'on s'attache aux habitudes des prescripteurs, on constate que 54% des médecins choisissent le dispositif

en fonction de la molécule, que 12% des prescripteurs ne demandent jamais l'avis du patient et que seuls 45% d'entre eux contrôlent la technique d'inhalation avant leur prescription. Huit pour cent d'entre eux ne contrôlent jamais la technique de prise et il existe un grand nombre de patients faisant au moins une erreur de manipulation pour chaque type de dispositif [4,25,26]. Une meilleure formation des prescripteurs est donc souhaitable afin d'améliorer l'éducation des patients au bon usage de ces thérapeutiques.

Les différents types d'inhalateurs

Le cadre réglementaire définit un ensemble « médicament (principe actif et excipients associés) – dispositif », avec une AMM spécifique pour chacun. Voici la classification des différents dispositifs existant à l'heure actuelle sur le marché français.

Les aérosols doseurs pressurisés (le médicament est en solution ou en suspension)

Il s'agit d'une préparation conditionnée dans un récipient pressurisé libéré par un gaz propulseur sous forme d'aérosol grâce à une valve appropriée. On distingue les aérosols doseurs :

- pressurisé (ou « Metered Dose Inhaler [MDI] ») où le médicament est propulsé par un gaz de type hydrofluoroalkane (HFA-134a) dans la majorité des cas quand on déclenche le dispositif ;
- pressurisé autodéclenché (« Breath Activated Metered Dose Inhaler [BA-MDI ou BAI] ») où la génération de l'aérosol est autodéclenchée par l'inhalation,
- avec Chl intégrée (« MDI + Spacer »).

Les inhalateurs de poudre (« Dry Powder Inhaler [DPI] »)

Les DPI sont :

- unidose (« single dry powder inhaler ») ;
- multidose (« multidose powder inhaler ») contenant un réservoir de poudre. Il s'agit soit de dispositif avec un réservoir unique multidoses soit de dispositif à doses unitaires multiples ; la délivrance des doses unitaires s'effectue grâce à un mécanisme doseur intégré à l'inhalateur.

Les brumisats (Soft Mist Inhaler [SMI])

Avec une solution stockée dans une cartouche cylindrique, le brumisat est émis de manière mécanique au moyen d'un ressort comprimé interne au dispositif.

Bien entendu, chaque type de dispositif possède des avantages et des inconvénients qu'il faudra distinguer afin d'ajuster la prescription aux possibilités du patient et à chaque situation clinique (Tableau 1).

Objectif du travail

Il existe de nombreuses possibilités de prescription dans lesquelles se perdre est facile même pour les médecins fréquemment prescripteurs. C'est pourquoi un répertoire

Tableau 1 Dispositifs d'inhalation : avantages et inconvénients.			
Classe de dispositif	Types	Avantages	Inconvénients
Aérosol doseurs pressurisés	Pressurisés	Prêt à l'emploi/maniable S'affranchit du débit inspiratoire Bonne reproductibilité dose émise Ressenti de la prise Adaptation chambre inhalation Bon marché	Coordination main-bouche requise Nécessité gaz propulseur Dépôt oro-pharyngé important Majorité sans compteur de dose
	Autodéclenchés	Presque prêt à l'emploi / maniable Pas de coordination requise Bonne reproductibilité dose émise Meilleur dépôt pulmonaire Ressenti de la prise Bon marché	Nécessité débit inspiratoire (30 L/min) Nécessité gaz propulseur Dépôt oro-pharyngé Pas de branchement sur chambre Pas de compteur de dose
	Avec chambre intégrée	Presque prêt à l'emploi / maniable Pas de coordination requise S'affranchit du débit inspiratoire Faible dépôt oro-pharyngé Chambre d'inhalation intégrée	Variabilité dose inhalée Déperdition dans la chambre Nécessité gaz propulseur Pas de compteur de dose Pas de ressenti de la prise Relativement cher
Inhalateurs de poudre		Pas de coordination Aucun gaz propulseur Dépôt oro-pharyngé plus faible Compteur de dose Ressenti de la prise	Difficultés chargement / 1 ^{re} prise Nécessité débit inspiratoire Résistance intrinsèque Variabilité dose inhalée Pas de branchement sur chambre Relativement cher
Brumisat		S'affranchit du débit inspiratoire Bonne reproductibilité dose émise Pas de gaz propulseur Dépôt oro-pharyngé plus faible Meilleur dépôt pulmonaire Compteur de dose Ressenti de la prise	Difficulté d'utilisation +++ Coordination requise Cher

illustré, à plusieurs entrées, a été imaginé. Il résume les dispositifs d'inhalation existants, les différentes classes thérapeutiques ainsi que les possibilités de prescriptions de l'un en fonction des disponibilités de l'autre et vice-versa, grâce à des réponses simples aux questions suivantes :

- « Je souhaite prescrire une classe pharmacothérapeutique : quels sont les dispositifs disponibles dans cette classe ? » ;
- « Je souhaite prescrire un dispositif : quelles sont les classes pharmacothérapeutiques disponibles avec ce dispositif ? » ;
- « Comment comparer les différents dispositifs dans une classe thérapeutique ? » ;
- « Quand on choisit un médicament, quelles explications donner au patient pour une utilisation optimale du dispositif ? ».

Il faut rappeler qu'il existe des recommandations qui aident à orienter le choix du dispositif se fondant essentiellement sur les possibilités de coordination main-bouche du patient et sur l'évaluation du débit inspiratoire. Ce

logigramme permet une optimisation de la sélection et de l'utilisation de ces dispositifs [1].

Conclusion

Il existe une grande diversité de dispositifs d'inhalation. Les qualités indispensables que le dispositif idéal devraient posséder sont : faibles dimensions, emploi simple et dispositif « prêt à l'emploi », absence de coordination mains-bouche nécessaire, dispositif déclenché par l'inspiration quel que soit le débit inspiratoire du patient, dose reproductible à chaque inhalation, faible dépôt oropharyngé, existence d'un ressenti de la prise par le patient, présence d'un compteur de dose, existence de plusieurs classes pharmacologiques pour un même dispositif, et enfin, le prix.

