

Année 2017/2018

N°

Thèse
Pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
Diplôme d'État
Par
Sophie JACQUIER
Née le 1er avril 1987 à Gouvieux (60)

**SÉCURITÉ ET EFFICACITÉ DE L'ARRÊT DE L'HUMIDIFICATION
ACTIVE LORS D'UNE NÉBULISATION AU COURS DE LA
VENTILATION MÉCANIQUE INVASIVE - ÉTUDE SUR BANC**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 22 février 2018 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Dominique PERROTIN, Médecine Intensive Réanimation,
Faculté de médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Pierre-François DEQUIN, Médecine Intensive Réanimation, Faculté de médecine -
Tours

Professeur Marc LAFFON, Anesthésie - Réanimation, Faculté de médecine - Tours

Docteur Thierry BOULAIN, Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Régional d'Orléans

Docteur Laurent VECELLIO, Centre d'Étude des Pathologies Respiratoires, INSERM U1100,
Faculté de médecine - Tours

Docteur Renaud RESPAUD, Faculté de pharmacie - Tours

Directeur de thèse : Professeur Stephan EHRMANN, Médecine Intensive Réanimation,
Faculté de médecine - Tours

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : Le réchauffement et l'humidification des gaz délivrés en ventilation mécanique invasive sont indispensables en réanimation, mais susceptibles d'altérer le rendement d'une nébulisation d'aérosol. L'intérêt d'un arrêt de l'humidification active au cours d'une nébulisation reste controversé dans la littérature. L'objectif de cette étude était de comparer l'effet d'un arrêt automatique de l'humidification active à des circuits secs et humides, sur l'humidité absolue et sur les rendements d'aérosols, lors d'une nébulisation dans un modèle de ventilation mécanique sur banc. **MÉTHODE :** L'humidité absolue des gaz délivrés était déterminée par un hygromètre. Du Colistiméthate sodique ou du sulfate d'Amikacine étaient administrés par un nébuliseur à tamis vibrant. L'antibiotique nébulisé était recueilli par un filtre situé en aval de la sonde d'intubation. Les rendements étaient calculés par spectrophotométrie et ont été étudiés en fonction des trois conditions d'humidité du circuit, de trois ventilations minutes et de deux positions du nébuliseur. Un impacteur en cascade a été utilisé pour vérifier la taille des particules d'aérosol délivrées. **RÉSULTATS :** L'humidité absolue des gaz délivrés chutait rapidement à l'arrêt de l'humidificateur chauffant. Les rendements d'antibiotique étaient meilleurs lorsque le circuit était sec ($p = 0.0133$), en comparaison au circuit humide et à l'arrêt automatique de l'humidificateur chauffant. Il n'y avait pas de différence significative de rendement entre circuit humide et arrêt automatique de l'humidificateur chauffant. Les rendements obtenus avec le Colistiméthate sodique étaient meilleurs qu'avec le sulfate d'Amikacine ($p = 0.0013$). Il n'y avait pas de différence significative de rendement entre les trois ventilations minutes. Les particules délivrées étaient comprises entre 1.7 et 2.1 μm et compatibles avec un dépôt alvéolaire de l'aérosol. **CONCLUSION :** Dans notre modèle de ventilation mécanique sur banc, l'arrêt automatique de l'humidification active lors d'une nébulisation ne semblait pas bénéfique en termes de masse d'aérosol délivrée.

Mots-clés : humidificateur chauffant ; humidification ; nébuliseur ; aérosol ; ventilation mécanique.

ABSTRACT

INTRODUCTION : In intensive care unit patients, inspired gases must be humidified but it can lead to a nebulization performance degradation. An interruption of heated humidification during nebulization is still under debate in the literature. The purpose of this study was to compare the effect of an automated 30-minute interruption of active humidification with both not humidified and humidified circuits on absolute humidity and aerosol efficiency, during a nebulization, in an invasive mechanical ventilation bench model. **METHOD :** Absolute humidity of inspired gases was determined by a hygrometer. Antibiotics used were Colistimethate sodium and Amikacin sulfate and were nebulized with a vibrating-mesh nebulizer. The antibiotic aerosol was collected on the filter placed at the endotracheal tube outlet. Antibiotic nebulization performance has been assessed by spectrophotometry according to three humidification conditions of the system, three minute ventilations and two nebulizer positions. Aerosol particle size distribution measurements were performed by a cascade impactor. **RESULTS :** After automatic interruption of active humidification, absolute humidity of inspired gases quickly dropped. The antibiotic inhalable mass was higher in the dry circuit, in comparison with both the humidified circuit and the automatic humidification interruption ($p = 0.0133$). There was no significant difference between the humidified circuit and the automatic humidification interruption. The inhalable mass was higher with Colistimethate sodium than with Amikacin sulfate ($p = 0.0013$). There was no significant differences between the three different minute ventilation. The aerosol particle size was between 1.7 and 2.1 μm , which was compatible with deep lung deposition. **CONCLUSION :** In our *in vitro* model of invasive mechanical ventilation, heated humidifier with an automatic stand-by system did not seem to be beneficial in terms of aerosol inhalable mass.

Key words : heated humidifier ; humidification ; nebulizer ; aerosol ; mechanical ventilation.

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, Pédagogie

Pr. Mathias BUCHLER, Relations internationales

Pr. Hubert LARDY, Moyens – Relations avec l'Université

Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, Médecine générale

Pr. François MAILLOT, Formation Médicale Continue

Pr. Patrick VOURC'H, Recherche

SECRÉTAIRE GÉNÉRALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'École de Médecine - 1947-1962

Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr. André GOUAZE - 1972-1994

Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Pr. Daniel ALISON

Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Pierre COSNAY
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER
Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET - J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis Cardiologie
ARBEILLE Philippe Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique Cardiologie
BALLON Nicolas Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle Cancérologie ; radiothérapie

BARON Christophe Immunologie
 BEJAN-ANGOULVANT Théodora Pharmacologie clinique
 BERNARD Anne Cardiologie
 BERNARD Louis Maladies infectieuses et maladies tropicales
 BODY Gilles Gynécologie et obstétrique
 BONNARD Christian Chirurgie infantile
 BONNET-BRILHAULT Frédérique Physiologie
 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, mycologie
 CHANTEPIE Alain Pédiatrie
 COLOMBAT Philippe Hématologie, transfusion
 CORCIA Philippe Neurologie
 COTTIER Jean-Philippe..... Radiologie et imagerie médicale
 DE TOFFOL Bertrand Neurologie
 DEQUIN Pierre-François..... Thérapeutique
 DESTRIEUX Christophe Anatomie
 DIOT Patrice Pneumologie
 DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague Anatomie & cytologie pathologiques
 DUCLUZEAU Pierre-Henri Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
 DUMONT Pascal..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 EL HAGE Wissam..... Psychiatrie adultes
 EHRMANN Stephan Réanimation
 FAUCHIER Laurent Cardiologie
 FAVARD Luc Chirurgie orthopédique et traumatologique
 FOUQUET Bernard Médecine physique et de réadaptation

FRANCOIS Patrick..... Neurochirurgie

FROMONT-HANKARD Gaëlle Anatomie & cytologie pathologiques

GOGA Dominique Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

GOUDEAU Alain Bactériologie-virologie, hygiène
hospitalière

GOUPILLE Philippe Rhumatologie

GRUEL Yves Hématologie, transfusion

GUERIF Fabrice Biologie et médecine du développement et
de la reproduction

GUYETANT Serge Anatomie et cytologie pathologiques

GYAN Emmanuel Hématologie, transfusion

HAILLOT Olivier Urologie

HALIMI Jean-Michel Thérapeutique

HANKARD Régis Pédiatrie

HERAULT Olivier Hématologie, transfusion

HERBRETEAU Denis Radiologie et imagerie médicale

HOURIOUX Christophe Biologie cellulaire

LABARTHE François Pédiatrie

LAFFON Marc Anesthésiologie et réanimation chirurgicale,
médecine d'urgence

LARDY Hubert Chirurgie infantile

LARIBI Saïd Médecine d'urgence

LARTIGUE Marie-Frédérique..... Bactériologie-virologie

LAURE Boris Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

LECOMTE Thierry Gastroentérologie, hépatologie

LESCANNE Emmanuel..... Oto-rhino-laryngologie

LINASSIER Claude Cancérologie, radiothérapie

MACHET Laurent Dermato-vénéréologie

MAILLOT François Médecine interne

MARCHAND-ADAM Sylvain Pneumologie

MARRET Henri Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
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-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique

VAILLANT Loïc Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane Anatomie
VOURC'H Patrick Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIÉS

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David Physiologie
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle Biologie cellulaire
BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DESOUBEAUX Guillaume Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire

FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques

GATAULT Philippe Néphrologie

GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

GOUILLEUX Valérie Immunologie

GUILLON Antoine Réanimation

GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille Immunologie

IVANES Fabrice Physiologie

LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

MACHET Marie-Christine Anatomie et cytologie pathologiques

PIVER Éric Biochimie et biologie moléculaire

REROLLE Camille Médecine légale

ROUMY Jérôme Biophysique et médecine nucléaire

TERNANT David Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

ZEMMOURA Ilyess Neurochirurgie

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia Neurosciences

BOREL Stéphanie Orthophonie

DIBAO-DINA Clarisse Médecine Générale

LEMOINE Maël Philosophie

MONJAUZE Cécile Sciences du langage - orthophonie

PATIENT Romuald Biologie cellulaire

RENOUX-JACQUET Cécile Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHALON Sylvie Directeur de Recherche INSERM – UMR
INSERM 930

COURTY Yves Chargé de Recherche CNRS – UMR
INSERM 1100

DE ROCQUIGNY Hugues Chargé de Recherche INSERM – UMR
INSERM 966

ESCOFFRE Jean-Michel Chargé de Recherche INSERM – UMR
INSERM 930

GILOT Philippe Chargé de Recherche INRA – UMR INRA
1282

GOUILLEUX Fabrice..... Directeur de Recherche CNRS – UMR
CNRS 7292

GOMOT Marie..... Chargée de Recherche INSERM – UMR
INSERM 930

HEUZE-VOURCH Nathalie Chargée de Recherche INSERM – UMR
INSERM 1100

KORKMAZ Brice Chargé de Recherche INSERM – UMR
INSERM 1100

LAUMONNIER Frédéric Chargé de Recherche INSERM - UMR
INSERM 930

LE PAPE Alain Directeur de Recherche CNRS – UMR
INSERM 1100

MAZURIER Frédéric Directeur de Recherche INSERM – UMR
CNRS 7292

MEUNIER Jean-Christophe Chargé de Recherche INSERM – UMR
INSERM 966

PAGET Christophe Chargé de Recherche INSERM – UMR
INSERM 1100

RAOUL William Chargé de Recherche INSERM – UMR
CNRS 7292

SI TAHAR Mustapha Directeur de Recherche INSERM – UMR
INSERM 1100

WARDAK Claire Chargée de Recherche INSERM – UMR
INSERM 930

CHARGÉS D'ENSEIGNEMENT

Pour l'École d'Orthophonie

DELORE Claire Orthophoniste

GOUIN Jean-Marie Praticien Hospitalier

PERRIER Danièle Orthophoniste

Pour l'École d'Orthoptie

LALA Emmanuelle Praticien Hospitalier

MAJZOUB Samuel Praticien Hospitalier

Pour l'Éthique Médicale

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 remercie avant-tout Stephan, sans qui ces projets de Master 2 et de thèse n'auraient pas abouti. Les choses n'ont pas toujours été simples, mais nous avons fini par apprendre à nous comprendre. Ces deux dernières années ont été riches d'apprentissage, et je suis ravie d'avoir pu côtoyer ce monde de la recherche dans lequel j'espère pouvoir m'investir à long terme.

À Monsieur Perrotin, merci de me faire l'honneur d'être le Président de ce jury, j'en suis profondément touchée. Vous êtes pour moi le plus grand orateur de l'histoire de la réanimation médicale. Vous avez l'art de la provocation, il y a certains de vos discours que je n'oublierai jamais.

À Thierry, pour son aide précieuse dans les statistiques de ce travail. Merci d'avoir accepté de faire partie du jury, je suis fière que la réanimation médicale d'Orléans soit représentée. C'est un grand honneur de venir travailler chez vous, merci pour votre accueil et votre confiance, j'espère être à la hauteur.

À Marc, pour sa confiance, sa disponibilité, son écoute et sa bienveillance envers ses internes d'anesthésie. Je te remercie pour tes précieux conseils Marc.

À Monsieur Dequin, c'était un plaisir d'avoir travaillé à vos côtés à Tours. Je retiendrai de vous des qualités que peu de médecins ont : votre bonne humeur à toute épreuve, votre bienveillance, et surtout, votre pédagogie.

À Laurent, merci pour ton accueil au Bâtiment M et ton accompagnement tout au long de mon Master 2. Tu m'as appris beaucoup de choses dans le domaine de l'aérosolthérapie. Je te souhaite un bel épanouissement professionnel futur.

À Renaud, pour son aide spectrophotométrique, son accueil au laboratoire de Trousseau et son humour.

À toute l'équipe du Bâtiment M (Maria, mais aussi Sandrine, Jeffrey, Déborah, Jérôme, Georges et Michèle) et à toute l'équipe pharmacie de Trousseau (Philippe, mais aussi Marie-Laure et Louis).

À Elodie et Adrien, merci pour votre aide au cours de votre Master 1.

Un grand merci à Osamah pour son soutien depuis plusieurs années. Tu es brillant, tu dévores ton métier et tu as surtout de grandes qualités humaines. Je voudrais que tu sois toujours présent à mes côtés pour me rassurer et me conforter dans mes choix.

À Walid, tu es le meilleur tout simplement ! Tu arrives à être à l'écoute et à donner de très bons conseils malgré ton hyperactivité, c'est incroyable ! Je suis sûre que tu mèneras ta barque à bon port.

À Floranne, pour son grand investissement dans ce projet. Tu étais trop givrée pour ne pas devenir une amie. Je te souhaite un très bel épanouissement dans ton futur métier d'obstétricien.

À mes co-internes de la promotion Pierre & Vacances : Lucile, Hélène, Quentin, Romain, Emilie, Jérémy, Blaise, Léo et Sylvain. Vous avez pris une longueur d'avance, je suis toute émue de vous voir épanouis dans votre nouveau rôle de chef.

À Jonathan, pour m'avoir ouvert les yeux.

À Etienne, pour tout. J'imagine difficilement la vie sans toi. Tu es la joie et l'optimisme incarnés. Merci de me supporter au quotidien, j'imagine que ce n'est pas toujours facile ! Merci de m'avoir toujours soutenue dans ce projet. Je suis sûre que tu seras le meilleur des Papas pour notre petit "Gaillaume", j'ai hâte de commencer cette nouvelle page de vie avec vous deux.

À "Gaillaume", tu as choisi le bon moment pour arriver. Tu as été ma force pour l'écriture de ce travail. J'imagine que tu dois être très impatient de découvrir la terre ferme, mais je compte sur toi pour attendre la fin de la soutenance. Nous sommes déjà très fiers de toi.

À Maman, pour son soutien infaillible en toutes circonstances durant ces 30 années, professionnelles mais aussi personnelles. Tes enfants sont ta priorité, tu l'as toujours dit. J'espère t'apporter une grande fierté par ce travail et un épanouissement avec notre "Gaillaume". Nous sommes très touchés par ton aide future précieuse sans laquelle les choses auraient été bien plus compliquées. Tu as l'art de savoir prendre les bonnes décisions.

À JC, pour sa tolérance (toi aussi, tu sais me supporter !) et sa disponibilité. Merci frerot pour toutes ces années à tes côtés. Je suis fier de toi.

À mes grands-parents, je pense à vous chaque jour. J'aurais tellement aimé partager tous ces grands moments de l'année 2018 avec vous.

À Tata, ma marraine. J'aimerais tant que tu nous reviennes, tu nous manques tellement.

À toute la famille Luzin pour leur soutien : Marie & Guy, Isabelle, Cécile & Nico, Awa qui nous épate chaque jour, Thérèse & Claude. Merci Cécile pour ton soutien durant ma grossesse.

Aux 2 fantastiques : Got, merci chef pour ta relecture, ton soutien et ton écoute. Et Guigui : merci coach ! Vivement le prochain voyage...

À Gaëlle et Solène, j'espère que nous réussirons toujours à partager ces moments sportifs. Merci Gaëlle pour ta relecture.

À Maurice, j'ai toujours pu compter sur toi malgré la distance.

À tous les amis trentenaires, Marine, Olivia, Loulou, Zipoo & Lucie et tous les autres. Merci de faire le déplacement pour ce jour exceptionnel.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	Page 17
Objectifs de l'étude	Page 22
PARTIE I - Humidité absolue des gaz délivrés après arrêt automatique de l'humidification active	Page 23
1. Matériel	Page 23
2. Méthode	Page 27
3. Résultats	Page 29
PARTIE II - Rendement de la nébulisation d'antibiotiques après arrêt automatique de l'humidification active	Page 34
1. Matériel	Page 34
2. Méthode	Page 37
3. Résultats	Page 40
Discussion	Page 43
Conclusion	Page 52
Références bibliographiques	Page 53
Annexes	Page 55
Annexe 1 : Mise au point du modèle de ventilation mécanique : comparaison des différentes positions de la sonde d'hygrométrie pour les mesures d'hygrométrie	Page 55
Annexe 2 : Gammes étalons des antibiotiques	Page 58
Annexe 3 : Étude de stabilité des solutions d'antibiotiques	Page 60
Annexe 4 : Méthode de validation de l'extraction sur filtre	Page 63
Annexe 5 : Caractérisation des nébuliseurs par granulométrie	Page 65
Annexe 6 : Détail des rendements des nébulisations d'antibiotiques	Page 67
Annexe 7 : Détail des résultats de la granulométrie	Page 71

INTRODUCTION

La ventilation mécanique invasive est une des thérapeutiques symptomatiques courante utilisée dans les services de réanimation. Au XIX^{ème} siècle, lors du début de la ventilation sur trachéotomie, il a vite été découvert que le réchauffement et l'humidification des gaz que nous respirons se fait non pas au niveau pulmonaire, mais par les voies aériennes supérieures dans l'oro-naso-pharynx [Magendie, 1825]. En l'absence de système d'humidification, - ces voies aériennes supérieures étant court-circuitées par la sonde d'intubation lors de la ventilation mécanique - l'air et l'oxygène fournis par les circuits de gaz médicaux hospitaliers délivrés aux poumons seraient froids et secs. L'humidité absolue des gaz muraux médicaux après décompression est en effet inférieure à 5 mg d'eau par litre d'air ($\text{mgH}_2\text{O/L}$) et aux alentours de 15°C. Ceci est loin des conditions qui règnent dans les alvéoles à l'état physiologique, lors d'une respiration en air ambiant : température 37°C avec une humidité relative de 100%, soit une humidité absolue de 44 $\text{mgH}_2\text{O/L}$ (Figure 1).

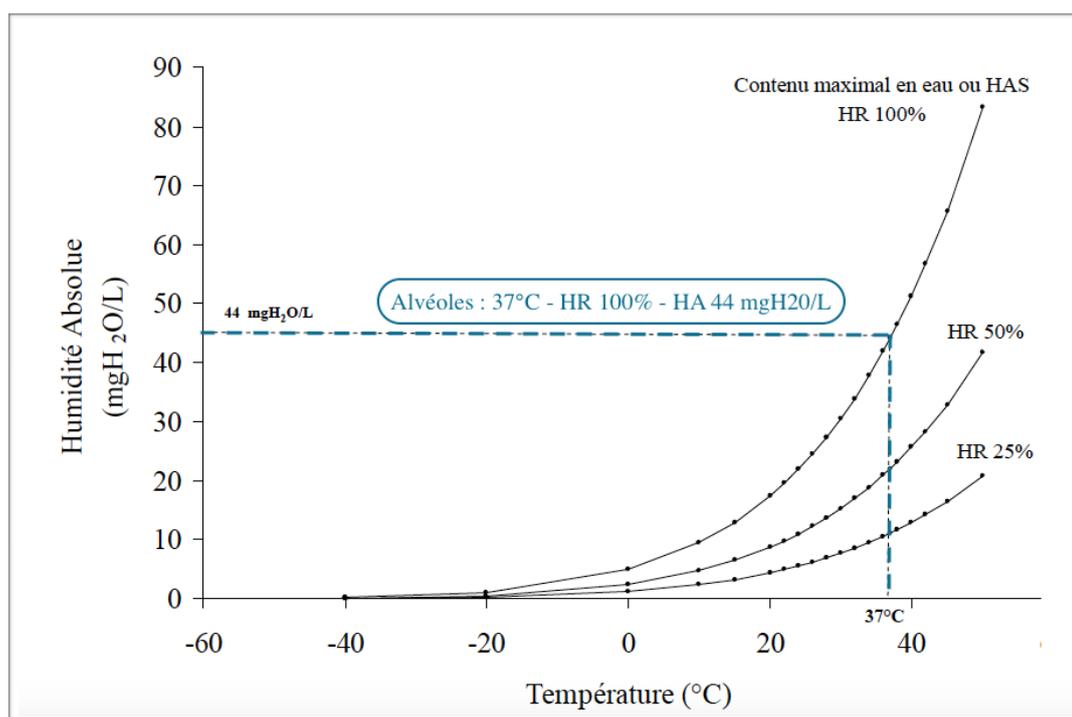


Figure 1 : Diagramme de Mollier, issu de la thèse de Lellouche, 2007. Représentation de l'humidité absolue (HA en $\text{mgH}_2\text{O/L}$) en fonction de la température (en $^{\circ}\text{C}$) et de l'humidité relative (HR en %). HAS : humidité absolue à saturation.

