




## Optimiser la nébulisation

Jean-Bernard Michotte

Haute Ecole de Santé Vaud, 1011 Lausanne - Suisse  
Cliniques Universitaires Saint-Luc, 1200 Bruxelles - Belgique

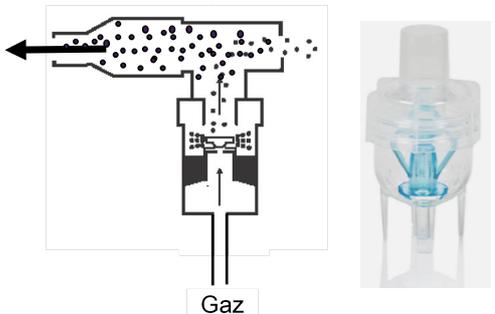
## Introduction

### Types de générateurs d'aérosol

- Nébuliseurs :
  - pneumatique
  - ultrasonique
  - à membrane/tamis (*vibrating mesh ou static mesh*)
- Inhalateurs de poudre sèche (*DPI – Dry Powder Inhaler*)
- Aérosols doseurs pressurisés (*MDI- Metered Dose Inhaler*)

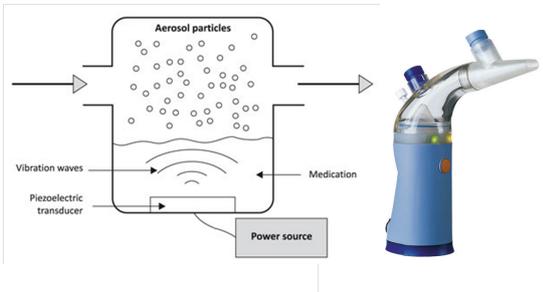
## Types de nébuliseurs ?

### Nébuliseur pneumatique



Gaz

### Nébuliseur ultrasonique



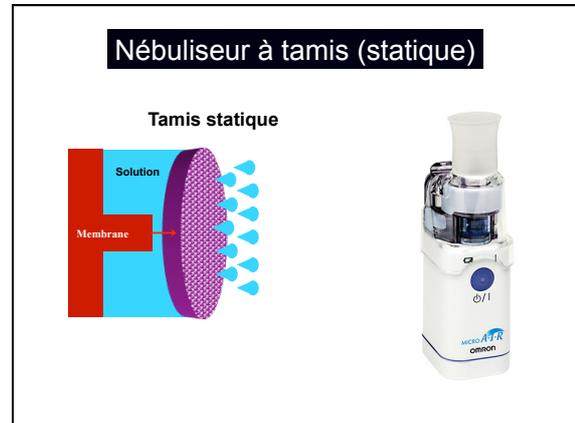
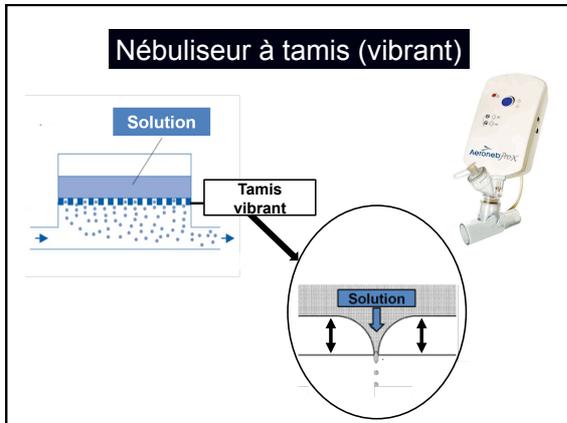
Aerosol particles

Vibration waves

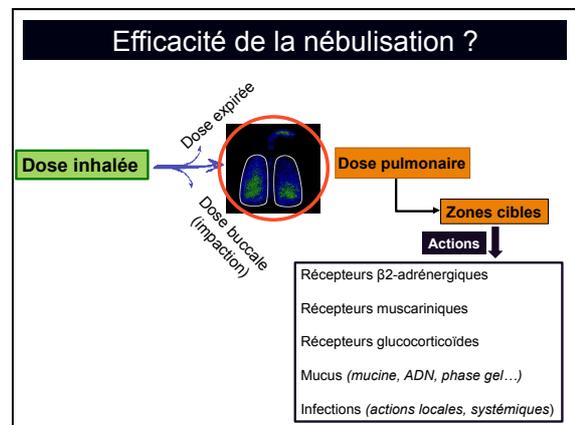
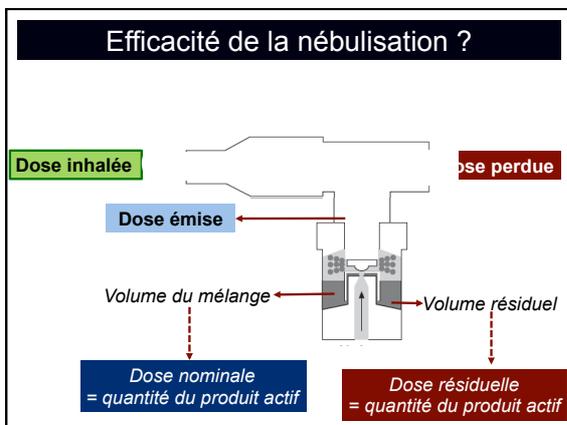
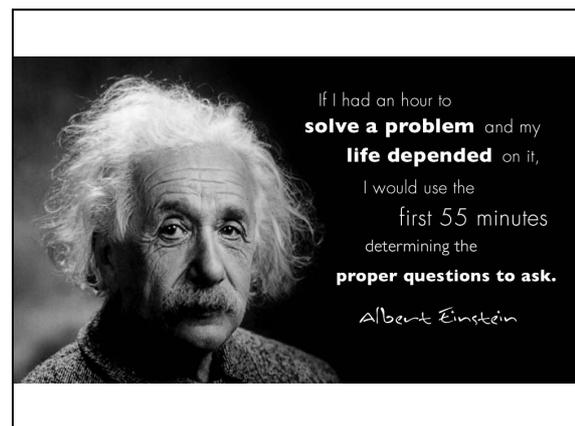
Piezoelectric transducer