Loin de réunir simultanément tous ces attributs, les dispositifs existant sur le marché sont nombreux et diffèrent par leur procédé d'utilisation. La finalité de ce projet est l'optimisation des prescriptions adaptées à chaque patient. L'éducation thérapeutique des patients est essentielle, mais elle doit également passer par celle des médecins et de l'ensemble des soignants impliqués.

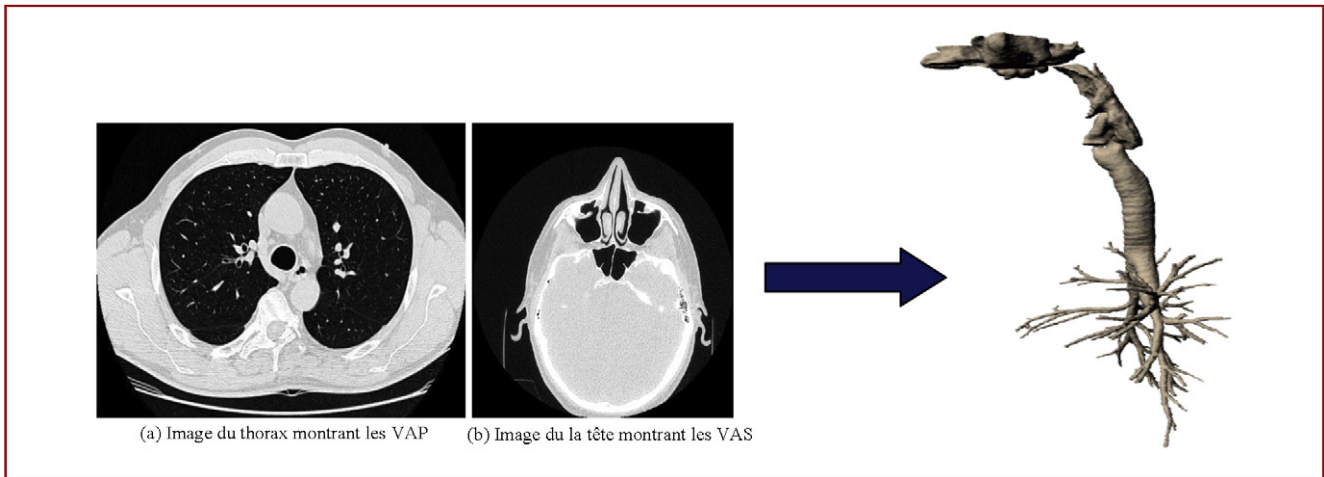


Figure 5. Modélisation mathématique : reconstruction géométrique des voies aériennes. D'après Perchet, Thèse, 2005.

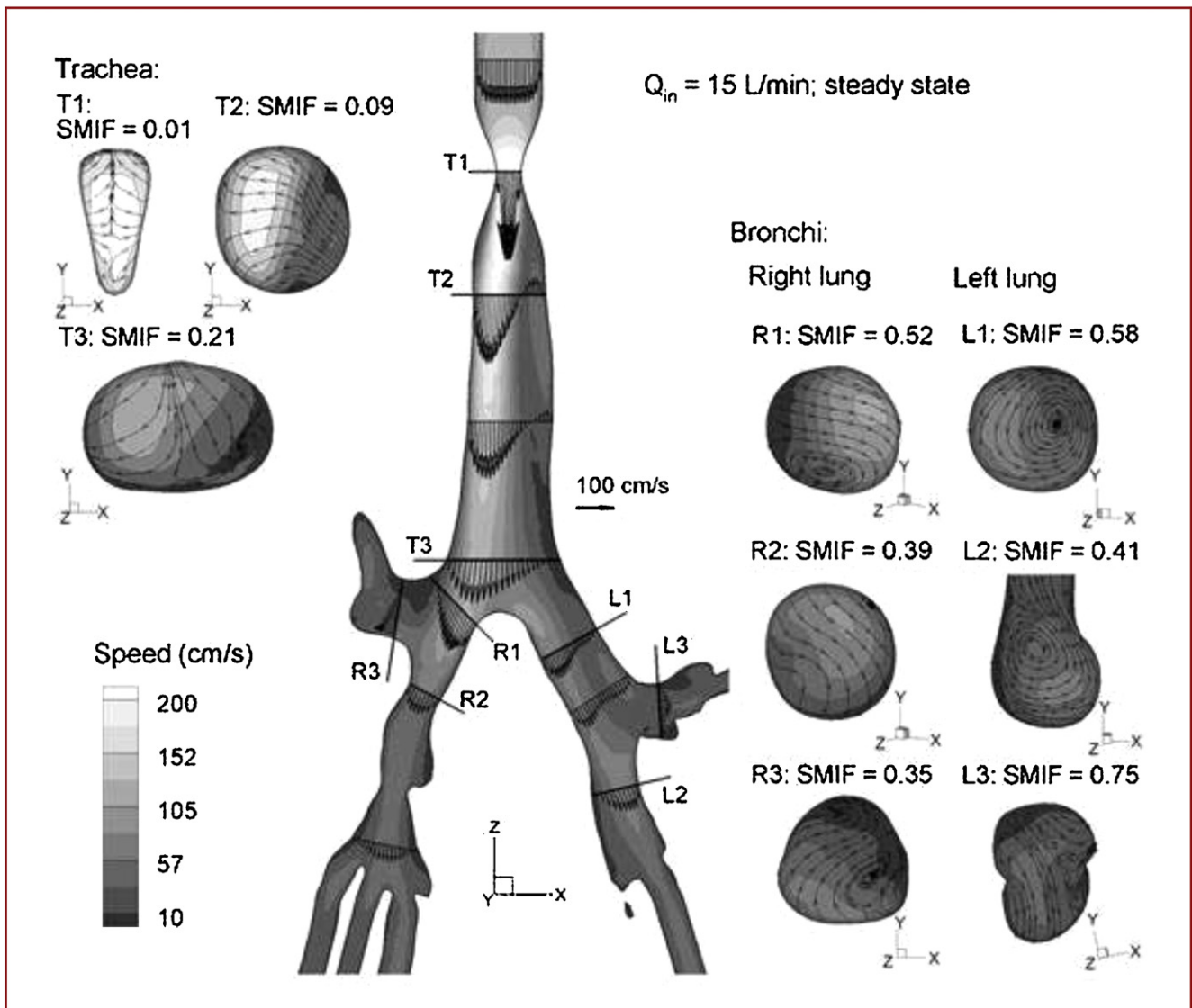


Figure 6. Modélisation de l'écoulement de l'air au sein des voies aériennes. SMIF : secondary motion intensity factor. D'après [29].