Lors de la ventilation mécanique, le réchauffement et l'humidification des gaz délivrés sont donc indispensables afin de prévenir les complications engendrées par l'apport de gaz frais et

sec. En effet, l'inhalation de gaz frais et sec est délétère pour l'épithélium respiratoire, notamment sur des périodes prolongées [Boe, 2001]. Les complications sont liées à l'occlusion progressive de la sonde d'intubation, qui donne lieu à une augmentation de la résistance dans cette sonde d'intubation et un défaut de clairance muco-ciliaire des voies aériennes, avec une augmentation des résistances respiratoires, des atélectasies, une augmentation de la pression expiratoire positive et du travail respiratoire. L'occlusion complète de la sonde étant la complication la plus grave, puisque conduisant à l'arrêt respiratoire du patient. Il est recommandé que l'humidité absolue des gaz inspirés soit d'au moins 30 mgH₂O/L afin d'assurer la ventilation des patients en toute sécurité [American Association for Respiratory Care, 2012]. Ces niveaux d'hygrométrie sont atteints en utilisant : soit des systèmes actifs représentés par les humidificateurs chauffants, soit des systèmes passifs que sont les échangeurs de chaleur et d'humidité. Les humidificateurs chauffants sont composés d'une chambre d'humidification dans laquelle on introduit de l'eau, qui est chauffée par une plaque (*Figure 2*). L'humidification produite est indépendante de l'humidité expirée du patient. Les modèles récents possèdent également des fils chauffants au niveau des branches inspiratoire et expiratoire, comme c'est le cas pour l'humidificateur chauffant que nous avons utilisé pour l'ensemble des travaux de cette thèse. Enfin, il existe une autorégulation de la température du système par un capteur de température situé en aval de l'humidificateur chauffant.

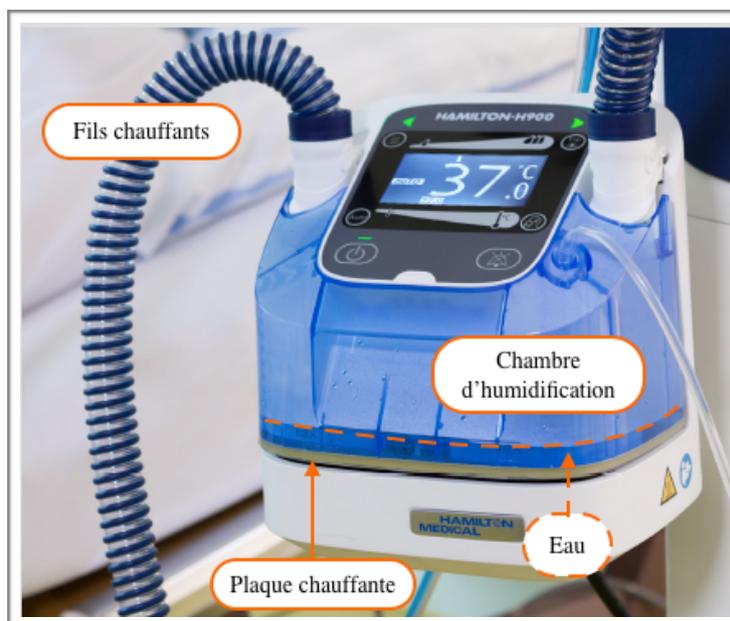


Figure 2 : Photographie de l'humidificateur chauffant (Hamilton-H900 Humidifier base, Hamilton medical, Bonaduz, Suisse) utilisé pour l'ensemble des manipulations.

Les échangeurs de chaleur et d'humidité sont des filtres humidificateurs qui récupèrent de manière passive la chaleur et l'humidité du gaz expiré par le patient pour les restituer à l'inspiration suivante (*Figure 3*). En pratique, les deux systèmes d'humidification sont couramment employés mais l'humidificateur chauffant est préférentiellement utilisé chez le patient atteint de broncho-pneumopathie chronique obstructive. L'espace mort est augmenté avec les filtres échangeurs de chaleur et d'humidité, par augmentation du volume d'air et d'oxygène en aval de la pièce en Y. L'utilisation de l'humidificateur chauffant chez le patient atteint de broncho-pneumopathie chronique obstructive permet donc d'une part de lutter contre l'hypercapnie car il n'y a pas d'augmentation de l'espace mort, et d'autre part, une probable meilleure fluidification des sécrétions bronchiques du fait de meilleures performances hygrométriques du système.



Figure 3 : Filtre échangeur de chaleur et d'humidité de type hygroscopique.

L'aérosolthérapie en ventilation mécanique est d'utilisation courante en réanimation. Les principaux médicaments délivrés sous forme d'aérosol sont les bronchodilatateurs, les corticoïdes et les antibiotiques [Ehrmann, 2013]. Dans une étude prospective multicentrique récente de 2800 patients, un patient sur cinq intubé ventilé recevait une aérosolthérapie [Ehrmann, 2016]. Les aérosols d'antibiotiques se déposent au site pulmonaire, avec des concentrations sériques moindres qu'après une administration antibiotique intra-veineuse ou *per os*. L'administration par aérosol permet donc de diminuer nettement la toxicité systémique des antibiotiques. Ceci en fait tout leur intérêt potentiel dans le traitement des pneumopathies, notamment les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique à bactéries multi-résistantes, comme le *Pseudomonas aeruginosa*, à l'origine d'une grande morbi-mortalité [Chastre, 2002]. De plus, ils sont associés à une meilleure bactéricidie et une diminution de l'émergence de résistances bactériennes, par rapport à leur administration intra-veineuse [Lu, 2011 ; Palmer, 2014]. Enfin, il existe une grande résistance de la membrane alvéolo-capillaire aux antibiotiques intra-veineux [Kiem, 2008], expliquant des doses d'antibiotiques

nécessaires plus importantes lorsqu'ils sont utilisés sous forme intra-veineuse que sous forme d'aérosol. Nous nous sommes particulièrement intéressés à l'aérosolthérapie par antibiotiques (Amikacine sulfate et Colistiméthate sodique) en ventilation mécanique. L'administration des aérosols en ventilation mécanique se fait par des nébuliseurs. Différents types de nébuliseurs existent sur le marché :

- Les nébuliseurs à tamis vibrant, qui sont ceux que nous avons utilisés pour l'ensemble des travaux de cette thèse. Ils sont réputés pour être les plus efficaces du fait d'un débit de nébulisation important et d'un volume résiduel d'aérosol non nébulisé moindre.
- Les nébuliseurs ultrasoniques. Ils n'interfèrent pas avec les gaz mais ils pourraient dégrader les molécules contenues dans les aérosols d'antibiotiques notamment instables, du fait du réchauffement du gaz.
- Les nébuliseurs pneumatiques.

La principale problématique est que l'humidification active pourrait engendrer une augmentation hygroscopique de la taille des particules d'aérosol générées par une nébulisation. Ceci est à l'origine d'une majoration du dépôt de l'aérosol dans le circuit de ventilation par un des mécanismes appelé impaction inertielle. Il s'agit du mode de dépôt principal des particules de diamètre $\geq 5 \mu\text{m}$, qui se produit lorsque la particule ne peut suivre le courant du gaz du fait d'une augmentation de la taille et de la vitesse des particules, s'impactant alors contre les parois de l'ensemble du système de ventilation mécanique. La masse d'aérosol délivrée au patient est alors diminuée, de même que l'efficacité clinique de la nébulisation [Fink, 1999 ; Laube, 2011]. Il est donc habituel en pratique, et recommandé par certains auteurs, d'arrêter les systèmes d'humidification active ou de retirer le filtre échangeur de chaleur et d'humidité, le temps de la nébulisation, afin d'optimiser la masse délivrée, notamment pour les médicaments à faible index thérapeutique comme les antibiotiques [Lu, 2011].

La pratique de cette interruption de l'humidification active repose principalement sur une étude qui avait comparé *in vitro* le rendement de la nébulisation entre des conditions sèches, sans humidificateur, et humides, avec humidification active du circuit [Miller, 2003]. Ces données sur banc avaient ensuite été validées *in vivo* chez six patients en ventilation mécanique invasive lors de la nébulisation d'antibiotiques, avec ou sans humidification active. Malgré le faible nombre de prélèvements trachéaux obtenus, la masse d'antibiotique observée dans les sécrétions trachéales était significativement plus importante lorsqu'il n'y avait pas d'humidification active (conditions sèches). Cependant, l'absence de mesures d'hygrométrie

du circuit de ventilation *in vivo* ne permet pas de rapporter cette augmentation de rendement à une condition de nébulisation sèche et ne permet donc pas d'établir de façon certaine le lien entre les résultats obtenus *in vitro* et *in vivo*. D'ailleurs, des doutes ont été soulevés quant au bénéfice de cette absence d'humidification active au cours de la ventilation mécanique invasive [Lin, 2009]. En effet, les auteurs ne trouvaient pas d'augmentation de la masse d'aérosol délivrée sans humidification active lors de l'utilisation d'aérosols doseurs avec une chambre d'inhalation placée sur le circuit de ventilation mécanique. Ainsi, bien qu'un grand nombre de procédures de nébulisations soient réalisées chez nos patients de réanimation, les études sont contradictoires et ne définissent pas clairement le bénéfice de l'absence d'humidification active lors des nébulisations. Ces contradictions pourraient être la conséquence de conditions de débit de gaz et/ou de ventilation minute différents qui impacteraient sur les paramètres hygrométriques des gaz [Gilmour, 1994 ; Solomita, 2009]. Dans ces études, l'hygrométrie et la température des gaz délivrés durant la nébulisation avec absence d'humidification n'ont pas été évaluées, que ce soit *in vitro* ou *in vivo*. Ainsi, le bénéfice attendu sur le rendement de nébulisation en fonction des conditions de ventilation n'est pas clairement établi. En revanche, les risques potentiels associés à l'absence d'humidification sont eux bien connus. Ils sont particulièrement importants en cas d'oubli de la reprise de l'humidification après l'administration d'une nébulisation.

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Un humidificateur chauffant effectuant un arrêt automatisé concomitant d'une nébulisation, puis une reprise de l'humidification active permettrait potentiellement, une meilleure efficacité de la nébulisation et un contrôle strict des risques associés à l'arrêt de l'humidification. Nous avons proposé d'évaluer *in vitro* la sécurité de ce système en considérant à risque le fait de délivrer une humidité absolue inférieure à 30 mgH₂O/L. Quant à l'efficacité, elle était jugée par le calcul de la masse inhalée et par l'étude de la taille des particules d'aérosol d'antibiotique délivrées.

Le but de l'étude était d'étudier l'effet d'un arrêt automatisé de 30 minutes de l'humidification active sur l'humidité absolue des gaz délivrés et le rendement des aérosols, lors d'une nébulisation, en ventilation mécanique invasive.

PARTIE I - HUMIDITÉ ABSOLUE DES GAZ DÉLIVRÉS APRÈS ARRÊT AUTOMATIQUE DE L'HUMIDIFICATION ACTIVE

1. Matériel

1. a. Montage expérimental (*Figure 4*)

Un ventilateur Hamilton S1 (Hamilton-S1, Hamilton medical, Bonaduz, Suisse) a été utilisé pour l'ensemble des procédures, avec un système d'humidification active Hamilton H900 (Hamilton-H900 Humidifier base, Hamilton medical, Bonaduz, Suisse), raccordé à un circuit double branche (BC8022 – Adult dual limb breathing set, Hamilton medical, Bonaduz, Suisse) et une pièce en Y. Les branches inspiratoire et expiratoire étaient équipées de fils chauffants afin d'éviter la condensation dans le système. Un capteur de débit (adult and pediatric flow sensor single use 1.88 m, Hamilton medical, Switzerland) était connecté après la pièce en Y pour permettre le monitoring des volumes et des débits délivrés au patient. Le circuit était connecté à une sonde d'intubation de façon étanche (TaperGuard Evac oral tracheal tube Murphy eye 7.5 mm, Mansfield, USA), qui était reliée à un poumon mécanique (dual-chamber test lung : Michigan instruments, Grand Rapids, MI, USA). Ce poumon artificiel était capable de reproduire les caractéristiques pulmonaires du patient en termes de compliance ($C = 30 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$) et de résistance ($R = 5 \text{ cmH}_2\text{O/L/s}$) [réglages du poumon mécanique inspirés des études de Dugernier 2015 et Ari 2010]. La courbure naturelle de la sonde d'intubation était respectée, afin de se rapprocher au mieux des conditions cliniques réelles. Un filtre échangeur de chaleur et d'humidité (Maquet Servo Duo Guard Critical Care AB, Solna, Sweden) était placé en amont du poumon artificiel, afin de restituer la chaleur et l'humidité de l'expiration physiologique et de protéger le poumon de l'humidité. De la même façon, un deuxième filtre était placé sur la branche expiratoire, côté respirateur. Nous avons fabriqué un séparateur de flux, placé entre la pièce en Y et le capteur de débit, afin d'isoler et de faire les mesures d'humidité sur le flux inspiratoire. Enfin, un manchon calorifuge en polyéthylène était placé sur l'ensemble du système non chauffé, c'est-à-dire de la pièce en Y jusqu'à la sonde d'intubation, afin d'éviter les déperditions de chaleur. Cela permettait, de plus, de reproduire les conditions réelles de la sonde d'intubation qui se trouve habituellement à l'intérieur du patient.

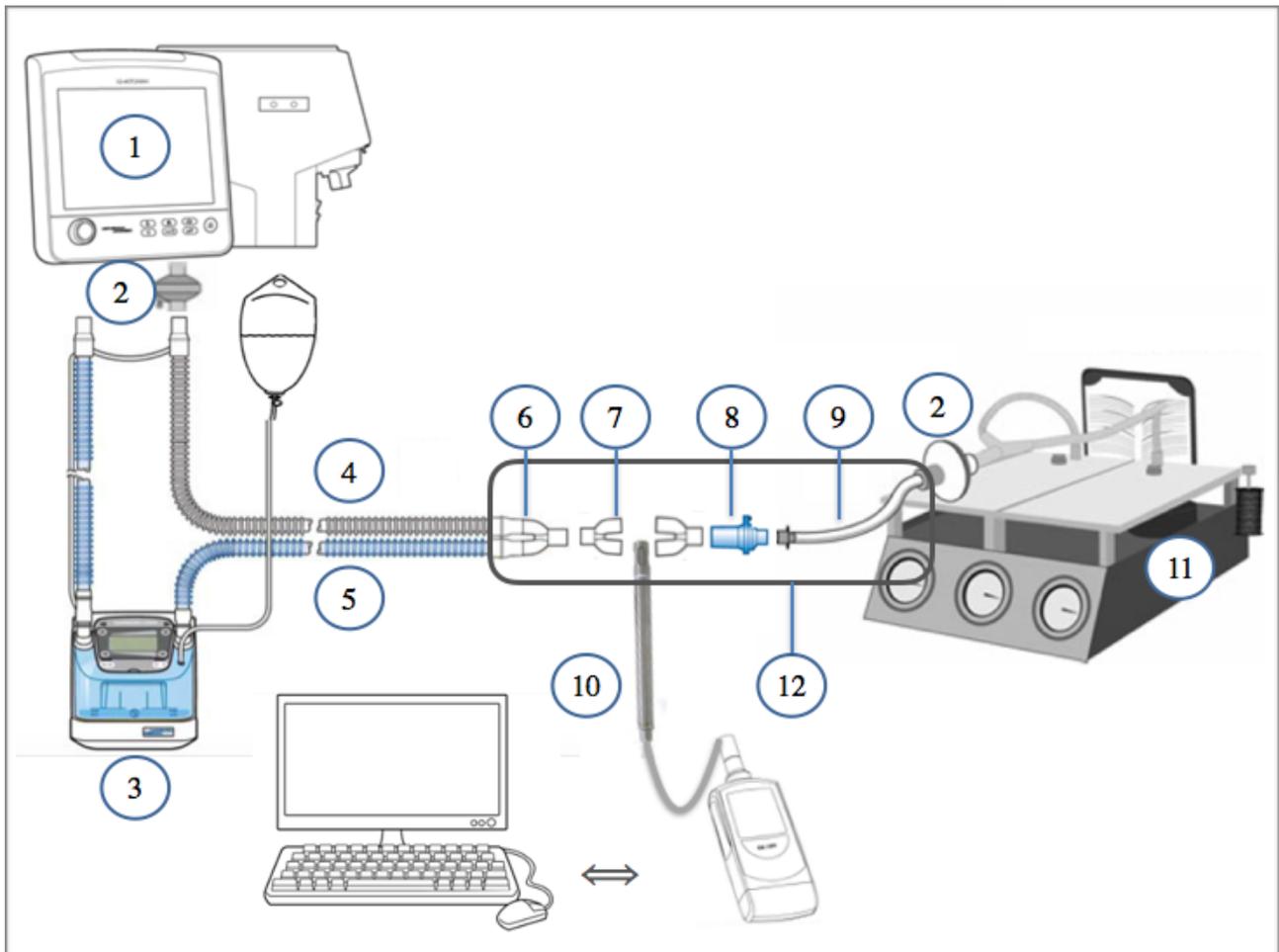


Figure 4 : Modèle expérimental pour l'étude de l'humidité absolue des gaz délivrés.

1. Ventilateur
2. Filtre échangeur de chaleur et d'humidité
3. Humidificateur chauffant
4. Branche expiratoire avec fils chauffants
5. Branche inspiratoire avec fils chauffants
6. Pièce en Y
7. Séparateur de flux
8. Capteur de débit
9. Sonde d'intubation
10. Sonde d'hygrométrie
11. Poumon artificiel
12. Manchon calorifuge

1. b. Sonde d'hygrométrie (Figure 5)

La sonde (KTH 350 – I – KIMO, Montpon, France) était dotée d'un capteur de type capacitif Pt100, qui permettait de mesurer la température et l'humidité relative du gaz inspiratoire. Les mesures ont été exploitées par le logiciel KILOG, qui calculait l'humidité absolue à partir de la température et de l'humidité relative du gaz inspiratoire mesurées, à pression atmosphérique constante. Une autre sonde donnait la température ambiante de la pièce.



Figure 5 : Sonde d'hygrométrie KTH 350 – I – KIMO, Montpon, France

1. c. Humidificateur chauffant (Figure 6)

Deux paramètres pouvaient être réglés : la température délivrée au patient et l'humidité relative. Les réglages de température allaient de 35 à 41°C. Cette température réglée était contrôlée par un capteur placé à la sortie de chambre. Un autre capteur de température était placé sur la branche inspiratoire, directement en aval de la pièce en Y. Il permettait un rétrocontrôle de la température. L'humidificateur chauffant était paramétré de telle sorte qu'il existait un delta de température de +2°C entre ces deux capteurs. L'intensité de l'humidité relative était paramétrée au moyen d'un curseur, de manière qualitative. Il existait un mode automatique, utilisé par défaut, qui permettait de délivrer un gaz à 37°C et à 100% d'humidité relative.



Figure 6 : Humidificateur chauffant (Hamilton-H900 Humidifier base, Hamilton medical, Bonaduz, Suisse), équipé de fils chauffants et de capteurs de température intégrés dans la branche inspiratoire :

- Capteur numéro 1 : à l'entrée de la chambre de l'humidificateur = température paramétrée sur l'humidificateur chauffant.
- Capteur numéro 2 : à l'entrée de la sonde d'intubation, au niveau de la pièce en Y.

