



# **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. :**

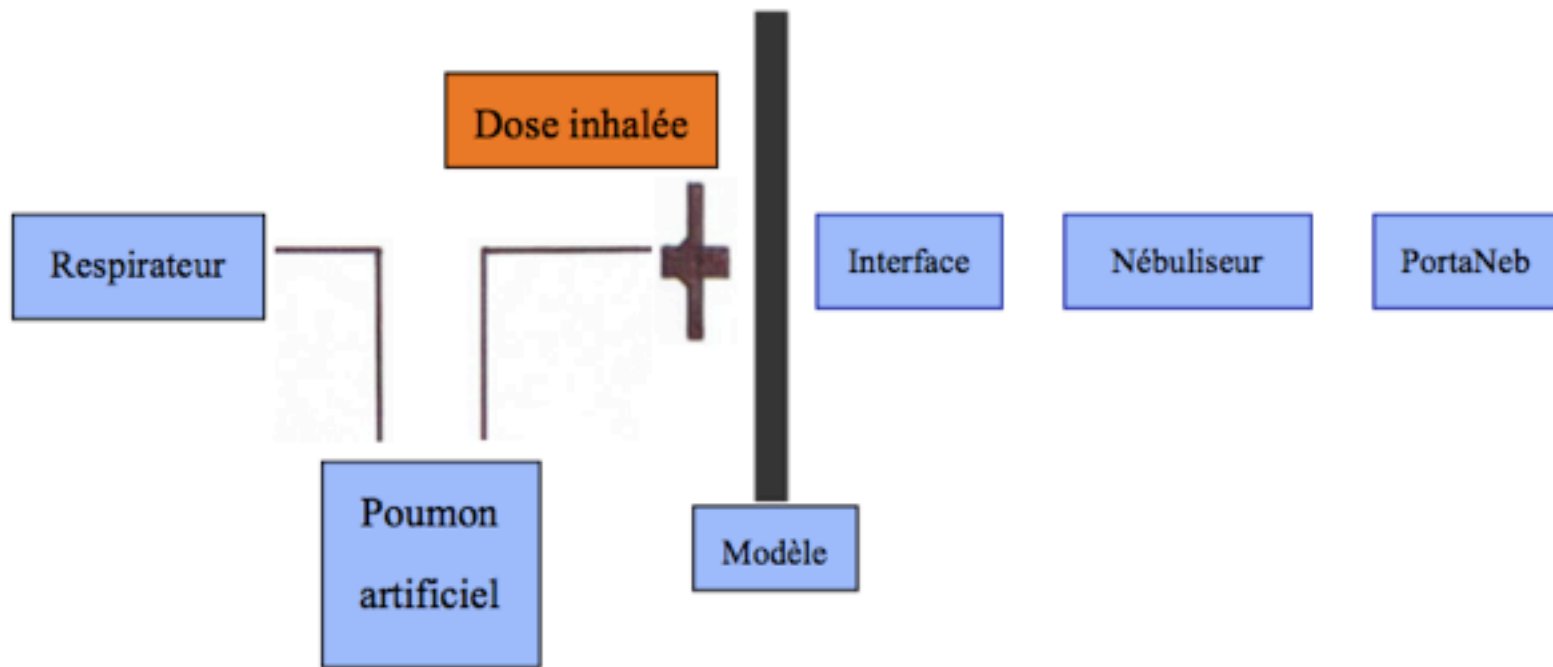
- influence du couple nébuliseur-interface ?
- influence du mode respiratoire simulé ?
- influence du modèle (visage et plaque) ?

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)

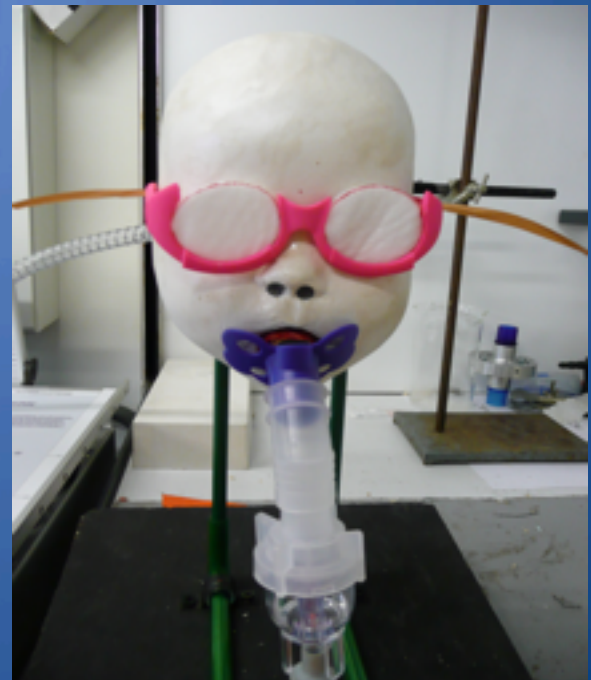


- **bouche** :  $D = 18 \text{ mm}$  / dead space = 66,2 ml
- **nez** :  $D = 4 \text{ mm}$  / dead space = 6,5 ml

