



Etude *in vitro* : comparaison de différents nébuliseurs et différentes interfaces lors de la nébulisation sur un modèle pulmonaire pédiatrique



Mémoire présenté par
Cédric VANDENBERGHE
En vue de l'obtention du titre de Master en
Kinésithérapie et Réadaptation

Promoteur : Grégory Reychler
Co-promoteur : Laurent Pitance

Année académique 2009-2010

Nébulisation : « génération d'un aérosol à partir d'une solution ou d'une suspension sous l'effet d'un processus physique »

- apparition constante de nouveaux nébuliseurs visant l'optimisation de la nébulisation
- nébulisation est souvent utilisée en pédiatrie
- bébé ≠ adulte en miniature
- efficacité nébulisation dépend notamment de :
 - nébuliseur utilisé
 - interface utilisée
- simulation de respiration = outils *in vitro* précis d'estimation de l'administration d'aérosol

=> **4 configurations nébuliseur-interface** :

- Airlife
- AeroEclipse II + masque PediDragon
- PediNeb
- MistyNeb + hood pédiatrique

=> **Estimation de la dose inhalée* et du dépôt oculaire** par M.R.G. :**

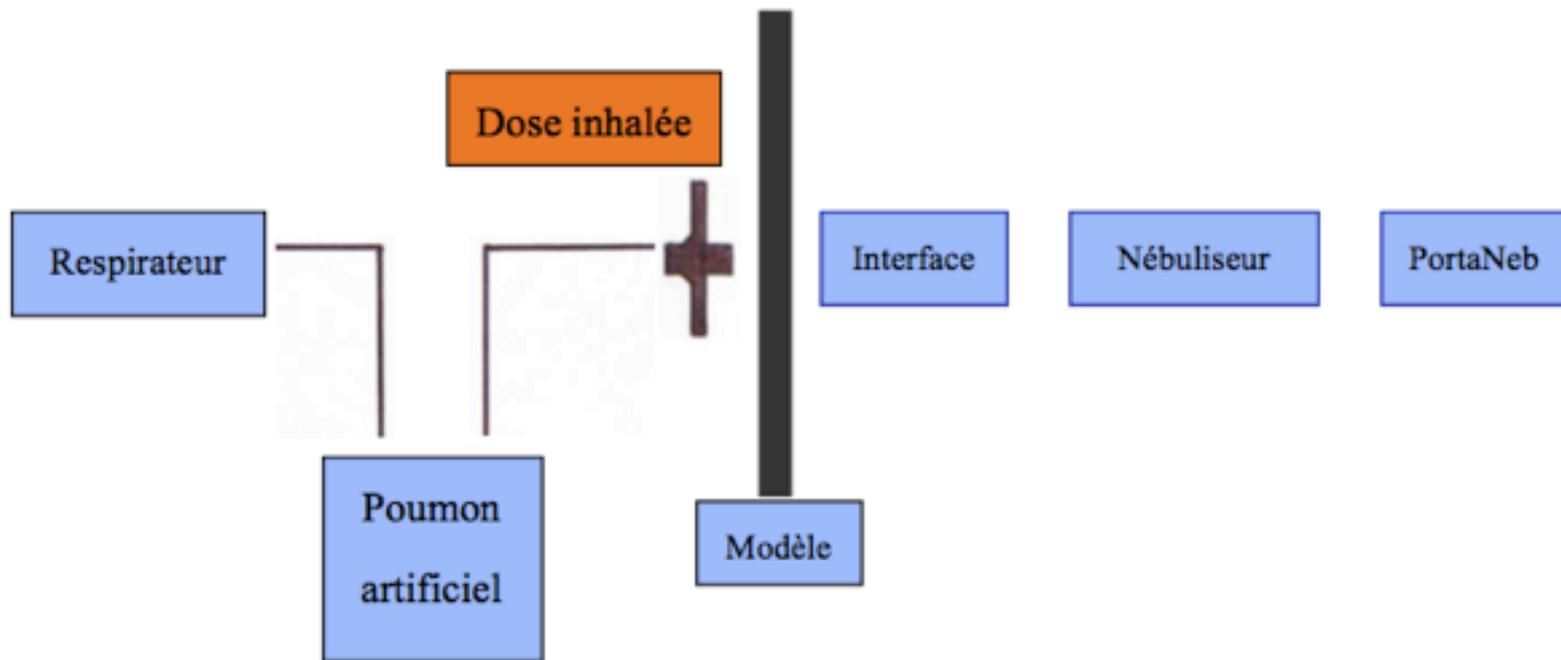
- influence du couple nébuliseur-interface ?
- influence du mode respiratoire simulé ?
- influence du modèle (visage et plaque) ?