Modélisation du dépôt pulmonaire : aspects critiques

Introduction

Le principe de modélisation est un sujet complexe qui revêt différentes définitions selon les domaines. On peut, en effet, définir trois types de modèles :

- le modèle au sens « mathématique » qui est un modèle théorique à partir d'équations permettant, par exemple, de prédire le dépôt de particules dans les poumons après inhalation ;
- le modèle au sens « physique » se fondant sur des modèles théoriques, semi-empiriques ou empiriques ;
- le modèle au sens « médical » qu'il soit mécanique ou animal.

Modélisation au sens « mathématique »

A partir d'outils mathématiques, il est possible de modéliser les voies respiratoires. Pour ce faire, l'utilisation de l'imagerie (scanner) avec une reconstruction virtuelle est très utile ; elle permet d'obtenir une reconstruction géométrique fine des voies aériennes ; la précision anatomique de ce modèle est bonne. Cependant, cette technique présente différents inconvénients qui en limitent l'utilisation : l'exploitation n'est possible que jusqu'à la sixième génération bronchique, mais pas au-delà, le modèle est rigide et il ne prend pas en compte l'état de la surface ni le gradient température/humidité présent dans les voies respiratoires (Fig. 5) [27].

À partir de ce modèle anatomique, il est possible de réaliser une modélisation de la ventilation. En fonction de la conformation des voies aériennes, il existe des lignes de courant permettant l'écoulement des fluides ; en fonction des débits d'air existant au sein du modèle, on peut attribuer une vitesse à chaque ligne de courant qui est le reflet de l'écoulement de l'air dans les voies respiratoires (Fig. 6) [28,29].

Une fois que cette double modélisation est réalisée (voies respiratoires et ventilation), on peut prédire et situer les zones de dépôt de particules une à une au sein des voies aériennes en fonction de leur taille ; il existe une bonne concordance pour les particules les plus larges [29,30]. Ce modèle possède différents inconvénients : il n'existe pas (ou peu) de modélisation du dispositif d'inhalation, élément jouant un rôle important dans le dépôt de particules et, de ce fait, la comparaison de distributions in vivo n'est pas possible ; la précision du dépôt mathématique est supérieure à celle du dépôt in vivo (Fig. 7) [31].

Modélisation au sens « physique »

On travaille dans ce cas à partir d'un modèle théorique qui découle d'équations de dépôts d'ensemble de particules. Ce modèle est ensuite corrigé par des facteurs de correction afin d'être davantage en accord avec les résultats expérimentaux in vivo. Il s'agit donc d'un modèle semi-empirique. Ce type de modèle se présente le plus souvent sous la forme de logiciel. Malheureusement, ces logiciels ont de

nombreux inconvénients, le rendant peu pertinent en recherche dans ce domaine : mauvaise prédiction de distribution du dépôt pulmonaire pour les nébuliseurs, non applicable pour la masse de principe actif déposée, ne tenant pas compte de la vitesse initiale de l'aérosol (donc non applicable aux aérosol doseurs).

Modélisation au sens « médical »

Pour ce type de modélisation, il existe deux classes de modèles, mécanique et animal. Il existe différents types de modèles mécaniques ; le modèle de gorge reproduit l'anatomie et permet l'analyse de certaines variables comme le dosage de particules ou de la radioactivité d'un produit déposé dans le modèle ; le modèle avec générateur quantifie l'aérosol inhalé par le patient en tenant compte du dispositif médical et des caractéristiques du patient (volume, bouche, paramètres ventilatoires...). Ces modèles ont une bonne corrélation et permettent de comparer les dispositifs entre eux [32]. Toutefois, ces comparaisons restent relatives dans certains cas puisqu'elles ne sont pas valables pour tous les types de générateur de médicaments inhalés, cas des nébuliseurs par exemple [33].

Enfin, le modèle « médical » animal est largement utilisé en recherche médicale, mais il comporte certaines limites spécifiques dans le domaine de la modélisation du dépôt pulmonaire. Il existe des modèles pédiatriques (babouins et macaques pour l'ambulateur et la ventilation endotrachéale ; porcelets pour la ventilation endotrachéale) et des modèles adultes (cochons pour la ventilation endotrachéale), mais aucun de ces modèles adultes n'est pertinent pour la réalisation d'aérosols par embout buccal ou par masque. Ces modèles animaux ne sont donc pertinents qu'en pédiatrie et pour la ventilation mécanique.

Conclusion

Il existe différents modèles scientifiques permettant de modéliser le dépôt de particules au sein des voies aériennes. Chacun possède des avantages, mais souvent aussi des inconvénients qui en limitent l'extrapolation à la pratique clinique. Enfin, il n'existe pas (ou peu) de modèle pathologique dans le domaine de la modélisation qui permettrait la prédiction de l'efficacité clinique dans un contexte pathologique précis.

Actualités réglementaires sur la nébulisation à domicile : conséquences pratiques

Introduction

La réglementation actuelle concernant les bonnes pratiques des nébulisations à domicile est en vigueur depuis 1990. Une révision est en cours de préparation.

Ce dispositif réglementaire est important puisque les nébulisations à domicile sont une prescription médicale courante, que ce soit par les médecins généralistes