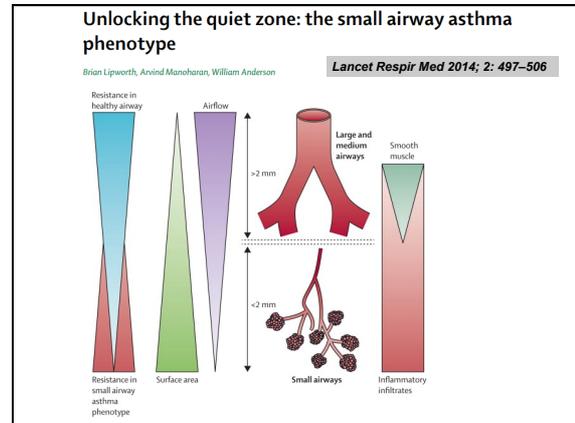
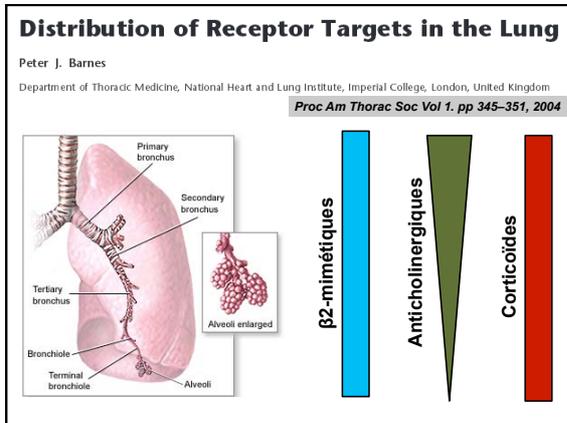
Medication

Power source



## Nébulisation optimale ?

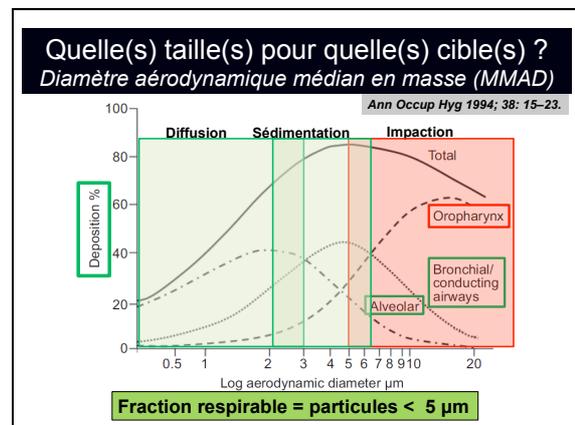
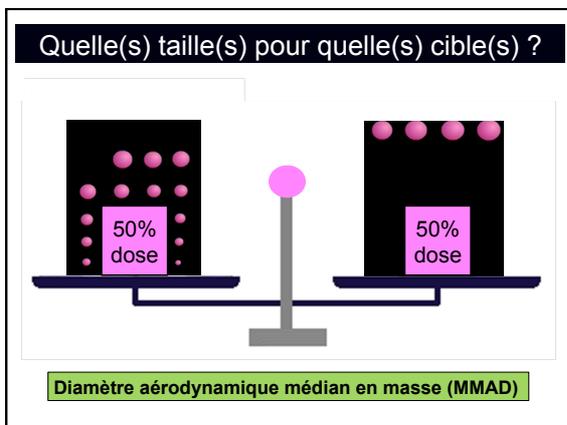
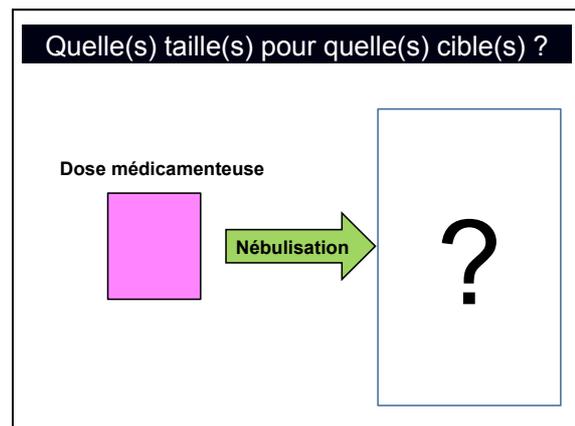


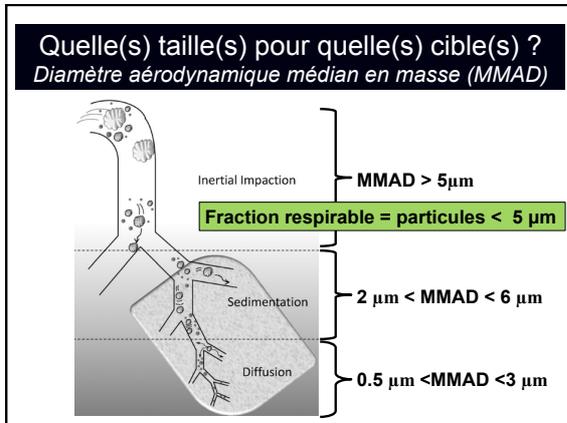


### Adaptations des recommandations de l'European Respiratory Society (ERS) sur l'aérosolthérapie par nébulisation par le Groupe Aérosolthérapie (GAT) de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)

J. Boe<sup>1</sup>, J.H. Dennis<sup>2</sup>, B.R. O'Driscoll<sup>3</sup>, T.T. Bauer<sup>4</sup>, M. Carone<sup>5</sup>, B. Dautzenberg<sup>6</sup>, P. Diot<sup>7</sup>, K. Heslop<sup>8</sup>, L. Lannefors<sup>9</sup>  
*Rev Mal Respir 2004, 21: 1033 - 1038*

Médicament	Lieu de dépôt souhaité	Remarques
Béta2-agoniste/aigu (adultes et enfants)	Central et périphérique	Utiliser l'oxygène comme gaz moteur seul si danger de rétention de CO <sub>2</sub>
Béta-2 agoniste/ chronique (adultes et enfants)	Central et périphérique	Réduire la durée de la nébulisation pour améliorer l'observance au traitement.
Anticholinergique (adultes et enfants)	Central	Embout buccal (ou masque facial hermétique) obligatoires pour patients avec glaucome.
Corticostéroïdes (enfants et adultes)	Central et périphérique	Embout buccal (ou masque facial hermétique). Minimiser l'exposition des yeux et de la peau.
Amino-glycosides/ polymyxine (adultes)	Central et périphérique	Embout buccal. Pré-traiter avec Béta2 nébulisés ou lavage. Filtrer vapeurs inhalées.
Pentamidine	Périphérique	Embout buccal. Pré-traiter avec Béta2 (adultes) nébulisés. Filtrer vapeurs inhalées.
Amphotéricine (adultes)	Central	Diluer avec de l'eau, pas de NaCl. Filtrer vapeurs inhalées.
rDNAse	Central	Embout buccal





