

# TABLE DES MATIÈRES

|          |                                                                                          |           |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>Introduction .....</b>                                                                | <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <b>Cadre théorique .....</b>                                                             | <b>3</b>  |
| 2.1      | Ventilation non-invasive à deux niveaux de pression .....                                | 3         |
| 2.1.1    | Définitions .....                                                                        | 3         |
| 2.1.2    | Types de ventilateurs .....                                                              | 5         |
| 2.2      | Nébulisation.....                                                                        | 6         |
| 2.2.1    | Définition.....                                                                          | 6         |
| 2.2.2    | Types de nébuliseurs .....                                                               | 6         |
| 2.2.3    | Physique des particules.....                                                             | 8         |
| 2.2.4    | Répartition du médicament nébulisé .....                                                 | 9         |
| <b>3</b> | <b>Aérosolthérapie et VNI-2P : revue des connaissances actuelles .....</b>               | <b>10</b> |
| 3.1      | Etudes <i>in vivo</i> .....                                                              | 10        |
| 3.1.1    | Patients atteints de BPCO et d'asthme .....                                              | 10        |
| 3.1.2    | Patients atteints de mucoviscidose .....                                                 | 12        |
| 3.2      | Etudes <i>in vitro</i> .....                                                             | 13        |
| 3.2.1    | Influence du type de nébuliseur.....                                                     | 13        |
| 3.2.2    | Influence de la position du nébuliseur .....                                             | 14        |
| 3.2.3    | Influence du type de valve de fuite.....                                                 | 15        |
| 3.2.4    | Influence des paramètres ventilatoires .....                                             | 16        |
| 3.2.5    | Influence de l'humidification .....                                                      | 16        |
| 3.2.6    | Influence du mode de nébulisation (continu vs synchronisé sur la phase inspiratoire). 16 |           |
| <b>4</b> | <b>Problématique.....</b>                                                                | <b>17</b> |
| 4.1      | Question de recherche .....                                                              | 17        |
| 4.2      | Objectifs .....                                                                          | 17        |
| <b>5</b> | <b>Matériel et Méthode .....</b>                                                         | <b>18</b> |
| 5.1      | Matériels.....                                                                           | 18        |
| 5.1.1    | Système de nébulisation .....                                                            | 18        |
| 5.1.2    | Ventilateur spécifique de VNI-2P .....                                                   | 19        |
| 5.1.3    | Modèle pulmonaire expérimental.....                                                      | 19        |
| 5.1.4    | Filtres récoltant la dose inhalée .....                                                  | 20        |
| 5.1.5    | Solution nébulisée .....                                                                 | 20        |
| 5.2      | Méthodologie.....                                                                        | 21        |
| 5.2.1    | Déroulement de l'étude .....                                                             | 21        |
| 5.2.2    | Paramètres mesurés .....                                                                 | 22        |
| 5.2.3    | Analyse statistique.....                                                                 | 22        |

|          |                                                                                                               |           |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>6</b> | <b>Résultats .....</b>                                                                                        | <b>24</b> |
| 6.1      | Description des résultats.....                                                                                | 24        |
| 6.1.1    | Influence du mode de synchronisation du nébuliseur sur la dose inhalée et dose totale perdue .....            | 25        |
| 6.1.2    | Influence de la position du nébuliseur sur la dose inhalée et la dose totale perdue.....                      | 26        |
| 6.1.3    | Influence de la position du nébuliseur et de son mode de synchronisation sur le débit de la nébulisation..... | 28        |
| 6.2      | Réponse à notre question de recherche .....                                                                   | 28        |
| <b>7</b> | <b>Discussion .....</b>                                                                                       | <b>29</b> |
| 7.1      | Interprétation des résultats obtenus .....                                                                    | 29        |
| 7.1.1    | Influence du mode de nébulisation sur la dose inhalée .....                                                   | 29        |
| 7.1.2    | Influence de la position du nébuliseur sur la dose inhalée .....                                              | 30        |
| 7.1.3    | Influence sur la dose inhalée de la position du nébuliseur synchronisé sur la phase expiratoire.....          | 31        |
| 7.2      | Limites méthodologiques de notre projet de recherche.....                                                     | 31        |
| 7.3      | Implication pour la pratique .....                                                                            | 32        |
| 7.4      | Pistes pour de futures recherches .....                                                                       | 33        |
| <b>8</b> | <b>Conclusion .....</b>                                                                                       | <b>35</b> |
|          | <b>Liste de références .....</b>                                                                              | <b>36</b> |
|          | <b>Bibliographie.....</b>                                                                                     | <b>41</b> |
|          | <b>Annexes .....</b>                                                                                          | <b>43</b> |

