

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2013

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Laëtitia CONTENTIN
Née le 07/08/1982 à Chartres (28)

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2013

Etude observationnelle transversale prospective multicentrique de la pratique de l'aérosolthérapie en réanimation

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Dominique PERROTIN
Membres du jury : Monsieur le Professeur Pierre-François DEQUIN
Monsieur le Professeur Patrice DIOT
Monsieur le Docteur Stephan EHRMANN
Monsieur le Docteur Bruno GIRAUDEAU
Monsieur le Professeur François MAILLOT

Résumé

Introduction : L'aérosolthérapie permet théoriquement d'obtenir de forte concentration de médicaments au niveau pulmonaire tout en limitant les effets secondaires systémiques. En réanimation, peu de données sont disponibles concernant cette voie d'administration, malgré un intérêt potentiellement croissant, notamment pour le traitement d'infections pulmonaires à germes résistants. L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence et les modalités de mise en œuvre de cette thérapie en réanimation.

Matériel et Méthodes : Etude observationnelle, prospective, multicentrique, transversale sur une période de 14 jours consécutifs : inclusion de tous les patients hospitalisés dans les services de réanimation ou de surveillance continue adultes et/ou pédiatriques participant.

Résultats : Parmi les 81 centres analysés : 80% se situaient en Europe. 2 808 patients ont été inclus. Pendant la période de l'étude, 9 714 aérosols ont été administrés chez 750 patients (27% des patients ont reçu au moins un aérosol). Parmi les 1 215 patients ayant eu au moins un jour de ventilation artificielle invasive, 262 (21%) ont reçu au moins un aérosol dans le circuit de ventilation. Les bronchodilatateurs étaient la classe thérapeutique la plus utilisée (7 103 aérosols [73%]). 505 (5%) aérosols d'antibiotiques ont été administrés. Le générateur d'aérosol le plus utilisé était le nébuliseur pneumatique (55%). 106 (<1%) effets indésirables ont été décrits lors de la réalisation d'aérosols. Concernant les 4 532 (47%) aérosols administrés en ventilation artificielle invasive, l'humidificateur chauffant a été laissé en marche pour 1 704 (82%) aérosols parmi les 2 077 pour lequel l'humidificateur chauffant a été utilisé et pour 1 502 (33%) aérosols aucun filtre protecteur n'était placé sur la branche expiratoire.

Discussion – Conclusion : L'aérosolthérapie est une pratique très fréquente en réanimation. Bien que bien tolérée à court terme dans cette étude, nous avons observé de fréquentes mises en œuvre suboptimales dont certaines ont déjà été associées à des accidents graves. Par ailleurs, la nébulisation d'antibiotiques semble demeurer une pratique minoritaire. Compte tenu de la fréquence de l'aérosolthérapie en réanimation, des études complémentaires ainsi que des formations et recommandations spécifiques seraient souhaitables

Title:

Aerosol therapy in intensive care unit: a prospective multicentric observational study

Summary:

Introduction: Aerosol therapy may, in theory, allow reaching high drug concentrations at the pulmonary site of drug action, while limiting systemic exposure. In intensive care, few informations are available concerning this route of delivery. Furthermore, technological advances led to an improvement in the performance of aerosol therapy during mechanical ventilation, generating new applications such as inhaled antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. The aim of this study was to determine prevalence and implementation modalities of this therapy in the intensive care setting.

Materiel and Methods: Observational, prospective, muticentric study lasting a period of 14 consecutive days: inclusion of all patients admitted to participating adult and pediatric intensive care or intermediate care units.

Results: Among 81 centers analyzed, 80% were in Europe. 2,808 patients were included. 9,714 aerosols were administered to 750 patients (27% of the patients received at least one aerosol). Among the 1,215 patients who experienced at least one day of invasive mechanical ventilation, 262 (21%) received at least one aerosol in the mechanical ventilation circuit. Bronchodilators were the most frequent drug class delivered (7,103 aerosols [73%]). 505 antibiotic aerosols were administered (5%). Nebulization was mostly performed using pneumatic nebulizer (55%). A heated humidifier was left on during nebulization in 82% of cases. In 33% of cases, no filter was placed on the expiratory limb. 106 (<1%) side effects have been described as occurring when performing aerosols.

Discussion – Conclusion: Aerosol therapy is a common practice in intensive care units. Although well tolerated in the short term in this study, we observed frequent suboptimal implementation, some of which have been associated with serious accidents. Furthermore, antibiotics nebulization appeared to remain an infrequent practice. As aerosol therapy is very frequent in intensive care units, studies, training and specific recommendations would be necessary in order to promote optimal implementation.

Mots-clès :

Nébuliseur

Aérosol-doseur

Instillation

Ventilation artificielle

Keywords:

Nebulizers and vaporizers

Metered dose inhaler

Inhalation administration

Artificial respiration

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC
J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN
J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD
Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE
J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
MM.	BARON Christophe	Immunologie
	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

MM.	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique Médecine Générale
LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale
MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mmes ANGOULVANT Theodora Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
BAULIEU Françoise Biophysique et Médecine nucléaire
M. BERTRAND Philippe Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme BLANCHARD Emmanuelle Biologie cellulaire
BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
M BOISSINOT Eric Physiologie
CORTESES Samuele Pédiopsychiatrie
DESOUBEUX Guillaume Parasitologie et mycologie
Mmes DUFOUR Diane Biophysique et Médecine nucléaire
EDER Véronique Biophysique et Médecine nucléaire
M. EHRMANN Stephan Réanimation médicale
Mmes FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et Cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M. GIRAUDEAU Bruno Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme GOUILLEUX Valérie Immunologie

MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
	MARUANI Annabel	Dermatologie
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Je tiens à remercier :

- mon doyen et président de jury le Professeur Dominique Perrotin, pour son écoute, ses conseils, son soutien et sa précieuse aide durant mes études de médecine,
- mon directeur de thèse le Docteur Stephan Ehrmann, pour m'avoir encadrée, accompagnée et encouragée tout au long de ce travail et ce même malgré la distance lors de mon inter-CHU,
- les membres de mon jury les Professeurs Patrice Diot, Pierre-François Dequin, François Maillot et le Docteur Bruno Giraudeau de m'avoir donné de leur temps pour ma thèse ; je souhaite également remercier le Professeur François Maillot et le Professeur Denis Mulleman pour l'encadrement et la réalisation de mon mémoire de DES qu'ils ont conduit en collaboration ; ainsi que le Docteur Bruno Giraudeau de m'enseigner la rigueur des statistiques et de m'avoir, malgré les aléas de la vie, encadrée pour la réalisation de mon mémoire de Master II ; et le Professeur Pierre-François Dequin de m'encadrer pour la réalisation de mon mémoire de DESC et pour ses conseils avisés,
- les médecins du service de réanimation polyvalente de l'hôpital Bretonneau les Professeurs Dominique Perrotin, Pierre-François Dequin et les Docteurs Emmanuelle Mercier, Annick Legras, Denis Garot, Antoine Guillon, Stephan Ehrmann pour la transmission de leur savoir au quotidien et leurs grandes qualités humaines,
- toutes les équipes médicales et paramédicales qui m'ont accueillie durant toutes mes études de médecine et tout particulièrement pendant mon internat : la cardiologie et la réanimation chartraine, les médecines internes tourangelle et orléanaise, la rhumatologie et la maladie infectieuse tourangelles, le centre d'investigation clinique de Tours, la réanimation de Cochin et tout particulièrement la réanimation tourangelle,
- tous les patients que j'ai rencontrés et qui m'ont beaucoup appris,
- les 91 services qui ont participé à l'étude AT@ICU II sans lesquels cette thèse n'aurait pu être réalisée,
- mes amis toujours présents dans les moments difficiles mais aussi dans les moments importants de ma vie : Edwige et Nico, Juliette et Aurore, Guillaume, Hélène,..
- ma famille qui a toujours su être présente et m'encourager durant la réalisation de ces très longues études et tout particulièrement, ma sœur Vanessa et mes parents Gilles et Chantal,
- Charles pour son amour et son soutien de chaque instant.