### Nébulisation optimale

Efficacité de la nébulisation = Dose arrivant aux poumons

Efficacité médicamenteuse = Localisation de la déposition

D'après G. Reychler

## Comment optimiser ?

### Choix du nébuliseur

### AMM pour utilisation par voie nébulisée

Famille et indications	DCI	Nom de spécialité
<b>Bronchodilatateurs</b>		
Asthme et BPCO	Terbutaline*	Bricanyl® solution pour inhalation
	Salbutamol*	Ventoline® solution pour inhalation
	Ipratropium bromure*	Atrovent® solution pour inhalation
<b>Corticostéroïdes inhalés</b>		
Asthme	Budésonide	Pulnicort® suspension pour inhalation
	Béclométasone	Beclospan® suspension pour inhalation
<b>Cromones</b>		
Asthme	Cromoglycate disodique	Lomudal®
<b>Prévention</b>		
Pneumocystose	Pentamidine	Pentacantal® poudre pour aérosol
<b>Fluidifiants bronchiques</b>		
Mucoviscidose (âge > 5 ans)	rh-DNase** (Dornase alpha)	Pulmozyme® solution pour inhalation
Hyper-sécrétion bronchique	Mesna	Mucoflin® (AMM : instillation trachéale seule)
	Acétyl-cystéine	Mucomyx® (AMM : instillation trachéale seule)
<b>Antibiotiques</b>		
Mucoviscidose (âge 6 ans)	Tobramycine**	Tobi® solution pour inhalation (300mg/5mL)
	Colimycine**	Colistine®
<b>Indications ORI</b>	Essence végétale	Gomérol® solution pour aérosol (82,5mg/5mL)
<b>Vasodilatateur (HIAF primitive)</b>	Ilprost***	Ventavis®
<b>Humidifiant</b>	Sérum salé isotonique (0,9%)	
<b>Expectoration induite</b>	Sérum salé hypertonique (7,5%)	

\* Prescription par les pneumologues et les pédiatres.  
 \*\* Prescription initiale hospitalière.  
 \*\*\* Réserve hospitalière.

Review  
 Inhalation solutions — Which ones may be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers — Update 2013  
 Wolfgang Kamin<sup>a,\*</sup>, Frank Erdnüss<sup>b</sup>, Irene Krämer<sup>b</sup>  
**J Cyst Fibros. 2014 May;13(3):243-50.**

	Dornasealfa Pulmozyme®	Tobramycin Bronchitol® TOBI®	Tobramycin Gencobron®	Colistimethate Colistin CFB	Ipratropium Atrovent®/Atrovent®Brist dose 2 ml	Albuterol Salbutamol®/Albuterol®Brist dose 2.5 ml	Budesonide Pulmicort®	Fluticasone-17-propionate Flutide®	Chromoxylin Inhal®	Hypertonie saline 5.8% NaCl solution
Dornasealfa		Mixable**	Do not mix	Do not mix	Do not mix	Do not mix	Mixable	Do not mix	Do not mix	Do not mix
Tobramycin Bronchitol® TOBI®	Mixable**		Mixable	Mixable	Mixable	Mixable	Mixable	Do not mix	Do not mix	Do not mix
Tobramycin Gencobron®	Do not mix			Mixable	Mixable	Mixable	Mixable	Do not mix	Do not mix	Do not mix
Colistimethate	Do not mix	Mixable	Mixable		Mixable**	Mixable**	Mixable	Mixable	Do not mix	Mixable
Ipratropium	Do not mix	Mixable	Mixable	Mixable**		Mixable	Mixable**	Mixable**	Do not mix	Do not mix
Albuterol	Do not mix	Mixable	Mixable	Mixable**	Mixable**		Mixable	Mixable**	Do not mix	Do not mix
Budesonide	Mixable	Mixable	Mixable	Mixable	Mixable	Mixable		*	Mixable	Mixable
Fluticasone-17-propionate	Do not mix	Mixable	Mixable	Mixable	Mixable**	Mixable**			Do not mix	Do not mix
Chromoxylin	Do not mix	Do not mix	Do not mix	Do not mix	Mixable**	Mixable**	Mixable	Do not mix		Do not mix
Hypertonie saline	Do not mix	Do not mix	Do not mix	Mixable	Do not mix	Do not mix	Mixable	Do not mix	Do not mix	

## Physico-chimie du médicament

- Médicaments ≠ solution → **Eviter ?**
- Médicaments thermolabiles (ex: *rhDnase*) → **Eviter ?**
- Mélange de médicaments → **Utiliser ?**
- Forte tension de surface (ex: *colimycine*) → **Utiliser ?**

### ERS/ISAM TASK FORCE REPORT

#### What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies

B.L. Laube, H.M. Janssens, F.H.C. de Jongh, S.G. Devedason, R. Dhand, P. Diet, M.L. Everard, I. Horvath, P. Navalesi, T. Voshaar and H. Chrystyn  
*Eur Respir J 2011; 37: 1308-1331*

Antibiotics	Tobramycin inhalation solution	Licensed for use with PARI LCe Plus nebuliser and DeVilbiss Pulmo-Adele compressor.
	Colistin inhalation solution (Promixin)	Licensed for use with PARI LCe Plus and PARI TURBO Boye compressor.
	Aztreonam inhalation solution (Caystone)	Licensed for use with jet nebuliser (PARI LCe Plus or similar nebuliser) with appropriate compressor. Licensed for use with the I-nebs adaptive aerosol delivery system, in some countries.
Corticosteroids	Budesonide inhalation suspension	Licensed for use with the eFlow, in some countries.
	Fluticasone inhalation suspension	Licensed for use with jet-nebulisers.
Mucolytics	Recombinant human DNase (Pulmozymes)	Not for use with ultrasonic nebuliser.
		Licensed for use with many nebulisers (see text for details). Should not be used with ultrasonic nebulisers. Fluid should not be diluted or mixed with other drugs.

**BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS**  
Visitez (medicaments.gouv.fr)

Accueil | Glossaire | Aide

**SOMMAIRE**

- Description médicament
- Informations
- Utilisation
- Effets indésirables
- Contre-indication
- Info. supplémentaires

**Fiche info** | Résumé des caractéristiques du produit | Notice

**TOBI 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur - Notice patient**

Dénomination du médicament  
TOBI 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur  
Tobramycine.

**Matériel nécessaire pour l'inhalation de TOBI**  
TOBI doit être utilisé avec un nébuliseur réutilisable propre et sec.  
Le nébuliseur LC PLUS (fabriqué par PARI GmbH) est adapté pour faire les inhalations de TOBI.  
Votre médecin ou votre kinésithérapeute pourra vous conseiller sur la manière correcte d'utiliser TOBI et le matériel nécessaire. Vous pourriez avoir besoin de nébuliseurs différents pour vos autres médicaments inhalés dans la mucoviscidose.

**FÉDÉRATION ANTADIR**

INTRANET  
Login: [ ]  
Mot de passe: [ ]

PLUS DE 30 ANS D'ENGAGEMENT AUX CÔTÉS DU CORPS MÉDICAL

**RÉSULTATS**

**EVALUATION DU MATÉRIEL**  
**COMMISSION MEDICO-TECHNIQUE & SOCIALE**  
Groupe de Travail "Diagnostic de nébulisation"  
Responsable: Pr P. DOUT - Coordinateur: Dr. FORET

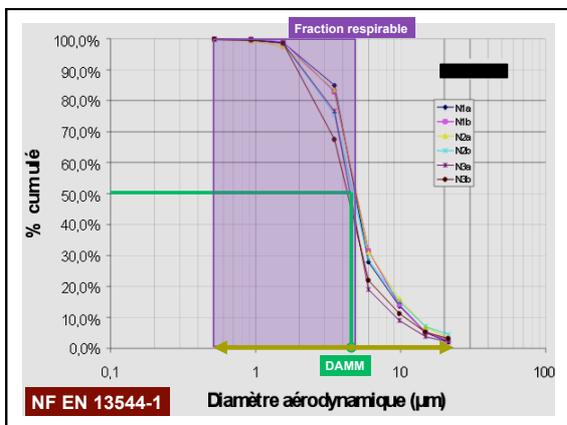
**FICHE DE SYNTHÈSE DU DISPOSITIF:** Générateur Pneumatique

Fabricant: [ ]  
Distributeur: [ ]

ESSAIS RÉALISÉS entre: décembre 2006 et janvier 2007

CENTRE D'ÉVALUATION: Inserm U-618 Tours (Laurent Vecellio Sone)

<http://www.antadir.com/fr/resultats?filter=1&page=1>



Quel nébuliseur pour administrer des bronchodilatateurs en salle d'urgences ?

Quel nébuliseur pour administrer un antibiotique ?

Quel nébuliseur pour administrer un antibiotique ?



**2 nébuliseurs testés avec un médicament ZZ (2mg/3ml)  
Comment puis-je améliorer ma dose inhalée si j'utilise le nébuliseur 1**

PERFORMANCES DU COUPLE NEBULISEUR / COMPRESSEUR 1

- Pression d'utilisation (Kpa) : 80 - Débit d'air d'alimentation (l/min) : 6

Résultats masse inhalable

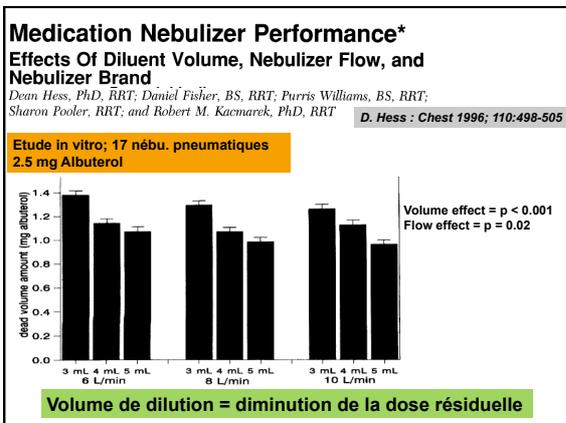
	masse inhalée / masse exhalée	Débit d'aérosol (ml / mn)	Volume résiduel (ml)	Fraction inhalée (%)	Temps de nébulisation
Moyenne	4.2	0.06	1.5	14	4' 23''
Ecart type	1.2	0.00	0.0	1	0' 06''

PERFORMANCES DU COUPLE NEBULISEUR / COMPRESSEUR

- Pression en service (bar) : 0.75 - Débit en service (l/min) :

Résultats masse inhalable

	masse inhalée / masse exhalée	Débit d'aérosol (ml / mn)	Volume résiduel (ml)	Fraction inhalée (%)	Temps de nébulisation
Moyenne	1.9	0.12	1.0	25	4' 36''
Ecart type	0.2	0.01	0.0	1	0' 17''



ORIGINAL ARTICLE  
*In vitro* deposition properties of nebulized formoterol fumarate: effect of nebulization time, airflow, volume of fill and nebulizer type  
Current Medical Research and Opinion Vol. 25, No. 4, 2009, 807-816  
Samuel O. Akapo, June Gupta, Eloisa Martinez and Mark Roach

Etude in vitro  
20 µg/4 ml Formoterol  
0.5 mg/4 ml Ipratropium

Parameter	Nebulization time (min)	Formoterol fumarate		Ipratropium bromide	
		MMAD	GSD	MMAD	GSD
Flow rate (L/min)					
5	17	6.1 ± 0.9	3.4 ± 0.4	6.1 ± 0.9	3.3 ± 0.4
10	12	5.3 ± 0.1	2.4 ± 0.1	5.3 ± 0.1	2.4 ± 0.1
15	11	4.6 ± 0.3	2.1 ± 0.3	4.6 ± 0.3	2.1 ± 0.2
20	10	4.0 ± 0.3	2.0 ± 0.1	4.0 ± 0.3	2.0 ± 0.1
28.3	10	2.7 ± 0.1	2.3 ± 0.2	2.7 ± 0.1	2.2 ± 0.1

Optimiser les débits des nébuliseurs pneumatiques

The Choice of Compressor Effects the Aerosol Parameters and the Delivery of Tobramycin from a Single Model Nebulizer