## ABRÉVIATIONS

|                    |                                                                |
|--------------------|----------------------------------------------------------------|
| AI                 | Aide inspiratoire                                              |
| Auto-PEP           | Pression expiratoire positive intrinsèque                      |
| BPCO               | Broncho-pneumopathie chronique obstructive                     |
| cm                 | centimètre                                                     |
| CO <sub>2</sub>    | Dioxyde de carbone                                             |
| cmH <sub>2</sub> O | centimètre d'eau                                               |
| CRF                | Capacité résiduelle fonctionnelle                              |
| CVF                | Capacité vitale forcée                                         |
| DAMM               | Diamètre aérodynamique massique médian                         |
| DEM                | Débit expiratoire maximal                                      |
| DEP                | Débit expiratoire de pointe                                    |
| DIP                | Débit inspiratoire de pointe                                   |
| EPAP               | Expiratory positive airway pressure                            |
| FiO <sub>2</sub>   | Fraction inspirée en oxygène                                   |
| FPF                | Fraction de particules fines                                   |
| FR                 | Fréquence respiratoire                                         |
| g                  | gramme                                                         |
| HEIG-VD            | Haute école d'ingénierie et de gestion du canton de Vaud       |
| IPAP               | Inspiratory positive airway pressure                           |
| IPS                | Inhalateur de poudre sèche                                     |
| IQR                | Ecart interquartile                                            |
| L                  | litre                                                          |
| mg                 | milligramme                                                    |
| min                | minute                                                         |
| ml                 | millilitre                                                     |
| mm                 | millimètre                                                     |
| MMAD               | Mass Median Aerodynamic Diameter                               |
| NaCl               | Chlorure de Sodium                                             |
| ORL                | Oto-Rhino-Laryngologie                                         |
| O <sub>2</sub>     | Oxygène                                                        |
| PaCO <sub>2</sub>  | Pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel |
| PaO <sub>2</sub>   | Pression partielle en oxygène dans le sang artériel            |
| PEP                | Pression Expiratoire Positive                                  |
| PEPi               | Pression Expiratoire Positive intrinsèque                      |
| pH                 | Potentiel hydrogène                                            |

|         |                                                     |
|---------|-----------------------------------------------------|
| PIP     | Pression Inspiratoire Positive                      |
| pMDI    | pressurised Metered Dose Inhaler                    |
| RhDNase | Désoxyribonucléase recombinante humaine             |
| sec.    | secondes                                            |
| SI      | Soins Intensifs                                     |
| Te      | Temps expiratoire                                   |
| Ti      | Temps inspiratoire                                  |
| VC      | Volume Courant                                      |
| VEMS    | Volume expiré maximal en une seconde                |
| VI      | Ventilation Invasive                                |
| VNI     | Ventilation non-invasive                            |
| VNI-2P  | Ventilation non-invasive à deux niveaux de pression |
| vs      | Versus, en français : par opposition à              |
| µm      | micromètre                                          |
| µg      | microgramme                                         |

# 1 INTRODUCTION

Selon de nombreux auteurs (Mehta & Hill, 2001 ; Lightowler, Wedzicha & Elliot, 2003 ; Plant & Elliott, 1998 ; Brochard, Mancebo, Wysocki & Lofaso, 1995 ; Polverino, Gomez & Manrique, 2007 ; Sestini, Renzoni, Robinson, Poole & Ram, 2002), l'assistance ventilatoire mécanique et l'inhalation des bronchodilatateurs sont des traitements couramment prescrits dans l'insuffisance respiratoire chronique stable ou décompensée. En cas de complication d'origine infectieuse, une antibiothérapie par voie inhalée peut également être envisagée, selon Saint, Bent, Vittinghoff & Grady (1995).

Chez le malade intubé et ventilé en mode contrôlé, la nébulisation des médicaments est habituellement couplée à la ventilation mécanique, selon Dhand & Mercier (2007). Selon différents auteurs (Miller, Amin, Palmer, Shah & Smaldone, 2003 ; MacIntyre, Silver & Miller, 1985), l'efficacité de cette combinaison sur la déposition pulmonaire du traitement inhalé a été largement évaluée dans des études *in vitro* et *in vivo*. Les résultats de celles-ci ont permis d'établir des guidelines qui optimisent et favorisent cette pratique (Ari & Fink, 2010).