Table des matières

I Introduction.....	12
II Matériel et Méthodes	13
A Méthodologie de l'étude	13
B Données recueillies.....	14
C Analyse statistique.....	15
D Avis des comités.....	15
E Budget et financement.....	16
III Résultats	16
A Les centres.....	16
B Les patients.....	16
C Les aérosols	17
i Les aérosols selon le statut ventilatoire.....	17
ii Les effets indésirables lors de l'administration des aérosols.....	19
iii Les aérosols selon la classe pharmacologique	19
D Cas particulier des patients de moins de 18 ans.....	22
IV Discussion-Conclusion	22
V Références	25
VI Annexes	28
A Figure 1 : Résumé des pratiques de la réalisation d'aérosol en ventilation mécanique invasive permettant une efficacité et sécurité d'emploi de cette voie d'administration.....	28
B Fiches d'information patient et famille.....	29
C Tableaux de résultats	33
Tableau 1 : Caractéristiques des centres.....	34
Tableau 2 : Nombre de patients inclus par centre et par continent	35
Tableau 3 : Caractéristiques des patients.....	38
Tableau 4 : Caractéristiques des aérosols	39
Tableau 5 : Statut ventilatoire pendant l'administration de l'aérosol selon la classe pharmacologique	40
Tableau 6 : Caractéristiques des aérosols administrés en ventilation artificielle invasive	41
Tableau 7 : Effets indésirables observés lors des administrations des aérosols	42
Tableau 8 : Motif d'administration de l'aérosol selon la classe pharmacologique	43
Tableau 9 : Nombre de molécules administrées lors de la réalisation d'un aérosol selon la classe pharmacologique	44

INTRODUCTION

L'administration de médicaments sous forme d'aérosols, c'est-à-dire l'aérosolthérapie, est une pratique fréquente pour le traitement de maladies pulmonaires (asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive) ayant démontré son efficacité (1). Cette voie thérapeutique se développe également pour d'autres molécules et indications comme, par exemple, le traitement des infections pulmonaires des patients atteints de mucoviscidose (2). Cette modalité d'administration qu'est l'aérosolthérapie permet théoriquement d'obtenir de forte concentration de médicaments au niveau pulmonaire tout en limitant les effets secondaires systémiques.

En réanimation, l'aérosolthérapie est utilisé depuis de nombreuses années pour le traitement des bronchopneumopathies chroniques obstructives en exacerbation (3–5) et a été proposée, plus récemment, dans le traitement des pneumopathies acquises sous ventilation artificielle invasive (6–10). Cependant, la réalisation d'un aérosol chez un patient sous ventilation artificielle invasive n'est pas sans difficulté dans sa réalisation puisqu'il existe d'une part, une interaction avec le circuit de ventilation pouvant compromettre la mise en œuvre de la ventilation, et d'autre part un dépôt de médicaments dans le circuit de ventilation impliquant une diminution de la dose délivrée (11, 12). C'est pourquoi des études ont évalué les facteurs influençant la quantité de médicaments délivrés selon le type et la position dans le circuit du générateur d'aérosol, le mode de ventilation, l'humidification ou non du circuit, dans l'objectif de déterminer les modalités optimales de réalisation d'un aérosol en ventilation artificielle invasive (13–19). Les recommandations de sociétés savantes concernant l'aérosolthérapie n'abordent que brièvement les problématiques propres à la ventilation artificielle (20), néanmoins de nombreuses revues de la littérature font le point concernant l'efficacité, la sécurité et les modalités optimales de mise en œuvre de cette pratique (17, 21, 22) (Résumé placé en Annexe 1, page 28). Dans le même temps, la généralisation de l'utilisation de la ventilation artificielle non invasive en réanimation ne s'est accompagnée que de très rares études sur la réalisation de l'aérosolthérapie dans cette situation (23).

Devant l'absence d'information concernant les modalités et les pratiques de l'aérosolthérapie en réanimation, notre équipe a réalisé une enquête par questionnaire électronique auprès de réanimateurs exerçant dans 611 services répartis dans 70 pays (21). Au-delà des limites liées au caractère déclaratif de cette enquête, le questionnaire ne permettait pas de différencier les modalités d'utilisation en fonction de la classe

thérapeutique. Les principaux résultats étaient que l'aérosolthérapie semblait être une pratique fréquente en réanimation mais de mise en œuvre très hétérogène et ne correspondant souvent pas aux meilleures pratiques décrites dans la littérature. Afin de dépasser les limites inhérentes à ce premier travail, il nous a semblé nécessaire de confirmer et préciser les résultats de manière prospective observationnelle.

Les objectifs de l'étude étaient : (i) de déterminer la prévalence de l'administration de médicaments par voie inhalée (aérosolthérapie) en réanimation, (ii) de préciser les molécules administrées selon cette voie, (iii) de déterminer les modalités d'administration des aérosols en réanimation, et (iv) de préciser les motifs d'administration de médicaments par voie inhalée.

II. MATERIEL ET METHODES

A. METHODOLOGIE DE L'ETUDE

Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, non interventionnelle, de type enquête transversale de prévalence sur la pratique des aérosols en réanimation.

Recrutement des centres

L'ensemble des médecins ayant répondu à une enquête électronique préalable sur la pratique des aérosols en réanimation (21) ont été sollicités pour participer. Quarante-et-un centres ont participé à l'étude.

Déroulement de l'étude

L'étude s'est déroulée sur une période de 14 jours consécutifs dans chacun des centres (services de réanimation quel que soit leur type d'activité et services de surveillance continue), pendant la période de mars à avril 2013 (5 périodes ont été définies et une période a été affectée à chaque centre). Chaque centre a inclus l'ensemble des patients ayant été présents dans leur service durant la période de l'étude. Il n'y avait aucun critère de non inclusion.

B. DONNEES RECUEILLIES

L'ensemble des données a été recueilli prospectivement via une base de données informatisée, sécurisée pour l'accès par un mot de passe, avec contrôle de cohérence des données à la saisie (Clinfo, Lyon, France). Le recueil électronique (e-crf) ne comportait pas de données identifiantes des patients participant.

Données concernant le patient

Pour chaque patient inclu, des données démographiques ont été recueillies : le sexe, l'année de naissance, les antécédents cardiaques (antécédents coronariens, antécédents d'insuffisance cardiaque, antécédents d'artériopathie des membres inférieurs), les antécédents respiratoires (antécédents de maladie respiratoire chronique obstructive, antécédents de maladie respiratoire chronique restrictive, antécédents d'hypertension artérielle pulmonaire, antécédents d'asthme) et la prise d'un traitement chronique par aérosol. Ont également été recueilli le motif d'admission dans le service, l'indice de gravité simplifié II (24). Pour chaque jour de l'étude, était recueilli le statut ventilatoire du patient qui était ventilation artificielle invasive ou ventilation artificielle non invasive ou ventilation spontanée. Lorsque dans une même journée, le patient a eu plusieurs statuts ventilatoires celui retenu a été le plus « grave » : par exemple un patient en ventilation artificielle non invasive puis intubé a été codé comme « ventilation artificielle invasive ». De la même façon, le lieu d'hospitalisation a été recueilli : en réanimation ou en unité de surveillance continue et le statut retenu a été déterminé selon le même principe de « gravité » (un patient hospitalisé en unité de surveillance continue et transféré en réanimation a été codé en « réanimation »).

Données concernant l'aérosol

Durant la période de l'étude, pour chaque médicament administré sous forme d'aérosol (ou instillation dans la sonde d'intubation, à l'exclusion du NaCl 0,9%), ont été recueillis les données concernant le motif d'administration, la ou les molécules administrée(s), le générateur d'aérosol utilisé, le statut ventilatoire durant l'administration, et les effets indésirables. La molécule de NaCl 0,9% n'était pas relevée s'il s'agissait d'un solvant d'une autre molécule, ou lorsqu'elle était administrée seule en instillation.

Pour les aérosols réalisés en ventilation artificielle, ont été recueillies les données concernant l'utilisation d'un système de nébulisation intégré ou non au respirateur, la synchronisation inspiratoire ou non de l'administration, la position du générateur d'aérosol

dans le circuit, l'utilisation ou non d'une chambre d'inhalation, l'ablation ou non du filtre échangeur de chaleur et d'humidité, l'arrêt ou non de l'humidificateur chauffant, la mise en place ou non d'un filtre sur la branche expiratoire du respirateur, le mode ventilatoire réglé sur le respirateur en indiquant si ce mode a été changé ou non pour réaliser la nébulisation, la modification ou non des réglages des paramètres, et le retrait ou non du raccord entre la pièce en Y et la sonde d'intubation. Concernant plus spécifiquement les patients sous ventilation artificielle non invasive, l'arrêt ou non de la séance de ventilation artificielle non invasive pour l'administration de l'aérosol.

C. ANALYSE STATISTIQUE

S'agissant d'une enquête de pratique transversale, aucun calcul d'effectif n'a été réalisé.

Une étude descriptive des données a été réalisée. Pour les variables qualitatives, les résultats ont été exprimés en nombre absolu et en pourcentage, pour les variables quantitatives en moyenne et écart-type ou en médiane et 1^{er}-3^{ème} quartile. Un test du Chi-2 a été réalisé pour comparer les variables qualitatives. Le seuil de significativité considéré était de 0,05.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R 2.14.1 (R Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>).

D. AVIS DES COMITES

Le protocole de l'étude a été validé par la commission d'éthique de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Les patients et/ou leur famille ont été informés de leur droit de faire valoir leur opposition à l'utilisation à des fins scientifiques des données recueillies anonymement sur leur personne, via une fiche d'information (Annexe B, page 29).

E. BUDGET ET FINANCEMENT DE L'ETUDE

Le budget de l'étude, composé des frais liés à la réalisation du cahier de recueil électronique (e-crf) par la société Clinfo (9 388,60 €) pris en charge par l'équipe de biomécanique cellulaire et respiratoire, INSERM UMR 955, Faculté de Créteil, Créteil, et des frais de papeterie, pris en charge par l'Association pour la Promotion à Tours de la Réanimation Médicale (APTRM).