500 mg Amukin

* Dose inhalée = quantité de médicament parvenant aux V.A.S. après les pertes (atmosphère et dépôts)

* Méthode résiduelle gravimétrique = méthode de mesure par pesée avant et après nébulisation

Méthode résiduelle gravimétrique



- un modèle de **poumon *in vitro*** à 2 chambres (Dual Adult TTL, modèle 5600i, Michigan)
- un **respirateur** (Servo 900c Siemens)
- un **compresseur** portable (PortaNeb, MEC Belgium)
- des **filtres** à particule (Air Safety Limitcol NFC House) et un **porte – filtre**

- **MODELE DE VISAGE** (2ans)



- **bouche** : $D = 18 \text{ mm}$ / dead space = 66,2 ml
- **nez** : $D = 4 \text{ mm}$ / dead space = 6,5 ml

- **MODELE DE PLAQUE**



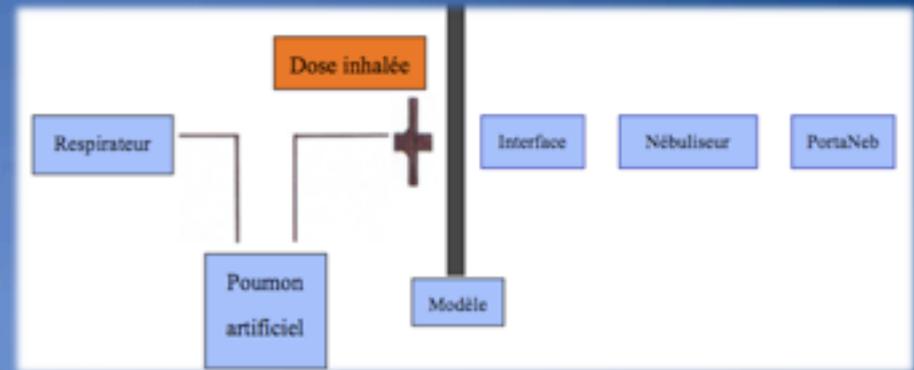
- $D = 18 \text{ mm}$ / dead space = 66,2 ml



=> 2 modes respiratoires simulés : *buccal ou nasal (exclusivement)*

=> 1 pattern respiratoire pédiatrique (2ans) : $V_t = 120 \text{ ml}$, $F = 25/\text{min}$, $\text{duty cycle} = 0,33$

=> 1 assemblage reproduit à l'identique :



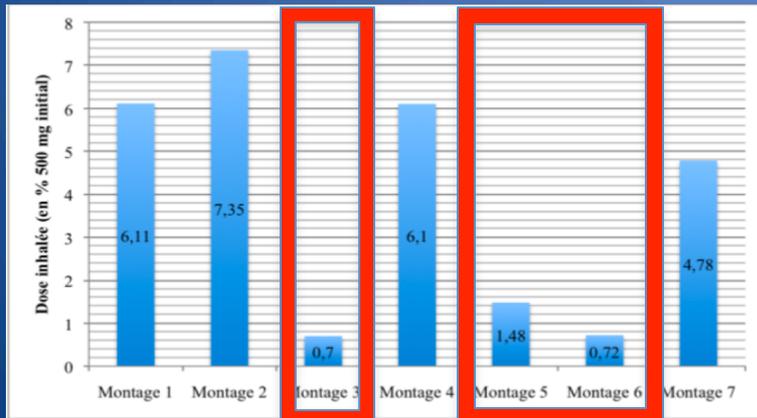
=> 7 montages différents :

1. Airlife
 2. AeroEclipse II + masque PediDragon
 3. MistyNeb + hood
- } modèle de visage et respiration buccale
4. Airlife
 5. PediNeb
 6. MistyNeb + hood
- } modèle de visage et respiration nasale
7. Airlife
- } modèle de plaque et respiration buccale

MONTAGE (mode respiratoire)		Solution nominale (g)	Solution émise (g)	Dose inhalée (% 500 mg initial)	Dépôt oculaire (% 500 mg initial)	Temps de nébulisa ⁿ (min)
1.	Mistyneb (bouche)	4,354 ± 0,006	2,279 ± 0,102	6,11 ± 0,25	0,06 ± 0,02	12,83 ± 1,26
2.	AeroEclipse II (bouche)	4,346 ± 0,013	2,032 ± 0,057	7,35 ± 0,41	0,08 ± 0,02	19 ± 0,87
3.	Hood (bouche)	4,357 ± 0,014	2,269 ± 0,017	0,70 ± 0,04	0,02 ± 0,02	10,08 ± 0,14
4.	MistyNeb (nez)	4,349 ± 0,008	2,416 ± 0,049	6,10 ± 0,73	-0,02 ± 0,02	10,50 ± 0,00
5.	PediNeb (nez)	4,359 ± 0,004	2,754 ± 0,110	1,48 ± 0,28	0,05 ± 0,02	11,17 ± 1,04
6.	Hood (nez)	4,359 ± 0,007	2,277 ± 0,114	0,72 ± 0,15	-0,01 ± 0,03	9,42 ± 0,38
7.	MistyNeb + plaque	4,347 ± 0,002	2,257 ± 0,109	4,78 ± 0,48		9,67 ± 0,58

pas de ≠ significative
ou
négligeable !

pas de ≠ significative !