Au cours de ces deux dernières décennies, l'intérêt de la ventilation non-invasive à deux niveaux de pression (VNI-2P) lors des insuffisances respiratoires aiguës ou chroniques a été montré, diminuant le taux d'intubation et améliorant le pronostic des patients (Meduri, Cook, Turner, Cohen & Leeper, 1996 ; Thys et al., 1998 ; Brochard, 2002 ; Evans, 2001). Dans certaines situations cliniques (ex : décompensations respiratoires, fin de vie, atteintes neuromusculaires), l'assistance ventilatoire par le biais d'un masque facial ou nasal est devenue une alternative à la ventilation invasive (VI). Malgré le développement de cette modalité de prise en charge, la perspective d'administrer une solution médicamenteuse par nébulisation chez les patients sous VNI a été peu explorée et il n'existe, à l'heure actuelle, aucune recommandation (Reychler, Leal, Roeseler, Thys, Delvau & Liistro, 2007 ; Franca et al., 2006 et Pollack, Fleisch, & Dowsey, 1995). Dans la pratique clinique, on rencontre généralement deux options :

- La première option est d'interrompre la session de VNI pour effectuer la nébulisation de manière classique (en ventilation spontanée). Cependant, l'arrêt momentané de la ventilation peut avoir des effets délétères sur le plan respiratoire (épuisement respiratoire, hypoventilation, dyspnée, inconfort) et rendre le traitement par voie inhalée difficilement réalisable, voire impossible.
- Selon Franca et al. (2006), la seconde option est d'associer les deux traitements, en essayant d'adapter le nébuliseur au circuit de la machine. Toutefois, les particularités techniques de certains respirateurs (circuit monobranche, valve de fuite, système « flow by », interface, etc.), le profil respiratoire du patient (volume courant, fréquence,  $Ti/Te$ , débit inspiratoire, etc.) et la pathologie sont autant de facteurs qui peuvent influencer l'efficacité de la nébulisation durant

une VNI (Chatmongkolchart, Schettino, Dillman, Kacmarek & Hess, 2002 ; Branconnier & Hess, 2005 ; Parkes & Bersten, 1997 ; Pollack et al., 1995 ; Fauroux et al., 2000).

Le clinicien dispose de différents choix de ventilateurs pour effectuer la VNI. L'usage des ventilateurs lourds de réanimation est possible mais leur coût d'acquisition, leur complexité et leurs caractéristiques limitent leur utilisation au strict cadre des soins intensifs et des urgences. Selon Patel & Petrini (1998) et Battisti, Tassaux, Janssens, Michotte, Jaber & Joliet (2005), les ventilateurs à turbine ou spécifiques VNI présentent de nombreux avantages (coût, simplicité, mobilité, performances, etc.) qui permettent une utilisation en milieu hospitalier (soins aigus ou chroniques) ainsi que pour des traitements à domicile.

Au regard des connaissances actuelles, nous avons donc décidé de nous intéresser à l'amélioration de la nébulisation sous VNI-2P, en nous focalisant sur l'assistance ventilatoire effectuée au moyen des ventilateurs spécifiques qui disposent d'un circuit monobranche. Suite aux travaux de M. Michotte qui ont permis, avec la collaboration de la HEIG-VD, de développer un système expérimental de nébulisation synchronisée adapté aux appareils de VNI-2P à circuit monobranche, nous avons voulu évaluer la pertinence d'une nébulisation synchronisée sur la phase expiratoire en la comparant à une nébulisation synchronisée sur la phase inspiratoire, lors d'une VNI-2P.

Dans un premier temps, nous ferons une brève revue des connaissances actuelles, en nous limitant pour les études *in vitro*, aux travaux sur les appareils à circuit monobranche. Ensuite, nous présenterons les objectifs de l'étude en expliquant l'intérêt de notre question de recherche, le matériel et la méthodologie utilisés. Enfin, nous présenterons l'analyse statistique des données récoltées, la discussion des résultats obtenus, pour terminer par les implications cliniques de ceux-ci.

## 2 CADRE THÉORIQUE

Pour aider à la compréhension de notre travail, nous vous proposons de traiter dans ce chapitre deux concepts importants : la ventilation non-invasive à deux niveaux de pression (VNI-2P) et la nébulisation médicamenteuse.

### 2.1 Ventilation non-invasive à deux niveaux de pression

#### 2.1.1 Définitions

La ventilation non-invasive à deux niveaux de pression (VNI-2P) est une assistance ventilatoire mécanique qui permet d'assister, ou de suppléer, le travail des muscles respiratoires du patient. Ceci par l'application de deux niveaux de pression : une pression inspiratoire positive (PIP ; en anglais *Inspiratory Positive Airway Pressure : IPAP*) et une pression expiratoire positive (PEP ; en anglais *Expiratory Positive Airway Pressure : EPAP*). L'objectif est d'améliorer les échanges gazeux, par l'augmentation de la ventilation alvéolaire et le recrutement pulmonaire (Reychler, Roeseler & Delguste, 2014).

La VNI-2P se caractérise par différents éléments :

##### a) L'interface patient-ventilateur

L'application de la VNI-2P s'effectue via une interface non-invasive. Celle-ci peut être sous la forme d'un masque facial, masque nasal, casque (interface couvrant toute la tête du patient) ou encore d'un embout buccal (Georges, Vignaux & Janssens, 2010).

Dans le cadre de notre travail de bachelor, nous n'utiliserons pas d'interface.