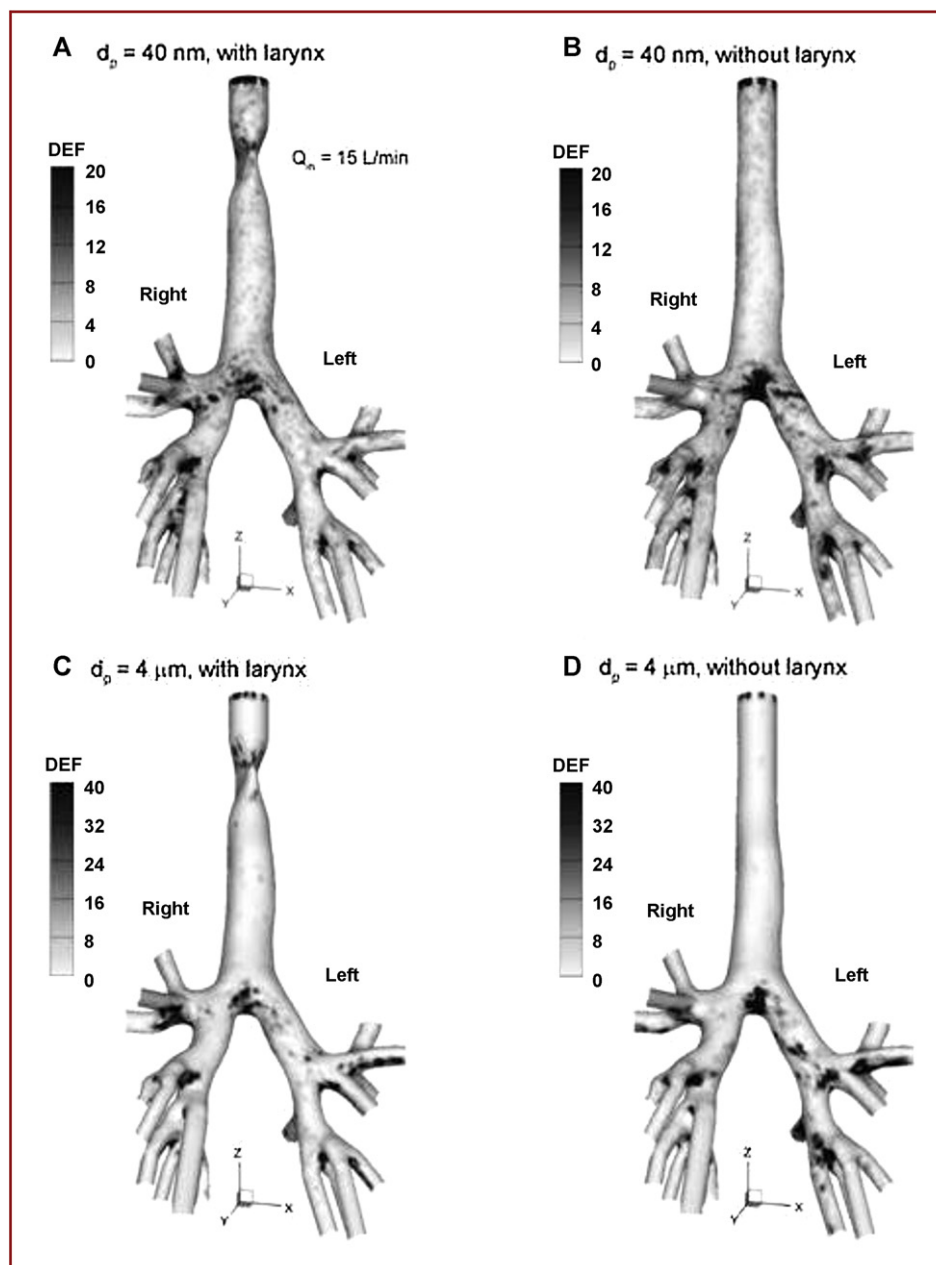


Figure 7. Modélisation du dépôt de particules au sein des voies aériennes. D'après [29].

(80% d'entre eux) ou les spécialistes pneumologues (98% d'entre eux) et qu'elles sont à l'origine d'une dépense de santé de près de 56 millions d'euros par an en France [34,35].

Par ailleurs, la durée de ces traitements est également à prendre en considération dans la réglementation puisqu'elle est variable selon l'indication, si on se reporte encore une fois à l'enquête NUAGES réalisée en 2005 [34,35] : la prescription des nébulisations pour pathologies aiguës (crise d'asthme, exacerbation de BPCO, bronchite, trachéite, sinusite) n'excède pas une semaine, en revanche, cette durée est supérieure à un mois pour des pathologies chroniques telles que les asthmes persistants et la mucoviscidose.

La prise en charge de la nébulisation à domicile dans l'ancienne nomenclature

Il s'agit d'un système locatif réalisé à partir de la prescription médicale : le médecin prescrit, outre le consommable, la location d'un système de nébulisation ; puis le pharmacien (ou le prestataire) loue l'appareil et vend le consommable ; enfin, la location et l'achat du nébuliseur sont pris en charge par le système de santé (Fig. 8).

Il existe des forfaits de prise en charge différents en fonction de la durée du traitement avec un forfait hebdomadaire adapté pour la location du générateur (<1 mois, >1 mois ou >15 mois) ; de la même manière, la prise en charge de l'achat du nébuliseur est différente si le traitement est de

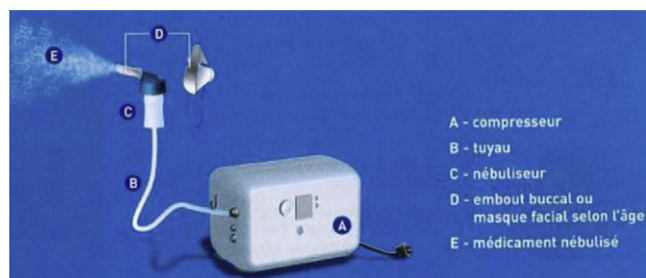


Figure 8. Système de nébulisation pour le domicile.

court terme (un par traitement) ou de long terme (sans précision). De surcroît, il existe des cas particuliers de prise en charge pour les locations de générateurs ultrasoniques avec humidificateur et réchauffeur, de nébuliseurs sans humidificateur ou à membrane vibrante. Un des problèmes principaux de ces forfaits actuels de prise en charge est leur complexité.

La nouvelle réglementation en préparation

La réglementation en vigueur datant de 1990, l'Afssaps a initié une révision en 2004 donnant lieu à des réunions de groupes de travail depuis 2005. Il existe désormais un projet de la HAS depuis 2007 (et révisé en 2008) faisant état d'une nouvelle nomenclature à venir dont voici les principaux éléments (HAS, Avis de la commission d'évaluation des produits et prestation : systèmes de nébulisation pour aérosolthérapie, 2007) :

- prise en charge du couple générateur/nébuliseur conforme à la norme européenne «NF EN 13544-1» qui spécifie les méthodes de mesure des performances ;
- suppression de l'inscription par marque (liste limitative) ;
- inscription en ligne générique ;
- *absence temporaire de seuils de performance*. «Au terme d'une période transitoire de trois ans, des seuils seront fixés après recensement des caractéristiques des systèmes proposés qui seront exprimées selon des méthodes de mesures standardisées de la norme» ;
- obligation d'information détaillée de l'utilisateur pour un bon usage du système de nébulisation.