T.A. STANDAERT, Ph.D.,<sup>1</sup> D. VANDEVANTER, Ph.D.,<sup>2</sup> B.W. RAMSEY, M.D.,<sup>1</sup>  
 M. VASILJEV-K, B.A.,<sup>2</sup> P. NARDELLA, B.S.,<sup>2</sup> D. GMUR, B.S.,<sup>2</sup> C. BREDL, B.S.,<sup>2</sup>  
 A. MURPHY, Ph.D.,<sup>2</sup> and A.B. MONTGOMERY, M.D.<sup>2</sup>

*J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2000; 13(2):147-53

**Etude in vitro  
Tobramycine 300mg/5ml**

Nebulizer (n = 15)	Compressor (n = 15)	MMD (microns) mean (S.D.)	Nebulization time (minutes) mean (S.D.)	Residual volume (mL) mean (S.D.)
LC Plus	PulmoAide	4.93 (0.28)	14.8 (2.0)	1.7 (0.28)
LC Plus	SystAm 23 ST	5.09 (0.73)	20.8 (3.2)	1.7 (0.39)
LC Plus	SystAm 26 ST	5.42 (0.59)	20.9 (3.2)	1.6 (0.27)
LC Plus	MedicAid CR 50	4.56 (0.54)	11.2 (2.4)	2.1 (0.48)
LC Plus	MedicAid CR 60	3.57 (0.30)	7.9 (2.2)	2.3 (0.30)
LC Plus	Aiolos Hercules	3.85 (0.52)	9.1 (1.7)	2.4 (0.37)
LC Plus	Pari Master	4.70 (0.41)	12.6 (1.8)	1.8 (0.47)
LC Plus	Pari Boy	5.19 (0.46)	15.8 (3.0)	1.7 (0.32)

**Respecter le couple compresseur/nébuliseur**

**Choix de l'interface**

**Si possible, privilégier l'embout buccal**

*Respir Care* 2012;57(4):613-626

**Choix de l'interface**

**Limiter la dose perdue**

Comparison of Aerosol Medication Delivery Using Different Length Expiratory Reservoirs

Rubén D. Restrepo  
[restropo@utmsi.utmsi.utexas.edu](mailto:restropo@utmsi.utexas.edu)  
 The University of Texas Health Science Center at San Antonio (TX)

Hui-Ling Lin  
[hlin@ccri.changgong.edu.tw](mailto:hlin@ccri.changgong.edu.tw)  
 Chang Gung University, Taipei-Taiwan

*Ciencia & Salud.* 2014; 3(10):11-16

**Jet nebulizer  
Albuterol (2.5mg/3 ml)  
Freq Resp : 12 c/min  
VT : 600 ml  
I/E : 1:3**

p=0.133, p=0.025, \*p=0.000

**CHEST** Original Research  
 RESPIRATORY ADJUNCT THERAPY  
*CHEST* 2008; 133:482-488

**Facial and Ocular Deposition of Nebulized Budesonide\***

Effects of Face Mask Design  
 Keith W. Harris, MD, and Gerald C. Smaillow, MD, PhD, FCCP

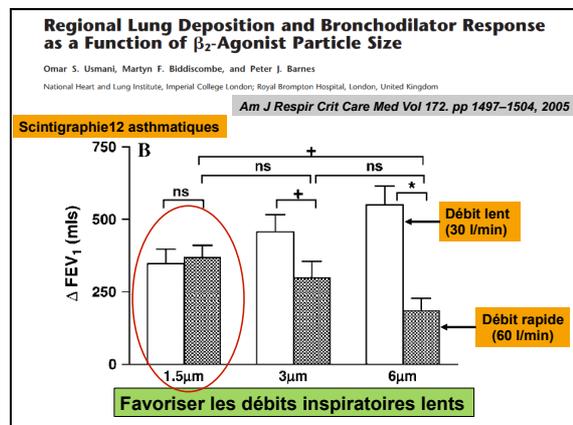
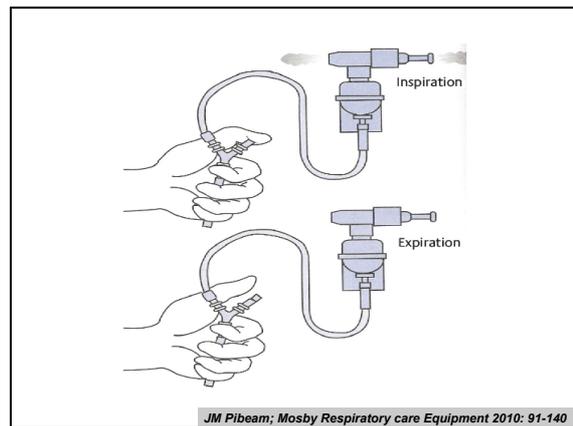
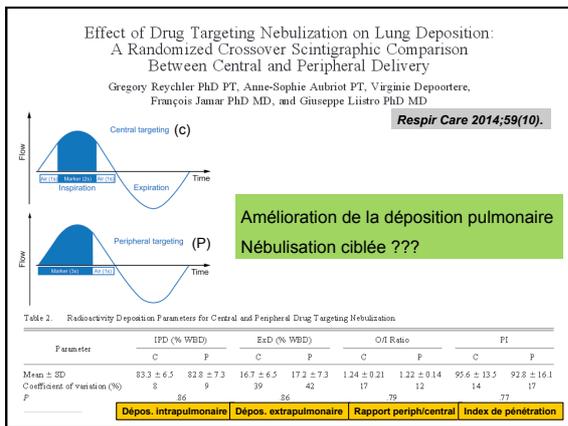
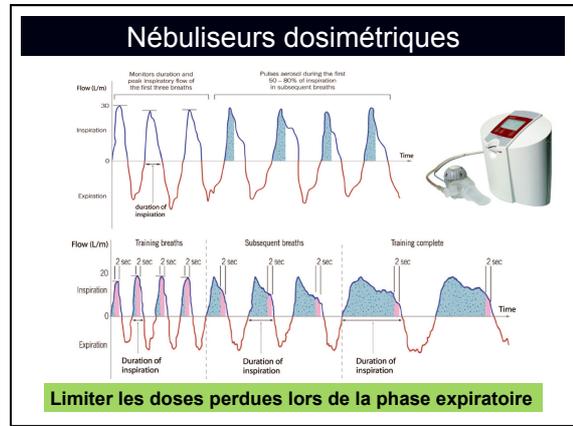
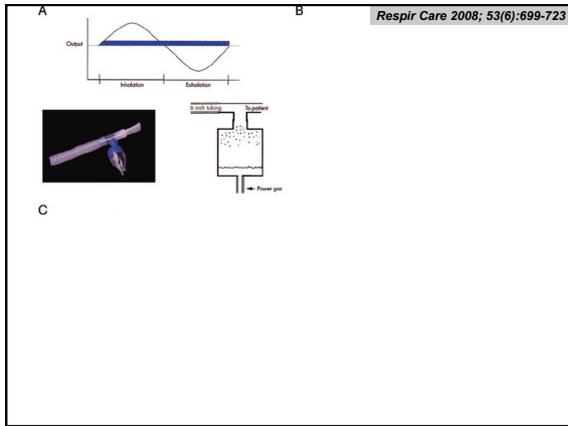
**Limiter la déposition faciale et oculaire**