##### b) Le mode ventilatoire

L'assistance ventilatoire mécanique se caractérise généralement par trois modes ventilatoires :

- Mode contrôlé (Mode T ou timed) : mode ventilatoire où la fréquence respiratoire est entièrement déterminée par les valeurs pré-réglées sur le ventilateur (Georges et al., 2010).
- Mode assisté contrôlé intermittent (Mode ST ou spontaneous timed) : mode ventilatoire où la fréquence respiratoire totale est déterminée par la fréquence spontanée du patient et la fréquence pré-réglée du ventilateur. Celui-ci assure une fréquence respiratoire minimale. (Reychler et al., 2014).
- Mode spontané (Mode S ou spontaneous) : mode ventilatoire où la fréquence est entièrement déterminée par le patient (Reychler et al., 2014).

Dans le cadre de notre travail de bachelor, nous utiliserons le mode spontané.

c) Les paramètres réglés :

- PEP (Pression expiratoire positive) ou EPAP : niveau de pression positive maintenu pendant la phase expiratoire du patient. Il permet d'améliorer l'oxygénation par le recrutement des territoires alvéolaires. Par ailleurs, en présence d'une pression expiratoire positive intrinsèque (PEPi), l'optimisation du niveau de PEP permet de faciliter le déclenchement de la phase inspiratoire (Reychler et al., 2014 ; Brunner, Lyazidi, Richard & Brochard, 2012).
- PIP (pression inspiratoire positive) ou IPAP : niveau de pression positive maintenu pendant la phase inspiratoire du patient. Sur la plupart des ventilateurs, la différence entre les niveaux de PIP et de PEP définit le niveau d'assistance inspiratoire ou d'aide inspiratoire (AI). Elle permet de diminuer le travail respiratoire du patient et d'améliorer la ventilation alvéolaire (Reychler et al., 2014).
- Seuil de sensibilité du trigger inspiratoire : niveau de l'effort inspiratoire que doit fournir le patient pour déclencher l'aide inspiratoire (AI). Un réglage optimal doit éviter les auto-déclenchements et les efforts inspiratoires non récompensés.
- Pente de pressurisation : temps utilisé par le ventilateur pour passer du niveau de PEP au niveau de PIP. La pente inspiratoire est adaptée en fonction de l'intensité de l'effort inspiratoire du patient.
- Sensibilité du trigger expiratoire : seuil de sensibilité expiratoire qui correspond à la consigne de passage de la phase inspiratoire à la phase expiratoire. Cette consigne est exprimée en pourcentage du débit inspiratoire de pointe (DIP). Lorsque le ventilateur atteint cette consigne, il arrête de pressuriser pour passer à la phase expiratoire. Cette valeur est généralement réglée par défaut à 25% du DIP (Reychler et al., 2014).

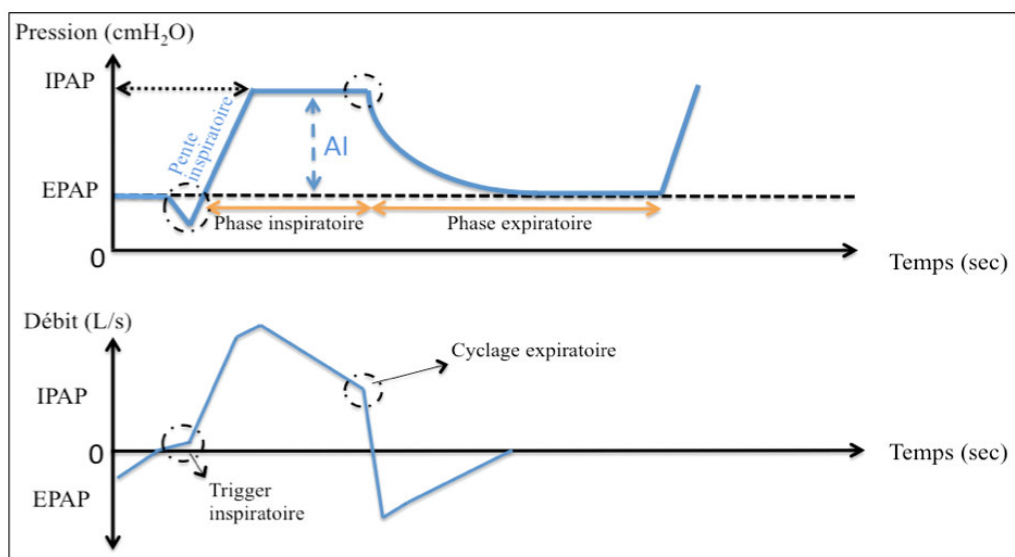


Figure 1 : Courbes pression/temps et débit/temps du ventilateur en mode ventilation spontanée en aide inspiratoire.