Ce projet de nouvelle nomenclature a pour objectif de mieux encadrer les indications, la prescription et les futurs forfaits de prise en charge.

Concernant les indications, certaines sont validées, d'autres seront maintenues pour une période temporaire de trois ans afin de répondre à des situations spécifiques et de permettre la réalisation d'études bien menées (Tableau 2).

La prescription, quant à elle, devra mentionner différents éléments :

- le(s) médicament(s) ou produit(s) au(x)quel(s) le système de nébulisation est destiné ou, à défaut, les caractéristiques techniques précises du système de nébulisation ;
- la nature du diluant et son volume le cas échéant ;
- le cas échéant, les mélanges possibles des différents médicaments prescrits ;
- le type d'interface patient (embout buccal, masque, etc.) ;
- le cas échéant, le gaz propulseur et le réglage du débit ;

- le nombre de séances quotidiennes et leur position dans la séquence des soins ;
- la durée du traitement.

Cette ordonnance idéale soulève les questions que doit se poser le prescripteur et celles que va se poser le prestataire, le but étant d'harmoniser et d'optimiser les prescriptions.

Enfin, le projet des futurs forfaits de prise en charge sera également relatif à la durée du traitement : de courte durée (≤ 4 semaines) avec location hebdomadaire du générateur et achat du nébuliseur réutilisable pour la durée du traitement, ou bien de longue durée (> 4 semaines) avec location hebdomadaire du générateur et achat d'un nébuliseur réutilisable par mois ou achat d'un nébuliseur à usage unique par séance, le tout avec un forfait de livraison, de mise en route et de démonstration non renouvelable.

Conclusion

Cette nouvelle réglementation concernant les nébulisations à domicile est une étape nécessaire à l'harmonisation des prescriptions médicales qui aura différentes conséquences déjà prévisibles sur les pratiques. D'une part, le maintien du système locatif devra faire l'objet d'une surveillance avec une obligation de visite semestrielle au domicile du patient ; ensuite, ce système préconise le renforcement du conseil et de l'éducation thérapeutique de l'utilisateur. D'autre part, la connaissance précise des dépenses de santé qui en découlent engendrera une nouvelle codification des lignes mais permettra aussi une nouvelle révision de cette nomenclature au terme de trois ou cinq ans avec une validation des systèmes de nébulisation selon la norme de performances qui sera établie ; le devenir des indications maintenues ou de celles non retenues sera précisé ainsi que celui des prescriptions hors AMM.

Quelques idées reçues (vraies et moins vraies) en matière d'aérosolthérapie

Il existe, dans la pratique médicale, de nombreuses idées reçues concernant l'aérosolthérapie. Faites de croyances ou d'expériences personnelles, certaines de ces idées restent floues ou renvoient à des questions sans réponse, souvent en raison des difficultés d'interprétation de la littérature avec un faible niveau de preuve, ou du fait de la diversité des dispositifs existants et de la gymnastique mentale nécessaire.

Les aérosols doseurs pressurisés

Faut-il agiter l'aérosol doseur avant usage ?

Le principe actif de ces aérosols est libéré grâce à l'évaporation d'un gaz propulseur. Celui-ci a longtemps été un chlorofluorocarbène (CFC). Le principe actif étant alors en suspension micronisée dans le CFC, l'absence d'agitation diminue la dispersion du principe actif dans le gaz vecteur. Deux études montrent en effet une différence de 26 à 52 % en faveur de l'agitation [36,37]. Néanmoins, avec le remplacement des CFC par le gaz HFA-134a, l'agitation de l'aérosol n'est plus nécessaire car il s'agit alors d'une solution vraie et non d'une suspension micronisée [38]. Par ailleurs, il est

Tableau 2 Indications des nébulisations à domicile : nouvelle nomenclature.

Indications validées	Indications maintenues
Traitement symptomatique des asthmes aigus graves Poussées aigües de BPCO Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant Traitement au long cours des infections chroniques à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose Traitement de l'encombrement bronchique chez les patients atteints de mucoviscidose Traitement de l'HTAP primitive Prévention des infections pulmonaires à <i>Pneumocytis</i> Humidification des voies aériennes des patients trachéostomisés ou trachéotomisés (nébuliseurs avec réchauffeur)	Complément du drainage mécanique en pathologie rhino-sinusienne chronique Otites séromuqueuses
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire.	

clair que l'agitation ne permet en rien d'estimer la vacuité de l'aérosol doseur pressurisé.

Faut-il réaliser une apnée de 10 secondes après inhalation d'un aérosol ?

Il est légitime de penser qu'une apnée après inhalation d'un aérosol favorise la sédimentation du principe actif au niveau des voies aériennes distales. Cependant, le niveau de preuves est faible avec des résultats contradictoires. Deux études anciennes se sont intéressées à la réponse bronchodilatatrice obtenue selon la durée de l'apnée : la première démontrait qu'une apnée de quatre secondes était équivalente à une apnée de dix secondes [39] ; l'autre montrait une supériorité d'une apnée de dix secondes en comparaison à quatre, mais si, et seulement si, le débit d'inhalation était lent (25 L/min) avec un déclenchement tard dans l'inspiration [40]. Il est possible que cette question soit résolue avec les nouveaux aérosols ultrafins qui apparaissent sur le marché et avec lesquels le dépôt pulmonaire est peu influencé par la réalisation ou non d'une apnée [41].

Les chambres d'inhalation

Faut-il délivrer deux bouffées à vide dans une chambre d'inhalation avant emploi ?

Les matériaux de confection des premières générations de ChI (plastique) sont tels qu'ils sont électrostatiques. Cela induit une diminution de la dose émise et de la dose respirable avec, par exemple, diminution de la biodisponibilité du salbutamol par deux [42]. Ainsi, les industriels ont développé des chambres dites non électrostatiques (aluminium, métal...) ou des techniques pour lutter contre l'électrostatisme ? L'une d'elles consiste à nettoyer la chambre au savon doux, sans rincer à l'eau ni essuyer : il s'ensuit une augmentation de 30% du dépôt, avec un effet qui persiste un mois. En revanche, la technique des bouffées simultanées n'a fait preuve d'efficacité que si l'on administre 20 bouffées dans la chambre avant inhalation [19], ce qui n'est bien sûr pas possible en pratique clinique.