1. d. Séparateur de flux (Figure 7)

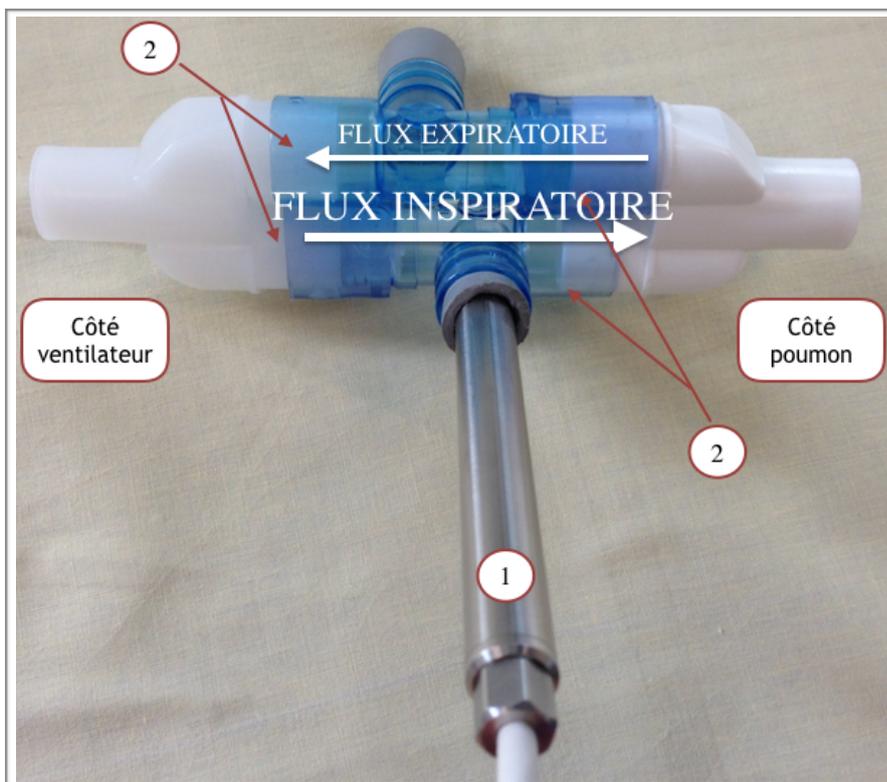


Figure 7 : Séparateur de flux

1. Sonde d'hygrométrie
2. Valves uni-directionnelles

2. Méthode

L'objectif était de définir la durée pendant laquelle l'humidité absolue des gaz inspirés était supérieure à 30 mgH₂O/L, à l'arrêt de l'humidificateur chauffant. Pour cela, la sonde d'hygrométrie était placée à l'entrée de la sonde d'intubation, entre la pièce en Y et le capteur de débit, et sur le flux inspiratoire du séparateur de flux (*Figure 4*). Avant l'interruption automatique de l'humidificateur chauffant, l'ensemble du système était mis à l'état d'équilibre, qui était atteint en 30 minutes en moyenne. Nous avons considéré que cet état d'équilibre était atteint lorsque le capteur de température n°2 indiquait une température de +2°C plus élevée que la température du capteur n°1 (*Figure 6*), qui correspondait à la température réglée sur l'humidificateur chauffant. Le réchauffement des gaz le long de la branche inspiratoire permettait de délivrer au patient un gaz à la température réglée sur l'humidificateur. La déperdition de chaleur était en effet importante au niveau de la pièce en Y et du capteur de débit. Dès l'interruption de l'humidificateur chauffant, la température et l'humidité relative du gaz délivré, et l'humidité absolue calculée, étaient mesurées par intervalle d'une minute. Nous avons relevé les données de température et d'humidité pendant 30 minutes, considérant une nébulisation fictive de 30 minutes. La température ambiante était constante (23 +/- 1°C).

Les mesures ont été réalisées dans différentes conditions :

- Trois ventilations minutes différentes obtenues en faisant varier la fréquence respiratoire : 4.5 L/min, 9 L/min et 13.5 L/min. Nous avons au préalable vérifié que le débit inspiratoire n'avait pas d'influence sur les mesures d'humidité : les courbes d'humidité absolue en fonction du temps étaient superposables que le débit inspiratoire soit constant (obtenu en faisant varier le ratio temps inspiratoire/temps expiratoire) ou variable. Par ailleurs, quelque soit la ventilation minute réglée, le volume courant, la pression expiratoire positive, le ratio temps inspiratoire/temps expiratoire et le bias flow étaient constants. L'objectif était d'étudier l'influence de la ventilation minute sur l'humidité absolue du gaz délivré. Les paramètres ventilatoires sont présentés dans le *Tableau 1*.
- Deux réglages de température de l'humidificateur chauffant : 37°C (qui correspond à la température du mode automatique) et 41°C (température réglable maximale).

Tableau 1 : Utilisation de trois conditions de ventilation minute pour l'ensemble des manipulations.

Paramètres ventilatoires	Conditions de ventilation minute en L/min		
	4.5	9	13.5
Volume courant en mL	450		
Fréquence respiratoire en cycles/min	10	20	30
Temps inspiratoire/temps expiratoire	1/2		
Débit inspiratoire en L/min	13.5	27	41
Courbe du débit	Carré □		
Trigger en L/min	1		
Bias flow en L/min	2		
Pression expiratoire positive en cmH ₂ O	5		
Fraction inspiratoire en oxygène en %	21		

Chaque expérience a été répétée 6 fois. La même expérience n'était réalisée ni le même jour, ni au même moment de la journée.

Pour chaque condition de ventilation minute, et dans chaque condition de température, nous avons effectué **la moyenne des 6 répétitions** concernant :

- L'humidité absolue à l'équilibre, avant l'arrêt automatique de l'humidificateur chauffant
- Le temps pour que l'humidité absolue passe sous le seuil des 30 mgH₂O/L
- Le temps pendant lequel l'humidité absolue est inférieure à 30 mgH₂O/L lors des 30 minutes de nébulisation fictive
- L'humidité absolue minimale atteinte après 30 minutes d'arrêt de l'humidification active

Ces résultats sont résumés dans les *Tableaux 2 et 3*.

3. Résultats

3. a. Humidificateur chauffant réglé à 37°C

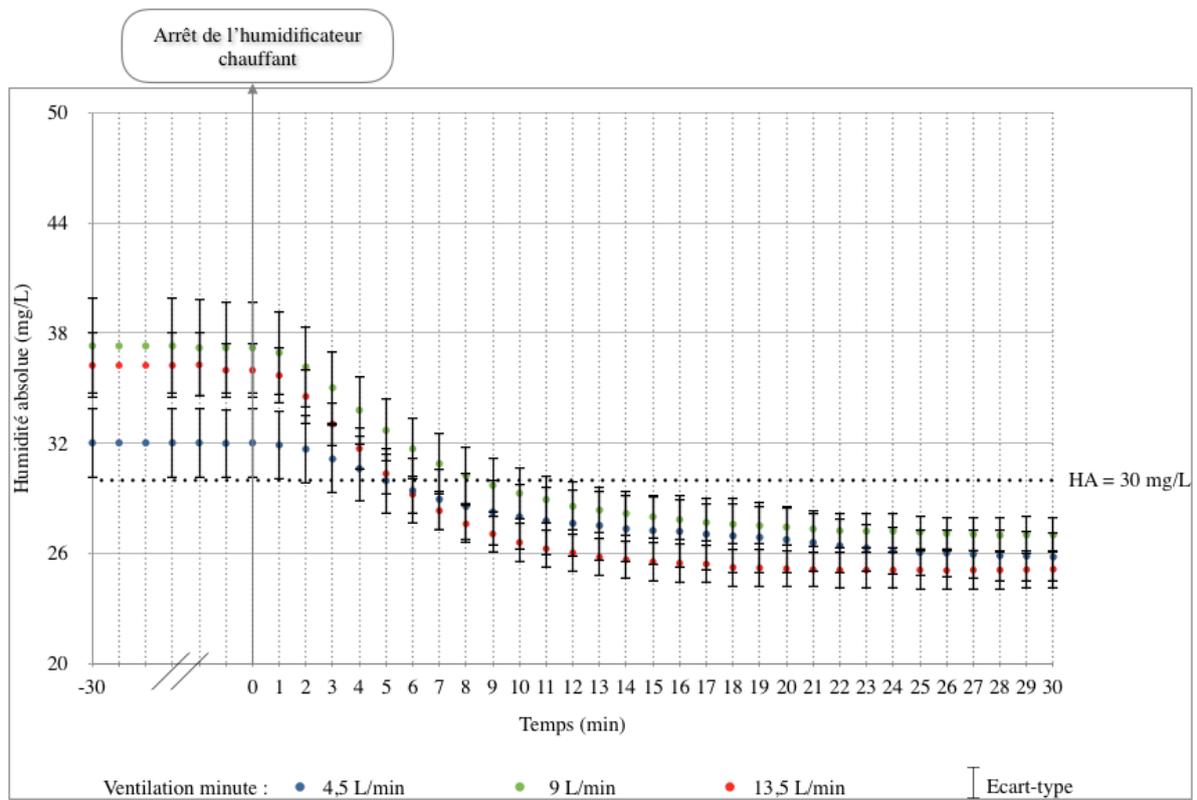


Figure 8 : Étude de l'humidité absolue en fonction du temps, humidificateur chauffant réglé à 37°C, et selon trois conditions de ventilation minute.

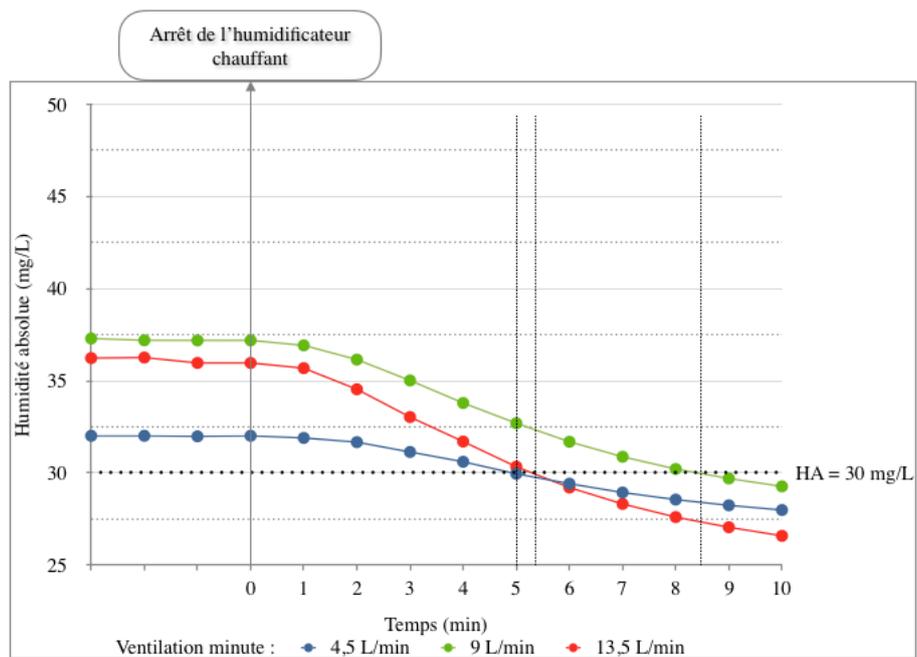


Figure 9 : Zoom de la Figure 8.

Tableau 2 : Résumé des valeurs clés de température et d'humidité absolue pour un humidificateur chauffant réglé à 37°C, et selon les trois conditions de ventilation minute.

Conditions de ventilation minute en L/min	4.5	9	13.5
Moyenne des humidités absolues (en mgH ₂ O/L) mesurées à l'équilibre avant l'arrêt de l'humidification active	32.0	37.2	36.0
Temps (en minutes) pour que l'humidité absolue passe sous le seuil de 30 mgH ₂ O/L	5'	8'30	5'20
Temps (en minutes) pendant lequel l'humidité absolue est inférieure à 30 mgH ₂ O/L lors des 30 minutes fictives de nébulisation	25'	22'30	24'40
Minimum moyen des humidités absolues (en mgH ₂ O/L) atteint après 30 minutes d'arrêt de l'humidification active	25.8	27.0	25.1

- La *Figure 8* montre que les humidités absolues à l'équilibre, lors de l'humidification active à 100% d'humidité relative et 37°C, étaient influencées par la ventilation minute réglée. L'humidité absolue initiale était plus haute avec une ventilation minute plus importante. Notamment, la ventilation minute basse (4.5 L/min) se distinguait bien des deux autres ventilations minutes (9 et 13.5 L/min), son humidité absolue initiale était juste au-dessus du seuil des 30 mgH₂O/L. A l'arrêt de l'humidificateur chauffant, l'humidité absolue chutait très rapidement pour atteindre un plateau compris entre 25.1 et 27.0 mgH₂O/L, selon la ventilation minute réglée.
- Lors de l'arrêt de l'humidification de 30 minutes, le temps pour passer sous le seuil des 30 mgH₂O/L d'humidité absolue était de 5 minutes, 8 minutes 30 secondes et 5 minutes 20 secondes pour les ventilations minutes de 4.5, 9 et 13.5 L/min respectivement (*Figure 9*). Le temps pour passer sous le seuil des 30 mgH₂O/L d'humidité absolue était, de façon attendue, plus long avec une humidité absolue de départ plus haute.

3. b. Humidificateur réglé à 41°C

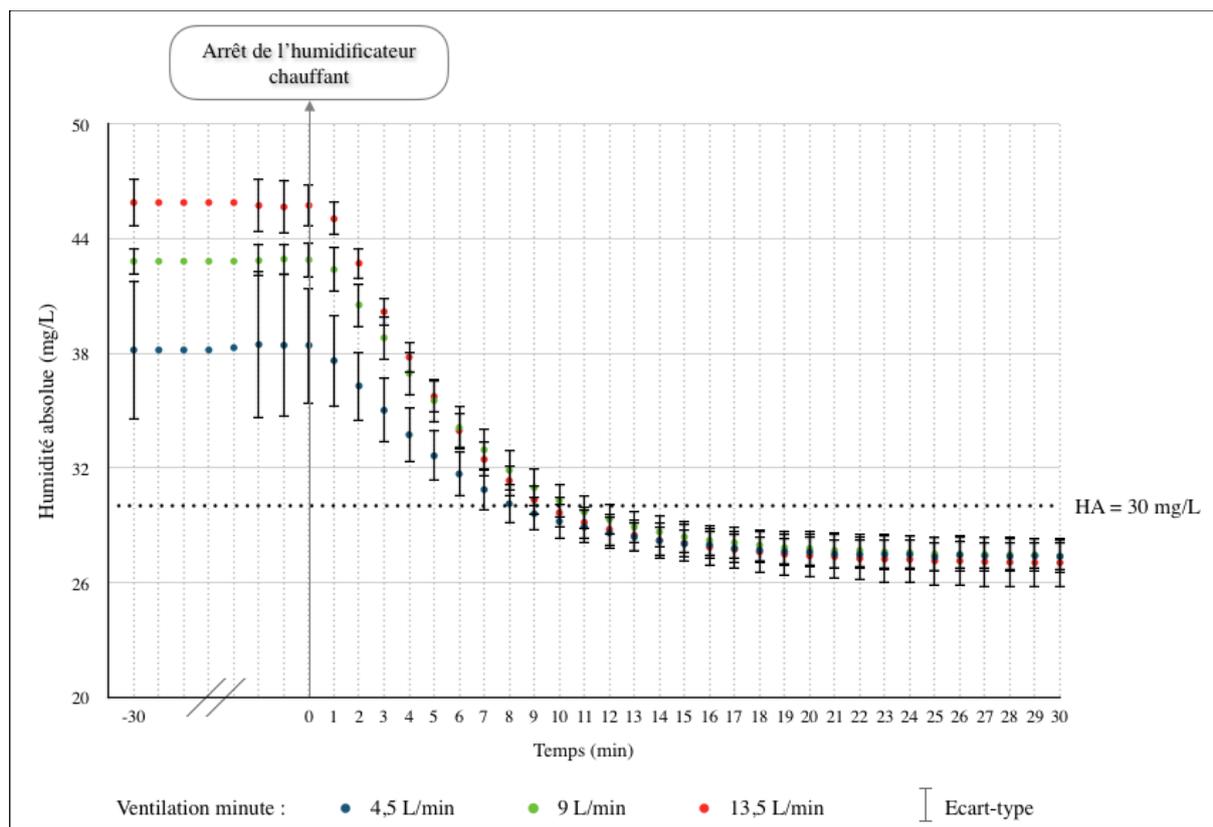


Figure 10 : Étude de l'humidité absolue en fonction du temps, humidificateur chauffant réglé à 41°C, et selon trois conditions de ventilation minute.

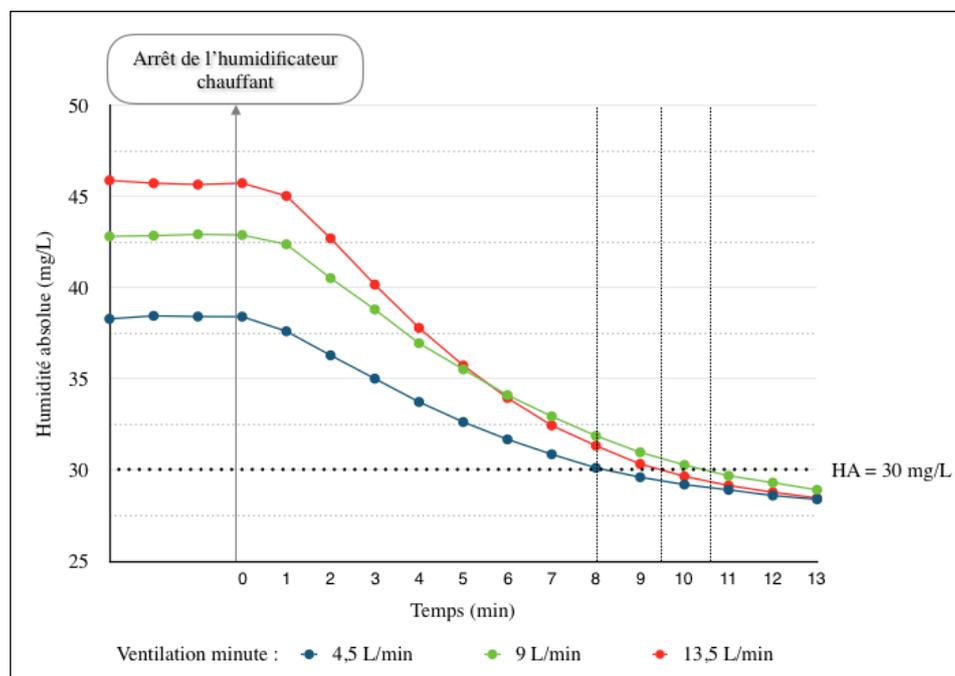


Figure 11 : Zoom de la Figure 10.

Tableau 3 : Résumé des valeurs clés de température et d'humidité absolue pour un humidificateur chauffant réglé à 41°C, et selon les trois conditions de ventilation minute.

Conditions de ventilation minute en L/min	4.5	9	13.5
Moyenne des humidités absolues (en mgH ₂ O/L) mesurées à l'équilibre avant l'arrêt de l'humidification active	38.4	42.9	45.7
Temps (en minutes) pour que l'humidité absolue passe sous le seuil de 30 mgH ₂ O/L	8'	10'30	9'30
Temps (en minutes) pendant lequel l'humidité absolue est inférieure à 30 mgH ₂ O/L lors des 30 minutes fictives de nébulisation	22'	19'30	21'30
Minimum moyen des humidités absolues (en mgH ₂ O/L) atteint après 30 minutes d'arrêt de l'humidification active	27.4	27.4	27.0

- De façon attendue et en comparaison avec un humidificateur chauffant réglé à 37°C, les humidités absolues initiales étaient d'autant plus élevées que la température de l'humidificateur réglée était haute.
- Lorsque l'humidificateur chauffant était réglée à 100% d'humidité relative et 41°C, les humidités absolues initiales étaient d'autant plus élevées que la ventilation minute réglée était haute (*Figure 10*). Ceci était bien marqué avec le réglage à 41°C de l'humidificateur chauffant. Encore une fois, la ventilation minute la plus basse (4.5 L/min) était associée à une humidité absolue initiale plus basse (38.4 mgH₂O/L), par rapport aux deux autres ventilations minutes. A l'arrêt de l'humidificateur chauffant, l'humidité absolue chutait très rapidement pour atteindre un plateau compris entre 27.0 et 27.4 mgH₂O/L, selon la ventilation minute réglée.
- Le temps pour passer sous le seuil des 30 mgH₂O/L d'humidité absolue était de 8 minutes, 10 minutes 30 secondes et 9 minutes 30 secondes pour les ventilations minutes 4.5, 9 et 13.5 L/min respectivement (*Figure 11*).

3.c. Remise en route de l'humidificateur chauffant

Nous avons vérifié la cinétique de l'humidité absolue après remise en route de l'humidificateur chauffant initialement réglé à 37°C et 100% d'humidité relative. À la fin des 30 minutes d'arrêt de l'humidification active, il fallait environ 5 minutes pour que l'humidité absolue passe au-dessus du seuil des 30 mgH₂O/L, concernant les ventilations minutes de 9 et 13.5 L/min. Pour la ventilation minute la plus basse, le seuil des 30 mgH₂O/L d'humidité absolue n'était atteint qu'au bout de 20 minutes (Figure 12).