III. RESULTATS

A. LES CENTRES

Parmi les 91 centres participants, nous avons utilisé les données de 81 centres (Tableau 1 page 34). En effet, 10 centres ont présentés de nombreuses données manquantes et des incompréhensions majeures du protocole si bien que cela ne nous a pas permis de les analyser.

Parmi les 81 centres, 65 (80%) se situaient en Europe, 4 (5%) en Asie, 8 (10%) en Amérique du Sud et 4 (5%) au Proche et Moyen-Orient. Parmi les 65 centres européens, 28 (35%) se situaient en France et 20 (25%) en Espagne. Les caractéristiques de ces centres sont détaillées dans le Tableau 1 page 34. Il y avait 1 445 lits de réanimation et de surveillance continue sur l'ensemble des centres participant (moyenne par centre : 18 ± 10 lits, nombre minimum de lits par centre : 4 et nombre maximum de lits par centre : 50, données manquantes : 7). Il y avait 60 300 admissions estimées par an sur l'ensemble des centres. Le nombre de patients attendu pour les 14 jours de durée de l'étude était de 2 345.

Parmi ces centres, 76 (94%) centres ont réalisés des aérosols (moyenne par centre : 127 ± 131 aérosols, nombre minimum d'aérosols par centre : 2 et nombre maximum d'aérosols par centre : 590).

B. LES PATIENTS

Le nombre total de patients ayant participé à l'étude était de 2 808 et 750 patients ont reçu au moins un aérosol. Le détail du nombre de patients par centre et par continent est

présenté dans le Tableau 2 page 35. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 3 page 38.

Parmi les 2 808 patients, 1215 (43%) ont eu au moins un jour de ventilation artificielle invasive et 305 (11%) au moins un jour de ventilation artificielle non invasive.

Sur la période de l'étude, 13 203 jours patients ont été observés : 10 689 (81%) jours patients en réanimation et 2 514 (19%) jours patients en surveillance continue. Mille deux cent quinze (43%) patients ont eu au moins un jour en ventilation artificielle invasive et 305 (11%) patients ont eu au moins un jour en ventilation artificielle non invasive.

Parmi les 750 patients ayant reçu au moins un aérosol, le nombre moyen d'aérosols par patient était de 14 ± 19 , avec un minimum de 1 aérosol par patient et un maximum de 144 aérosols par patient.

C. LES AEROSOLS

Chez ces 750 patients, 9 714 aérosols ont été administrés, ce qui représente 27% des patients ayant reçu au moins un aérosol durant la période de l'étude. Les caractéristiques des aérosols sont présentées dans le Tableau 4 page 39.

i. Les aérosols selon le statut ventilatoire

Parmi ces 9 714 aérosols, 4 532 (46%) ont été réalisés en ventilation artificielle invasive, 350 (4%) en ventilation artificielle non invasive et 4 832 (50%) en ventilation spontanée. Le statut ventilatoire durant l'administration de l'aérosol selon la classe pharmacologique est présenté dans le Tableau 5 page 40.

Ventilation artificielle invasive

Parmi les 1 215 patients ayant eu au moins un jour de ventilation artificielle invasive, 262 (22%) ont reçu au moins un aérosol dans le circuit de ventilation.

Parmi les 4 532 aérosols administrés en ventilation artificielle invasive, le générateur d'aérosol était un nébuliseur pneumatique pour 1 867 (41%) des aérosols et un aérosol-doseur pour 1 331 (29%). La classe pharmacologique était les bronchodilatateurs pour 3525 (78%) des aérosols.

Les caractéristiques spécifiques des aérosols administrés en ventilation artificielle invasive sont présentées dans le Tableau 6 page 41.

Les changements de réglages et/ou du mode ventilatoire étaient peu fréquents (192 [4%] aérosols) et d'interprétation difficile puisqu'aucune tendance spécifique ne s'est dégagée (60 diminutions de pression expiratoire positive vs. 79 augmentations, 71 diminutions de pression inspiratoire vs. 5 augmentations, 53 augmentations du temps inspiratoire vs. 1 diminution, 47 augmentations du volume courant vs. 6 diminutions, 33 diminutions du débit inspiratoire vs. 17 augmentations) et que les différents paramètres sont interdépendants. Cependant, les modifications de réglages et/ou du mode ventilatoire sont intervenus pour 107 aérosols (30%) d'anti-infectieux vs. 70 (2%) aérosols de bronchodilatateurs ($p < 0,01$). On observait également que l'interruption de l'humidificateur chauffant était intervenue pour 119 (59%) aérosols d'anti-infectieux vs. 216 (14%) aérosols de bronchodilatateurs ($p < 0,01$).

Ventilation artificielle non invasive

Parmi les 305 patients ayant eu au moins un jour de ventilation artificielle non invasive, 149 (49%) ont reçu au moins un aérosol.

Durant l'ensemble des jours de ventilation artificielle non invasive, 1 350 aérosols ont été administrés dont la très large majorité (N=1057 [77%]) en ventilation spontanée entre les séances de ventilation artificielle non invasive. Pour 174 aérosols un arrêt spécifique de la ventilation artificielle non invasive a été réalisé pour administrer l'aérosol en ventilation spontanée.

Parmi les 350 aérosols administrés en ventilation artificielle non invasive, le générateur d'aérosol était un nébuliseur pneumatique pour 181 (52%) d'entre eux. La classe pharmacologique était les bronchodilatateurs pour 322 (92%) d'entre eux.

Ventilation spontanée

Parmi les 1934 patients ayant eu au moins un jour de ventilation spontanée, 395 (20%) patients ont reçu au moins un aérosol.

Parmi les 4 832 aérosols réalisés en ventilation spontanée, le générateur d'aérosol était un nébuliseur pneumatique pour 3 388 (70%) d'entre eux. La classe pharmacologique était les bronchodilatateurs pour 3 978 (82%) d'entre eux.

ii. Les effets indésirables lors de l'administration d'aérosols

Parmi les 9 714 aérosols administrés, 106 (<1%) effets indésirables ont été décrits. Ils sont présentés dans le Tableau 7 page 42. Lorsqu'il s'agissait de l'administration d'un bronchodilatateur, 84 (79%) effets indésirables ont été décrits (hypotension : 10, hypoxémie : 16, anxiété : 4, toux : 19, tachycardie : 33), 3 (3%) lorsqu'il s'agissait d'anti-infectieux (bronchospasme), 8 (8%) lorsqu'il s'agissait de corticoïdes (hypotension : 5, hypoxémie : 2, toux : 1), 5 (5%) lorsqu'il s'agissait de mucolytiques (hypotension : 1, hypoxémie : 1, anxiété-dyspnée : 1, expectoration : 2), 5 (5%) lorsqu'il s'agissait de solutés (hypoxémie : 1, toux : 1, tachycardie : 3).

Parmi ces 106 effets indésirables, 31 (29%) ont été décrits lorsque l'aérosol a été administré dans le circuit de ventilation artificielle invasive, 14 (13%) lorsque l'aérosol a été administré dans le circuit de ventilation artificielle non invasive, et 61 (58%) lorsque l'aérosol a été administré en ventilation spontanée.

Parmi les aérosols réalisés pour chaque statut ventilatoire (ventilation artificielle invasive, ventilation artificielle non invasive, ventilation spontanée), il y a eu moins de 1% d'effets indésirables décrits.

iii. Les aérosols selon la classe pharmacologique

Le motif d'administration de l'aérosol selon la classe pharmacologique est présenté dans le Tableau 8 page 43. Le nombre de molécules administrées lors d'un aérosol selon la classe pharmacologique est présenté dans le Tableau 9 page 44.

Parmi les 750 patients ayant reçu au moins un aérosol, 538 (71%) patients ont reçu au moins un aérosol de bronchodilatateur, 169 (22%) au moins un aérosol de corticoïde, 71 (9%) au moins un aérosol d'un soluté, 34 (5%) au moins un aérosol de mucomodulateur, 30 (4%) au moins un aérosol d'antibiotique, 4 (1%) au moins un aérosol d'un autre type de molécules et 1 (<1%) au moins un aérosol de prostanolide.

Ci-dessous, nous présentons les résultats détaillés pour la molécule la plus fréquente au sein des classes pharmacologiques des anti-infectieux, des bronchodilatateurs et des corticoïdes.

Colistine

Concernant la nébulisation de colistine, 400 (4%) aérosols ont été administrés chez 19 (<1%) patients dans 13 (16%) centres (moyenne par patient : 21 ± 12 aérosols, minimum pour un patient : 3 aérosols et maximum pour un autre patient : 42 aérosols). Le motif d'administration de l'aérosol de colistine était une pneumopathie nosocomiale pour 281 (70%) aérosols, une trachéo-bronchite nosocomiale pour 83 (21%) aérosols, une pneumopathie communautaire pour 27 (7%) aérosols, une exacerbation de bronchopneumopathie obstructive chronique pour 5 (1%) aérosols et pour une poursuite d'un traitement habituel pour 4 (1%) aérosols. Il a été décrit 3 (1%) effets indésirables (3 bronchospasmes). L'administration a été réalisée avec un nébuliseur pneumatique pour 298 (75%) aérosols.