L'inhalation dans une chambre doit-elle se faire en cinq cycles respiratoires calmes ?

Les recommandations d'utilisation d'une ChI estiment qu'il faut réaliser cinq cycles respiratoires calmes au volume courant pour optimiser la prise du traitement. Cela permet une vidange complète de la chambre (5 × 7 à 10 mL/kg). Le principal problème chez les enfants est la qualité de la réalisation d'une inhalation calme ; en effet, ces techniques de traitement sont très souvent l'occasion d'agitation ou de pleurs avec un dépôt qui chute alors jusque 0,5%. Pour rappel, le dépôt dans des conditions optimales est meilleur, mais n'excède pas 16% [43,44]. Toutefois, la façon d'inhaler au travers d'une ChI risque de se modifier avec les nouveaux aérosols ultrafins qui entraîneraient un meilleur dépôt pulmonaire en une seule inhalation suivie d'une apnée.

Une délivrance du traitement pendant le sommeil est-elle souhaitable ?

Une étude *in vitro* a démontré que la dose délivrée pendant le sommeil était quasiment le double de celle délivrée pendant l'éveil de l'enfant (11,3 versus 6,5 µg de budésonide), mais cette modélisation informatique comporte de nombreuses limites, notamment comportementales [45]. C'est pourquoi une étude *in vivo* chez 30 nourrissons asthmatiques endormis a été réalisée. Les résultats montrent que, lors de délivrance au sommeil du traitement inhalé, la dose filtrée était 16% (contre 47% à l'éveil), que la variabilité de la délivrance était deux fois plus importante, et que l'administration entraînait un réveil dans 69% des cas et des pleurs dans 75% des cas [46].

Les inhalateurs de poudre sèche (IPS)

Un IPS avec une résistance intrinsèque élevée diminue-t-il l'incidence des effets locaux ?

Il existe sur le marché de nombreux dispositifs d'inhalation de poudre sèche ; ils sont caractérisés en partie par leur résistance intrinsèque. Cette résistance est définie par le débit inspiratoire nécessaire pour provoquer une chute de pression de 4 kPa. Les dispositifs à faible résistance nécessitent un débit inspiratoire supérieur à 90 L/min, ceux

à résistance intermédiaire un débit entre 60 et 90 L/min, enfin ceux à résistance élevée un débit inférieur à 50 L/min [47–49]. Mais quel est l'impact clinique qui découle de la résistance intrinsèque? L'hypothèse est la suivante: une haute résistance diminuerait le dépôt laryngé et, de ce fait, l'incidence des dysphonies et des candidoses locales. Une étude a évalué ces effets latéraux, et aucune amélioration objective (voix, endoscopie) n'a été démontrée en comparant les inhalateurs à haute résistance aux autres [50].

Les nébuliseurs

L'emploi d'un nébuliseur à usage unique est-il recommandé pour les antibiotiques?

Il existe de nombreux nébuliseurs à usage unique avec de nombreuses interfaces différentes en France. La comparaison *in vitro* et *in vivo* chez l'animal (babouins) de ces différents couples a montré des variations majeures de masse inhalable selon le couple utilisé qui contre-indiquent l'emploi de ce type de nébuliseurs pour délivrer en aérosol des antibiotiques [51].

Les corticoïdes inhalés sont-ils plus efficaces en nébulisation?

L'indication principale des corticoïdes nébulisés est l'asthme persistant sévère de l'enfant. La littérature est en faveur d'un meilleur contrôle de l'asthme avec un traitement par corticoïde en nébulisation par rapport au placebo: amélioration des symptômes, diminution du taux d'exacerbations, meilleur contrôle de la maladie [52]. Cependant, il n'existe que peu d'études comparant la nébulisation aux autres dispositifs pour le traitement par corticoïdes inhalés [53–56]. La seule étude méthodologiquement valide compare à doses équipotentes les nébulisations aux aérosols doseurs avec Nebuhaler® [56]. Elle retrouve une amélioration du DEP réalisé le soir dans le groupe nébulisation, mais sans que la pertinence clinique de cette amélioration soit clairement démontrée. Ces résultats sont donc à analyser avec précaution d'autant que l'effectif étudié est faible ($n=26$). Une analyse systématique de la littérature [57] conclut à un avantage très modéré de la nébulisation (en comparaison aux aérosols doseurs et aux inhalateurs de poudre sèche), avec une pertinence clinique difficilement évaluable, sans que l'on sache si l'effet provient du dispositif ou de la masse inhalée.

Technique d'inhalation

Le rinçage de bouche après la prise de corticoïdes prévient-il la candidose?

La candidose est un problème important chez les patients sous corticoïdes inhalés puisqu'il existe, dans 75% des cas, une colonisation locale et dans 11% un muguet buccal [58]. La physiopathologie n'est toujours pas clairement élucidée à l'heure actuelle: le phénomène initial pourrait être une diminution de l'immunité locale favorisant l'infection à *Candida*, mais aussi une augmentation secondaire du taux de sucre salivaire favorisant lui aussi les infections. La candidose pose des problèmes diagnostiques car il existe une discordance clinicomicrobiologique rapportée dans la

littérature: symptômes avec cultures négatives, absence de symptômes avec cultures positives [59,60]. Si l'on s'attache aux résultats de la littérature, le rinçage de la bouche ne relève pas d'un bon niveau de preuve [58]. Néanmoins, une étude semble suggérer que le rinçage diminuerait l'incidence des candidoses de 50% s'il est associé à des gargarismes et réalisé à trois reprises après une prise de corticoïde [61]. Savoir si cela est faisable en pratique est un autre problème.

Le changement de dispositif d'inhalation est-il à haut risque chez un asthmatique?