### 2.1.2 Types de ventilateurs

On définit généralement trois types de ventilateurs :

#### *a) Ventilateurs lourds de réanimation*

Types de ventilateurs exclusivement utilisés dans les unités de soins aigus. D'une manière générale, ils se caractérisent par :

- une alimentation en gaz (air + oxygène) (Thille et al., 2007), capable de délivrer une  $FiO_2$  (Fraction inspiratoire en Oxygène) comprise entre 21% et 100% (Volsko, Chatburn & El-Khatib, 2016)
- un circuit à double-branch, l'une pour l'inspiration et l'autre pour l'expiration. Cette configuration permet de mesurer un volume courant expiré (Georges et al., 2010) et de limiter la ré-inhalation du  $CO_2$  (Dioxyde de carbone) (Volsko et al., 2016)
- différents modes ventilatoires volumétriques et barométriques, ainsi que certains modes non-conventionnels, comme les modes proportionnels ou asservies (Volsko et al., 2016)
- différentes alarmes à disposition (fuites, volume courant, pression plateau, pression crêtes) (Volsko et al., 2016)
- un large écran d'affichage, permettant le suivi des paramètres et des différentes courbes de ventilation, ainsi que des valeurs numériques (Volsko et al., 2016)

#### *b) Ventilateurs intermédiaires*

Types de ventilateurs souvent utilisés lors de transport de patients (Damm, Clabault, Lamia & Richard, 2003), qui se caractérisent par :

- l'utilisation d'une turbine pour générer une pressurisation avec de l'air ambiant
- la capacité à fournir de l'oxygène avec une  $FiO_2$  comprise entre 21% et 100% (Damm et al., 2003)

#### *c) Ventilateurs de domicile*

Type de ventilateurs pouvant être utilisés à domicile et en milieu hospitalier, se caractérisant par :

- l'utilisation d'une turbine ou d'un soufflet pour générer une pressurisation avec de l'air ambiant (Georges et al., 2010)
- l'incapacité à délivrer une  $FiO_2$  élevée et précise (Scala & Naldi, 2008)
- l'utilisation d'un circuit mono-branch (dans la majorité des cas) : présence d'une valve de fuite intégrée au circuit ou au niveau de l'interface (Georges et al., 2010)
- une taille plus petite et un poids plus léger (Georges et al., 2010).

- moins de paramètres réglables que les ventilateurs lourds de réanimation (réglage de la FiO<sub>2</sub>) (Volsko et al., 2016).

Le circuit respiratoire du ventilateur est relié au patient via une interface invasive (ex : tube de trachéotomie) ou non-invasive (ex : masque) (Gregoretti, Navalesi, Carlucci & Pelosi, 2013). L'utilisation d'une valve positionnée sur le circuit du ventilateur (position proximale au patient) ou intégrée sur l'interface (masque venté), permet l'évacuation des gaz exhalés (Georges et al., 2010).

Dans le cadre de notre travail, nous nous sommes intéressées à la problématique de la nébulisation associée aux ventilateurs de domicile équipés de circuit respiratoire monobranche, avec valve de fuite intégrée.

## **2.2 Nébulisation**

### **2.2.1 Définition**

La nébulisation est une technique d'administration de l'aérosolthérapie. Celle-ci regroupe également les aérosols-doseurs et les inhalateurs de poudre sèche. Le nébuliseur transforme une préparation liquide en aérosol, maintenue en suspension dans un gaz ou un mélange gazeux (Ehrmann, Guillon, Mercier, Vecellio & Dequin, 2012). Selon De Wulf, Duplaquet, Duquet, Puttemans, Reyckler & Saevels (2007),

« en comparaison avec l'administration par voie orale, l'administration par inhalation permet : une action directe sur l'organe cible, un délai d'action rapide, l'administration de doses de médicament plus faibles pour une efficacité clinique égale ou supérieure, une réduction des effets indésirables systémiques ».

### **2.2.2 Types de nébuliseurs**

Il existe trois types de nébuliseur : les nébuliseurs pneumatiques, les nébuliseurs ultrasoniques et les nébuliseurs à tamis (Reyckler et al., 2007) :

- *le nébuliseur pneumatique* : fonctionne avec une source de gaz comprimé (air ou O<sub>2</sub>), un réservoir où est déposé le liquide à nébuliser, un gicleur et un bouclier. C'est un nébuliseur à usage unique. Il produit des particules de taille comprise entre un et cinq micromètres (µm). A la différence des deux autres nébuliseurs, il a l'inconvénient d'avoir un volume résiduel important et une durée de nébulisation plus longue. Il existe trois types de nébuliseurs pneumatiques (De Wulf et al., 2007) :
  - *à débit constant* : le débit médicamenteux est constant pendant tout le cycle

respiratoire, impliquant une grande perte lors de la phase expiratoire.