- **MODELE DE PLAQUE**



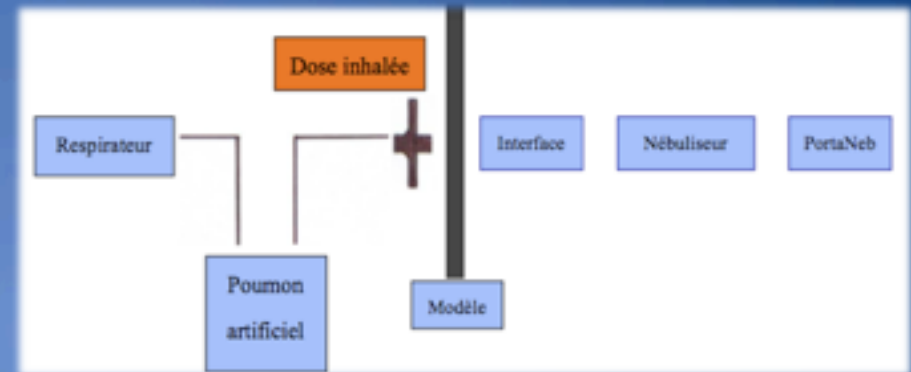
- $D = 18 \text{ mm}$  / dead space = 66,2 ml



=> 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 :



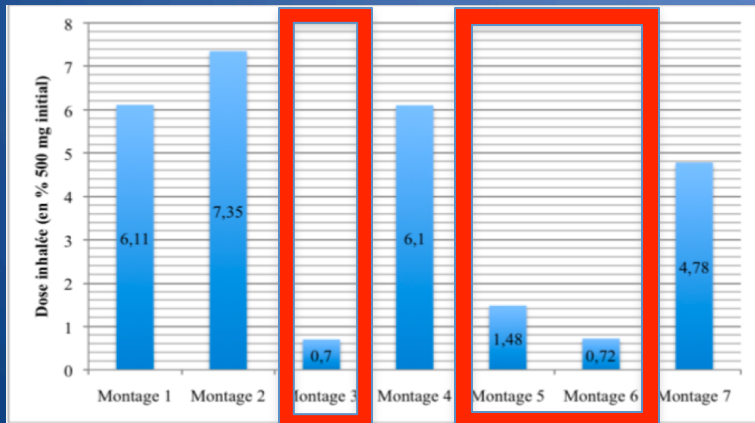
=> 7 montages différents :

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

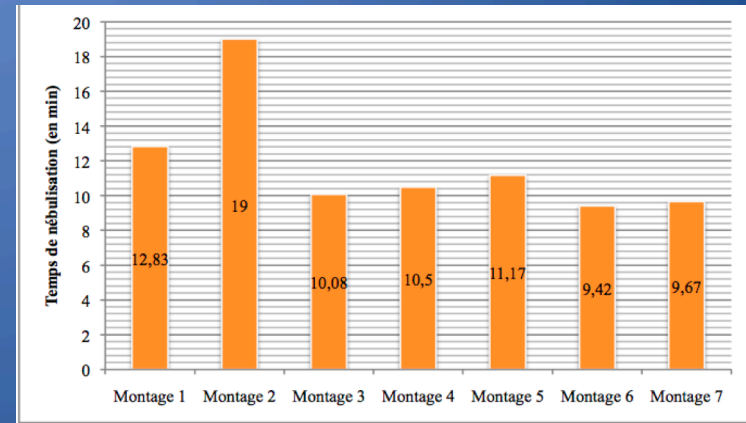
MONTAGE (mode respiratoire)		Solution nominale (g)	Solution émise (g)	Dose inhalée (% 500 mg initial)	Dépôt oculaire (% 500 mg initial)	Temps de nébulisa <sup>n</sup> (min)
1.	Mistyneb (bouche)	4,354 ± 0,006	2,279 ± 0,102	6,11 ± 0,25	0,06 ± 0,02	12,83 ± 1,26
2.	AeroEclipse II (bouche)	4,346 ± 0,013	2,032 ± 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