En ventilation artificielle invasive, 268 (67%) aérosols de colistine ont été administrés, en mode volume contrôlé dans 168 (63%) des cas, avec comme générateur un nébuliseur pneumatique dans 175 (65%) des cas. Aucun aérosol de colistine n'a été réalisé en ventilation artificielle non invasive.

Parmi les 19 patients ayant reçu au moins un aérosol de colistine, 8 (42%) présentaient des antécédents respiratoires et 3 (16%) avaient un traitement chronique habituel par nébulisation. Leur motif d'admission en réanimation ou en unité de surveillance continue était variable (4 [21%] admissions pour sepsis sévère ou choc septique, 4 [21%] admissions pour détresse respiratoire).

Salbutamol

Concernant la nébulisation de salbutamol, 3 734 (38%) aérosols ont été administrés chez 290 (10%) patients dans 55 (68%) centres (moyenne par patient : 13 ± 15 aérosols, minimum pour un patient : 1 aérosol et maximum pour un autre patient : 110 aérosols). Le motif d'administration de l'aérosol de salbutamol était une exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive pour 1 203 (32%) aérosols, un bronchospasme (autre qu'une exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive ou un asthme aigu) pour 561 (15%) aérosols, des sibilants d'origine indéterminée pour 369 (10%) aérosols, pour une poursuite d'un traitement habituel pour 366 (10%) aérosols, une pneumopathie communautaire pour 282 (8%) aérosols et pour une difficulté de drainage des sécrétions bronchiques pour 237 (6%) aérosols. Il a été décrit 31 (29%) effets (tachycardie : 13,

hypotension : 8, hypoxémie : 6 et anxiété : 4). L'administration a été réalisée avec un nébuliseur pneumatique pour 1 652 (44%) aérosols et avec un aérosol-doseur pour 1 419 (38%) aérosols.

En ventilation artificielle invasive, 1 788 (48%) aérosols de salbutamol ont été administrés, en mode volume contrôlé dans 665 (37%) des cas, avec comme générateur un aérosol-doseur dans 966 (54%) des cas. Dans le circuit de ventilation artificielle non invasive, 178 (5%) aérosols de salbutamol ont été administrés.

Parmi ces 290 patients ayant reçu au moins un aérosol de salbutamol, 177 (61%) présentaient des antécédents respiratoires et 95 (33%) avaient un traitement chronique habituel par nébulisation. Leur motif d'admission en réanimation ou en unité de surveillance continue était principalement une insuffisance respiratoire aiguë (152 [52%] patients), un choc septique ou sévère sepsis (41 [14%] patients), et une surveillance post-opératoire (27 [9%] patients).

Budésonide

Concernant la nébulisation de budésonide, 879 (9%) aérosols ont été administrés chez 130 (5%) patients dans 36 (44%) centres (moyenne par patient : 7 ± 8 aérosols, minimum pour un patient : 1 aérosol et maximum pour un autre patient : 53 aérosols). Le motif d'administration de l'aérosol de budésonide était une exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive pour 317 (36%) aérosols, des sibilants d'origine indéterminée pour 112 (13%) aérosols, la poursuite d'un traitement habituel pour 98 (11%) aérosols. Il a été décrit 8 (8%) effets indésirables (hypotension : 5, hypoxémie : 2 et toux : 1). L'administration a été réalisée avec un nébuliseur pneumatique pour 534 (61%) aérosols et avec un aérosol-doseur pour 149 (17%) aérosols.

En ventilation artificielle invasive, 351 (40%) aérosols de budésonide ont été administrés, en mode volume contrôlé dans 140 (40%) des cas, avec comme générateur un nébuliseur pneumatique dans 189 (54%) des cas. En ventilation artificielle non invasive, 23 (3%) aérosols de budésonide ont été administrés.

Parmi les 130 patients ayant reçu au moins un aérosol de budésonide, 87 (75%) présentaient des antécédents respiratoires et 41 (32%) avaient un traitement chronique habituel par aérosols. Leur motif d'admission en réanimation ou en unité de surveillance continue était principalement une insuffisance respiratoire aiguë (69 [53%] patients), une

surveillance post-opératoire (20 [15%] patients), et un choc septique ou sepsis sévère (14 [11%] patients).

D. Cas particulier des patients de moins de 18 ans

Parmi les 81 centres analysés, 17 (21%) centres ont reçu des patients de moins de 18 ans pendant la période de l'étude.

Parmi les 2 808 patients ayant participé à l'étude, 139 (5%) avaient moins de 18 ans, dont 73 (53%) garçons. Leur âge moyen était de 6 ± 6 ans et ils avaient un score PRISM (25) moyen de 10 ± 10 (43 données manquantes). Leur motif principal d'admission était pour 47 (34%) d'entre eux une surveillance post-opératoire et pour 25 (18%) une insuffisance respiratoire aiguë. Vingt-neuf (21%) de ces patients ont reçus au moins un aérosol.

Parmi les 9 714 aérosols administrés, 527 (5%) l'ont été à des patients de moins de 18 ans. Parmi ces 527 aérosols, le générateur d'aérosol était dans 449 (85%) cas un nébuliseur pneumatique. Deux cent soixante-et-un (50%) aérosols ont été administrés en ventilation artificielle invasive, 11 (2%) en ventilation artificielle non invasive et 255 (48%) en ventilation spontanée. La classe pharmacologique administrée était principalement les bronchodilatateurs (350 [66%] aérosols), les solutés (103 [20%] aérosols) et les corticoïdes (65 [12%] aérosols). Le motif d'administration de l'aérosol était tout d'abord un asthme aigu (120 [23%] aérosols), puis des difficultés de drainage de sécrétions pulmonaires (86 [16%] aérosols) et un bronchospasme d'une autre étiologie (79 [15%] aérosols), c'est à dire autre qu'une exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive ou qu'un asthme aigu grave.

IV. DISCUSSION-CONCLUSION

Cette étude met en évidence que l'aérosolthérapie est une pratique fréquente en réanimation. En effet, un quart des patients admis, ainsi qu'un patient ventilé sur cinq sont concernés. Cette pratique semble sans risque à court terme puisque sur les 9 714 aérosols administrés seulement 106 effets indésirables ont été décrits, ce qui ne représente qu'un pourcent. Cependant, il est important de noter que dans la littérature des cas d'arrêt cardiaque et de décès ont été rapportés, décès directement en lien avec l'administration de l'aérosol par

occlusion du circuit de ventilation (26, 27). Pour autant, de telles complications graves ne sont survenues dans aucun des 81 centres ayant participé à l'étude. Cela permet donc de supposer que leur incidence n'est que très faible. Néanmoins, il faut rester prudent quant à l'administration d'aérosol dans le circuit de ventilation et veiller à respecter les principes de bonnes pratiques issus de la littérature.

Hors, il est apparu que les modalités de mise en œuvre de l'aérosolthérapie en ventilation artificielle n'étaient souvent pas en accord avec ces bonnes pratiques (14, 21, 28). On note que, par exemple lors de l'utilisation d'un aérosol-doseur, l'utilisation d'une chambre d'inhalation était peu fréquente dans notre étude, la mise en place d'un filtre sur la branche expiratoire n'était pas systématique et que lorsque celle-ci était réalisée le filtre n'était pas changé dans une large majorité des cas (21, 26, 29).

Contrairement à ce que nous avons observé dans l'enquête par questionnaire électronique (21) dans laquelle la nébulisation de la molécule de colistine apparaissait comme une pratique fréquente (10 à 20% des répondants), alors même qu'elle est débattue (6–8, 10, 30), elle apparaît ici comme une pratique peu fréquente (4% des aérosols administrés) concernant très peu de patients (1%). Cependant, le nombre moyen d'aérosols de colistine par patient était non négligeable (moyenne par patient : 21 ± 12 aérosols) et il s'agissait de la principale molécule anti-infectieuse administrée (79%). Le générateur utilisé pour réaliser l'aérosol était un nébuliseur pneumatique dans 75% des cas alors même que les études sur l'administration de colistine par voie inhalée en ventilation artificielle invasive ont été réalisées avec des nébuliseurs à grille perforée (10). C'est pourquoi, l'utilisation de cette molécule anti-infectieuse devrait faire l'objet d'études complémentaires concernant ses indications et son bénéfice/risque.

Concernant la ventilation artificielle non invasive, la pratique de l'aérosolthérapie dans le circuit de ventilation semble être peu fréquente, avec dans un certain nombre de cas des arrêts de la ventilation artificielle non invasive pour réaliser l'aérosolthérapie en ventilation spontanée. Toutefois, à l'heure actuelle on ne peut juger du caractère ou non préjudiciable pour le patient de cette pratique. En effet, très peu d'études ont étudié l'administration d'aérosols dans le circuit de ventilation artificielle non invasive et/ou le schéma idéal d'alternance de la ventilation artificielle et de l'aérosolthérapie, alors même que ces deux traitements (aérosol de β_2 mimétique et ventilation non invasive) ont montré leur efficacité dans la prise en charge des exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive

(31–33). Par ailleurs, notre étude n'a pas relevé si l'administration des aérosols était décalée car la séance de ventilation artificielle non invasive ne pouvait pas être interrompue.