**Medication Nebulizer Performance\***  
**Effects Of Diluent Volume, Nebulizer Flow, and Nebulizer Brand**

Dean Hess, PhD, RRT; Daniel Fisher, BS, RRT; Purris Williams, BS, RRT;  
 Sharon Pooler, RRT; and Robert M. Kacmarek, PhD, RRT  
*D. Hess : Chest* 1996; 110:498-505

**Freq Resp : 12 c/min  
VT : 450 - 500  
Ti/Tot : 0.40**

■ Dose émise □ Dose inhalée



### The science of nebulised drug delivery

Christopher O'Callaghan, Peter W Barry Thorax 1997;52(Suppl 2):S31-S44

**VT : 1.5 L**  
**Freq. Resp : 15 c/min**

Table 2 Deposition of monodisperse aerosols in the aerodynamic size range 1–8 μm

Particle aerodynamic diameter (μm)	% Deposition			% Exhaled
	Oropharynx	Tracheobronchial	Alveolar	
1	0	0	16	84
2	0	2	40	58
3	5	7	50	38
4	20	12	42	26
5	37	16	30	17
6	52	21	17	10
7	56	25	11	8
8	60	28	5	7

**Déposition périphérique = pause inspiratoire**

### Total Deposition of Therapeutic Particles During Spontaneous and Controlled Inhalations

P. BRAND, I. FRIEMEL, T. MEYER, H. SCHULZ, J. HEYDER, K. HÄUBINGER  
Clinical Research Group "Aerosols in Medicine" of the CSF-Institute for Inhalation Biology and the Clinic for Respiratory Medicine, Robert-Koch-Allee 6, D-82131 Gauting, Germany J Pharm Sci 89 : 724-731, 2000

**Mesure par photométrie**

Legend: 14 volontaires sains (white box), 18 patients avec pathologies pulmonaires diverses (hatched box)

**Influence de la pathologie pulmonaire**

**Chez le patient intubé et ventilé ?**

### Déposition ? Où ?

3 patients (neuro-chir) intubés en ventilation en volume contrôlé

3 patients (neuro-chir) intubés en aide inspiratoire

D'après J. Dugernier

**Diminuer la dose perdue**

### Facteurs en ventilation invasive

**Ventilator-related**

- Ventilation mode
- Tidal volume
- Respiratory rate
- Duty cycle
- Inspiratory waveform
- Breath-triggering mechanism

**Device-related – MDI**

- Type of spacer or adapter
- Position of spacer in circuit
- Timing of MDI actuation
- Type of MDI

**Drug-related**

- Dose
- Formulation
- Aerosol particle size
- Targeted site for delivery
- Duration of action

**Device-related – nebuliser**

- Type of nebuliser
- Fill volume
- Gas flow
- Cycling: inspiration versus continuous
- Duration of nebulisation
- Position in the circuit

**Circuit-related**

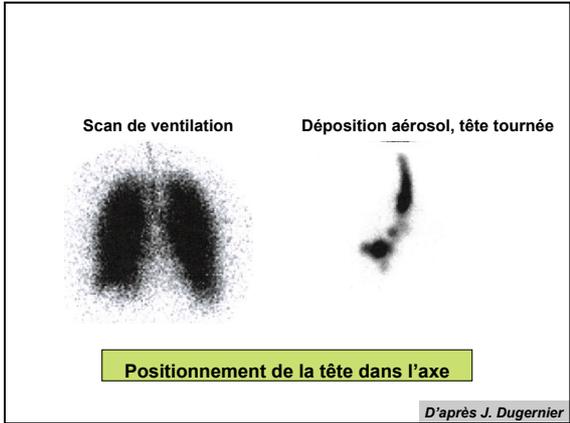
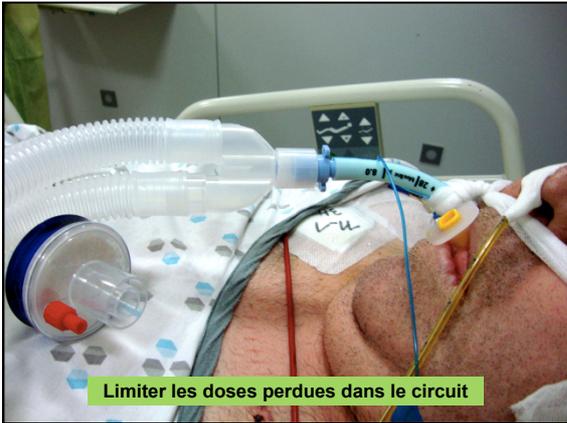
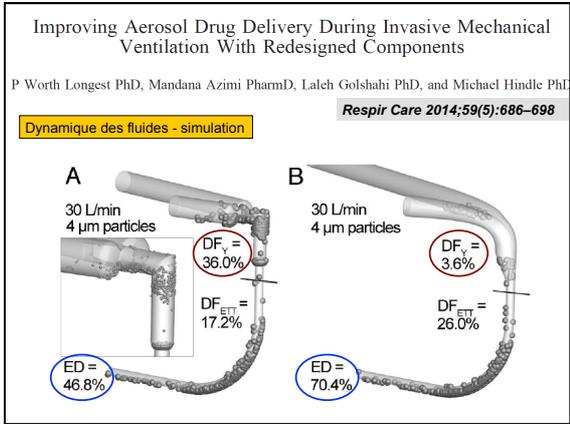
- Endotracheal tube size
- Humidity of inhaled gas
- Density of inhaled gas

**Patient-related**

- Severity of airway obstruction
- Mechanism of airway obstruction
- Presence of dynamic hyperinflation
- Patient-ventilator synchrony

Respir Care 2004;49:611-22

Je dois commencer une nébulisation...