- *à effet venturi* : une entrée d'air au niveau du collecteur permet d'augmenter le débit médicamenteux pendant la phase inspiratoire. Cette entrée d'air est favorisée par l'ouverture d'un clapet lors de la phase inspiratoire et sa fermeture lors de la phase expiratoire. Ceci permet la réduction des pertes lors de la phase expiratoire.
  - *dosimétrique* : appareil où le déclenchement de la nébulisation se fait lors de l'initiation de la phase inspiratoire du patient. Ceci limite les pertes médicamenteuses, mais allonge le temps de nébulisation (Reychler et al., 2007)
- *le nébuliseur ultrasonique* : le cristal piézo-électrique produit des vibrations à haute fréquence, qui sont transmises au réservoir du nébuliseur de manière directe ou par l'intermédiaire d'eau. Les ondes progressent jusqu'à la surface du liquide et le fractionnent en fines gouttelettes (phénomène de cavitation). L'aérosol est inhalé par le patient ou envoyé dans la tubulure d'une VNI-2P. Ce type de nébuliseur produit des particules de taille supérieure à celles des nébuliseurs pneumatiques. Il possède un volume résiduel faible et une durée de nébulisation plus courte que les nébuliseurs pneumatiques. Ce modèle a tendance à réchauffer la solution nébulisée et à dénaturer certains produits tels que les antibiotiques (Ehrmann et al., 2012).
- *le nébuliseur à tamis* (le plus récent) : la solution médicamenteuse passe au travers d'une membrane (tamis) micro-perforée. Cette membrane se trouve au centre d'un anneau vibrant qui provoque le passage du liquide au travers des micro-orifices. Ceux-ci forment des gouttelettes de quelques microns. Le « nuage » de particules est ensuite délivré au patient. Il a également un volume résiduel faible et une durée de nébulisation plus courte que les nébuliseurs pneumatiques. Il en existe deux catégories :
- *tamis statique* : le tamis est attaché à un transducteur. Les vibrations du cristal piézo-électriques sont transmises via celui-ci. La solution médicamenteuse, mise en vibration, sort à travers la membrane, créant un aérosol.
  - *tamis vibrant* : la membrane micro-perforée vibre à haute fréquence et propulse la solution à travers les micro-orifices de cette membrane.

Dans le cadre de notre travail, nous utiliserons le nébuliseur à tamis vibrant.

### 2.2.3 Physique des particules

Les nébuliseurs sont caractérisés par le diamètre aérodynamique massique médian (DAMM ou *MMAD* en anglais pour median mass aerodynamic diameter) (Reychler et al., 2007). Le DAMM est le diamètre qui divise la masse de l'aérosol en deux moitiés également réparties de part et d'autre de cette valeur. Les particules qui sont inhalables ont un diamètre inférieur à 5  $\mu\text{m}$  (S. Ehrmann et al., 2012).

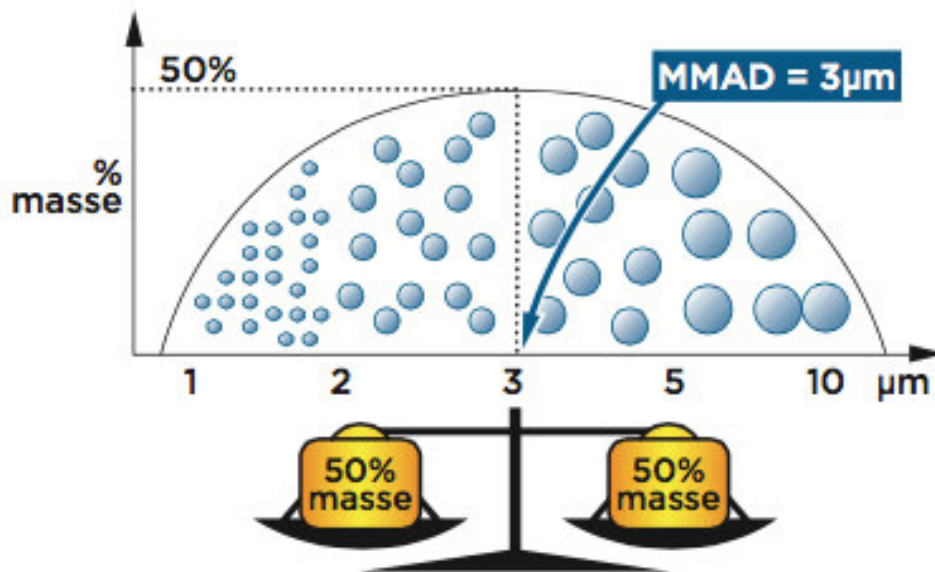


Figure 2 : Courbe de distribution des particules d'un aérosol selon leur DAMM (*MMAD* en anglais)

La taille des particules conditionne les trois modes de déposition de ces particules (De Wulf et al., 2007) :

- a) Impaction : la déposition se fait par inertie, majoritairement au niveau des voies aériennes supérieures (oro-pharynx). Les particules sont généralement de tailles supérieures à 5  $\mu\text{m}$ .
- b) Sédimentation : la déposition est faite par l'action de la pesanteur, majoritairement au niveau trachéo-bronchique. La taille des particules est généralement comprise entre 2 et 6  $\mu\text{m}$ .
- c) Diffusion : la déposition s'effectue par mouvement brownien dû à l'agitation moléculaire des particules de plus petite taille (0,5 à 3  $\mu\text{m}$ ), au sein des voies aériennes périphériques (alvéoles pulmonaires).