Concernant les associations de molécules dans le même aérosol (de 2 à 4 molécules), il semble s'agir d'une pratique fréquente sauf pour la classe thérapeutique des anti-infectieux où cette pratique n'est jamais apparue dans notre étude. L'association de 2 molécules dans un même aérosol a déjà été décrite dans certains cas (par exemple : anti-cholinergique et β 2-mimétiques) (4), en revanche l'association de plus de 2 molécules dans un même aérosol est une pratique à évaluer car non décrite dans la littérature.

Concernant le cas particulier des patients de moins de 18 ans, la pratique de l'aérosolthérapie dans notre étude est tout aussi fréquente que chez les adultes, aussi bien en ventilation artificielle invasive qu'en ventilation spontanée. Des études dans cette population spécifique sur les modalités de réalisation de l'aérosolthérapie seraient également nécessaires.

Notre étude présente des limites. D'une part, nous n'avons pas pu intégrer de centres nord-américains dont la pratique de l'aérosolthérapie différerait peut-être de celle des centres européens, majoritaires dans cette étude. D'autre part, le contrôle qualité des données a été réalisé à distance, il n'y a pas eu de monitoring des données sur site, ce qui nous a conduits à ne pas analyser les centres ayant eu des incompréhensions manifestes du protocole.

En conclusion, l'aérosolthérapie est une pratique fréquente en réanimation adulte et pédiatrique nécessitant que des études cliniques et des recommandations plus spécifiques soient mises en place. Cela permettrait d'optimiser le ratio bénéfice/risque de cette modalité thérapeutique en réanimation principalement dans le cadre de la ventilation artificielle, qu'elle soit invasive ou non.

V. REFERENCES

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532–55.
2. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 17:1740–6.
3. Bernasconi M, Brandolese R, Poggi R, Manzin E, Rossi A. Dose-response effects and time course of effects of inhaled fenoterol on respiratory mechanics and arterial oxygen tension in mechanically ventilated patients with chronic airflow obstruction. *Intensive Care Med* 1990;16:108–14.
4. Guerin C, Chevre A, Dessirier P, Poncet T, Becquemin MH, Dequin PF, et al. Inhaled fenoterol-ipratropium bromide in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1036–42.
5. Malliotakis P, Linardakis M, Gavriilidis G, Georgopoulos D. Duration of salmeterol-induced bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease patients: a prospective clinical study. *Crit Care* 2008;12:R140.
6. Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, Maraki S, Dimopoulou D, Georgopoulos D, et al. Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2010;51:1238–44.
7. Kwa ALH, Loh C, Low JGH, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005;41:754–7.
8. Kwa AL, Falagas ME, Michalopoulos A, Tam VH. Benefits of aerosolized colistin for ventilator-associated pneumonia: absence of proof versus proof of absence? *Clin Infect Dis* 2011;52:1278–1279.
9. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008;36:2008–13.
10. Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2645–9.
11. Fuller HD, Dolovich MB, Posmituck G, Pack WW, Newhouse MT. Pressurized aerosol versus jet aerosol delivery to mechanically ventilated patients. Comparison of dose to

the lungs. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:440–4.

12. MacIntyre NR, Silver RM, Miller CW, Schuler F, Coleman RE. Aerosol delivery in intubated, mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1985;13:81–4.

13. O’Riordan TG, Greco MJ, Perry RJ, Smaldone GC. Nebulizer function during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1117–22.

14. Diot P, Morra L, Smaldone GC. Albuterol delivery in a model of mechanical ventilation. Comparison of metered-dose inhaler and nebulizer efficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1391–4.

15. Fink JB, Dhand R, Grychowski J, Fahey PJ, Tobin MJ. Reconciling in vitro and in vivo measurements of aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation and defining efficiency-enhancing factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:63–8.

16. Miller DD, Amin MM, Palmer LB, Shah AR, Smaldone GC. Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: in vitro/in vivo evaluation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1205–9.

17. Dhand R. Aerosol delivery during mechanical ventilation: from basic techniques to new devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008;21:45–60.

18. Dhand R. New frontiers in aerosol delivery during mechanical ventilation. *Respir Care* 2004;49:666–77.

19. Rau JL, Harwood RJ, Groff JL. Evaluation of a reservoir device for metered-dose bronchodilator delivery to intubated adults. An in vitro study. *Chest* 1992;102:924–30.

20. Laube BL, Janssens HM, De Jongh FHC, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011;37:1308–31.

21. Ehrmann S, Roche-Campo F, Sferrazza Papa GF, Isabey D, Brochard L, Apiou-Sbirlea G, et al. Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Intensive Care Med* 2013;39(6):1048–56.

22. Ari A, Fink JB, Dhand R. Inhalation therapy in patients receiving mechanical ventilation: an update. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012;25:319–32.

23. Dhand R. Aerosoltherapy in patients receiving non invasive positive pressure ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012;25:63–78.

24. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993 22:2957–63.

25. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. The Pediatric Risk of Mortality III--Acute Physiology Score (PRISM III-APS): a method of assessing physiologic in stability for

pediatric intensive care unit patients. *J Pediatr* 1997;131:575–81.

26. Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutierrez C, Aymard G, Rouby J-J. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:106–15.
27. Kiatboonsri S, Kiatboonsri C, Theerawit P. Fatal respiratory events caused by zanamivir nebulization. *Clin Infect Dis* 2010;50:620.
28. Fuller HD, Dolovich MB, Turpie FH, Newhouse MT. Efficiency of bronchodilator aerosol delivery to the lungs from the metered dose inhaler in mechanically ventilated patients. A study comparing four different actuator devices. *Chest* 1994;105:214–8.
29. Davies JBS, Bromilow J. Bacterial filter obstruction with the use of ultrasonic nebulisation. *Anaesthesia* 2011;66:394–5.
30. Linden PK, Paterson DL. Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006;43:S89–94.
31. Kuhl DA, Agiri OA, Mauro LS. Beta-agonists in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Pharmacother* 1994;28:1379–88.
32. Antonelli M, Conti G, Bui M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, et al. Non invasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:235–41.
33. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Arcangeli A, Cavaliere F, Proietti R, et al. Non invasive positive-pressure ventilation vs. conventional oxygen supplementation in hypoxemic patients undergoing diagnostic bronchoscopy. *Chest* 2002;121:1149–54.

VI. ANNEXES

A. FIGURE 1 : Résumé des pratiques de la réalisation d'aérosol en ventilation mécanique invasive permettant une efficacité et une sécurité d'emploi de cette voie d'administration(21).

Summary of practices reported as increasing efficacy and/or safety of aerosol therapy during mechanical ventilation:

To improve efficacy:

- Modify ventilator settings as follows: decrease inspiratory flow, increase inspiratory time and/or tidal volume.
- Humidification: stop heated humidifier, remove heat and moisture exchanger.
- Ventilator circuit: place continuous nebulizer upstream in the inspiratory limb (10-30 cm of the Y piece).
- For medication available as metered dose inhaler their simplicity of use, lower cost and documented efficacy favors them compared to nebulizers.
- For metered dose inhalers, use a spacer with adapter and activate the device at the beginning of inspiration. When implementing those principles most studies report that about 10-30% of the medication placed in a nebulizer are delivered distal of the tracheal tube. Relative performance of jet-, ultra-sonic- and vibrating mesh nebulizers are debated but all are effective in delivering bronchodilators to the airways. The particle size produced by those nebulizer types are close and comprised between 2 and 5 μm of mass median aerodynamic diameter thus producing a significant number of particles with a diameter comprised between 1 and 3 μm , considered optimal for an alveolar deposition.

To improve safety:

- Place a filter on the expiratory limb to protect the ventilator flow meter (this may be a simple filter without humidification properties, thus not to be used as a heat and moisture exchanger).
- Change expiratory limb filter regularly to avoid obstruction.
- Operating a jet-nebulizer with a gas source external to the ventilator implies making empirical tidal volume corrections. Using a ventilator integrated system or another device not interfering with the delivered gas (ultra-sonic or vibrating mesh nebulizer, metered dose inhaler) may be preferred for reliability of tidal volume delivery.

B. FICHES D'INFORMATION PATIENT ET FAMILLE

Fiche d'information patient a priori

Fiche d'information patient a posteriori

Fiche d'information famille



Etude AT@ICU II

Aerosol Therapy in the Intensive Care Unit

Aérosols en réanimation : observation des pratiques

Information aux patients a priori

Madame, Monsieur,

Votre état de santé a nécessité une hospitalisation en réanimation et la réalisation d'aérosols (médicament sous forme de gouttelettes inhalées) pour administrer un ou des médicaments au niveau de vos poumons.