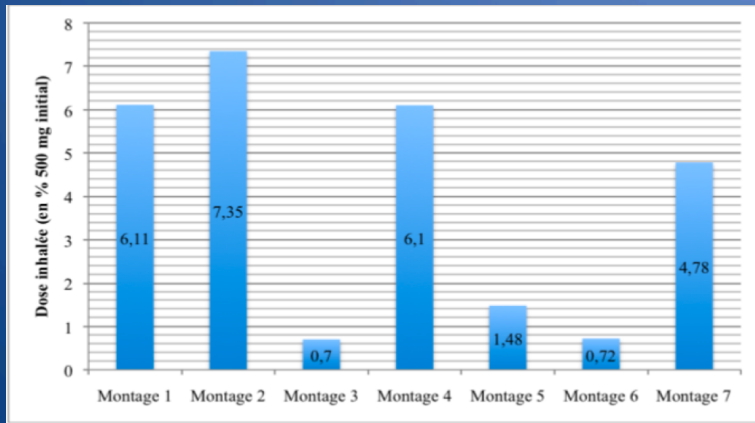


Moyennes du temps de nébulisation

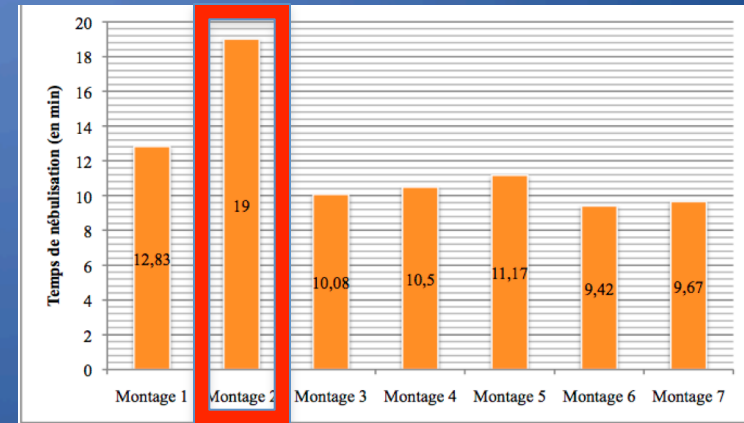
MONTAGE (mode respiratoire)		Solution nominale (g)	Solution émise (g)	Dose inhalée (% 500 mg initial)	Dépôt oculaire (% 500 mg initial)	Temps de nébulisation <sup>a</sup> (min)
1.	Mistyneb (bouche)	4,354 ± 0,006	2,279 ± 0,102	6,11 ± 0,25	0,06 ± 0,02	12,83 ± 1,26
2.	AeroEclipse II (bouche)	4,346 ± 0,013	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 %	<b>12,83 min</b>
AeroEclipse II	<b>7,35 %</b>	<b>19 min</b>
	p = 0,011	p = 0,002

### • Airlife vs MistyNeb + hood

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

## Comparaisons intra - modèle visage : respiration nasale

### • Airlife vs PediNeb

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

### • Airlife vs MistyNeb + hood

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

## Comparaisons inter - modes respiratoires

### • Airlife buccal vs Airlife nasal

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

### • MistyNeb/hood buccal vs MistyNeb/hood nasal

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

## Comparaisons inter - modèles

### • Modèle visage vs modèle plaque

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

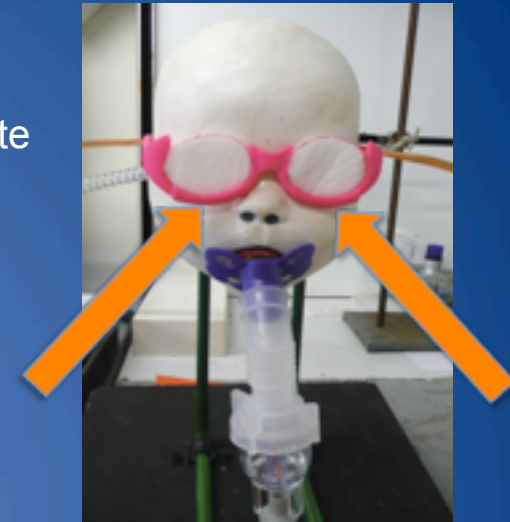
## 1. Dépôt oculaire non-significatif ou négligeable

→ 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 \* <sup>®</sup> ≠ de substance médicamenteuse ?

→ ≠ de Vt ? (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.)

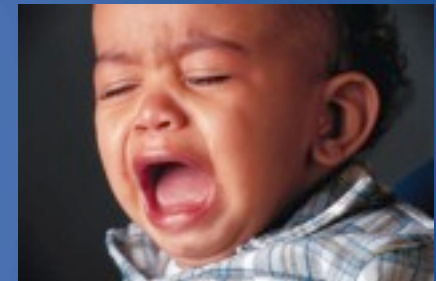
## 6. PediNeb << Airlife nasal

- 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