Figure 3 : Sites de dépôt des particules dans les voies aériennes.

#### 2.2.4 Répartition du médicament nébulisé

Lors d'une nébulisation médicamenteuse, le terme « dose » peut définir différents éléments :

- a) la quantité de médicament prescrite et placée dans le réservoir du nébuliseur est appelée la dose nominale ;
- b) la quantité de médicament arrivant à l'entrée des voies aériennes du patient (sphère buccale ou nasale) est appelée la dose inhalée. En ventilation non-invasive et dans notre étude, cette dose inhalée représente la quantité arrivant au niveau de l'interface ;
- c) la quantité de médicament restant dans le réservoir du nébuliseur, à la fin d'une nébulisation, est appelée la dose résiduelle ;
- d) la quantité de dose générée et sortant uniquement du nébuliseur est désignée comme la dose émise ;
- e) la quantité de médicament émise n'arrivant pas à l'entrée des voies aériennes du patient est nommée la dose perdue. Dans notre étude, cette dose représente la dose perdue dans le circuit, le nébuliseur (dose résiduelle) et la dose exhalée par la valve de fuite.

### **3 AÉROSOLTHÉRAPIE ET VNI-2P : REVUE DES CONNAISSANCES ACTUELLES**

L'intérêt de coupler l'aérosolthérapie à la VNI-2P chez les patients atteints de BPCO, asthme et mucoviscidose a été montré dans plusieurs études cliniques (Mercier, Dequin & Vecellio, 2008 ; Fauroux, Burgel, Boelle, Cracowski, Murriss-Espin & Clement, 2008 ; Brunner, 2012). En effet, comparativement à une nébulisation sans assistance ventilatoire, ce couplage permet une augmentation de la déposition pulmonaire d'aérosol et une amélioration plus rapide des fonctions pulmonaires (Brandão Cunha, Lima, Galindo-Filho, Silva Santos, Campos Fernandes & de Andrade, 2009 ; Galindo-Filho, Brandão, De Cassia Ferreira, Menezes, Almeida-Filho & de Andrade, 2013).

Par ailleurs, des études *in-vitro* ont permis de mettre en évidence l'influence de certains facteurs dans la dose délivrée au patient sous VNI-2P. Citons par exemple le type de générateur d'aérosol, la position du nébuliseur, le type de valve de fuite, les paramètres ventilatoires, l'humidification ou encore la synchronisation du nébuliseur (Dhand, 2012 ; Dai, Kang, Sun, Tan & Zhao, 2013 ; Michotte, sous presse).

Dans ce chapitre, nous présenterons dans un premier temps, les différents résultats des études *in vivo* qui ont évalué l'impact a) de l'aérosolthérapie, b) de la VNI-2P et c) de l'association de l'aérosolthérapie et de la VNI-2P, dans le traitement des patients atteints de maladies respiratoires (BPCO, asthme et mucoviscidose). Dans un deuxième temps, nous présenterons les différents facteurs mis en évidence par les résultats des études *in vitro*, pouvant influencer la dose inhalée lors d'une nébulisation couplée à une VNI-2P.

#### **3.1 Etudes *in vivo***

##### **3.1.1 Patients atteints de BPCO et d'asthme**

La BPCO et l'asthme sont des maladies obstructives, qui se caractérisent par une inflammation des voies aériennes et une diminution des débits expiratoires (Tzoufi, Mentzelopoulos, Roussos & Armaganidis, 2005 ; Brandão et al., 2009). Lors de l'exacerbation de ces pathologies, la bronchoconstriction des voies aériennes entraîne une augmentation de la limitation des débits aériens, une détérioration du pattern respiratoire (respiration superficielle et rapide) et l'apparition d'une dyspnée. Ces phénomènes génèrent une hyperinflation dynamique pulmonaire, avec une présence d'une pression expiratoire positive intrinsèque (PEPi ou auto-PEP). Cette hyperinflation dynamique augmente la charge des muscles respiratoires, ce qui peut mener à une détérioration des échanges gazeux et à une insuffisance respiratoire aiguë (Tzoufi et al., 2005 ; Brandão et al., 2009). Le

traitement de première intention consistera à lever l'obstruction bronchique et à améliorer les fonctions pulmonaires. (Galindo-Filho et al., 2013 ; Tzoufi et al., 2005).