### Aerosol Delivery and Modern Mechanical Ventilation *In Vitro/In Vivo* Evaluation

Dorisanne D. Miller, Mohammad M. Amin, Lucy B. Palmer, Akbar R. Shah, and Gerald C. Smaaldone  
 Department of Respiratory Care, University Hospital; and Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, State University of New York, School of Medicine, Stony Brook, New York  
*Am J Respir Crit Care Med* Vol 168, pp 1205-1209, 2003

TABLE 7. MASS MEDIAN AERODYNAMIC DIAMETER (MEAN ± SEM) FOR AEROTECH II NEBULIZER AS A FUNCTION OF ACTUATION MODE AND HUMIDIFICATION

Mode	MMAD			MMAD		
	n	Nonhumidified	p Value	n	Humidified	p Value
Breath actuated	9	1.5 ± 0.1	0.0006	7	3.0 ± 0.2	0.0177
Continuous	7	0.9 ± 0.1		6	1.6 ± 0.5	

Definition of abbreviation: MMAD = mass median aerodynamic diameter.

Humidification active = augmentation du MMAD

### Aerosol Delivery and Modern Mechanical Ventilation *In Vitro/In Vivo* Evaluation

Dorisanne D. Miller, Mohammad M. Amin, Lucy B. Palmer, Akbar R. Shah, and Gerald C. Smaaldone  
 Department of Respiratory Care, University Hospital; and Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, State University of New York, School of Medicine, Stony Brook, New York  
*Am J Respir Crit Care Med* Vol 168, pp 1205-1209, 2003

TABLE 1. INHALED MASS PERCENTAGE\* (MEAN ± SEM) EFFECTS OF BREATH-ACTUATED NEBULIZATION AND HUMIDIFICATION

Nebulization Mode	Inhaled Mass %					
	Nonhumidified	n	Humidified	n	NH/H	p Value
Breath-actuated nebulization <sup>†</sup>	37.4 ± 1.6	8	9.6 ± 1.0	19	3.84	< 0.0001
Continuous nebulization <sup>†</sup>	10.4 ± 0.8	21	5.7 ± 0.5	17	1.81	< 0.0001
All ventilators	17.9 ± 2.4	29	7.7 ± 0.7	36	2.09	< 0.0001

Humidification active = diminution de la dose inhalée

**Influence of Moisture Accumulation in Inline Spacer on Delivery of Aerosol Using Metered-Dose Inhaler During Mechanical Ventilation**

Hui-Ling Lin MSc RRT RN, James B Fink PhD RRT FAARC, Yue Zhou PhD, and Yung-Sung Cheng PhD  
*Respir Care 2009;54(10):1336-1341*

Table 1. Mean Percentage of Drug Mass

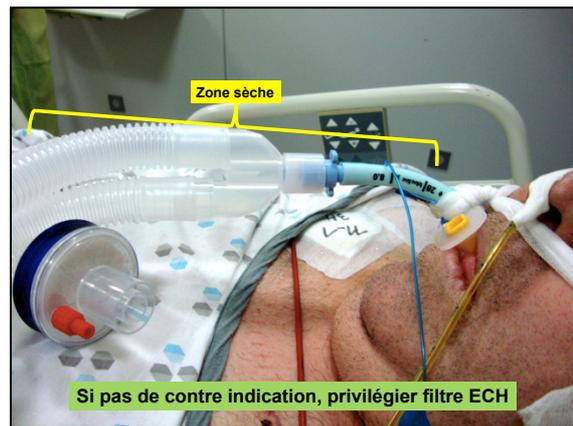
Time/Test Condition	Total Mass (mean ± SD %)
Dry chamber*	21.8 ± 3.3
1 h	23 ± 2.1
2 h	11.4 ± 3.8
3 h	12.3 ± 0.8
Heater off (neb après 10 min)	12.7 ± 0.3

\* The P values were .004 compared to 2 h, .009 compared to 3 h, and .013 compared to heater off.