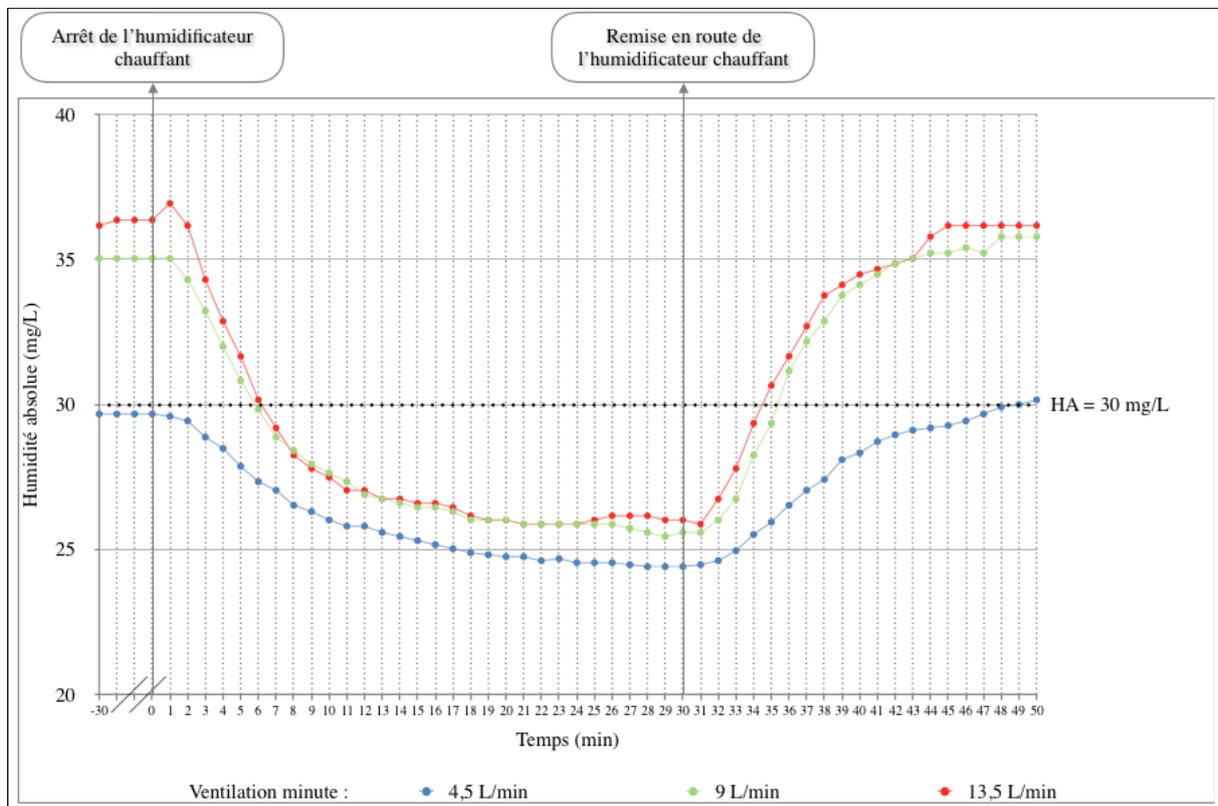


Figure 12 : Étude de l'humidité absolue en fonction du temps selon trois conditions de ventilation minute, remise en route de l'humidificateur chauffant (réglage initial de l'humidificateur à 37°C) après 30 minutes d'arrêt.

PARTIE II - RENDEMENT DE LA NÉBULISATION D'ANTIBIOTIQUES APRÈS ARRÊT AUTOMATIQUE DE L'HUMIDIFICATION ACTIVE

1. Matériel

1. a. Montages expérimentaux (Figures 13 et 14)

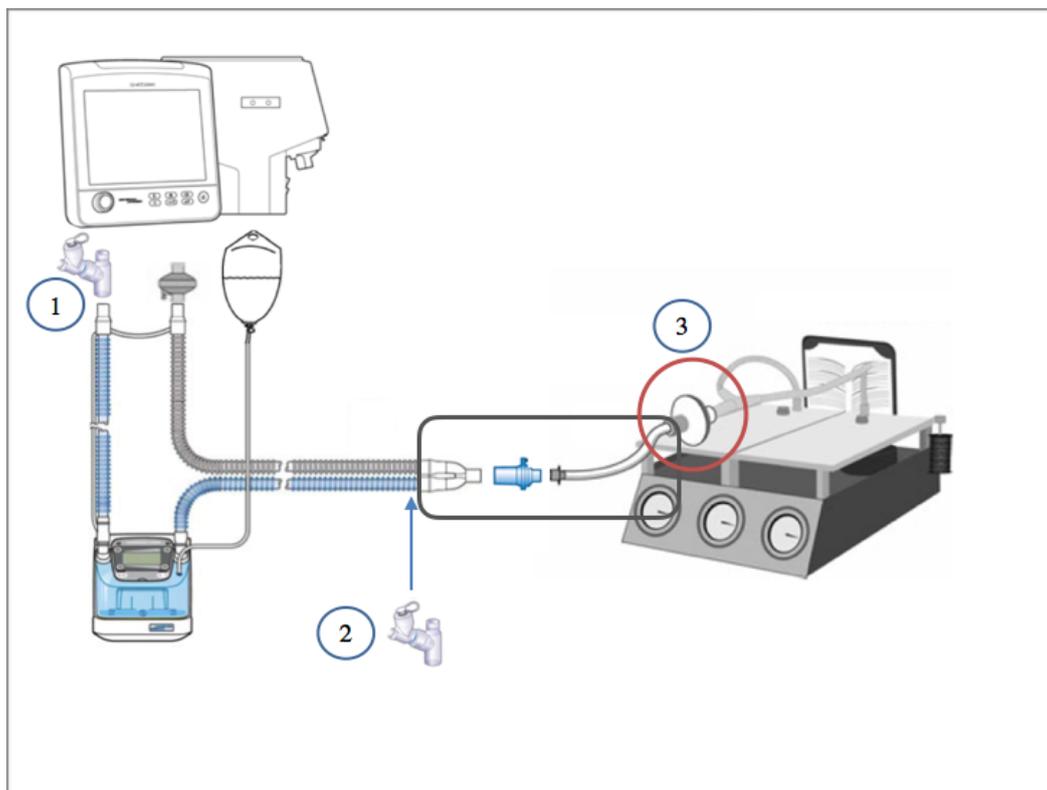


Figure 13 : Modèle expérimental pour l'étude du rendement de la nébulisation d'antibiotiques, en fonction de deux positions du nébulisateur :

- 1. Nébulisateur placé sur la branche inspiratoire, en amont de l'humidificateur chauffant (position recommandée par le fabricant) = position n°1.*
- 2. Nébulisateur placé sur la branche inspiratoire, en aval de l'humidificateur chauffant = position n°2.*
- 3. Dépôt de l'antibiotique sur un filtre (Anesth-Guard, Gibeck filter, Teleflex medical, Le Faget, France) placé en sortie de sonde d'intubation.*

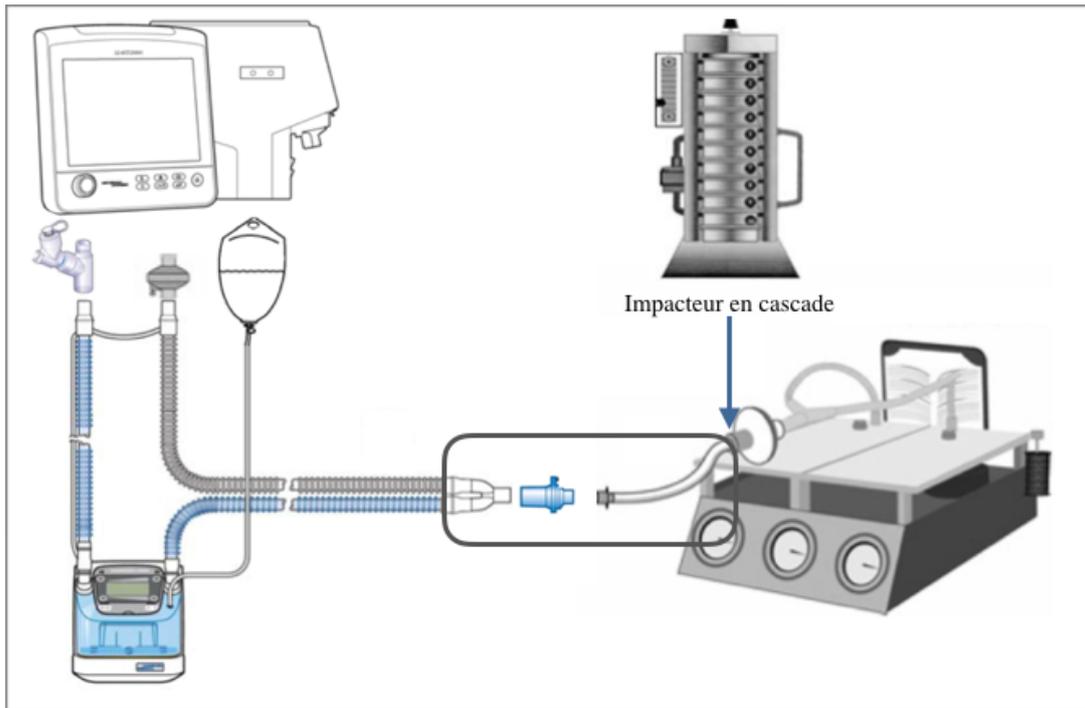


Figure 14 : Modèle expérimental pour l'étude de la taille des particules du nébulisat d'antibiotique.

1. b. Nébuliseur (Figure 15)

Le nébuliseur utilisé (Aeroneb solo, Aerogen Ltd., Galway, Ireland) est un nébuliseur à tamis vibrant dont l'alimentation est contrôlée par le respirateur. Son principe repose sur la vibration d'une membrane perforée et entourée d'un élément piezo-électrique, et la production d'aérosol par micro-aspiration de l'antibiotique en solution. Lorsque la nébulisation était débutée, l'humidificateur se coupait automatiquement (mode standby). Il se remettait en route de façon automatique, et par sécurité, à la fin de la nébulisation. Par défaut, la nébulisation était prévue pour durer 30 minutes mais le réglage du temps de nébulisation était possible.

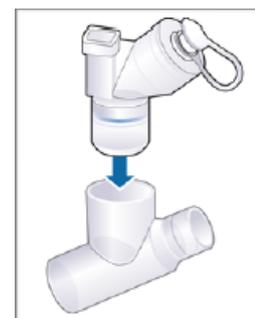


Figure 15 : Nébuliseur à tamis vibrant Aeroneb solo et sa pièce en T.

1. c. Impacteur en cascade

Afin de mesurer la taille des particules contenues dans le nébulisat d'antibiotique en sortie de sonde d'intubation, nous avons utilisé un impacteur en cascade (IMPAQ GS-1E, California measurements, Inc., Sierra Madre, USA). Il était placé en dérivation entre la sonde d'intubation et le poumon artificiel. Un filtre était placé en amont du poumon artificiel afin de le protéger de l'humidité et de simuler l'humidité expirée par le patient. Un débit constant de 1.2 L/min était créé dans l'impacteur en cascade à l'aide d'une pompe à air. L'impacteur en cascade était composé de 10 plateaux. Chaque plateau comprenait un disque avec une fente de diamètre décroissant associé à une plaque en verre (lentille), qui permettait aux particules d'aérosol d'une même taille de s'y déposer (*Figure 16*). Cet impacteur permettait d'étudier des tailles de particules allant de 0.25 μm de diamètre (dernier plateau avec la fente la plus petite) à 8 μm de diamètre.

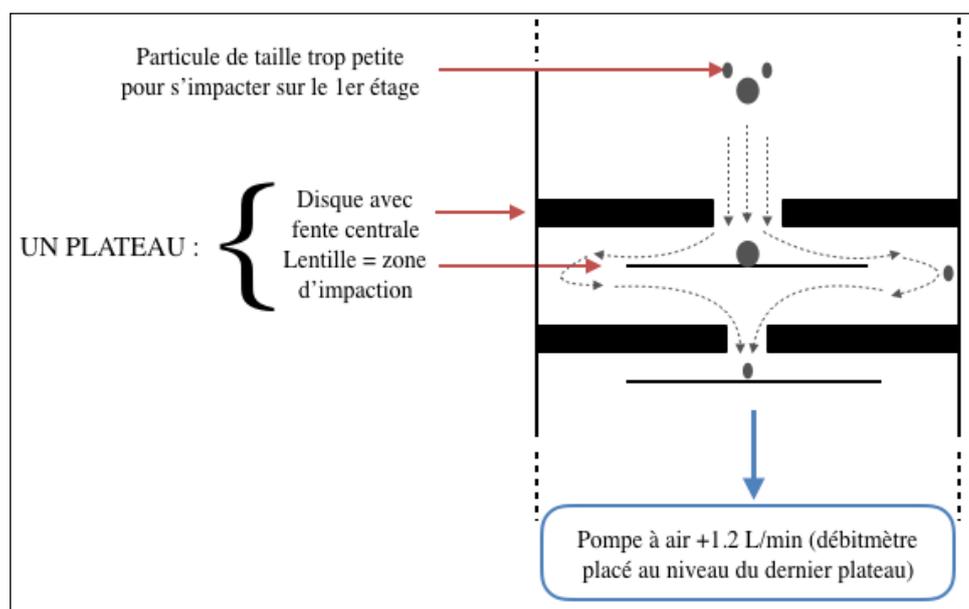


Figure 16 : Schéma illustrant le trajet des particules à l'intérieur de l'impacteur en cascade.

1. d. Spectrophotomètre

Un spectrophotomètre (UV-visible PERKIN ELMER Lambda 25, Wellesley, USA) a été utilisé pour l'ensemble des mesures d'absorbance des solvants des solutions nébulisées afin de mesurer leur concentration. La gamme spectrale était comprise entre 190 et 1100 nm et la précision spectrale était de $\lambda \pm 0.1$ nm. Le zéro était réalisé grâce au solvant (eau stérile). Il s'agissait d'un modèle à double faisceau, avec une cuvette en quartz de référence comprenant le solvant et une deuxième cuvette qui contenait l'échantillon de solvant de la solution nébulisée à analyser.

2. Méthode

2. a. Rendement de la nébulisation d'antibiotique

Le schéma expérimental ne différait pas de celui utilisé pour les mesures d'humidité (*Figure 4*). La sonde d'hygrométrie était placée au départ dans le système afin de s'assurer que l'état d'équilibre était atteint. Elle était enlevée pour la nébulisation afin de reproduire un montage conforme à la réalité de la pratique clinique et de ne pas créer de dépôts d'antibiotique supplémentaires. L'antibiotique était déposé sous forme liquide dans le nébuliseur, placé à deux endroits dans le circuit : en amont ou en aval de l'humidificateur chauffant (*Figure 13*). La nébulisation était réglée en mode continu, c'est-à-dire que l'aérosol était délivré aux temps inspiratoire et expiratoire. Trois nébuliseurs ont été utilisés (caractérisation granulométrique en *Annexe 5*). L'aérosol était recueilli au moyen d'un filtre placé à la sortie de la sonde d'intubation : ce dépôt correspondait à la masse théorique d'aérosol qui serait inhalée par un patient. Deux antibiotiques étaient utilisés pour les manipulations :

- Le sulfate d'Amikacine (Amikacin MYLAN 500 mg, powder for injectable solution, Saint Priest, France). Pour l'ensemble des manipulations, le sulfate d'Amikacine était dilué dans 6 mL d'eau stérile (concentration : 83 mg/mL) et 5 mL (soit une masse de 416 mg) étaient placés dans le nébuliseur.
- Le Colistiméthate sodique (Colimycine 1 MUI (= 80 mg), powder for injectable solution, SANOFI, Gentilly, France). Le Colistiméthate sodique était dilué dans 4 mL d'eau stérile (concentration : 20 mg/mL) et 3 mL (soit une masse de 60 mg) étaient placés dans le nébuliseur.

Le même solvant était utilisé pour les deux antibiotiques : eau stérile ou eau pour préparation injectable. Le millilitre restant de chaque antibiotique, qui n'était pas placé dans le nébuliseur, constituait la solution contrôle. Pour chaque expérience, la nébulisation complète de l'antibiotique était attendue, c'est-à-dire qu'il ne devait plus rester d'antibiotique sous forme liquide dans le nébuliseur.

Une fois la nébulisation terminée, le filtre et son porte-filtre étaient retirés du système et rincés avec 20 mL d'eau stérile afin de constituer la solution fille. Une analyse spectrophotométrique était alors réalisée sur les solutions contrôle et fille de chaque manipulation (longueur d'onde $\lambda = 216$ nm pour le sulfate d'Amikacine et $\lambda = 215$ nm pour le Colistiméthate sodique). La masse d'antibiotique inhalée ou déposée sur le filtre (solution fille) a été exprimée en pourcentage de la masse d'antibiotique chargée dans le nébuliseur (solution contrôle). Une particularité du Colistiméthate sodique est qu'il se dégrade rapidement à température

ambiante, les solutions étaient donc congelées immédiatement à -20°C et analysées dans les 48 heures (étude de stabilité des solutions d'antibiotiques en *Annexe 3*).

Le circuit était entièrement changé et nettoyé entre chaque manipulation, et notamment un rinçage minutieux des nébuliseurs était effectué. Les trous de la membrane des nébuliseurs pouvaient en effet se boucher au fur et à mesure de leur utilisation, notamment par le Colistiméthate sodique qui est visqueux en solution.

Les nébulisations ont été effectuées selon :

- Deux positions différentes de nébuliseur.
- Trois ventilations minutes différentes (4.5 L/min, 9 L/min et 13.5 L/min), qui correspondaient aux mêmes paramètres ventilatoires que ceux utilisés pour les mesures d'humidité (*Tableau 1*).
- Trois conditions d'humidification du système différentes :

* Circuit sec : l'humidificateur était éteint, il n'y avait pas d'eau dans la chambre. C'était dans cette condition que la sonde d'hygrométrie était particulièrement utile car le temps d'équilibre était long : le respirateur ventilait jusqu'à ce que l'humidité absolue soit proche de $0 \text{ mgH}_2\text{O/L}$.

* Circuit humide : l'humidificateur fonctionnait de façon continue. Il ne s'éteignait pas lorsque la nébulisation était débutée. Il était réglé à 37°C et 100% d'humidité relative.

* Arrêt automatique de l'humidificateur chauffant : l'humidificateur, toujours réglé à 37°C et 100% d'humidité relative, s'arrêtait automatiquement lorsque la nébulisation débutait.

Trois expériences indépendantes (avec les trois nébuliseurs) ont été réalisées pour chaque condition.

2. b. Etude de la taille des particules du nébulisat d'antibiotique

L'impacteur en cascade permettait d'obtenir une répartition de la taille des particules de l'aérosol qui parvenait à la sortie de la sonde d'intubation. Comme le montre la *Figure 14*, l'impacteur en cascade était placé entre la sonde d'intubation et le poumon artificiel. 3 mL de Colistiméthate sodique (concentration : 20 mg/mL) étaient chargés dans le nébuliseur. Une fois la nébulisation totale de l'antibiotique réalisée, chaque plateau était désadapté de l'impacteur en cascade. Chaque plaque de verre de chaque plateau, contenant le dépôt d'aérosol, était retirée délicatement et rincée avec 3 mL d'eau stérile. L'analyse spectrophotométrique permettait de connaître la masse d'antibiotique déposée sur chacun des 10 plateaux de l'impacteur en cascade. Une répartition de la taille (de 0.25 à $8 \mu\text{m}$ de

diamètre) des particules d'aérosol inhalées était alors effectuée, permettant de connaître le diamètre aérodynamique massique médian dans une certaine condition.

L'ensemble des manipulations était réalisée avec la ventilation minute moyenne de 9 L/min (*Tableau 1*), avec le nébuliseur placé en amont de l'humidificateur et selon les trois conditions d'humidité du système précédemment décrites :

- * Circuit sec
- * Circuit humide
- * Arrêt automatique de l'humidificateur chauffant

Trois expériences indépendantes (avec les trois nébuliseurs) ont été réalisées pour chaque condition.

2.c. Analyse statistique

L'ensemble des résultats indiqués sont les moyennes des trois mesures (+/- écart-type). L'étude des effets éventuels des deux classes d'antibiotique, des trois conditions d'humidité du circuit et des trois ventilations minutes a été effectuée en analyse de variance (ANOVA) pour mesures répétées, et par le test post-hoc de Tukey. Un p inférieur à 5% était considéré comme significatif.

3. Résultats

3. a. Rendement de la nébulisation de sulfate d'Amikacine (Tableaux 4 et 5)

Tableau 4 : Masse inhalée de sulfate d'Amikacine en fonction des différentes ventilations minutes et selon différentes conditions d'humidité du circuit. Le nébuliseur était placé en position n°1, en amont de l'humidificateur (Figure 13).

Conditions d'humidité du circuit	Ventilation minute (L/min)	Masse inhalée moyenne de sulfate d'Amikacine (%)	Ecart-type (%)
Sec	4.5	14.46	5.76
	9	19.96	3.24
	13.5	13.76	2.49
Humide	4.5	9.74	1.60
	9	13.32	3.99
	13.5	9.84	3.33
Arrêt automatique	4.5	8.85	1.88
	9	9.70	1.83
	13.5	9.59	2.39

Masse inhalée de sulfate d'Amikacine (en %) = (masse de sulfate d'Amikacine mesurée sur le filtre / masse de sulfate d'Amikacine chargée dans le nébuliseur) × 100

Tableau 5 : Masse inhalée de sulfate d'Amikacine selon deux positions différentes du nébuliseur et en fonction de différentes conditions d'humidité du circuit.

Conditions d'humidité du circuit	Position du nébuliseur	Masse inhalée moyenne de sulfate d'Amikacine (%)	Ecart-type (%)
Sec	N°1 : respirateur	19.96	3.24
	N°2 : pièce en Y	10.93	1.76
Humide	Respirateur	13.32	3.99
	Pièce en Y	8.88	5.17
Arrêt automatique	Respirateur	9.70	1.83
	Pièce en Y	9.04	1.79

3. b. Rendement de la nébulisation du Colistiméthate sodique (Tableaux 6 et 7)

Tableau 6 : Masse inhalée de Colistiméthate sodique en fonction des différentes ventilations minutes et selon différentes conditions d'humidité du circuit. Le nébuliseur était placé en position n°1, en amont de l'humidificateur chauffant.