Le choix d'un dispositif d'inhalation est difficile. La prise en compte des possibilités de réalisation technique par le patient est essentielle pour ce choix; de nombreuses erreurs sont couramment faites par les utilisateurs dans l'exécution du processus d'inhalation. Lorsqu'un traitement a été choisi pour un patient, il n'est a priori pas licite de vouloir en changer, pour autant que l'exécution soit bonne. Il s'avère qu'un changement arbitrairement décidé peut être à l'origine d'une plus grande consommation de β_2 -mimétiques et d'un plus grand recours aux consultations pour asthme dans l'année qui suit cette modification [62]. De la même manière, une étude portant sur 530 enfants a évalué les techniques d'inhalation à un an d'un changement de dispositif, 21% d'erreurs étaient relevées contre 11% dans le groupe témoin [63]. Il ne faut donc pas changer de dispositif lorsque celui-ci est bien utilisé par le patient.

Conclusion

Il existe de nombreuses idées reçues en matière d'aérosolthérapie. Les réponses sont claires dans un certain nombre de cas, mais les traitements et dispositifs en perpétuelle évolution modifient l'approche et l'utilisation de ces thérapeutiques; un certain nombre de questions reste donc en suspens.

Conclusion de cette première partie

Ce compte rendu de la première partie de la réunion 2011 du GAT a pour vocation d'éclaircir certains points en matière « d'inhalothérapie ». Son utilisation courante de par son champ de prescription, les dispositifs à disposition et leur perpétuelle évolution font que ces techniques d'administration évoluent très vite, d'où la nécessité de rédiger de nouvelles réglementations. Chaque catégorie de patients peut trouver son compte en termes de matériel, mais il est primordial que le prescripteur s'enquiert au préalable des possibilités techniques de coordination et de débit inspiratoire du patient. Plus le dispositif est adapté à un patient donné, meilleur sera le contrôle médical de la maladie de fond.

Déclaration d'intérêts

A. Ferré, M. Dres, N. Roche, M. Antignac, M.-H. Becquemin, V. Trosini, J.-C. Dubus déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

L. Vecellio et G. Chantrel sont des employés de la Diffusion Technique Française.

Références

- [1] Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011;37:1308–417.
- [2] Li JT, Gunderson D. Inhalation of the cap of a metered-dose inhaler. *N Engl J Med* 1991;325:431.
- [3] Schultz CH, Hargarten SW, Babbitt J. Inhalation of a coin and a capsule from metered-dose inhalers. *N Engl J Med* 1991;325:431–2.
- [4] Molimard M, Raheison C, Lignot S, et al. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med* 2003;16:249–54.
- [5] Newman SP, Weisz AW, Talaei N, et al. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax* 1991;46:712–6.
- [6] Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105:930–8.
- [7] Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, et al. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23:323–8.
- [8] Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002;19:246–51.
- [9] Rau JL. Practical problems with aerosol therapy in COPD. *Respir Care* 2006;51:158–72.
- [10] Wildhaber JH, Devadason SG, Hayden MJ, et al. Electrostatic charge on a plastic spacer device influences the delivery of salbutamol. *Eur Respir J* 1996;9:1943–6.
- [11] Roller CM, Zhang G, Troedson RG, et al. Spacer inhalation technique and deposition of extrafine aerosol in asthmatic children. *Eur Respir J* 2007;29:299–306.
- [12] Rau JL, Restrepo RD, Deshpande V. Inhalation of single vs multiple metered-dose bronchodilator actuations from reservoir devices. An in vitro study. *Chest* 1996;109:969–74.
- [13] Broeders ME, Molema J, Hop WC, et al. The course of inhalation profiles during an exacerbation of obstructive lung disease. *Respir Med* 2004;98:1173–9.
- [14] Dhuper S, Chandra A, Ahmed A, et al. Efficacy and cost comparisons of bronchodilator administration between metered dose inhalers with disposable spacers and nebulizers for acute asthma treatment. *J Emerg Med* 2011;40:247–55.
- [15] Molimard M, Le Gros V, Robinson P, et al. Prevalence and associated factors of oropharyngeal side effects in users of inhaled corticosteroids in a real-life setting. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23:91–5.
- [16] Fitzgerald JM, Chan CK, Holroyde MC, et al. The CASE survey: patient and physician perceptions regarding asthma medication use and associated oropharyngeal symptoms. *Can Respir J* 2008;15:27–32.
- [17] Leach CL, Colice GL. A pilot study to assess lung deposition of HFA-beclomethasone and CFC-beclomethasone from a pressurized metered dose inhaler with and without add-on spacers and using varying breathhold times. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23:355–61.
- [18] Barry PW, O'Callaghan C. The effect of delay, multiple actuations and spacer static charge on the in vitro delivery of budesonide from the Nebuhaler. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:76–8.
- [19] Kenyon CJ, Thorsson L, Borgstrom L, et al. The effects of static charge in spacer devices on glucocorticosteroid aerosol deposition in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1998;11:606–10.
- [20] Dubus JC, Guillot C, Badier M. Electrostatic charge on spacer devices and salbutamol response in young children. *Int J Pharm* 2003;261:159–64.
- [21] Small M, Anderson P, Vickers A, et al. Importance of inhaler-device satisfaction in asthma treatment: real-world observations of physician-observed compliance and clinical/patient-reported outcomes. *Adv Ther* 2011;28:202–12.
- [22] Chrystyn H. The Diskus: a review of its position among dry powder inhaler devices. *Int J Clin Pract* 2007;61:1022–36.
- [23] Lavorini F, Levy ML, Corrigan C, Crompton G. The ADMIT series - issues in inhalation therapy 6) Training tools for inhalation devices. *Prim Care Respir J* 2010;19:335–41.
- [24] Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;127:335–71.
- [25] Broeders ME, Sanchis J, Levy ML, et al. The ADMIT series-issues in inhalation therapy 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Prim Care Respir J* 2009;18:76–82.
- [26] Hesselink AE, Penninx BW, Wijnhoven HA, et al. Determinants of an incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD. *Scand J Prim Health Care* 2001;19:255–60.
- [27] Fetita C, Mancini S, Perchet D, et al. An image-based computational model of oscillatory flow in the proximal part of tracheobronchial trees. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2005;8:279–93.
- [28] Croce C, Fodil R, Durand M, et al. In vitro experiments and numerical simulations of airflow in realistic nasal airway geometry. *Ann Biomed Eng* 2006;34:997–1007.
- [29] Xi J, Longest PW, Martonen TB. Effects of the laryngeal jet on nano- and microparticle transport and deposition in an approximate model of the upper tracheobronchial airways. *J Appl Physiol* 2008;104:1761–77.
- [30] Kleinstreuer C, Shi H, Zhang Z. Computational analyses of a pressurized metered dose inhaler and a new drug-aerosol targeting methodology. *J Aerosol Med* 2007;20:294–309.
- [31] Kimbell JS, Segal RA, Asgharian B, et al. Characterization of deposition from nasal spray devices using a computational fluid dynamics model of the human nasal passages. *J Aerosol Med* 2007;20:59–74.
- [32] Silkstone VL, Dennis JH, Pieron CA, et al. An investigation of in vitro/in vivo correlations for salbutamol nebulized by eight systems. *J Aerosol Med* 2002;15:251–9.
- [33] Lenney W, Edenborough F, Kho P, et al. Lung deposition of inhaled tobramycin with eFlow rapid/LC Plus jet nebuliser in healthy and cystic fibrosis subjects. *J Cyst Fibros* 2011;10:9–14.
- [34] Gut-Gobert C, Leroyer C. L'aérosol : de Delphes aux NUAGES. *Rev Mal Respir* 2008;25:10–2.
- [35] de Monte M, Scruignec J, Dubus JC, et al. N.U.A.G.E.S: a survey of nebulisation practice in France with regard to ERS guidelines. *Respir Med* 2007;101:2561–5.
- [36] Everard ML, Devadason SG, Summers QA, et al. Factors affecting total and "respirable" dose delivered by a salbutamol metered dose inhaler. *Thorax* 1995;50:746–9.
- [37] Thorsson L, Edsbacker S. Lung deposition of budesonide from a pressurized metered-dose inhaler attached to a spacer. *Eur Respir J* 1998;12:1340–5.
- [38] Hendeles L, Colice GL, Meyer RJ. Withdrawal of albuterol inhalers containing chlorofluorocarbon propellants. *N Engl J Med* 2007;356:1344–51.
- [39] Lawford P, McKenzie. Pressurized bronchodilator aerosol technique: influence of breath-holding time and relationship of inhaler to the mouth. *Br J Dis Chest* 1982;76:229–33.