**Faut-il arrêter l'humidification active ?**

**Placement of the nebulizer before the**

**Faut-il arrêter l'humidification active** **NON**



**Obstruction des VA**      **« Clean »**

**Désencombrement avant nébulisation**

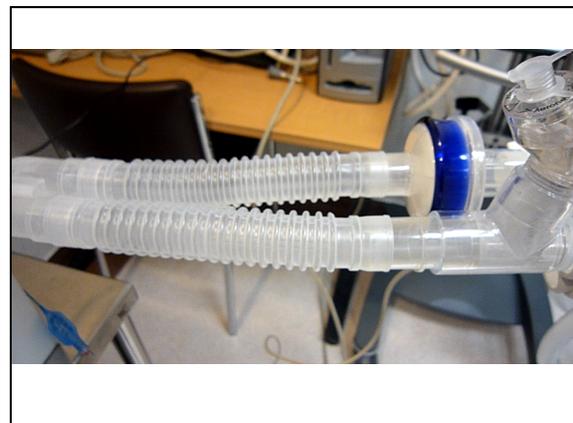
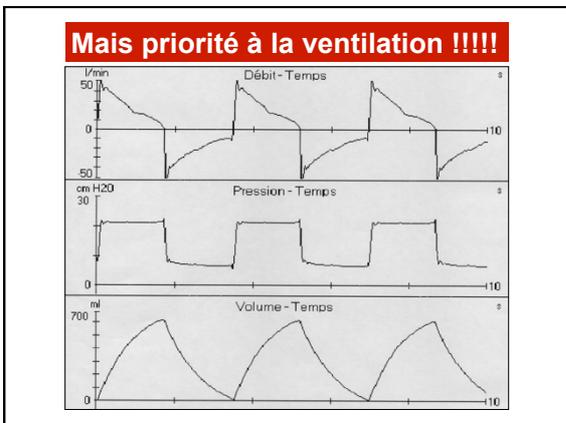
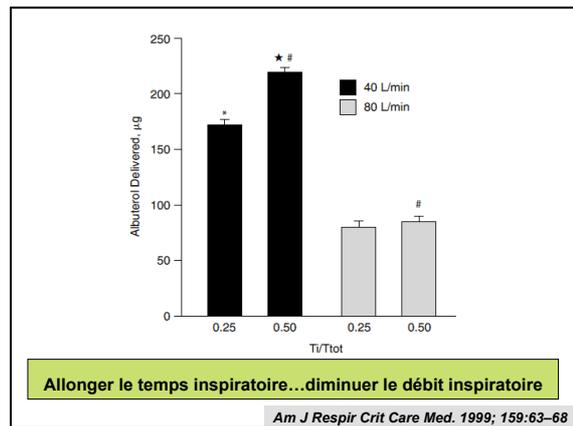
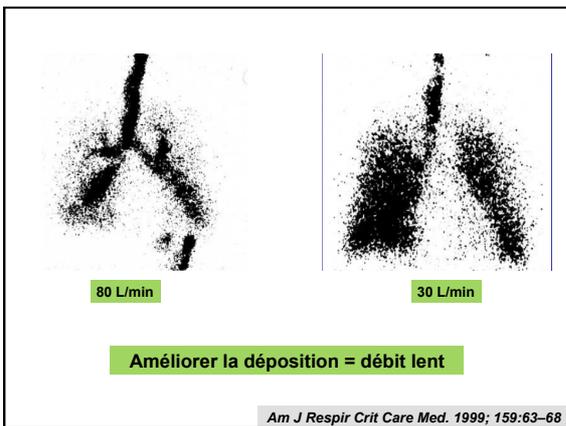
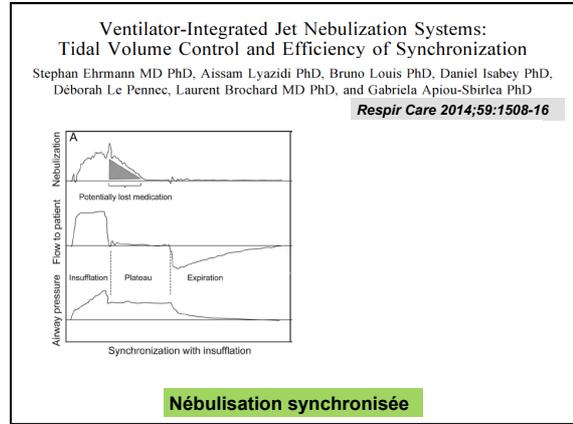
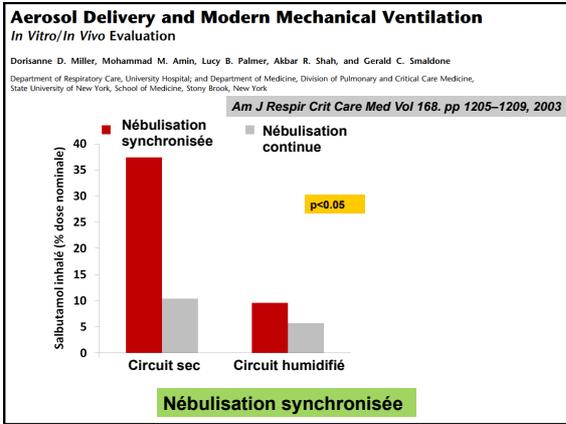
*Am Rev Respir Dis 1986;133:740-3*

**Influence of Nebulizer Type, Position, and Bias Flow on Aerosol Drug Delivery in Simulated Pediatric and Adult Lung Models During Mechanical Ventilation**

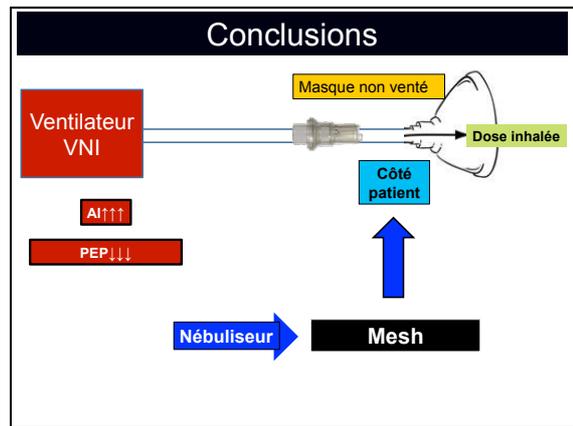
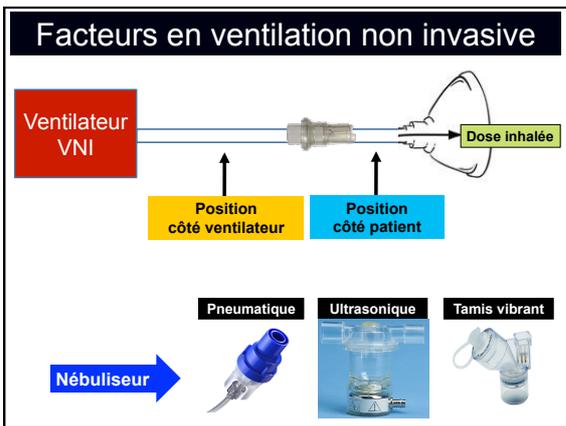
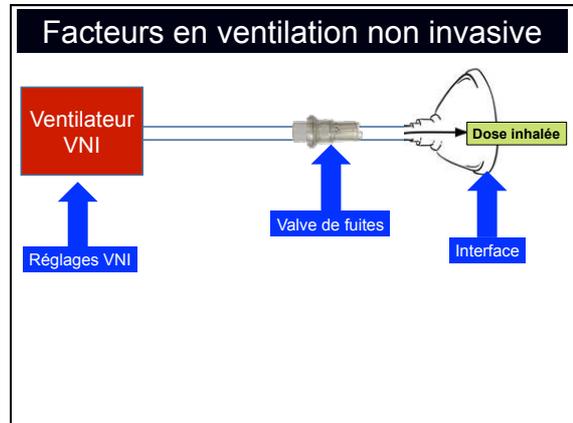
Arzu Ari PhD RRT PT CPFT, Ocian Telli Atalay PhD PT, Robert Harwood MSA RRT, Meryl M Sheard MSc RRT, Essam A Aljamban MSc RRT, and James B Fink PhD RRT FAARC  
*Respir Care 2010;55(7):845-85*

**Favoriser l'effet « réservoir »**

*D'après J. Dugernier*



# Chez le patient sous VNI ?



# Conclusions

## Optimiser la nébulisation

- Suivre les recommandations
- Indications médicales (ORL, bronchique ou pulmonaire)

=> **Choix du matériel**