Moyennes de la dose inhalée

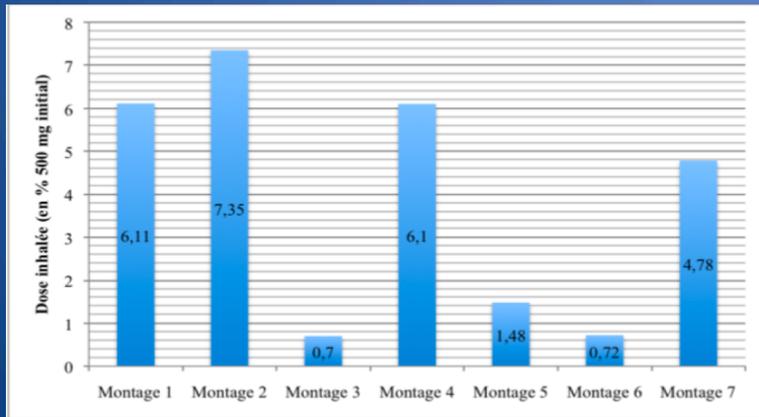


Moyennes du temps de nébulisation

MONTAGE (mode respiratoire)		Solution nominale (g)	Solution émise (g)	Dose inhalée (% 500 mg initial)	Dépôt oculaire (% 500 mg initial)	Temps de nébulisar ^a (min)
1.	Mistyneb (bouche)	4,354 ± 0,006	2,279 ± 0,102	6,11 ± 0,25	0,06 ± 0,02	12,83 ± 1,26
2.	AeroEclipse II (bouche)	4,346 ± 0,013	2,032 ± 0,057	7,35 ± 0,41	0,08 ± 0,02	19 ± 0,87
3.	Hood (bouche)	4,357 ± 0,014	2,269 ± 0,017	0,70 ± 0,04	0,02 ± 0,02	10,08 ± 0,14
4.	MistyNeb (nez)	4,349 ± 0,008	2,416 ± 0,049	6,10 ± 0,73	-0,02 ± 0,02	10,50 ± 0,00
5.	PediNeb (nez)	4,359 ± 0,004	2,754 ± 0,110	1,48 ± 0,28	0,05 ± 0,02	11,17 ± 1,04
6.	Hood (nez)	4,359 ± 0,007	2,277 ± 0,114	0,72 ± 0,15	-0,01 ± 0,03	9,42 ± 0,38
7.	MistyNeb + plaque	4,347 ± 0,002	2,257 ± 0,109	4,78 ± 0,48		9,67 ± 0,58

pas de ≠ significative
ou
négligeable !

pas de ≠ significative !



Moyennes de la dose inhalée



Moyennes du temps de nébulisation

Comparaisons intra - modèle visage : respiration buccale

• Airlife vs AeroEclipse II

	Dose inhalée	Temps
Airlife	6,11 %	12,83 min
AeroEclipse II	7,35 %	19 min
	p = 0,011	p = 0,002

• Airlife vs MistyNeb + hood

	Dose inhalée	Temps
Airlife	6,11 %	12,83 min
Misty + hood	0,70 %	10,08 min
	p = 0,000	p = 0,020

Comparaisons intra - modèle visage : respiration nasale

• Airlife vs PediNeb

	Dose inhalée	Temps
Airlife	6,10 %	10,50 min
PediNeb	1,48 %	11,17 min
	p = 0,001	N.S.

• Airlife vs MistyNeb + hood

	Dose inhalée	Temps
Airlife	6,10 %	10,50 min
Misty + hood	0,72 %	9,42 min
	p = 0,000	p = 0,008

Comparaisons inter - modes respiratoires

• Airlife buccal vs Airlife nasal

	Dose inhalée	Temps
Airlife buccal	6,11 %	12,83 min
Airlife nasal	6,10 %	10,50 min
	N.S.	p = 0,033

• MistyNeb/hood buccal vs MistyNeb/hood nasal

	Dose inhalée	Temps
M + H buccal	0,70 %	10,08 min
M + H nasal	0,72 %	9,42 min
	N.S.	p = 0,047

Comparaisons inter - modèles

• Modèle visage vs modèle plaque

	Dose inhalée	Temps
Modèle visage	6,11 %	12,83 min
Modèle plaque	4,78 %	9,67 min
	p = 0,013	0,017