Le service de réanimation dans lequel vous êtes hospitalisé(e) participe à un projet de recherche clinique sur la technique d'administration des aérosols et sur le type de médicaments administrés par aérosol. Cette étude est coordonnée par le Dr Ehrmann (Service de réanimation médicale polyvalente, CHU de Tours) et a pour objectif de connaître le type de médicaments et les techniques d'administration des aérosols utilisés en réanimation.

Cette étude ne nécessite aucune intervention supplémentaire à la prise en charge habituelle et ne consiste qu'à observer le type d'aérosol réalisé (médicaments et technique d'administration) par l'intermédiaire d'un recueil anonyme de données.

La prise en charge dont vous bénéficierez est donc exactement la même que celle dispensée habituellement dans votre situation par le service dans lequel vous êtes hospitalisé.

Certaines données sur la technique de réalisation et le(s) médicament(s) que vous recevrez par aérosols seront recueillis. Ces données, recueillies dans une base informatique sécurisée, sont anonymes et uniquement destinées à être exploitées à des fins scientifiques.

Ainsi, aucune personne extérieure à l'étude ne pourra avoir accès aux données qui vous concernent, et aucun lien ne peut être fait entre les données et vous-même.

Le fichier informatique utilisé pour cette étude a été déclaré à la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés).

Vous pouvez à tout moment demander à connaître les données vous concernant et les modifier si vous le jugez nécessaire.

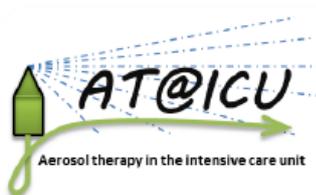
Vous disposez également du droit à vous retirer de l'étude et de demander que les données qui vous concernent ne soient pas exploitées à des fins scientifiques, sans aucune justification de votre part et sans que cela ne modifie la façon dont vous êtes soigné.

L'équipe soignante se tient à votre disposition si vous souhaitez de plus amples informations.

L'équipe d'investigateurs de l'étude « AT@ICU II »,

A.....

Le / /



Etude AT@ICU II

Aerosol Therapy in the Intensive Care Unit

Aérosols en réanimation : observation des pratiques

Information aux patients a posteriori

Madame, Monsieur,

Votre état de santé a nécessité une hospitalisation en réanimation et la réalisation d'aérosols (médicament sous forme de gouttelettes inhalées) pour administrer un ou des médicaments au niveau de vos poumons.

Le service de réanimation dans lequel vous êtes hospitalisé(e) participe à un projet de recherche clinique sur la technique d'administration des aérosols et sur le type de médicaments administrés par aérosol. Cette étude est coordonnée par le Dr Ehrmann (Service de réanimation médicale polyvalente, CHU de Tours) et a pour objectif de connaître le type de médicaments et les techniques d'administration des aérosols utilisés en réanimation.

Vous avez participé à cette étude au cours de votre hospitalisation.

Cette étude ne nécessite aucune intervention supplémentaire à la prise en charge habituelle et ne consiste qu'à observer le type d'aérosol réalisé (médicaments et technique d'administration) par l'intermédiaire d'un recueil anonyme de données.

En raison de votre état de santé, il n'était pas possible de vous informer sur cette étude avant le recueil de données, c'est pourquoi nous vous informons maintenant. Il est très important que vous posiez toutes les questions que vous souhaitez.

La prise en charge dont vous avez bénéficié est donc exactement la même que celle dispensée habituellement dans votre situation par le service dans lequel vous êtes hospitalisé.

Certaines données sur la technique de réalisation et le(s) médicament(s) que avez reçu par aérosols ont été recueillis. Ces données, recueillies dans une base informatique sécurisée, sont anonymes et uniquement destinées à être exploitées à des fins scientifiques.

Ainsi, aucune personne extérieure à l'étude ne peut avoir accès aux données qui vous concernent, et aucun lien ne peut être fait entre les données et vous-même.

Le fichier informatique utilisé pour cette étude a été déclaré à la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés).

Vous pouvez à tout moment demander à connaître les données vous concernant et les modifier si vous le jugez nécessaire.

Vous disposez également du droit à vous retirer de l'étude et de demander que les données qui vous concernent ne soient pas exploitées à des fins scientifiques, sans aucune justification de votre part et sans que cela ne modifie la façon dont vous êtes soigné.

L'équipe soignante se tient à votre disposition si vous souhaitez de plus amples informations.

L'équipe d'investigateurs de l'étude « AT@ICU II »,

A.....

Le / /



Etude AT@ICU II

Aerosol Therapy in the Intensive Care Unit

Aérosols en réanimation : observation des pratiques

Information aux proches du patient

Madame, Monsieur,

Lors de son séjour en réanimation, l'état de santé de l'un de vos proches a nécessité l'administration de médicaments par aérosols (médicament sous forme de gouttelettes inhalées).

Le service de réanimation dans lequel il est hospitalisé participe à un projet de recherche clinique sur la technique d'administration des aérosols et sur le type de médicaments administrés par aérosol, étude coordonnée par le Dr Ehrmann (CHU de Tours).

L'état de santé de votre proche ne nous permet pas de l'informer pleinement sur les modalités de cette étude pour le moment c'est pourquoi nous nous tournons vers vous.

L'objectif de cette recherche est de connaître les types de médicaments et les techniques d'administration des aérosols utilisés en réanimation.

Cette étude ne nécessite aucune intervention supplémentaire à la prise en charge habituelle et ne consiste qu'à observer le type d'aérosol délivré (médicaments et technique d'administration) par l'intermédiaire d'un recueil de données anonyme.

La prise en charge dont votre proche bénéficie est donc exactement la même que celle dispensée habituellement par le service dans lequel il est hospitalisé.

Certaines données sur la technique de réalisation et le(s) médicament(s) qu'il reçoit, par aérosols, sont recueillis. Ces données, recueillies dans une base informatique sécurisée, sont anonymes et uniquement destinées à être exploitées à des fins scientifiques.

Ainsi, aucune personne extérieure à l'étude ne peut avoir accès aux données le concernant, et aucun lien ne peut être fait entre les données et votre proche.

Le fichier informatique utilisé pour cette étude a été déclaré à la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés).

Dès que possible nous informerons votre proche, il deviendra alors le seul interlocuteur des investigateurs de l'étude. Il pourra à tout moment demander à connaître les données le concernant et les modifier s'il le souhaite. Il pourra également se retirer de l'étude et demander à ce que les données qui le concernent ne soient pas exploitées à des fins scientifiques, sans que cela ne modifie la façon dont il est soigné.

Dès que l'état de santé de votre proche le permettra, une lettre d'information similaire lui sera remise.

L'équipe soignante se tient à votre disposition si vous souhaitez de plus amples informations.

L'équipe d'investigateurs de l'étude « AT@ICU II ».

A.....

Le / /

C. TABLEAUX DE RESULTATS

Tableau 1 : Caractéristiques des centres

Tableau 2 : Nombre de patients inclus par centre et par continent

Tableau 3 : Caractéristiques des patients

Tableau 4 : Caractéristiques des aérosols

Tableau 5 : Statut ventilatoire pendant l'administration de l'aérosol selon la classe pharmacologique

Tableau 6 : Caractéristiques des aérosols administrés en ventilation artificielle invasive

Tableau 7 : Effets indésirables observés lors des administrations des aérosols

Tableau 8 : Motif d'administration de l'aérosol selon la classe pharmacologique

Tableau 9 : Nombre de molécules administrées lors de la réalisation d'un aérosol selon la classe pharmacologique

Tableau 1 : Caractéristiques des centres

	Total des centres (N=81)	Europe (N=65)	Asie (N=4)	Amérique du Sud (N=8)	Autres (N=4)
Nombre de lits de réanimation	12 (0-17)	12 (0-16)	18 (8-24)	16 (6-18)	11 (8-13)
Nombre de lits de surveillance continue	4 (0-6)	4 (0-6)	6 (0-12)	1 (0-8)	4 (0-9)
Nombre de centre ayant comme nombre de patients admis par an :	(N=77)	(N=63)	(N=4)	(N=7)	(N=3)
- <100	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- 100 à 500	27 (35)	21 (33)	2 (50)	2 (29)	2 (67)
- 500 à 1000	30 (40)	24 (38)	1 (25)	4 (57)	1 (33)
- 1000 à 1500	7 (9)	6 (10)	0 (0)	1 (14)	0 (0)
-1500 à 2000	5 (7)	5 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- >2000	6 (8)	5 (8)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
Type de patients* :	(N=79)	(N=63)	(N=4)	(N=8)	(N=4)
- adultes	75 (95)	59 (94)	4 (100)	8 (100)	4 (100)
- enfants	7 (9)	6 (10)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
- nouveau-nés	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Type d'activités* :	(N=78)	(N=62)	(N=4)	(N=8)	(N=4)
-polyvalente	51 (65)	41 (66)	3 (75)	7(88)	0 (0)
-chirurgicale	15 (19)	11 (18)	0 (0)	3 (38)	1 (25)
-médicale	26 (33)	21 (34)	1 (25)	1 (13)	3 (75)
-chirurgie cardiaque	5 (6)	5 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
-neurologie/neurochirurgie	4 (5)	1 (2)	0 (0)	3 (38)	0 (0)
-pneumologique	15 (19)	11 (18)	0 (0)	2 (25)	2 (50)

Résultats présentés en médiane (1^{er} et 3^{ème} quartile) pour les variables quantitatives et en nombre (%) pour les variables qualitatives.