Conditions d'humidité du circuit	Ventilation minute (L/min)	Masse inhalée moyenne de Colistiméthate sodique (%)	Ecart-type (%)
Sec	4.5	24.03	6.39
	9	47.16	8.60
	13.5	29.60	1.18
Humide	4.5	22.66	3.62
	9	21.53	3.28
	13.5	21.78	1.49
Arrêt automatique	4.5	18.05	1.12
	9	27.96	4.66
	13.5	19.93	2.27

Tableau 7 : Masse inhalée de Colistiméthate sodique selon deux positions différentes du nébuliseur et en fonction des différentes conditions d'humidité du circuit.

Conditions d'humidité du circuit	Position du nébuliseur	Masse inhalée moyenne de Colistiméthate sodique (%)	Ecart-type (%)
Sec	Respirateur	46.98	8.38
	Pièce en Y	26.88	3.30
Humide	Respirateur	21.53	3.28
	Pièce en Y	16.96	8.37
Arrêt automatique	Respirateur	27.96	4.66
	Pièce en Y	9.13	2.37

La durée de nébulisation était comprise entre 8 et 13 minutes, selon le nébuliseur utilisé. Les résultats des rendements de nébulisation sont présentés dans les Tableaux 4 à 7 (détail des résultats en Annexe 6).

La masse inhalée d'antibiotique était plus importante avec le Colistiméthate sodique qu'avec le sulfate d'Amikacine ($p = 0.0013$). Les conclusions étaient les mêmes pour le sulfate d'Amikacine que pour le Colistiméthate sodique. Quelque soit le réglage de la ventilation minute, la masse inhalée d'aérosol d'antibiotique étaient meilleure lorsque le circuit était sec ($p = 0.0133$). Il n'y avait pas de différence significative entre le circuit humide et l'arrêt automatique de l'humidificateur chauffant, et donc pas d'intérêt *a priori* à pratiquer un arrêt automatique de l'humidification active au cours d'une nébulisation. De plus, il n'y avait pas de différence significative de rendement entre les trois ventilations minutes testées ($p = 0.0526$). Par ailleurs, il n'a pas été mis en évidence d'interactions significatives entre les différentes variables suivantes : condition d'humidité du circuit, classe d'antibiotique et ventilation minute. Enfin, l'analyse statistique d'éventuelles variations dans les résultats de rendement liées à l'utilisation de trois nébuliseurs différents n'a pas été retenue ($p = 0.97$).

La meilleure position du nébuliseur en termes de rendement semblait être la position n°1, c'est à dire en amont de l'humidificateur, comme recommandé par le fabricant (*Tableaux 5 et 7*).

3. c. Analyse de la taille des particules d'aérosol de Colistiméthate sodique inhalé

Tableau 8 : Diamètre aérodynamique massique médian des particules inhalées de Colistiméthate sodique, selon les trois conditions d'humidité du circuit. Le nébuliseur était placé en amont de l'humidificateur chauffant (position n°1) et la ventilation minute était constante (9 L/min).

Conditions d'humidité du circuit	Moyenne des diamètres aérodynamique massique médian (μm)	Écart-type (μm)
Sec	1.7	0.4
Humide	2.1	0.1
Arrêt automatique	2.1	0.2

Le diamètre aérodynamique massique médian des particules de Colistiméthate sodique en sortie de la sonde d'intubation était de 1.7 μm pour le circuit sec et de 2.1 μm pour le circuit humide et lors de l'arrêt automatique de l'humidificateur chauffant (*Tableau 8*, détail des résultats en *Annexe 7*). Cette distribution de la taille des particules était compatible avec un dépôt alvéolaire de l'aérosol. Il semble que l'humidification du circuit et l'arrêt automatique de l'humidificateur chauffant augmentaient le diamètre aérodynamique massique médian des particules de Colistiméthate sodique de façon équivalente.

DISCUSSION

Cette étude s'est intéressée, pour la première fois à notre connaissance, à l'effet d'un arrêt automatique de l'humidification active sur le rendement d'une nébulisation, en ventilation mécanique invasive *in vitro*. Nous avons évalué à la fois la sécurité et l'efficacité d'une telle procédure.

Humidité absolue des gaz délivrés

Lorsque l'humidificateur était en route, avec des températures réglées soit à 37, soit à 41°C, l'humidité absolue était toujours supérieure à 30 mgH₂O/L, quelque soit la ventilation minute réglée.

À l'arrêt automatique de l'humidification, avec un réglage initial de l'humidificateur à 37°C, l'humidité absolue était sous le seuil des 30 mgH₂O/L pendant 22 à 25 minutes, selon les réglages de ventilation minute, lors d'une nébulisation fictive de 30 minutes. A 41°C, ce temps était moins long - 19 à 22 minutes - mais sans pertinence clinique *a priori*. Cette humidité absolue chutait de façon brutale et rapide en 5 à 10 minutes, quelque soient les conditions de ventilation minute et les réglages de l'humidificateur. L'humidité absolue était donc influencée par le réglage initial de la ventilation minute, avec des humidités absolues très basses pour la plus petite ventilation minute testée (4.5 L/min).

Au bout des 30 minutes d'arrêt de l'humidificateur, le plateau minimal d'humidité absolue atteint était compris entre 25 et 27 mgH₂O/L, quelque soient les réglages de ventilation minute et de température de l'humidificateur chauffant.

Les manipulations ont été effectuées en fonction de trois ventilations minutes différentes : 4.5 L/min, qui correspondait à une ventilation minute très basse utilisée plus fréquemment chez les patients sains d'anesthésie. Une ventilation minute moyenne (9 L/min), utilisée classiquement chez les patients de réanimation sans atteinte du parenchyme pulmonaire. Et une ventilation minute plus haute (13.5 L/min), qui correspondait aux patients sous ventilation protectrice (fréquences respiratoires hautes), ventilation classiquement utilisée dans le syndrome de détresse respiratoire aigu.

D'une façon générale, nous avons noté que l'humidité absolue était d'autant plus basse que la ventilation minute était basse. Ceci était bien marqué pour la plus petite ventilation minute (4.5 L/min), qui était à l'écart des deux autres quelque soit la température de l'humidificateur réglée. Une des explications viendrait du système de rétrocontrôle de l'humidification active :

à ventilation minute haute, la température pourrait être perçue comme plus basse par le capteur de température situé à la pièce en Y, par augmentation du débit d'air. D'où une augmentation de la température de l'humidificateur chauffant, et donc une augmentation de l'humidité absolue délivrée. Le fonctionnement de l'humidificateur chauffant serait donc indirectement associé au paramètre de ventilation minute.

Le seuil de 30 mgH₂O/L est reconnu comme acceptable pour la sécurité du patient, afin d'éviter toute lésion pulmonaire liée à une sous-humidification [American Association for Respiratory Care, 2012]. Cette limite inférieure d'humidité absolue délivrée est à mettre en rapport avec la durée pendant laquelle le patient va y être soumis. En effet, il est admis que de ventiler un patient à 25 mgH₂O/L pendant 1 heure ou à 30 mgH₂O/L pendant 24 heures est associé à une altération de la muqueuse respiratoire [Williams, 1996]. Nous avons montré ici que lors d'un arrêt de l'humidification de 30 minutes, le patient est soumis à ce seuil critique pendant un temps non négligeable.

De plus, un réglage supérieur de la température de l'humidificateur (41°C versus 37°C) ne permettait pas d'allonger de façon cliniquement pertinente ce délai de passage au-dessus du seuil des 30 mgH₂O/L. Cette donnée est en accord avec l'absence d'intérêt d'une sur-humidification des gaz délivrés au patient [Lellouche, 2007]. Elle pourrait même être délétère [Williams, 1996].

Par ailleurs, à 37 ou à 41°C, les différentes conditions de ventilation minute ne permettaient pas de faire varier de façon pertinente le délai de franchissement du seuil d'humidité absolue de 30 mgH₂O/L.

À ce stade, nous pensons qu'il est difficile d'accepter de telles humidités absolues à l'arrêt de l'humidification active, alors que les rendements de nébulisation n'en sont que peu améliorés.

Concernant l'hygrométrie, la principale limite repose sur les difficultés à mesurer l'humidité absolue des gaz délivrés. Ces difficultés sont représentées par la technique de mesure de l'hygrométrie et par le positionnement de l'hygromètre.

Nous avons utilisé un hygromètre à capacitance de part sa facilité d'utilisation. Il existe une bonne corrélation de cette technique avec d'autres techniques de mesure utilisées telles que la psychrométrie [Lellouche 2007]. La psychrométrie est un système de mesure de l'humidité qui comprend une sonde de température sèche, et une sonde humide, dont le principe est basé sur l'évaporation du gaz au contact de cette sonde humide. Cette technique est plus difficile à mettre en place du fait des étalonnages, plus coûteuse mais sa reproductibilité est excellente.

Dans tous les cas, que ce soit avec l'hygromètre à capacitance ou avec le psychromètre, il est impossible de faire des mesures d'hygrométrie lors d'une nébulisation du fait du dépôt de micro-gouttelettes de l'aérosol sur la sonde, qui fausse les mesures.

Nous avons choisi d'effectuer les mesures d'hygrométrie entre la pièce en Y et la sonde d'intubation (*Annexe 1*). Cette position est probablement celle qui se rapproche au mieux de la mesure des « gaz délivrés » au patient. C'est aussi la position utilisée fréquemment dans la littérature [Lellouche, 2004 et 2005 ; Taillé 2001]. En se plaçant en aval de la pièce en Y dans le montage, les mesures d'hygrométrie s'effectuent sur un double flux, inspiratoire et expiratoire. Le temps de réponse de l'hygromètre à capacitance étant long (9 secondes), il faut isoler le flux inspiratoire, pour éviter toute contamination par l'expiration en utilisant un séparateur de flux. L'utilisation de cette pièce présente plusieurs inconvénients. La déperdition de chaleur y est en effet très importante, conduisant à une sous-estimation de l'humidité absolue. Une des solutions proposée par l'équipe de Lellouche est d'employer un manchon calorifuge. Nous avons utilisé pour l'ensemble des manipulations un manchon calorifuge en polyéthylène, disposé sur l'ensemble du circuit qui n'était pas chauffé, c'est-à-dire de la pièce en Y à la sonde d'intubation. Nous avons eu l'idée de reproduire les conditions réelles en utilisant un bain-marie à 37°C pour la sonde d'intubation. L'installation est réalisable mais peu pratique, et surtout, les mesures d'humidité absolue n'étaient que très peu améliorées par cette méthode. Il est à noter que le séparateur de flux présente l'autre inconvénient d'augmenter les résistances respiratoires, rendant son utilisation *in vivo* difficile.

Rendement et étude de la taille des particules des nébulisations d'aérosol d'antibiotiques

Le diamètre aérodynamique massique médian des particules de Colistiméthate sodique en sortie de la sonde d'intubation était compris entre 1.7 et 2.1 μm , ce qui est compatible avec un dépôt alvéolaire de l'aérosol. Pour que le dépôt d'aérosol soit alvéolaire, il faut en effet un diamètre aérodynamique massique médian compris entre 1 et 3 μm [Brain, 1979]. Au delà de 5 μm , les particules d'aérosol se déposent dans le circuit de ventilation mécanique et dans les voies aériennes proximales. Nous avons trouvé une différence de diamètre aérodynamique massique médian en fonction des trois conditions d'humidité dans le circuit : 1.7 μm en circuit sec et une augmentation de ce diamètre à 2.1 μm que le circuit soit humide ou après arrêt automatique de l'humidificateur chauffant. Le diamètre aérodynamique massique médian est à mettre en lien avec les résultats des rendements d'aérosol d'antibiotique obtenus. En effet, concernant le Colistiméthate sodique, les rendements moyens obtenus en circuit sec

(humidificateur chauffant en place mais éteint) étaient de 24%, 47% et 30% respectivement pour les ventilations minutes de 4.5, 9 et 13.5 L/min. De la même façon, nous avons trouvé des rendements moyens de 14%, 20% et 14% pour le sulfate d'Amikacine. En circuit humide (humidificateur réglé à 37°C) et lors de l'arrêt automatique de l'humidificateur, les rendements étaient équivalents et chutaient à 22% pour le Colistiméthate sodique et à 10% en moyenne pour le sulfate d'Amikacine. Le principal résultat de notre étude était que le circuit sec permettait l'obtention significative de meilleurs rendements d'aérosol, quelque soit l'antibiotique et quelque soit la ventilation minute. D'une façon générale dans notre étude, les nébulisations de Colistiméthate sodique étaient significativement plus performantes que celles du sulfate d'Amikacine. De plus, il n'a pas été montré de différence significative entre les trois différentes ventilations minutes. Quoiqu'il en soit, nous n'avons pas observé d'amélioration du rendement en lien avec l'arrêt de l'humidification active.

Comme nous l'avons dit dans l'introduction, l'antibiothérapie par voie inhalée présente le double avantage d'une forte concentration au site d'action pulmonaire, et d'une faible toxicité systémique. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés au sulfate d'Amikacine et au Colistiméthate sodique, qui représentent respectivement 10% et 79% des antibiotiques administrés par aérosolthérapie dans les services d'unité de soins continus et de réanimation, utilisés dans les trois-quart des cas pour traiter une pneumopathie nosocomiale [Ehrmann, 2016]. Le Colistiméthate sodique a l'avantage d'être un antibiotique à large spectre utilisé dans le traitement des pneumopathies acquises par ventilation mécanique et de la mucoviscidose. Mais il présente plusieurs inconvénients : cette molécule est instable à température ambiante, sensible à la lumière, et elle est visqueuse en solution. Les solutions visqueuses sont plus longues à nébuliser, et bouchent les pores des membranes des nébuliseurs. Pour diminuer la viscosité de la solution, il faudrait donc augmenter son volume de dilution. Mais en augmentant le volume de la solution de Colistiméthate sodique à nébuliser, le temps de nébulisation sera plus grand, et donc le risque de dégradation de la molécule plus important. Nous avons pris comme référence le travail de Lu, qui consistait à administrer du Colistiméthate sodique en intra-veineux et en aérosol chez un modèle porcin [Lu, 2010]. Une masse de 160 mg de Colistiméthate sodique était diluée dans 10 mL d'eau stérile (concentration : 16 mg/mL), et ils utilisaient un nébuliseur à tamis vibrant (Aeroneb Pro) pour la nébulisation, effectuée deux fois par jour. Le temps total de nébulisation était alors de 30 minutes. Nous avons donc dilué le Colistiméthate sodique de 80 mg dans 4 mL

d'eau stérile (concentration : 20 mg/mL), pour une solution un peu plus visqueuse mais un temps de nébulisation moins long, répétable plusieurs fois dans la journée.

Nos résultats concernant le diamètre aérodynamique massique médian et les rendements d'aérosol d'antibiotique sont similaires à ceux obtenus par Miller. Miller obtenait en effet un diamètre de 1.5 μm en circuit sec *versus* 2.3 μm en circuit humide. Quant aux rendements de Salbutamol en circuit sec et avec une nébulisation continue, ils étaient doublés par rapport à ceux en circuit humide : 10.4% *versus* 5.7%. Pour expliquer les meilleurs rendements obtenus en circuit sec, Miller avance l'hypothèse d'une augmentation hygroscopique de la taille des particules, avec pour conséquence une augmentation du dépôt de l'aérosol dans le circuit humide de ventilation. Dans cette étude, le circuit sec était utilisé sans humidificateur alors que nous avons laissé en place l'humidificateur lors de nos manipulations, chambre sans eau. Une des explication que nous avançons pour justifier que notre ratio circuit sec/circuit humide soit moins bon que celui de Miller, est un mécanisme de dépôt des particules d'aérosols au sein de notre humidificateur, laissé en place [Miller, 2003].

Lange et Finlay croient moins en l'hypothèse de l'augmentation hygroscopique de la taille des particules. Ils supposent que la baisse de rendement d'aérosol en circuit humide est plutôt liée à une interaction entre les molécules d'eau contenues dans l'air (condensation) et le nébulisat. [Lange et Finlay, 2000].

La condensation accumulée dans le circuit de ventilation, et notamment au niveau de la sonde d'intubation, expliquerait aussi la baisse de rendement d'aérosol inhalée, et ceci malgré l'arrêt de l'humidification active. L'humidité absolue resterait élevée à cause de la persistance de cette condensation dans le circuit. En effet, Lin n'a pas retrouvé d'augmentation de rendement d'aérosol de Salbutamol après avoir coupé l'humidificateur chauffant pendant 30 minutes avant le début de la nébulisation [Lin, 2009].

Concernant l'optimisation des réglages ventilatoires lors de la nébulisation, Dugernier a démontré *in vitro* une réduction de la masse d'Amikacine délivrée de 39% lorsque le débit inspiratoire était constant (30 L/min) *versus* décélérant (60 L/min), avec un nébuliseur à tamis vibrant [Dugernier, 2016]. C'est pourquoi nous avons utilisé un débit carré. Le débit décélérant serait à l'origine d'une augmentation du dépôt d'aérosol dans le circuit par le mécanisme d'impaction inertielle, par augmentation des vitesses des particules et de leur turbulence.

Les rendements d'aérosol sont influencés par la forme de la courbe du débit inspiratoire, mais aussi le débit en lui-même. Même si nous n'avons pas montré de différence significative entre les trois débits inspiratoires (ou ventilations minutes) testés, le débit inspiratoire moyen de 27 L/min semble être associé à une masse inhalée plus importante, quelque soit l'antibiotique. Nous avançons l'hypothèse de moins bons rendements obtenus pour le plus petit débit inspiratoire (13.5 L/min) par un mécanisme prédominant de sédimentation des particules, et d'impaction inertielle pour le débit inspiratoire plus important testé (41 L/min).

Concernant l'influence du bias flow (débit inspiratoire entre tenu par le respirateur pendant la phase expiratoire), les études anciennes estimaient qu'il avait peu d'impact sur les rendements d'aérosol. Dans son étude *in vitro* de 2010, Ari a étudié l'influence du bias flow avec un nébuliseur pneumatique et un nébuliseur à tamis vibrant, sur le rendement de Salbutamol inhalé. Selon cet auteur, le bias flow dilue l'aérosol et augmente le wash-out de l'aérosol dans la branche expiratoire, à chaque cycle respiratoire, indépendamment du type et de la position du nébuliseur. Avec le nébuliseur à tamis vibrant, il obtient de meilleurs rendements avec un bias flow de 2 L/min *versus* 5 L/min, que le nébuliseur soit placé en amont ou en aval de l'humidificateur chauffant. Ari recommande donc une nébulisation continue avec un bias flow ≤ 2 L/min [Ari, 2010]. C'est pourquoi nous avons opté pour un bias flow minimum de 2 L/min pour l'ensemble de nos manipulations.

Dans notre étude, lorsque le nébuliseur était placé en amont de l'humidificateur (position n°1, recommandée par le fabricant), les rendements étaient jusqu'à deux fois supérieurs aux rendements obtenus lorsque le nébuliseur est placé en aval de l'humidificateur, pour les deux antibiotiques. Ceci est en accord avec les résultats de la littérature. En effet, Ari a montré avec un nébuliseur à tamis vibrant et avec un bias flow de 2 L/min, que le rendement de Salbutamol était de 23.8% lorsque le nébuliseur était placé en amont de l'humidificateur, proche du respirateur *versus* 13.4% lorsque le nébuliseur était placé au niveau de la pièce en Y. Cela paraît contre-intuitif de placer le nébuliseur en amont de l'humidificateur, et pourtant, en présence d'un bias flow, les rendements d'aérosol sont meilleurs que lorsque le nébuliseur est placé en aval de l'humidificateur. Il faut en réalité comprendre que lorsque le nébuliseur est placé en amont de l'humidificateur, le volume interne du système (du nébuliseur jusqu'au patient) est important, et généralement supérieur au volume courant réglé. La branche inspiratoire du circuit fonctionne alors comme un réservoir pour le bolus d'aérosol et il faut plusieurs cycles respiratoires pour que ce bolus d'aérosol soit inhalé. Dans ce cas, le volume interne de la branche inspiratoire est assez important pour maintenir l'effet réservoir et

compenser le bias flow. À l'inverse, lorsque le nébuliseur est en aval de l'humidificateur, le volume interne du système est plus petit, l'effet réservoir est moindre et une partie du bolus d'aérosol est perdu dans la branche expiratoire. Les rendements sont en revanche meilleurs lorsque le nébuliseur est placé en aval de l'humidificateur mais qu'il n'y a pas de bias flow [Ari, 2010].

Cependant, la question de la position du nébuliseur reste controversée. En effet, Moraine, dans son étude *in vivo*, n'a pas montré de différences significatives d'excrétion urinaire de bromure d'Ipratropium inhalé, en fonction des deux positions de nébuliseur précédemment décrites (en amont et en aval de l'humidificateur chauffant). Selon lui, la position de nébuliseur en amont de l'humidificateur est tout de même plus avantageuse dans le sens où elle évite un poids du nébuliseur sur l'ensemble du circuit, une contamination rétrograde du nébuliseur et une condensation trop importante dans la branche inspiratoire avec le risque d'occlusion [Moraine, 2009].