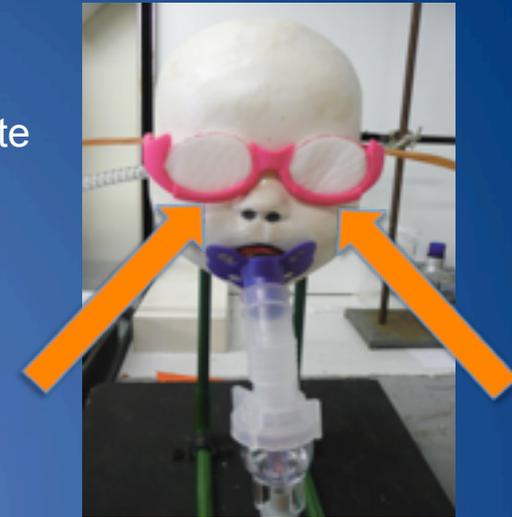
1. Dépôt oculaire non-significatif ou négligeable

→ modification de direction du flux des fuites par l'aspiration de la hotte

→ influence du porte-filtre ?

=> utilisation de filtres cfr. Harris K.W. et coll.

(dépôt de 1,35 % de dose nominale)



2. Airlife vs littérature

• dose inhalée > autres études * [®] ≠ de substance médicamenteuse ?

→ ≠ de V_t ? (120 ml vs 50-60 ml)

• dose inhalée supérieure si dead space diminué ? (Nikander K. et coll.)

3. Airlife buccal = Airlife nasal

→ validation du mode respiratoire nasal : dose inhalée mesurable

→ expérimentation *in vitro* de devices selon simulation de respiration nasale

!!!! limite : représentativité suffisamment précise ???

(* Lin et coll., Sangwan et coll., Smaldone et coll., Nikander et coll.)

4. AeroEclipse II > Airlife

- pas de \neq entre masque péd. classique et masque PediDragon avec MistyNeb (Lin H-L et coll.)
→ influence du **nébuliseur** et non du masque ?

!!!! : temps nébulisation +++ → diminution de compliance en clinique (Juchet et coll.)

=> test en mode dosimétrique pour faible débit (3l/min)

5. Hood << masque Airlife

- >< **littérature** : déposition **pulmonaire** *in vivo* hood = masque (Amirav et coll.)

® connection et fuites par ouverture thorax ? (*cause de dépôt oculaire nul* ?)

→ Amikacine *in vitro* (D.I.) vs Salbutamol *in vivo* (D.P.) ?

→ hoods différentes et volume de hood influe sur efficacité

=> nouvelles expériences plus “*comparables*” par rapport au protocole

- **avantage hood** : nébulisation possible pendant sommeil (pattern “sommeil” + optimal pour D.I.)

(Janssens et coll.)

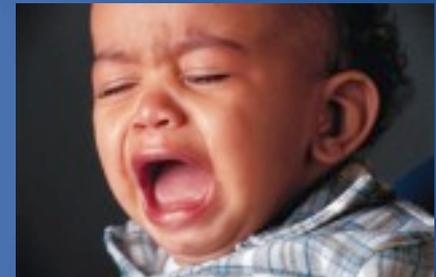
6. PediNeb << Airlife nasal

- seule étude testant le PediNeb
- mode respiratoire nasal \neq cause du faible résultats (*cf. résultats inter-modes respiratoires*)
- dépôt dans conduits : partiellement responsable ?
- pleurs et stress $\downarrow\downarrow$ substance absorbable (Iles. Et coll.)

→ PediNeb + favorable à :

- déposition pulmonaire *in vivo* ?
- meilleure compliance ?
- suivi de patients peu tolérants ?

- **!!!!!!** Observation vidéo : fuites “directement dans yeux”



7. Modèle visage \neq modèle de plaque

- résultats $><$ Nikander et coll. **MAIS** masque posé hermétiquement
- visage \rightarrow modifications (volume, espace mort, flux) ... responsables de cette \neq ?

1. **Airlife** : - valide les modèles : permettent l'expérimentation d'autres devices
- > autres études

2. **AeroEclipse** : - > Airlife (max)
- indication d'études complémentaires
- nécessité d'amélioration du temps de nébulisation

3. **Hood** : - >< à la littérature in vivo (- - -)
- indication d'études pour établir paramètres et protocole optimal

4. **Modèle de respiration nasale** : - permet le test de nouveaux appareils : PediNeb
- attention : représentativité à vérifier
- nécessité de recherche sur un modèle nasal

5. **Modèle de visage** : non interchangeable avec modèle de plaque

=> **Optimaliser les modèles, multiplier les expériences et confirmer les résultats**



Merci de votre attention