*Réponses non exclusives.

Tableau 2 : Nombre de patients inclus par centre et par continent

Pays	Centre	Nombre de patients
EUROPE		
France	Amiens (Hôpital Nord)	35
	Amiens (Hôpital Sud)	15
	Angers	112
	Angoulême	50
	Chalons en champagne	15
	Charleville-Mézières	25
	Colombes	59
	Créteil	65
	Dieppe	26
	Grenoble	48
	Lille	19
	Lyon	44
	Marseille	27
	Melun	78
	Montauban	16
	Mulhouse	34
	Nantes	44
	Nice	33
	Orléans	60
	Paris (Hôpital Cochin)	87
	Paris (Hôpital Pitié-Salpêtrière)	24
	Paris (Hôpital Saint-Louis)	22
	Pirae (Polynésie Française)	33
	Poitiers	38
	Roanne	48
	Rouen	51
	Toulon	76
Tours	90	

Pays	Centre	Nombre de patients
Espagne	Albacete	24
	Barcelona	32
	Cabra	19
	Huesca	25
	L'hospitalet de llobregat	12
	Lugo	34
	Madrid (Defensa Gomez Ulla)	44
	Madrid (Rey Juan Carlos)	31
	Madrid (Gregorio Maranon)	21
	Madrid (Jimenez Diaz Capió)	57
	Malaga (Carlos Haya)	9
	Malaga (Costa del Sol Arbella)	4
	Marbella	13
	Palma de Mallorca	34
	Reus	27
	Sevilla	6
	Terrassa	122
	Tortosa	31
	Xativa Valencia	31
Zaragoza	33	
Ireland	Mullingar	21
Grèce	Athens	12
Autriche	Krems	12
Portugal	Castelo Branco	15
	Lisboa	25
Italie	Bari	21
	Bologna	14
	Trento	24
	Verona	47
Suisse	Genève	107
	Lausanne	104
Belgique	Brussels (Saint-Luc)	85
	Brussels (Enfants Reine Fabiola)	27
	Yvoir	15
Pays bas	Maastricht	75
Serbie	NoviSad	24
Russie	Nizhniy Novgorod	10
Sous-total (1) :		2 521

Pays	Centre	Nombre de patients
ASIE		
Chine	Hangzhou	29
	Jinhua	53
	Shanghai	3
Inde	Madurai	38
Sous-total (2) :		123
AMERIQUE DU SUD		
Paraguay	Asuncion	11
Argentine	Buenos Aires (San Camilo)	5
	Buenos Aires (Norberto Quirno)	13
	Gonzalez Catan	16
	Santa Rosa	8
Pérou	Lima(Dos de Mayo)	7
	Lima(Santa Chiara)	24
Mexique	Queretaro	4
Sous-total (3) :		88
PROCHE ET MOYEN ORIENT		
Turquie	Istanbul	7
Egypte	Cairo	28
Emirats Arabes Unis	Dubai	15
Tunisie	Ariana	26
Sous-total (4) :		76
<u>Total (1+2+3+4) :</u>		<u>2 808</u>

Tableau 3 : Caractéristiques des patients

	N=2 808
Age (années)	59 ± 21
Sexe féminin	1 713 (61)
Antécédents cardio-vasculaires	939 (33)
- Cardiopathie ischémique	472 (17)
- Insuffisance cardiaque	423 (15)
- Artériopathie des membres inférieurs	331 (12)
Antécédents respiratoires	673 (24)
- Maladie pulmonaire obstructive	486 (17)
- Maladie pulmonaire restrictive	135 (5)
- Hypertension artérielle pulmonaire	68 (2)
- Asthme	95 (3)
Aérosolthérapie au long cours	271 (10)
Motif principal d'admission	
- Etat de choc	404 (14)
Choc septique	221 (8)
Choc cardiogénique	83 (3)
Choc hémorragique	77 (3)
Autre type de choc	23 (1)
- Sepsis grave	120 (4)
- Insuffisance respiratoire aiguë	675 (24)
De novo	378 (14)
Exacerbation d'une insuffisance respiratoire chronique	297 (11)
- Coma/convulsions	268 (10)
- Insuffisance rénale aiguë	70 (3)
- Arrêt cardiaque	106 (4)
- Traumatisme	113 (4)
- Insuffisance hépatique aiguë	9 (0)
- Surveillance	690 (25)
Post-opératoire	542 (19)
Autre motif de surveillance	148 (5)
- Autre motif d'admission	353 (13)
Type d'admission*	
Médicale	1 918 (73)
Chirurgie programmée	381 (15)
Chirurgie urgente	335 (13)
Indice de gravité simplifié II^a	38 ± 19

*défini selon l'indice de gravité simplifié II (24)

Résultats présentés en moyenne ± écart-type pour les variables quantitatives et en nombre (%) pour les variables qualitatives.

Tableau 4 : Caractéristiques des aérosols

	N=9 714
Générateur d'aérosol	
- nébuliseur pneumatique	5 436 (56)
- nébuliseur ultrasonique	940 (10)
- nébuliseur à grille perforée	999 (10)
- aérosol doseur ou inhalateur de poudre sèche*	2 216 (23)
- instillation**	123 (1)
Type de ventilation durant l'aérosolthérapie	
- ventilation spontanée	4 832 (50)
- ventilation artificielle non invasive	350 (4)
- ventilation artificielle invasive	4 532 (46)
Nombre de molécules administrées	
- 1	5 451 (56)
- 2	3 768 (39)
- 3	486 (5)
- 4	9 (0)
Type de molécules administrées***	
Bronchodilatateurs	7 103 (73)
- Agoniste β 2 adrénergique d'action rapide	6 780 (95)
- Agoniste β 2 adrénergique d'action prolongée	88 (1)
- Anticholinergique	4 958 (70)
Corticoïdes	1 212 (13)
- Bécloclométasone	269 (22)
- Budésonide	897 (74)
- Fluticasone	60 (5)
- Autre	5 (0)
Anti-infectieux	505 (5)
- Amikacine	49 (10)
- Amphotéricine B	33 (7)
- Colistine	400 (79)
- Gentamicine	21 (4)
- Ceftazidime	6 (1)
Mucomodulateurs	222 (2)
- N-acetylcystéine	136 (61)
- Desoxyribonuclease recombinante	12 (5)
- Mesna	93 (42)
Solutés	658 (7)
- NaCl 0,9%	595 (90)
- NaCl hypertonique	16 (2)
- Bicarbonate de sodium	47 (7)
Autres	14 (0)

Résultats présentés en nombre (%) pour les variables qualitatives.

*inhalateur de poudre sèche uniquement utilisé chez les patients en ventilation spontanée

**les instillations de NaCl 0,9% comme solvant d'autres molécules n'étaient pas relevées

***en raison des fréquentes associations de molécules, la somme des pourcentages au sein de chaque classe thérapeutique dépassent 100%. Pour chaque classe thérapeutique est indiqué le nombre d'administration comportant au moins 1 molécule de la classe, le pourcentage ramène cette valeur au nombre total d'administration. Pour chaque molécule est indiqué le nombre d'administration faisant intervenir cette molécule, le pourcentage ramène cette valeur au nombre d'administration comportant la classe thérapeutique.

Tableau 5 : Statut ventilatoire pendant l'administration de l'aérosol selon la classe pharmacologique

	Anti-infectieux N=505	Bronchodilatateurs N=7 103	Corticoïdes N=1 212	Mucomodulateurs N=222	Solutés N=658	Autres N=14
Ventilation artificielle invasive	357 (71)	3 277 (46)	508 (42)	92 (41)	294 (45)	4 (29)
Ventilation artificielle non invasive	2 (0)	317 (0)	27 (2)	2 (1)	2 (0)	0 (0)
Ventilation spontanée	146 (29)	3 509 (50)	677 (56)	128 (58)	362 (55)	10 (71)

Résultats présentés en nombre (%).