En pratique, les réanimateurs positionnent le plus souvent leur nébuliseur près de la pièce en Y (dans 80% des cas) et directement en aval du respirateur dans seulement 5% des cas [Ehrmann, 2016].

Un autre paramètre majeur qui influence le rendement de la masse inhalée d'antibiotique est le type de nébuliseur. Il apparaît que les nébuliseurs à tamis vibrant sont deux à quatre fois plus performants, en termes de rendement, que les nébuliseurs pneumatiques, quelque soit la position du nébuliseur [Ari, 2010]. Pourtant, les nébuliseurs pneumatiques sont encore les plus utilisés (42%) en comparaison aux nébuliseurs ultra-soniques (17%) et aux nébuliseurs à tamis vibrant (11%) [Ehrmann, 2016]. Ceci est expliqué notamment par le fait que les nébuliseurs pneumatiques soient accessibles, par leur facilité d'utilisation et par leur faible coût. Les nébuliseurs ultrasoniques sont peu employés en ventilation mécanique surtout à cause de la génération d'un nébulisat contenant des particules de grand diamètre, leur incompatibilité avec les suspensions et leur problème de nettoyage et de désinfection. Les nébuliseurs à tamis vibrant ont de nombreux avantages : ils sont moins bruyant, à faible risque de dénaturer les molécules des solutions par chauffage lors de la nébulisation et surtout, ce sont les nébuliseurs les plus performants de part leur faible volume résiduel. Enfin, un autre intérêt des nébuliseurs à tamis vibrant est la génération d'un nébulisat constitué d'air moins sec et moins froid (la température du nébulisat n'est pas augmentée) ainsi que l'absence de débit de gaz continu, en comparaison aux nébuliseurs pneumatiques. C'est pourquoi nous avons utilisé l'Aeroneb Solo pour l'ensemble des manipulations. Il est à noter qu'il est

recommandé, pour les études sur banc de ventilation mécanique, de caractériser les nébuliseurs avant leur utilisation car il peut exister de grandes variabilités en termes de granulométrie pour un même type de nébuliseur (*Annexe 5*).

La principale limite de notre étude sur les rendements est la réalisation *in vitro* de l'aérosolthérapie. En effet, il existe parfois des différences statistiques *in vitro* qui ne sont pas retrouvées *in vivo*, comme en témoignent les études de Moraine et Ari.

Par ailleurs, dans notre modèle sur banc et malgré l'utilisation d'un filtre échangeur de chaleur et d'humidité, l'humidité exhalée présente chez les patients, n'était pas simulée. Nous avons probablement surestimé les rendements d'aérosol dans notre étude.

En effet, dans une étude *in vitro* récente, Ari compare les rendements d'aérosols selon différents circuits (humidificateur chauffant allumé ou éteint, filtre échangeur de chaleur et d'humidité et circuit sans humidificateur ni filtre), avec et sans humidité exhalée dans un modèle de trachéotomie. Elle démontre qu'en simulant l'humidité exhalée par un humidificateur chauffant, la différence de rendement d'aérosol qu'il existait dans les précédentes études entre circuit sec et circuit humide, est réduite [Ari, 2016]. Ce résultat rejoint une étude récente *in vivo* de Moustafa, qui ne retrouve pas non plus de différence d'excrétion urinaire de Salbutamol à 30 minutes et à 24 heures (qui correspond à la dose inhalée totale) après nébulisation, que le circuit de ventilation mécanique soit sec ou humide, et quelque soit le nébuliseur utilisé (pneumatique ou à tamis vibrant) [Moustafa, 2017]. Si l'on compare les rendements d'aérosol de Salbutamol obtenus par Ari en 2010 *in vitro* et ceux obtenus par Moustafa en 2017 *in vivo*, ils sont comparables en circuit humide (17% *versus* 10.1% respectivement) mais ils ne sont pas superposables en circuit sec (30.2% *versus* 10.5% respectivement). Les rendements de Moustafa étant similaires quelque soient les conditions d'humidité du circuit, on comprend que le modèle *in vitro* surestime les rendements d'aérosol en circuit sec et sans humidité exhalée.

Dans sa dernière étude publiée sur le sujet, Ari évalue pour la première fois trois filtres échangeurs de chaleur et d'humidité de nouvelle génération, qui peuvent être laissés en place durant une nébulisation et permettent à l'aérosol d'être délivré (HME-AD). Elle les compare à un groupe contrôle, qui est un modèle sans filtre échangeur de chaleur et d'humidité. Elle utilise un modèle de ventilation mécanique adulte sans et avec humidité exhalée simulée par un humidificateur chauffant placé entre le filtre collecteur et le poumon test. Sans humidité exhalée, les rendements sont significativement meilleurs dans le groupe contrôle en comparaison aux filtres échangeurs de chaleur et d'humidité (18% *versus* 13.3% en moyenne,

respectivement). En revanche, aucune différence n'est retrouvée dans le modèle avec humidité exhalée (10.8% *versus* 9.6% en moyenne). Encore une fois, les rendements obtenus avec humidité exhalée correspondent aux rendements obtenus des précédentes études en circuit humide (avec humidificateur chauffant) [Ari, 2017].

Les auteurs précédemment cités expliquent que, dans le modèle avec humidité exhalée, le gaz exhalé avec une humidité absolue importante va se mélanger au gaz sec en provenance du respirateur. Ils émettent alors l'hypothèse de l'augmentation hygroscopique de la taille des particules avec le mécanisme d'impaction inertielle de l'aérosol dans le circuit. Nos résultats surestiment donc le dépôt réel de l'aérosol chez le patient. Une étude ancienne suggérait déjà qu'il faille corriger les doses inhalés d'aérosol pour les études *in vitro* d'environ -10% [Fuller, 1994].

Une dernière étude récente s'est intéressée à la comparaison de trois modèles de ventilation mécanique sur banc à un modèle de référence (comme celui utilisé par Ari), en utilisant un nébuliseur à tamis vibrant avec un mode de nébulisation synchronisé placé directement à l'entrée de la sonde d'intubation. Les auteurs ont étudié les rendements d'aérosol de Vancomycine et la distribution de la taille des particules d'Amikacine en fonction de deux débits de pointe différents : 40 et 80 L/min. Il en ressort que, encore une fois, l'humidité exhalée diminuait les rendements d'antibiotique. Par ailleurs, la dose d'antibiotique délivrée était plus importante avec le débit de pointe le plus bas, alors que les conditions d'humidité dans le circuit modifiaient peu les rendements d'antibiotique [Kadrichu, 2017].

CONCLUSION

Compte tenu des résultats d'hygrométrie obtenus, la pertinence de l'arrêt de l'humidification active afin d'améliorer le rendement de la nébulisation peut être mise en doute. En effet, nous n'observons pas de bénéfice alors que cet arrêt est susceptible de représenter un risque pour le patient.

Pour conclure, l'arrêt automatique de l'humidificateur chauffant provoque très rapidement une chute de l'humidité absolue à des valeurs potentiellement délétères pour le patient. Cela ne semble pas pour autant améliorer le rendement de la nébulisation. A ce stade de notre étude, l'arrêt automatique de l'humidification active, en ventilation mécanique invasive et lors d'une nébulisation, ne semble pas bénéfique en termes de masse d'aérosol délivrée. Ces travaux ont eu pour conséquence une modification du système par le fabricant, pour rendre optionnel et non plus obligatoire l'interruption de l'humidification active durant la nébulisation.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Magendie (1829) quoted from Heetderks DR. Observations on reaction of normal mucous membrane. *Am J Med Sc.* 1927;12:377.
2. Lellouche F., Brochard L. Thèse sur l'optimisation de l'humidification des gaz au cours de la ventilation mécanique, 2007.
3. Lellouche F. Humidification during invasive mechanical ventilation : hygrometric performances and cost of humidification systems. *Humidification in the intensive care unit.* Berlin, Heidelberg-Verlag;2012:137-155.
4. Lellouche F., Qader S., Taillé S. et al. Influence of ambient temperature and minute ventilation on passive and active heat and moisture exchangers. *Respir Care* 2014;59(5): 637-43.
5. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *European Respiratory Journal* 2001;18: 228-242.
6. American Association for Respiratory Care. Humidification during invasive and non invasive mechanical ventilation. *Respir Care* 2012;57:782-788.
7. Ehrmann S., Roche-Campo F., Sferrazza Papa GF. et al. Aerosol therapy during mechanical ventilation : an international survey. *Intensive Care Med* 2013;39:1048-1056.
8. Ehrmann S., Roche-Campo F., Bodet-Contentin L. et al. Aerosol therapy in intensive and intermediate care units : prospective observation of 2808 critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016;42(2):192-201.
9. Chastre J., Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(7):867-903.
10. Lu Q., Girardi C., Zhang M. et al. Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med* 2010;36(7):1147-55.
11. Lu Q., Yang J., Liu Z., Gutierrez C. et al. Nebulized Antibiotics Study Group. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(1):106-115.
12. Palmer LB., Smaldone G.C. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1225-1233.
13. Kiem S., Schentag JJ.. Interpretation of antibiotic concentration ratios measured in epithelial lining fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(1):24-36.
14. Fink JB., Dhand R., Grychowski J. et al. 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;159:63-68.
15. Laube, BL., Janssens HM., de Jongh FH. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011;37:1308-1331.
16. Miller, DD., Amin MM., Palmer LB. et al. Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: in vitro/in vivo evaluation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1205-1209.
17. Lin, HL., Fink JB., Zhou Y. et al. Influence of moisture accumulation in inline spacer on delivery of aerosol using metered-dose inhaler during mechanical ventilation. *Respir Care* 2009;54:1336-1341.
18. Gilmour, IJ., Boyle MJ., Rosenberg A. et al. The effect of heated wire circuits on humidification of inspired gases. *Anesth Analg* 1994;79:160-164.
19. Solomita M., Daroowalla F., Leblanc DS. et al. Y-piece temperature and humidification during mechanical ventilation. *Respir Care* 2009;54:480-486.
20. Dugernier J., Wittebole X., Roeseler J. et al. Influence of inspiratory flow pattern and nebulizer position on aerosol delivery with a vibrating-mesh nebulizer during invasive mechanical ventilation : an in vitro analysis. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2015;28(3): 229-36.

21. Dugernier J., Reychler G., Wittebole X. et al. Aerosol delivery with two ventilation modes during mechanical ventilation: a randomized study. *Ann Intensive Care* 2016;6(1):73.
22. Ari A., Areabi H., Fink JB. Evaluation of aerosol generator devices at 3 locations in humidified and non-humidified circuits during adult mechanical ventilation. *Respir Care* 2010;55(7):837-44.
23. Ari A., Harwood R., Sheard M. et al. Quantifying Aerosol Delivery in Simulated Spontaneously Breathing Patients With Tracheostomy Using Different Humidification Systems With or Without Exhaled Humidity. *Respir Care* 2016;61(5):600-6.
24. Ari A., Alwadeai KS., Fink JB. Effects of Heat and Moisture Exchangers and Exhaled Humidity on Aerosol Deposition in a Simulated Ventilator-Dependent Adult Lung Model. *Respir Care* 2017;62(5):538-543.
25. Williams R., Rankin N., Smith T. et al. Relationship between the humidity and temperature of inspired gas and the function of the airway mucosa. *Crit Care Med* 1996;24:1920–1929.
26. Taillé S., Lefrançois F., Lellouche F. et al. Bench comparison of different heat and moisture exchangers. *Intensive Care Med* 2001;27(2):S211
27. Brain J.D., Valberg P.A. Deposition of aerosol in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:1325-73.
28. Lange CF., Finlay WH. Overcoming the adverse effect of humidity in aerosol delivery via pressurized metered-dose inhalers during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1614-1618.
29. Moraine J., Truflandier K., Vandenberg N. et al. Placement of the nebulizer before the humidifier during mechanical ventilation : effect of aerosol delivery. *Heart Lung* 2009;38(5):435-439.
30. Moustafa IOF., Ali MRA., Al Hallag M. et al. Lung deposition and systemic bioavailability of different aerosol devices with and without humidification in mechanically ventilated patients. *Heart Lung* 2017;46(6):464-467.
31. Fuller H., Dolovich M., Turpie F. and al. Efficiency of bronchodilator aerosol delivery to the lungs from metered-dose inhaler in mechanically ventilated patients : a study comparing four different actuator devices. *Chest* 1994;105(1):214-218.
32. Kadrichu N., Daniher D. Improvement of an in vitro model to assess delivered dose and particle size for a vibrating mesh nebulizer during mechanical ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017; 30:1-9.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Mise au point du modèle de ventilation mécanique : comparaison des différentes positions de la sonde d'hygrométrie pour les mesures d'hygrométrie.

Sans humidificateur chauffant, le circuit de ventilation mécanique était froid et sec. En effet, nous avons mesuré que les gaz muraux avaient une température de 23.5°C, 26°C à la sortie du respirateur et 24°C à la sortie de la sonde d'intubation. Dans tous les cas, l'humidité absolue tendait vers 0 mgH₂O/L.

La première étape de notre projet a consisté à optimiser la position de la sonde d'hygrométrie pour la mesure de l'humidité absolue des gaz délivrés. En effet, nous avons remarqué qu'une déperdition de chaleur importante a lieu en aval de la pièce en Y et, de surcroît, par l'utilisation d'un séparateur de flux. La *Figure 17* présente les trois types de positions de la sonde d'hygrométrie, en fonction des différents paramètres de ventilation minute, et avec un humidificateur chauffant réglé à 37°C. Pour rappel, il y avait un delta de 2°C de température entre les capteurs de température n°1 et n°2 (*Figure 6*). Ici, le capteur de température n°2, placé au niveau de la pièce en Y, donnait une température de 39°C, lorsque l'humidificateur chauffant était réglé à 37°C.

La *Figure 18* montre que le calorifuge réduisait les échanges thermiques qui se produisaient entre les gaz délivrés et la température ambiante de la pièce. La température donnée par la position B' (avec calorifuge) était celle qui semblait se rapprocher le plus de la température donnée par le capteur de température n°2. Nous n'avons pas choisi la position A même si elle donnait aussi de bons résultats, car nous n'avons pas retrouvé l'utilisation de cette position dans la littérature pour des mesures d'hygrométrie. Dans la littérature, la sonde d'hygrométrie est généralement placée après la pièce en Y, avec un calorifuge, et jamais directement sur la branche inspiratoire à l'aide d'une pièce en T.

A noter que plus la ventilation minute était importante, et plus la température mesurée des gaz délivrés était haute.

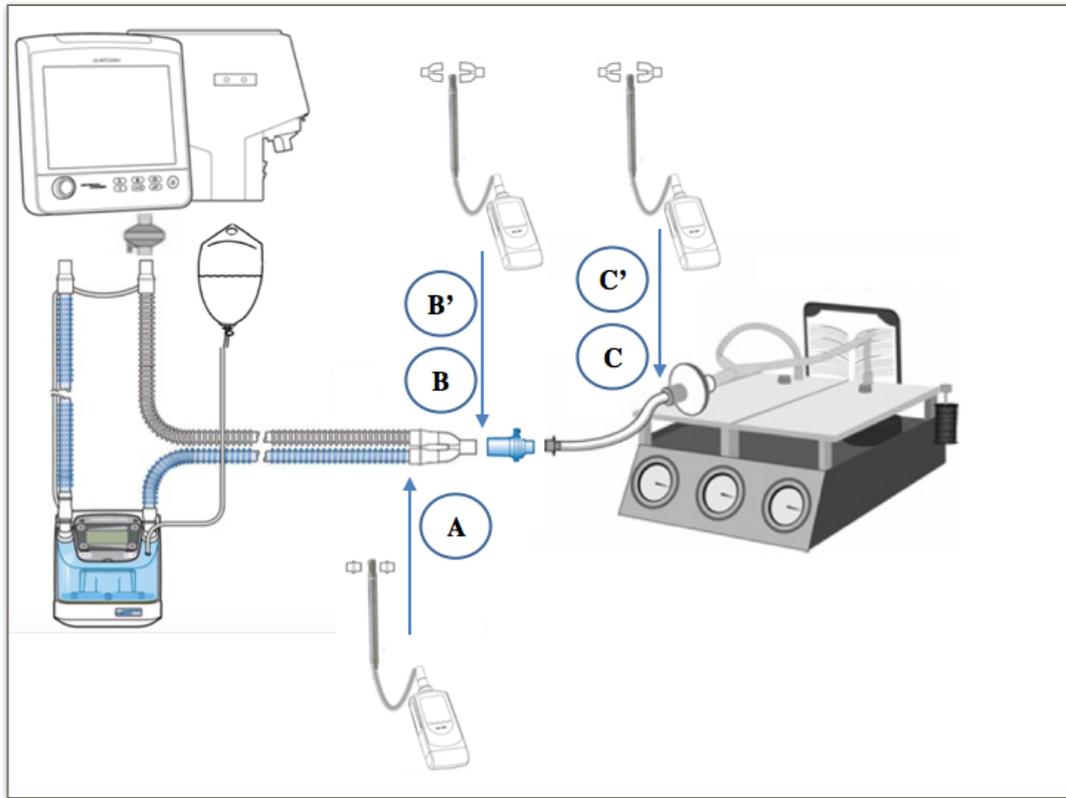
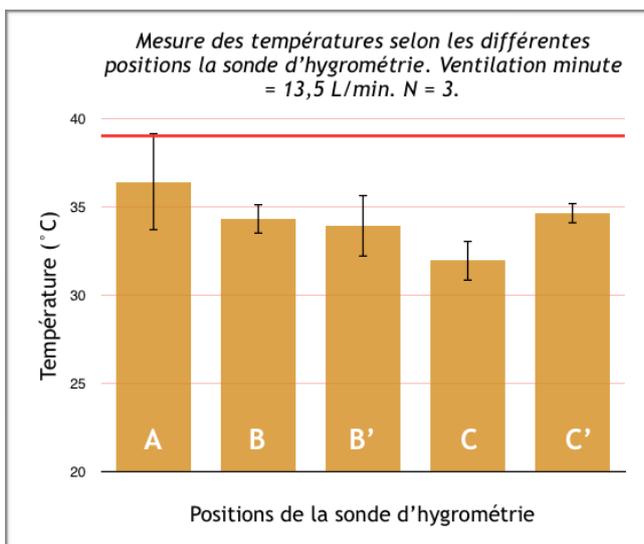
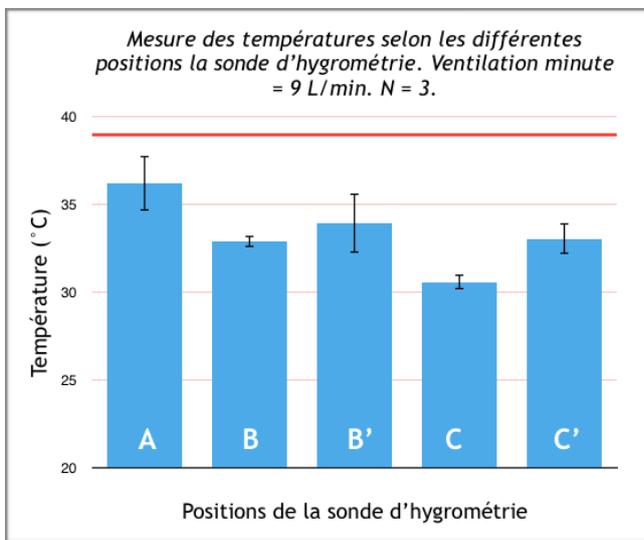
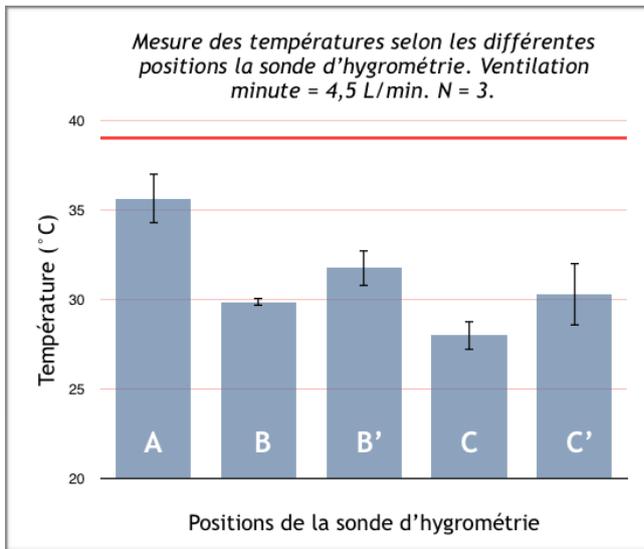


Figure 17 : Représentation des trois différentes positions de la sonde d'hygrométrie :

- A. Sur la branche inspiratoire, en amont de la pièce en Y. La sonde était placée dans le circuit à l'aide d'une simple pièce en T.*
- B. En aval de la pièce en Y.*
- C. En aval de la sonde d'intubation.*

Les positions B et C nécessitaient l'utilisation d'un séparateur de flux et étaient testées avec et sans calorifuge (B' et C' = avec calorifuge).