- [40] Newman SP, Pavia D, Clarke SW. How should a pressurized beta-adrenergic bronchodilator be inhaled? *Eur J Respir Dis* 1981;62:3–21.
- [41] Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1497–504.
- [42] Mitchell JP, Nagel MW. Valved holding chambers (VHCs) for use with pressurised metered-dose inhalers (pMDIs): a review of causes of inconsistent medication delivery. *Prim Care Respir J* 2007;16:207–14.
- [43] Schuepp KG, Straub D, Moller A, et al. Deposition of aerosols in infants and children. *J Aerosol Med* 2004;17:153–6.
- [44] Smaldone GC. Advances in aerosols: adult respiratory disease. *J Aerosol Med* 2006;19:36–46.
- [45] Janssens HM, van der Wiel EC, Verbraak AF, et al. Aerosol therapy and the fighting toddler: is administration during sleep an alternative? *J Aerosol Med* 2003;16:395–400.
- [46] Esposito-Festen J, Ijsselstijn H, Hop W, et al. Aerosol therapy by pressured metered-dose inhaler-spacer in sleeping young children: to do or not to do? *Chest* 2006;130:487–92.
- [47] Chrystyn H. Methods to identify drug deposition in the lungs following inhalation. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:289–99.
- [48] Vogelberg C, Kremer HJ, Ellers-Lenz B, et al. Clinical evaluation of the peak inspiratory flow generated by asthmatic children through the Novolizer. *Respir Med* 2004;98:924–31.
- [49] Reychler G, Dessanges JF, Vecellio L. Aerosol: present et futur. *Rev Mal Respir* 2007;24:1013–23.
- [50] Lenney J, Innes JA, Crompton GK. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices EDICI. *Respir Med* 2000;94:496–500.
- [51] Vecellio L, Abdelrahim ME, Montharu J, et al. Disposable versus reusable jet nebulizers for cystic fibrosis treatment with tobramycin. *J Cyst Fibros* 2011;10:86–92.
- [52] de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:14–20.
- [53] Murphy K, Noonan M, Silkoff PE, et al. A 12-week, multicenter, randomized, partially blinded, active-controlled, parallel-group study of budesonide inhalation suspension in adolescents and adults with moderate to severe persistent asthma previously receiving inhaled corticosteroids with a metered-dose or dry powder inhaler. *Clin Ther* 2007;29:1013–26.
- [54] O'Reilly JF, Weir DC, Banham S, et al. Is high-dose fluticasone propionate via a metered-dose inhaler and Volumatic as efficacious as nebulized budesonide in adult asthmatics? *Respir Med* 1998;92:111–7.
- [55] Grzelewska-Rzymowska I, Kroczyńska-Bednarek J, Zarkovic J. Comparison of the efficacy and safety of high doses of beclometasone dipropionate suspension for nebulization and beclometasone dipropionate via a metered-dose inhaler in steroid-dependent adults with moderate to severe asthma. *Respir Med* 2003;97:S21–6.
- [56] Bisgaard H, Nikander K, Munch E. Comparative study of budesonide as a nebulized suspension vs pressurized metered-dose inhaler in adult asthmatics. *Respir Med* 1998;92:44–9.
- [57] Cates CJ, Bestall J, Adams N. Holding chambers versus nebulizers for inhaled steroids in chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001491.
- [58] Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, et al. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. *Allergy* 2001;56:944–8.
- [59] Shaw NJ, Edmunds AT. Inhaled beclomethasone and oral candidiasis. *Arch Dis Child* 1986;61:788–90.
- [60] Willey RF, Milne LJ, Crompton GK, et al. Beclomethasone dipropionate aerosol and oropharyngeal candidiasis. *Br J Dis Chest* 1976;70:32–8.
- [61] Yokoyama H, Yamada Y, Yamamura Y, et al. Effect of mouth wash on the removing fluticasone propionate delivered by dry powder inhaler in mouth. *Yakugaku Zasshi* 2001;121:233–7.
- [62] Thomas M, Price D, Chrystyn H, et al. Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control. *BMC Pulm Med* 2009;9:1.
- [63] Hagmolen of ten Have W, van de Berg NJ, Bindels PJ, et al. Assessment of inhalation technique in children in general practice: increased risk of incorrect performance with new device. *J Asthma* 2008;45:67–71.