Tableau 6 : Caractéristiques des aérosols administrés en ventilation artificielle invasive

	N=4 532
Mode de ventilation	
- ventilation contrôlée en volume	1 736 (38)
- ventilation contrôlée en pression	664 (15)
- ventilation en aide inspiratoire	1 648 (36)
- autres	484 (11)
Générateur d'aérosol	
- nébuliseur pneumatique	1 867 (41)
utilisation d'un système pneumatique intégré synchronisé si disponible	833 (75)
- nébuliseur ultrasonique	790 (17)
- nébuliseur à grille perforée	495 (11)
- aérosol doseur	1 331 (29)
utilisation d'un système avec port d'accès au circuit	1 283 (96)
Chambre d'inhalation	1 180 (26)
en cas d'utilisation d'un aérosol doseur	359 (27)
Changement de mode ventilatoire et/ou réglages	192 (4)
Position du générateur d'aérosol sur le circuit	
- distal par rapport à la pièce en Y	1 850 (4)
Si utilisation d'un filtre échangeur de chaleur et d'humidité : celui-ci est laissé en place	1 246 (89)
- branche inspiratoire juste avant la pièce en Y	1 789 (39)
- en amont de la branche inspiratoire à distance de la pièce en Y	707 (16)
- à la sortie du ventilateur	41 (1)
- autre	145 (3)
Humidificateur chauffant (si utilisé-N=2 077-) : interruption de celui-ci	373 (18)
Filtre de protection sur la branche expiratoire	N=4 499
- pas de filtre	1 502 (33)
- filtre changé plusieurs fois par nébulisation	72 (1)
- filtre changé à la fin de la nébulisation	287 (6)
- filtre jamais changé	2 638 (59)
Raccord entre la pièce en Y et la sonde d'intubation (N= 3890): retiré	140 (3)

Résultats présentés en nombre (%).

Tableau 7 : Effets indésirables observés lors des administrations des aérosols

	N=106
Hypotension artérielle	16 (15)
Hypoxémie	20 (19)
Toux-Expectorations	23 (22)
Bronchospasme	3 (3)
Tachycardie-Hypertension artérielle	39 (37)
Anxiété	5 (5)

Résultats présentés en nombre (%).

Tableau 8 : Motif d'administration de l'aérosol selon la classe pharmacologique

	Anti-infectieux N=505	Bronchodilatateurs N=7 103	Corticoïdes N=1 212	Mucomodulateurs N=222	Solutés N=658	Autres N=14
Exacerbation de BPCO	5 (1)	2 443 (34)	464 (38)	13 (6)	13 (2)	0 (0)
Asthme aigu grave	0 (0)	506 (7)	70 (6)	0 (0)	39 (6)	1 (7)
Autres étiologies de bronchospasme	0 (0)	893 (13)	99 (8)	0 (0)	8 (1)	0 (0)
Sibilants d'origine indéterminée	0 (0)	644 (9)	108 (9)	6 (3)	13 (2)	1 (7)
Hypoxémie	0 (0)	128 (2)	46 (4)	11 (5)	2 (0)	0 (0)
Hypertension pulmonaire	0 (0)	22 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pneumopathie (nosocomiale)	342 (68)	304 (4)	8 (1)	10 (5)	59 (10)	0 (0)
Pneumopathie (communautaire)	29 (6)	509 (7)	54 (5)	1 (1)	1 (0)	0 (0)
Trachéo-bronchite (nosocomiale)	60 (12)	133 (2)	10 (1)	3 (1)	1 (0)	0 (0)
Trachéo-bronchite (communautaire)	0 (0)	56 (1)	13 (1)	0 (0)	9 (2)	0 (0)
Oedeme laryngé	0 (0)	62 (1)	46 (4)	0 (0)	6 (1)	1 (7)
Difficulté de drainage des sécrétions	0 (0)	534 (8)	70 (6)	106 (48)	391 (64)	0 (0)
Hémoptysie	0 (0)	8 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Autres	65 (13)	194 (3)	73 (6)	72 (32)	14 (2)	11 (79)
Poursuite d'un traitement habituel	4 (1)	656 (9)	151 (13)	0 (0)	55 (9)	0 (0)

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive
Résultats présentés en nombre (%).

Tableau 9 : Nombre de molécules administrées lors de la réalisation d'un aérosol selon la classe pharmacologique

	Anti-infectieux N=505	Bronchodilatateurs N=7 103	Corticoïdes N=1 212	Mucomodulateurs N=222	Solutés N=658	Autres N=14
1 molécule	505 (100)	3 718 (52)	580 (48)	131 (59)	503 (76)	13 (93)
Au moins 2 molécules	0 (0)	3 384 (48)	632 (52)	91 (41)	155 (24)	1 (7)

Résultats présentés en nombre (%).

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

RESUME

Introduction : L'aérosolthérapie permet théoriquement d'obtenir de forte concentration de médicaments au niveau pulmonaire tout en limitant les effets secondaires systémiques. En réanimation, peu de données sont disponibles concernant cette voie d'administration, malgré un intérêt potentiellement croissant, notamment pour le traitement d'infections pulmonaires à germes résistants. L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence et les modalités de mise en œuvre de cette thérapie en réanimation.

Matériel et Méthodes : Etude observationnelle, prospective, multicentrique, transversale sur une période de 14 jours consécutifs : inclusion de tous les patients hospitalisés dans les services de réanimation ou de surveillance continue adultes et/ou pédiatriques participant.

Résultats : Parmi les 81 centres analysés : 80% se situaient en Europe. 2 808 patients ont été inclus. Pendant la période de l'étude, 9 714 aérosols ont été administrés chez 750 patients (27% des patients ont reçu au moins un aérosol). Parmi les 1 215 patients ayant eu au moins un jour de ventilation artificielle invasive, 262 (21%) ont reçu au moins un aérosol dans le circuit de ventilation. Les bronchodilatateurs étaient la classe thérapeutique la plus utilisée (7 103 aérosols [73%]). 505 (5%) aérosols d'antibiotiques ont été administrés. Le générateur d'aérosol le plus utilisé était le nébuliseur pneumatique (55%). 106 (<1%) effets indésirables ont été décrits lors de la réalisation d'aérosols. Concernant les 4 532 (47%) aérosols administrés en ventilation artificielle invasive, l'humidificateur chauffant a été laissé en marche pour 1 704 (82%) aérosols parmi les 2 077 pour lequel l'humidificateur chauffant a été utilisé et pour 1 502 (33%) aérosols aucun filtre protecteur n'était placé sur la branche expiratoire.

Discussion – Conclusion : L'aérosolthérapie est une pratique très fréquente en réanimation. Bien que bien tolérée à court terme dans cette étude, nous avons observé de fréquentes mises en œuvre suboptimales dont certaines ont déjà été associées à des accidents graves. Par ailleurs, la nébulisation d'antibiotiques semble demeurer une pratique minoritaire. Compte tenu de la fréquence de l'aérosolthérapie en réanimation, des études complémentaires ainsi que des formations et recommandations spécifiques seraient souhaitables.

Faculté de Médecine de TOURS

CONTENTIN Laëtitia

Thèse n°

Nombre de pages : 48 – *tableaux* : 9 – *figure* : 1

Résumé :

Introduction : L'aérosolthérapie permet théoriquement d'obtenir de forte concentration de médicaments au niveau pulmonaire tout en limitant les effets secondaires systémiques. En réanimation, peu de données sont disponibles concernant cette voie d'administration, malgré un intérêt potentiellement croissant, notamment pour le traitement d'infections pulmonaires à germes résistants. L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence et les modalités de mise en œuvre de cette thérapie en réanimation.

Matériel et Méthodes : Etude observationnelle, prospective, multicentrique, transversale sur une période de 14 jours consécutifs : inclusion de tous les patients hospitalisés dans les services de réanimation ou de surveillance continue adultes et/ou pédiatriques participant.

Résultats : Parmi les 81 centres analysés : 80% se situaient en Europe. 2 808 patients ont été inclus. Pendant la période de l'étude, 9 714 aérosols ont été administrés chez 750 patients (27% des patients ont reçu au moins un aérosol). Parmi les 1 215 patients ayant eu au moins un jour de ventilation artificielle invasive, 262 (21%) ont reçu au moins un aérosol dans le circuit de ventilation. Les bronchodilatateurs étaient la classe thérapeutique la plus utilisée (7 103 aérosols [73%]). 505 (5%) aérosols d'antibiotiques ont été administrés. Le générateur d'aérosol le plus utilisé était le nébuliseur pneumatique (55%). 106 (<1%) effets indésirables ont été décrits lors de la réalisation d'aérosols. Concernant les 4 532 (47%) aérosols administrés en ventilation artificielle invasive, l'humidificateur chauffant a été laissé en marche pour 1 704 (82%) aérosols parmi les 2 077 pour lequel l'humidificateur chauffant a été utilisé et pour 1 502 (33%) aérosols aucun filtre protecteur n'était placé sur la branche expiratoire.

Discussion – Conclusion : L'aérosolthérapie est une pratique très fréquente en réanimation. Bien que bien tolérée à court terme dans cette étude, nous avons observé de fréquentes mises en œuvre suboptimales dont certaines ont déjà été associées à des accidents graves. Par ailleurs, la nébulisation d'antibiotiques semble demeurer une pratique minoritaire. Compte tenu de la fréquence de l'aérosolthérapie en réanimation, des études complémentaires ainsi que des formations et recommandations spécifiques seraient souhaitables

Mots clés :

- Nébuliseur
- Aérosol-doseur
- Instillation
- Ventilation mécanique

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Dominique PERROTIN
Membres : Monsieur le Professeur Pierre-François DEQUIN
Monsieur le Professeur Patrice DIOT
Monsieur le Docteur Stephan EHRMANN
Monsieur le Docteur Bruno GIRAUDEAU
Monsieur le Professeur François MAILLOT

Date de la soutenance : 25 octobre 2013