Température donnée par le système Hamilton au niveau du capteur de température n°2 (pièce en Y).

Figure 18 : Mesure des températures par la sonde d'hygrométrie en fonction des trois ventilations minutes, et en comparaison à la température donnée par le capteur de température Hamilton à la pièce en Y (39°C).

ANNEXE 2 : Gammes étalons des antibiotiques.

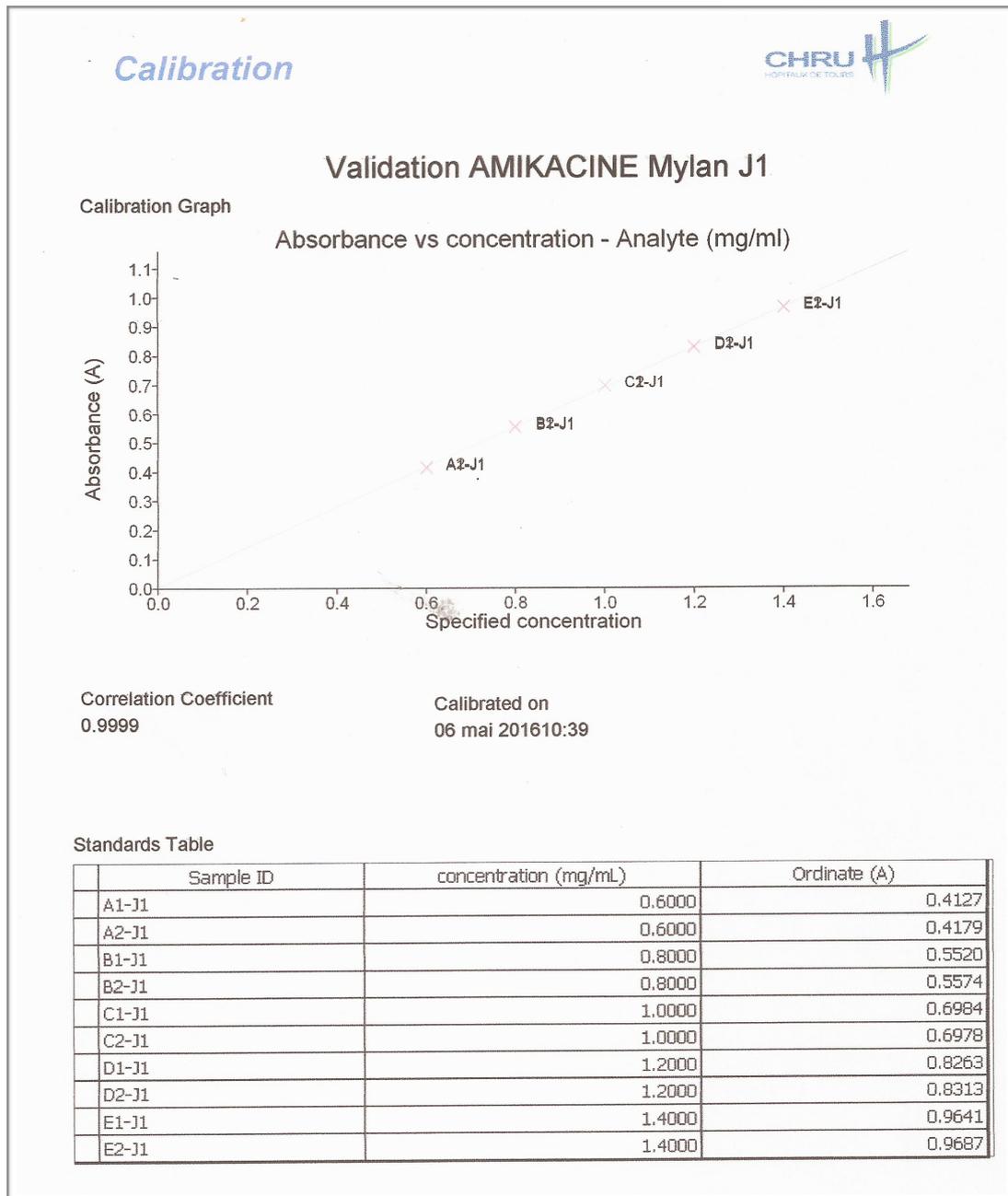


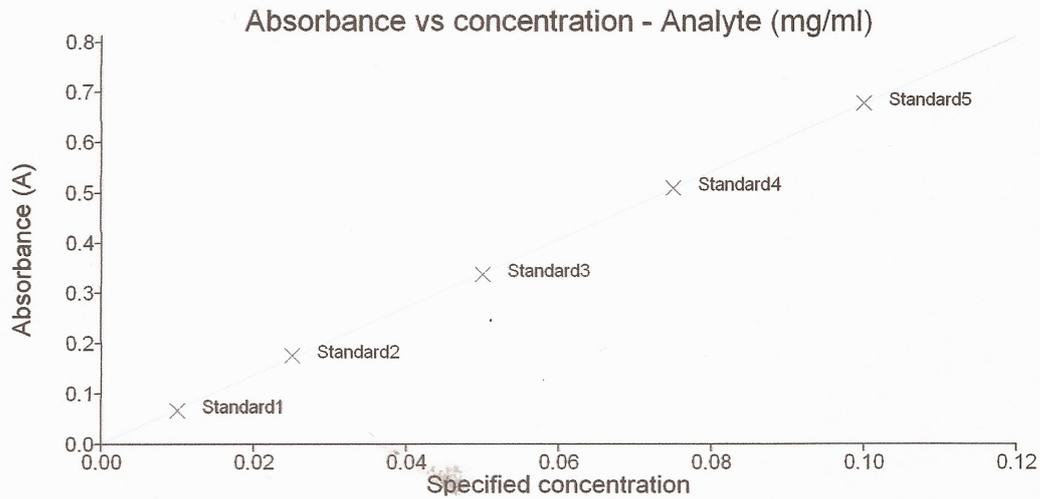
Figure 19.: Gamme étalon du sulfate d'Amikacine.

Longueur d'onde $\lambda = 216 \text{ nm}$.

Concentration = (Densité optique - 0.004521) / 0.688137.

Colimycine 09-2016

Calibration Graph



Correlation Coefficient
1.000

Calibrated on
20 septembre 2016 10:58

Standards Table

Sample ID	concentration (mg/mL)	Ordinate (A)
Standard1	0.0100	0.0673
Standard2	0.0250	0.1762
Standard3	0.0500	0.3372
Standard4	0.0750	0.5097
Standard5	0.1000	0.6787

Figure 20 : Gamme étalon du Colistiméthate sodique.

Longueur d'onde $\lambda = 215 \text{ nm}$.

ANNEXE 3 : Étude de stabilité des solutions d'antibiotique.

Afin de vérifier la stabilité dans le temps des antibiotiques mis en solutions, nous avons mesuré les concentrations de deux solutions de concentration différente pour chaque antibiotique par spectrophotométrie. Les solutions ont été placées dans différentes conditions de température : à température ambiante, au réfrigérateur à +4°C et au congélateur à -20°C pour le Colistiméthate sodique. Les dosages ont été effectués au temps T0, puis à 24h, 48h et 8 jour de la constitution de la solution.

Tableau 9 : Mesure de la concentration de deux solutions de sulfate d'Amikacine de concentration différente, selon différentes conditions de température et à différents moments.

SULFATE D'AMIKACINE ($\lambda = 216 \text{ nm}$)			
Temps	Conditions de température	Solution A: 10 mg/mL	Solution B (dilution 1/10e) : 0.1 mg/mL
		Longueur d'onde ($\lambda = 216 \text{ nm}$)	
T0	Température ambiante	0.6700	0.0815
H24	Température ambiante	0.6603	0.0802
	Comparé à T0 en %	-1.45	-0.02
	Réfrigérateur +4°C	0.6985	0.0805
	Comparé à T0 en %	0.00	-0.01
H48	Température ambiante	0.6603	0.0794
	Comparé à T0 en %	-0.01	-0.03
	Réfrigérateur +4°C	0.6600	0.0794
	Comparé à T0 en %	-0.01	-0.03
8e jour	Température ambiante	0.6719	0.0773
	Comparé à T0 en %	0.00	-0.05
	Réfrigérateur +4°C	0.6592	0.0739
	Comparé à T0 en %	-0.02	-0.09

Le sulfate d'Amikacine était parfaitement stable lorsqu'il était conservé à température ambiante, et ce quelque soit la concentration (Tableau 9). Les solutions de sulfate d'Amikacine ont donc été conservées à température ambiante et à l'abri de la lumière, et l'analyse spectrophotométrique des solutions était faite au plus tard dans les 7 jours.

Tableau 10 : Mesure de la concentration de deux solutions de Colistiméthate sodique de concentration différente, selon différentes conditions de température et à différents moments.

COLISTIMETHATE SODIQUE ($\lambda = 215 \text{ nm}$)			
Temps	Conditions de température	Solution A : 27 mg/mL	Solution B (dilution 1/100e) : 0.27 mg/mL
		Longueur d'onde ($\lambda = 215 \text{ nm}$)	
T0	Température ambiante	0.3577	0.3783
H24	Température ambiante	0.3541	0.2771
	Comparé à T0 en %	-1.01	-26.75
	Réfrigérateur +4°C	0.3626	0.3256
	Comparé à T0 en %	-1.37	-13.93
H48	Température ambiante	0.3550	0.2542
	Comparé à T0 en %	-0.75	-32.80
	Réfrigérateur +4°C	0.3545	0.3149
	Comparé à T0 en %	-0.89	-16.76
H72	Température ambiante	0.3565	0.2506
	Comparé à T0 en %	-0.34	-33.76
	Réfrigérateur +4°C	0.3572	0.3102
	Comparé à T0 en %	-0.14	-18.00

La solution de Colistiméthate sodique B, la plus diluée, se dégradait très rapidement, en moins de 24h (environ 6h), aussi bien à température ambiante qu'au réfrigérateur à +4°C (Tableau 10). Nous avons donc réalisé l'étude de stabilité de la solution de Colistiméthate sodique B lorsque celle-ci était immédiatement placée au congélateur à -20°C.

Tableau 11 : Étude de stabilité du Colistiméthate sodique à -20°C et avec la Solution B la plus diluée.

COLISTIMETHATE SODIQUE ($\lambda = 215 \text{ nm}$)		
Temps	Conditions de température	Solution B (dilution 1/100e) : 0.27 mg/mL
		Longueur d'onde ($\lambda = 215 \text{ nm}$)
T0	Température ambiante	0.3699
24 hours	Température ambiante	0.2898
	Comparé à T0 en %	-22.24
	Congélateur -20°C	0.3614
	Comparé à T0 en %	-0.03
96 hours	Température ambiante	0.2532
	Comparé à T0 en %	-32.06
	Congélateur -20°C	0.3475
	Comparé à T0 en %	-6.76

Le Colistiméthate sodique a été congelé à -20°C immédiatement après chaque manipulation, et la lecture en spectrophotométrie était réalisée au plus tôt, dans les 24h au maximum (Tableau 11).

ANNEXE 4 : Méthode de validation de l'extraction sur filtre.

Tableau 12 : Extraction sur filtre du sulfate d'Amikacine après nébulisation.

DO : densité optique.

Masse de sulfate d'Amikacine (mg)	Volume de sulfate d'Amikacine nébulisé (mL)	Volume de rinçage (mL)	DO	Concentrations (mg/mL)	Pourcentage d'extraction (%)	Pourcentage moyen d'extraction (%)
		Filtre et porte-filtre				
41	Masse d'antibiotique introduite dans le nébuliseur (mg) :			41.4		99.50
	0.5	25	1.06	1.53	92.59	
	0.5	20	1.13	1.64	79.28	
	0.5	30	0.81	1.17	84.96	
		Nébuliseur et sa pièce en T				
	0.5	10	0.41	0.58	14.07	
	0.5	10	0.44	0.63	15.26	
	0.5	10	3.56	0.51	12.34	

L'objectif de cette extraction sur filtre était de vérifier qu'il était possible de récupérer la totalité ou presque de la masse d'antibiotique sur le filtre Anesth Guard, lorsqu'une nébulisation était directement effectuée sur le filtre. Pour cela, le filtre était connecté au nébuliseur via une pièce en T. La nébulisation est effectuée au moyen d'une pompe de débit 15 L/min. Les solutions d'antibiotique et le rinçage de l'ensemble du matériel (filtre, porte-filtre, nébuliseur et pièce en T) étaient effectués avec de l'eau stérile ou eau pour préparation injectable. Le nébuliseur et sa pièce en T étaient rincés pour évaluer la masse d'antibiotique résiduelle.

Pourcentage d'extraction = (masse d'antibiotique mesurée sur le filtre, le porte-filtre et le nébuliseur) ÷ (masse d'antibiotique déposée dans le nébuliseur) × 100.

Tableau 13 : Extraction sur filtre du Colistiméthate sodique après nébulisation.

CMS : Colistiméthate sodique. DO : densité optique.

Masse de CMS (mg)	Volume de CMS nébulisé (mL)	Volume de rinçage (mL)	DO	Concentrations ($\mu\text{g/mL}$)	Masse de CMS (mg)	Pourcentage d'extraction (%)	Pourcentage moyen d'extraction (%)
		Filtre et porte-filtre					
10	Masse d'antibiotique introduite dans le nébuliseur (mg) :				10		97.23
	0.5	30	0.40	254.95	7.65	76.50	
	0.5	30	0.41	256.08	7.68	76.80	
	0.5	30	0.45	279.05	8.37	83.70	
		Nébuliseur et sa pièce en T					
	0.5	30	1.09	72.14	2.16	21.60	
	0.5	30	0.92	61.69	1.85	18.50	
	0.5	30	0.75	48.74	1.46	14.60	

ANNEXE 5 : Caractérisation des nébuliseurs par granulométrie.

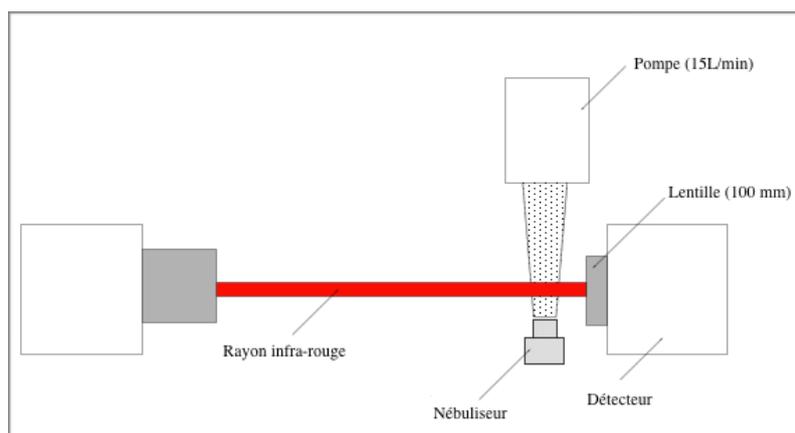


Figure 21 : Représentation schématique du Spraytec, Malvern, UK.

Le Spraytec est basé sur une méthode de diffraction laser pour mesurer la granulométrie d'un aérosol. 1 mL de sulfate d'Amikacine (500 mg / 6 mL) ou de Colistiméthate sodique (80 mg / 4 mL) était introduit dans le nébuliseur, et la nébulisation était débutée. L'aérosol d'antibiotique passait au travers du rayon infra-rouge pour l'analyse granulométrique et était aspiré par une pompe afin d'éviter la contamination de l'air ambiant (*Figure 21*). Le logiciel du Spraytec calculait plusieurs paramètres : Dv 10, Dv 50, Dv 90 and Span. Le temps total de nébulisation était noté afin d'estimer le débit. Ce débit était plus lent pour le Colistiméthate sodique, qui est plus visqueux que le sulfate d'Amikacine en solution. Dv 50 = diamètre médian en volume.

Tableau 14 : Caractérisation de trois différents nébuliseurs en granulométrie avec le sulfate d'Amikacine (Juillet 2016).

Nébuliseur	Dv50 (μm)	Span = $[(Dv90 - Dv10)/Dv50]$	Pourcentage de particules $< 5 \mu\text{m}$	Débit de nébulisation (mL/min)
1	5.6	1.5	42.4	0.6
2	5.1	1.5	48.9	0.6
3	4.5	1.4	58.0	0.5

Tableau 15 : Caractérisation de trois nébuliseurs différents en granulométrie avec le Colistiméthate sodique (Septembre 2016).

Nébuliseur	Dv50 (μm)	Span = $[(Dv90 - Dv10)/Dv50]$	Pourcentage de particules $< 5 \mu\text{m}$	Débit de nébulisation (mL/min)
1	7.3	1.7	28.6	0.2
2	7.4	1.7	28.3	0.2
3	8.5	1.7	22.3	0.2

ANNEXE 6 : Détail des rendements des nébulisations d'antibiotiques.

Tableau 16 : Détail des rendements des nébulisations de sulfate d'Amikacine selon une position du nébuliseur (n°1, en amont de l'humidificateur chauffant) et selon les trois ventilations minutes.

DO : densité optique. SC: solution contrôle. SF : solution fille.

Position du nébuliseur	Conditions d'humidité du circuit	Ventilation minute (L/min)	DO SC	Concentration SC 1/100 ^e (mg/mL)	Concentration SC (mg/mL)	Masse SC (mg)	DO SF	Concentration SF 1/5 ^e (mg/mL)	Concentration SF (mg/mL)	Masse SF (mg)	Rendement (%)
Nébuliseur 1											
Respirateur	Sec	4.5	0.63	0.91	90.79	453.96	0.29	0.41	2.05	40.78	8.98
		9	0.62	0.89	89.01	445.03	0.56	0.81	4.05	80.90	18.18
		13.5	0.59	0.86	85.58	427.90	0.37	0.53	2.65	53.17	12.43
	Humide	4.5	0.62	0.89	88.78	443.90	0.25	0.35	1.75	35.08	7.90
		9	0.45	0.65	64.87	324.34	0.23	0.32	1.60	32.29	9.95
		13.5	0.56	0.80	80.40	402.00	0.18	0.25	1.25	25.48	6.34
	Arrêt automatique	4.5	0.68	0.98	97.75	488.75	0.24	0.34	1.70	34.30	7.02
		9	0.51	0.73	73.12	365.60	0.21	0.30	1.50	30.06	8.22
		13.5	0.58	0.83	83.41	417.05	0.20	0.29	1.45	28.50	6.83
Nébuliseur 2											
Respirateur	Sec	4.5	0.56	0.81	80.61	403.05	0.39	0.56	2.80	56.13	13.93
		9	0.61	0.88	87.65	438.27	0.55	0.79	3.95	78.83	17.99
		13.5	0.63	0.92	91.59	457.95	0.53	0.76	3.80	76.19	16.64
	Humide	4.5	0.58	0.84	84.27	421.35	0.31	0.44	2.20	44.37	10.53
		9	0.66	0.95	94.86	474.31	0.41	0.58	2.90	58.26	12.28
		13.5	0.53	0.77	76.69	383.45	0.27	0.39	1.95	39.16	10.21
	Arrêt automatique	4.5	0.68	0.98	98.09	490.45	0.30	0.43	2.15	42.92	8.75
		9	0.60	0.87	87.21	436.05	0.36	0.51	2.55	51.24	11.75
		13.5	0.39	0.56	55.79	278.95	0.21	0.30	1.50	30.19	10.82
Nébuliseur 3											
Respirateur	Sec	4.5	0.57	0.82	82.29	411.45	0.58	0.84	4.20	84.17	20.46
		9	0.46	0.67	66.60	332.99	0.55	0.79	3.95	78.92	23.70
		13.5	0.60	0.86	85.80	429.00	0.37	0.52	2.60	52.47	12.23
	Humide	4.5	0.59	0.86	85.61	428.05	0.32	0.46	2.30	46.18	10.79
		9	0.61	0.87	87.47	437.35	0.54	0.78	3.90	77.53	17.73
		13.5	0.57	0.83	82.86	414.30	0.37	0.54	2.70	53.72	12.97
	Arrêt automatique	4.5	0.67	0.97	96.62	483.10	0.36	0.52	2.60	52.04	10.77
		9	0.57	0.82	81.99	409.95	0.26	0.37	1.85	37.43	9.13
		13.5	0.52	0.76	75.53	377.65	0.29	0.42	2.10	41.93	11.10

Tableau 17 : Détail des rendements des nébulisations de sulfate d'Amikacine selon les deux position du nébuliseur (n°1, en amont de l'humidificateur chauffant côté respirateur et n°2, en aval de l'humidificateur à la pièce en Y) à ventilation minute constante (9 L/min).
DO : densité optique. SC: solution contrôle. SF : solution fille.

Position du nébuliseur	Conditions d'humidité du circuit	DO SC	Concentration SC 1/100 ^e (mg/mL)	Concentration SC (mg/mL)	Masse SC (mg)	DO SF	Concentration SF 1/5 ^e (mg/mL)	Concentration SF (mg/mL)	Masse SF (mg)	Rendement (%)
Nébuliseur 1										
1	Sec	0.62	0.89	89.01	445.03	0.56	0.81	4.05	80.90	18.18
2		0.61	0.88	87.97	439.87	0.31	0.44	2.20	44.12	10.03
1	Humide	0.45	0.65	64.87	324.34	0.23	0.32	1.60	32.29	9.95
2		0.55	0.80	79.77	398.85	0.14	0.20	1.00	20.07	5.03
1	Arrêt automatique	0.51	0.73	73.12	365.60	0.21	0.30	1.50	30.06	8.22
2		0.85	1.23	123.13	615.65	0.46	0.67	3.35	66.90	10.87
Nébuliseur 2										
1	Sec	0.61	0.88	87.65	438.27	0.55	0.79	3.95	78.83	17.99
2		0.56	0.81	81.43	407.17	0.37	0.53	2.65	52.75	12.95
1	Humide	0.66	0.95	94.86	474.31	0.41	0.58	2.90	58.26	12.28
2		0.52	0.74	74.38	371.90	0.18	0.25	1.25	25.45	6.84
1	Arrêt automatique	0.60	0.87	87.21	436.05	0.36	0.51	2.55	51.24	11.75
2		0.85	0.59	59.03	295.15	0.15	0.22	1.10	21.52	7.29
Nébuliseur 3										
1	Sec	0.46	0.67	66.60	332.99	0.55	0.79	3.95	78.92	23.70
2		0.57	0.82	81.74	408.70	0.28	0.40	2.00	40.06	9.80
1	Humide	0.61	0.87	87.47	437.35	0.54	0.78	3.90	77.53	17.73
2		0.54	0.78	77.68	388.40	0.40	0.57	2.85	57.33	14.76
1	Arrêt automatique	0.57	0.82	81.99	409.95	0.26	0.37	1.85	37.43	9.13
2		0.58	0.84	84.01	420.05	0.26	0.38	1.90	37.65	8.96

Tableau 18 : Détail des rendements des nébulisations de Colistiméthate sodique selon une position du nébuliseur (n°1, en amont de l'humidificateur chauffant) et selon les trois ventilations minutes. DO : densité optique. SC: solution contrôle. SF : solution fille.

Position du nébuliseur	Conditions d'humidité du circuit	Ventilation minute (L/min)	DO SC	Concentration SC 1/100 ^e (mg/mL)	Concentration SC (mg/mL)	Masse SC (mg)	DO SF	Concentration SF 1/5 ^e (mg/mL)	Concentration SF (mg/mL)	Masse SF (mg)	Rendement (%)
Nébuliseur 1											
Respirateur	Sec	4.5	0.41	0.06	23.96	71.88	0.29	0.04	0.87	17.32	24.10
		9	0.35	0.05	20.28	60.84	0.56	0.08	1.65	33.00	54.24
		13.5	0.38	0.06	22.40	67.20	0.34	0.05	1.01	20.20	30.06
	Humide	4.5	0.33	0.05	19.40	58.2	0.25	0.04	0.72	14.40	24.74
		9	0.35	0.05	20.44	61.32	0.21	0.03	0.62	12.32	20.09
		13.5	0.35	0.05	20.40	61.20	0.21	0.03	0.62	12.32	20.13
	Arrêt automatique	4.5	0.37	0.05	21.72	65.16	0.21	0.03	0.63	12.52	19.21
		9	0.28	0.04	16.56	49.68	0.22	0.03	0.63	12.64	25.44
		13.5	0.34	0.05	19.88	59.64	0.18	0.03	0.53	10.56	17.71
Nébuliseur 2											
Respirateur	Sec	4.5	0.36	0.05	21.12	63.36	0.19	0.03	0.56	11.16	17.61
		9	0.74	0.05	18.16	54.48	0.83	0.05	1.02	20.48	37.59
		13.5	0.31	0.05	18.40	55.20	0.27	0.04	0.78	15.60	28.26
	Humide	4.5	0.34	0.04	16.16	48.48	0.15	0.02	0.45	8.96	18.48
		9	0.33	0.05	19.56	58.68	0.19	0.03	0.57	11.28	19.22
		13.5	0.35	0.05	20.44	61.32	0.23	0.03	0.68	13.60	22.18
	Arrêt automatique	4.5	0.35	0.05	20.32	60.96	0.19	0.03	0.55	10.96	17.98
		9	0.33	0.05	19.28	57.84	0.25	0.04	0.72	14.52	25.10
		13.5	0.33	0.05	19.28	57.84	0.20	0.03	0.57	11.48	19.85
Nébuliseur 3											
Respirateur	Sec	4.5	0.36	0.05	21.28	63.84	0.33	0.05	0.97	19.40	30.39
		9	0.86	0.05	21.32	63.96	1.28	0.08	1.59	31.76	49.66
		13.5	0.36	0.05	21.04	63.12	0.33	0.05	0.96	19.24	30.48
	Humide	4.5	0.35	0.05	20.52	61.56	0.26	0.04	0.76	15.24	24.76
		9	0.33	0.05	19.56	58.68	0.25	0.04	0.74	14.84	25.29
		13.5	0.33	0.05	19.56	58.68	0.23	0.03	0.68	13.52	23.04
	Arrêt automatique	4.5	0.41	0.06	24.20	72.6	0.21	0.03	0.61	12.32	16.97
		9	0.34	0.05	19.84	59.52	0.34	0.05	0.99	19.84	33.33
		13.5	0.34	0.05	19.84	59.52	0.23	0.03	0.66	13.24	22.24

Tableau 19 : Détail des rendements des nébulisations de Colistiméthate sodique selon les deux positions du nébuliseur (n°1, en amont de l'humidificateur chauffant côté respirateur et n°2, en aval de l'humidificateur à la pièce en Y) à ventilation minute constante (9 L/min).

DO : densité optique. SC: solution contrôle. SF : solution fille.

Position du nébuliseur	Conditions d'humidité du circuit	DO SC	Concentration SC 1/100 ^e (mg/mL)	Concentration SC (mg/mL)	Masse SC (mg)	DO SF	Concentration SF 1/5 ^e (mg/mL)	Concentration SF (mg/mL)	Masse SF (mg)	Rendement (%)
Nébuliseur 1										
1	Sec	0.84	0.05	20.76	62.28	1.35	0.08	1.67	33.44	53.69
2		0.32	0.05	18.96	56.88	0.23	0.03	0.68	13.60	23.91
1	Humide	0.35	0.05	20.44	61.32	0.21	0.03	0.62	12.32	20.09
2		0.40	0.06	23.36	70.08	0.31	0.05	0.90	18.04	25.74
1	Arrêt automatique	0.28	0.04	16.56	49.68	0.22	0.03	0.63	12.64	25.44
2		0.31	0.05	18.08	54.24	0.08	0.01	0.23	4.64	8.55
Nébuliseur 2										
1	Sec	0.74	0.05	18.16	54.48	0.83	0.05	1.02	20.48	37.59
2		0.34	0.05	19.84	59.52	0.31	0.05	0.91	18.12	30.44
1	Humide	0.33	0.05	19.56	58.68	0.19	0.03	0.56	11.28	19.22
2		0.38	0.06	22.40	67.20	0.18	0.03	0.54	10.80	16.07
1	Arrêt automatique	0.33	0.05	19.28	57.84	0.25	0.04	0.73	14.52	25.10
2		0.29	0.04	17.28	51.84	0.13	0.02	0.18	3.68	7.10
Nébuliseur 3										
1	Sec	0.86	0.05	21.32	63.96	1.28	0.08	1.59	31.76	49.66
2		0.33	0.05	19.12	57.36	0.26	0.04	0.75	15.08	26.29
1	Humide	0.33	0.05	19.56	58.68	0.25	0.04	0.74	14.84	25.29
2		0.35	0.05	20.40	61.20	0.10	0.01	0.28	5.56	9.08
1	Arrêt automatique	0.34	0.05	19.84	59.52	0.34	0.05	0.99	19.84	33.33
2		0.34	0.05	20.12	60.36	0.12	0.02	0.35	7.08	11.73

ANNEXE 7 : Détail des résultats de la granulométrie.

Tableau 20 : Taille des particules de Colistiméthate sodique en circuit sec. DO : densité optique.

Étages	DO	Concentration 1/3 ^e (mg/mL)	Masse (mg)	Ratio masse/ masse totale (%)	Cumulé	Cut off
Nébuliseur 1						
1	0,1939	0,0284	0,0852	6,6620	93,3380	>8
2	0,1259	0,0183	0,0549	4,2928	89,0453	6
3	0,1387	0,0202	0,0606	4,7384	84,3068	4
4	0,2117	0,0310	0,0930	7,2719	77,0350	3
5	0,4826	0,0710	0,2130	16,6549	60,3800	2
6	0,7366	0,1086	0,3258	25,4750	34,9050	1,5
7	0,4247	0,0625	0,1875	14,6610	20,2440	1
8	0,1857	0,0271	0,0813	6,3570	13,8869	0,75
9	0,2299	0,0337	0,1011	7,9052	5,9817	0,5
10	0,1749	0,0255	0,0765	5,9817	0	0,25
			1,2789	100		1,80
Nébuliseur 2						
1	0,1003	0,0145	0,0435	4,8205	95,1795	>8
2	0,1017	0,0147	0,0441	4,8870	90,2926	6
3	0,1119	0,0162	0,0486	5,3856	84,9069	4
4	0,1729	0,0252	0,0756	8,3777	76,5293	3
5	0,3093	0,0454	0,1362	15,0931	61,4362	2
6	0,4517	0,0665	0,1995	22,1077	39,3285	1,5
7	0,3656	0,0537	0,1611	17,8524	21,4761	1
8	0,1514	0,0221	0,0663	7,3471	14,1290	0,75
9	0,1627	0,0237	0,0711	7,8790	6,2500	0,5
10	0,1292	0,0188	0,0564	6,2500	0	0,25
			0,9024	100		1,24
Nébuliseur 3						
1	0,1101	0,0160	0,0480	4,1184	95,8816	>8
2	0,1288	0,0187	0,0561	4,8134	91,0682	6
3	0,1616	0,0236	0,0708	6,0746	84,9936	4
4	0,3292	0,0484	0,1452	12,4582	72,5354	3
5	0,5528	0,0814	0,2442	20,9524	51,5830	2
6	0,5134	0,0756	0,2268	19,4595	32,1236	1,5
7	0,3447	0,0507	0,1521	13,0502	19,0734	1
8	0,1665	0,0243	0,0729	6,2548	12,8185	0,75
9	0,1894	0,0277	0,0831	7,1300	5,6885	0,5
10	0,1515	0,0221	0,0663	5,6885	0	0,25
			1,1655	100		1,96
					Moyenne :	1,67

Tableau 21 : Taille des particules de Colistiméthate sodique en circuit humide. DO : densité optique.

Étages	DO	Concentration 1/3 ^e (mg/mL)	Masse (mg)	Ratio masse/ masse totale (%)	Cumulé	Cut off
Nébuliseur 1						
1	0,1351	0,0197	0,0591	8,6252	91,3748	>8
2	0,1162	0,0169	0,0507	7,3993	83,9755	6
3	0,1650	0,0241	0,0723	10,5517	73,4238	4
4	0,2094	0,0306	0,0918	13,3975	60,0263	3
5	0,2295	0,0336	0,1008	14,7110	45,3152	2
6	0,1965	0,0287	0,0861	12,5657	32,7496	1,5
7	0,1556	0,0227	0,0681	9,9387	22,8109	1
8	0,1173	0,0170	0,0510	7,4431	15,3678	0,75
9	0,1101	0,0160	0,0480	7,0053	8,3625	0,5
10	0,1312	0,0191	0,0573	8,3625	0	0,25
			0,6852	100		2,19
Nébuliseur 2						
1	0,1262	0,0183	0,0549	6,3852	93,6148	>8
2	0,1364	0,0198	0,0594	6,9086	86,7062	6
3	0,1877	0,0274	0,0822	9,5604	77,1458	4
4	0,2398	0,0351	0,1053	12,2470	64,8988	3
5	0,4157	0,0612	0,1836	21,3538	43,5450	2
6	0,2767	0,0406	0,1218	14,1661	29,3789	1,5
7	0,1683	0,0246	0,0738	8,5834	20,7955	1
8	0,1350	0,0196	0,0588	6,8388	13,9567	0,75
9	0,1509	0,0220	0,0660	7,6762	6,2805	0,5
10	0,1239	0,0180	0,0540	6,2805	0	0,25
			0,8598	100		2,23
Nébuliseur 3						
1	0,1161	0,0168	0,0504	6,3830	93,6170	>8
2	0,1054	0,0153	0,0459	5,8131	87,8040	6
3	0,1609	0,0235	0,0705	8,9286	78,8754	4
4	0,2040	0,0298	0,0894	11,3222	67,5532	3
5	0,3278	0,0481	0,1443	18,2751	49,2781	2
6	0,3263	0,0479	0,1437	18,1991	31,0790	1,5
7	0,1692	0,0247	0,0741	9,3845	21,6945	1
8	0,1307	0,0190	0,0570	7,2188	14,4757	0,75
9	0,1374	0,0200	0,0600	7,5988	6,8769	0,5
10	0,1244	0,0181	0,0543	6,8769	0	0,25
			0,7896	100		2,02
					Moyenne :	2,14

Tableau 22 : Taille des particules de Colistiméthate sodique après arrêt automatique de l'humidificateur chauffant. DO : densité optique.

Étages	DO	Concentration 1/3 ^e (mg/mL)	Masse (mg)	Ratio masse/ masse totale (%)	Cumulé	Cut off
Nébuliseur 1						
1	0,1478	0,0215	0,0645	7,0957	92,9043	>8
2	0,1034	0,0150	0,0450	4,9505	87,9538	6
3	0,1602	0,0234	0,0702	7,7228	80,2310	4
4	0,2366	0,0347	0,1041	11,4521	68,7789	3
5	0,4501	0,0662	0,1986	21,8482	46,9307	2
6	0,3295	0,0484	0,1452	15,9736	30,9571	1,5
7	0,2177	0,0319	0,0957	10,5281	20,4290	1
8	0,1189	0,0173	0,0519	5,7096	14,7195	0,75
9	0,1663	0,0243	0,0729	8,0198	6,6997	0,5
10	0,1393	0,0203	0,0609	6,6997	0	0,25
			0,9090	100		2,14
Nébuliseur 2						
1	0,1110	0,0161	0,0483	6,9878	93,0122	>8
2	0,0967	0,0140	0,0420	6,0764	86,9358	6
3	0,1295	0,0188	0,0564	8,1597	78,7760	4
4	0,1602	0,0234	0,0702	10,1563	68,6198	3
5	0,2656	0,0389	0,1167	16,8837	51,7361	2
6	0,272	0,0399	0,1197	17,3177	34,4184	1,5
7	0,1787	0,0261	0,0783	11,3281	23,0903	1
8	0,1194	0,0173	0,0519	7,5087	15,5816	0,75
9	0,1235	0,0179	0,0537	7,7691	7,8125	0,5
10	0,1241	0,0180	0,0540	7,8125	0	0,25
			0,6912	100		1,90
Nébuliseur 3						
1	0,1299	0,0189	0,0567	6,5083	93,4917	>8
2	0,1199	0,0174	0,0522	5,9917	87,5000	6
3	0,2009	0,0294	0,0882	10,1240	77,3760	4
4	0,2561	0,0375	0,1125	12,9132	64,4628	3
5	0,395	0,0581	0,1743	20,0069	44,4559	2
6	0,325	0,0477	0,1431	16,4256	28,0303	1,5
7	0,1635	0,0239	0,0717	8,2300	19,8003	1
8	0,1151	0,0167	0,0501	5,7507	14,0496	0,75
9	0,1457	0,0212	0,0636	7,3003	6,7493	0,5
10	0,1347	0,0196	0,0588	6,7493	0	0,25
			0,8712	100		2,28
					AVERAGE :	2,10



Vu,
Le Directeur de Thèse

Vu,
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le .. / .. / 20..

RÉSUMÉ :

INTRODUCTION : Le réchauffement et l'humidification des gaz délivrés en ventilation mécanique invasive sont indispensables en réanimation, mais susceptibles d'altérer le rendement d'une nébulisation d'aérosol. L'intérêt d'un arrêt de l'humidification active au cours d'une nébulisation reste controversé dans la littérature. L'objectif de cette étude était de comparer l'effet d'un arrêt automatique de l'humidification active à des circuits secs et humides, sur l'humidité absolue et sur les rendements d'aérosols, lors d'une nébulisation dans un modèle de ventilation mécanique sur banc. **MÉTHODE :** L'humidité absolue des gaz délivrés était déterminée par un hygromètre. Du Colistiméthate sodique ou du sulfate d'Amikacine étaient administrés par un nébuliseur à tamis vibrant. L'antibiotique nébulisé était recueilli par un filtre situé en aval de la sonde d'intubation. Les rendements étaient calculés par spectrophotométrie et ont été étudiés en fonction des trois conditions d'humidité du circuit, de trois ventilations minutes et de deux positions du nébuliseur. Un impacteur en cascade a été utilisé pour vérifier la taille des particules d'aérosol délivrées. **RÉSULTATS :** L'humidité absolue des gaz délivrés chutait rapidement à l'arrêt de l'humidificateur chauffant. Les rendements d'antibiotique étaient meilleurs lorsque le circuit était sec ($p = 0.0133$), en comparaison au circuit humide et à l'arrêt automatique de l'humidificateur chauffant. Il n'y avait pas de différence significative de rendement entre circuit humide et arrêt automatique de l'humidificateur chauffant. Les rendements obtenus avec le Colistiméthate sodique étaient meilleurs qu'avec le sulfate d'Amikacine ($p = 0.0013$). Il n'y avait pas de différence significative de rendement entre les trois ventilations minutes. Les particules délivrées étaient comprises entre 1.7 et 2.1 μm et compatibles avec un dépôt alvéolaire de l'aérosol. **CONCLUSION :** Dans notre modèle de ventilation mécanique sur banc, l'arrêt automatique de l'humidification active lors d'une nébulisation ne semblait pas indiqué.

Mots-clés : humidificateur chauffant ; humidification ; nébuliseur ; aérosol ; ventilation mécanique.

Sophie JACQUIER

77 pages - 22 tableaux - 21 figures

Résumé :

INTRODUCTION : Le réchauffement et l'humidification des gaz délivrés en ventilation mécanique invasive sont indispensables en réanimation, mais susceptibles d'altérer le rendement d'une nébulisation d'aérosol. L'intérêt d'un arrêt de l'humidification active au cours d'une nébulisation reste controversé dans la littérature. L'objectif de cette étude était de comparer l'effet d'un arrêt automatique de l'humidification active à des circuits secs et humides, sur l'humidité absolue et sur les rendements d'aérosols, lors d'une nébulisation dans un modèle de ventilation mécanique sur banc. **MÉTHODE :** L'humidité absolue des gaz délivrés était déterminée par un hygromètre. Du Colistiméthate sodique ou du sulfate d'Amikacine étaient administrés par un nébuliseur à tamis vibrant. L'antibiotique nébulisé était recueilli par un filtre situé en aval de la sonde d'intubation. Les rendements étaient calculés par spectrophotométrie et ont été étudiés en fonction des trois conditions d'humidité du circuit, de trois ventilations minutes et de deux positions du nébuliseur. Un impacteur en cascade a été utilisé pour vérifier la taille des particules d'aérosol délivrées. **RÉSULTATS :** L'humidité absolue des gaz délivrés chutait rapidement à l'arrêt de l'humidificateur chauffant. Les rendements d'antibiotique étaient meilleurs lorsque le circuit était sec ($p = 0.0133$), en comparaison au circuit humide et à l'arrêt automatique de l'humidificateur chauffant. Il n'y avait pas de différence significative de rendement entre circuit humide et arrêt automatique de l'humidificateur chauffant. Les rendements obtenus avec le Colistiméthate sodique étaient meilleurs qu'avec le sulfate d'Amikacine ($p = 0.0013$). Il n'y avait pas de différence significative de rendement entre les trois ventilations minutes. Les particules délivrées étaient comprises entre 1.7 et 2.1 μm et compatibles avec un dépôt alvéolaire de l'aérosol. **CONCLUSION :** Dans notre modèle de ventilation mécanique sur banc, l'arrêt automatique de l'humidification active lors d'une nébulisation ne semblait pas bénéfique en termes de masse d'aérosol délivrée.

Mots-clés : humidificateur chauffant ; humidification ; nébuliseur ; aérosol ; ventilation mécanique.

Jury :

Président du Jury : Professeur Dominique PERROTIN, Médecine Intensive Réanimation, Faculté de médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Pierre-François DEQUIN, Médecine Intensive Réanimation, Faculté de médecine - Tours

Professeur Marc LAFFON, Anesthésie - Réanimation, Faculté de médecine - Tours

Docteur Thierry BOULAIN, Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Régional d'Orléans

Docteur Laurent VECELLIO, Centre d'Étude des Pathologies Respiratoires, INSERM U1100, Faculté de médecine - Tours

Docteur Renaud RESPAUD, Faculté de pharmacie - Tours

Directeur de thèse : Professeur Stephan EHRMANN, Médecine Intensive Réanimation, Faculté de médecine - Tours

Date de soutenance : jeudi 22 février 2018