#### *Le traitement par nébulisation*

La nébulisation de bronchodilatateurs ( $\beta$ 2-agonistes, anticholinergiques) est le principal traitement administré pour lever le bronchospasme (Galindo-Filho et al., 2013 ; Brandão et al., 2009 ; Mukhopadhyay, Dela Pena, Wadden, Procyshyn & Keang Lim, 2009). Ce traitement favorise une amélioration des fonctions pulmonaires, une diminution de l'hyperinflation dynamique et du travail respiratoire. Ces effets permettent d'atténuer la dyspnée et de corriger les échanges gazeux (Tzoufi et al., 2005 ; Ceriana, Navalesi, Rampulla, Prinianakis & Nava, 2003).

#### *Le traitement par VNI-2P*

Chez les patients atteints de BPCO et présentant une situation de détresse respiratoire aiguë, l'utilisation de la VNI-2P permet de diminuer le taux d'intubation, la durée du séjour à l'hôpital et la mortalité (Elliott, 2005 ; Hess, 2013 ; Carson, Usmani & Smith, 2014 ; Cappiello & Hocker, 2014).

Chez les patients souffrant d'asthme et présentant une situation de détresse respiratoire aiguë, les effets mécaniques de la VNI-2P semblent diminuer le risque de complication et de mortalité, bien qu'il existe un nombre de preuve limité de son utilisation dans ce cas de figure (Ganesh, Shenoy, Doshi, Rishi & Molnar, 2015 ; Cappiello & Hocker, 2014 ; Galindo-Filho et al., 2013). Le niveau d'AI utilisé permet de diminuer la dyspnée et d'améliorer la ventilation alvéolaire (Galindo-Filho et al., 2013 ; Meduri et al., 1996). Quant à la PEP, elle aide à contrer l'effet délétère de l'auto-PEP sur la charge ventilatoire et favorise l'effet bronchodilatateur mécanique (Galindo-Filho et al., 2013).

#### *Le traitement par nébulisation couplée à la VNI-2P*

Pollack et al. (1995) ont comparé les effets de la nébulisation d'albuterol sous VNI-2P à une nébulisation sans assistance ventilatoire chez des patients asthmatiques. Ils ont observé une augmentation du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), de la capacité vitale forcée (CVF) et du débit expiratoire de pointe (DEP), chez les patients recevant une nébulisation sous VNI-2P. Les auteurs expliquent cette amélioration par la réduction du travail respiratoire engendrée par la VNI-2P, qui améliorerait l'effet bronchodilatateur de l'albuterol.

Galindo-Filho et al. (2013) ont comparé, dans leur étude randomisée et contrôlée, les effets de la nébulisation de salbutamol sous VNI-2P à une nébulisation sans assistance ventilatoire, chez des patients souffrant d'exacerbation d'asthme. Ils ont observé que l'association de la nébulisation à la VNI-2P améliore les fonctions pulmonaires (VEMS, CVF, DEF) et la capacité inspiratoire. Les auteurs expliquent ces bénéfices par l'effet de la pression inspiratoire qui diminue la fatigue musculaire, la dyspnée et améliore le volume courant.

### 3.1.2 Patients atteints de mucoviscidose

La mucoviscidose, ou fibrose kystique, est une maladie génétique héréditaire qui se transmet sur le mode autosomique récessif (Xhardez, 2015). Elle atteint principalement les voies respiratoires et le système digestif. La détérioration du système respiratoire liée à la production de mucus épais (obstruant la lumière bronchique), à l'inflammation des parois bronchiques et à la destruction du parenchyme pulmonaire (Fauroux, 2011), conduit à une perte de la fonction pulmonaire et une augmentation du travail respiratoire. Ces deux phénomènes mènent progressivement à une hypoventilation alvéolaire (Fauroux, 2010).

#### *Le traitement par nébulisation*

Le traitement d'antibiotiques par nébulisation est le plus couramment utilisé chez les patients atteints de mucoviscidose (Fauroux et al., 2008). En effet, la nébulisation permet de délivrer une dose médicamenteuse directement sur le site d'action, dans ce cas de figure les bronches périphériques et bronchioles (Fauroux et al., 2000).

Depuis quelques années, le développement de nouveaux traitements inhalés a permis d'améliorer la gestion des symptômes liés à la mucoviscidose. La désoxyribonucléase recombinante humaine (RhDNase, protéine synthétique) (pulmozyme) agit sur la viscosité des sécrétions. Les antibiotiques de la famille des aminoglycosides (ex : tobramycin) traitent les infections chroniques causées par *Pseudomonas aeruginosa* (Dubus & Ravilly, 2008). Ces traitements permettent d'améliorer le VEMS, de diminuer le nombre d'infections pulmonaires, ainsi que le nombre d'hospitalisations chez les patients âgés de plus de 5 ans (Dubus & Ravilly, 2008).

#### *Le traitement par VNI-2P*

L'aggravation des symptômes respiratoires est le critère le plus courant pour initier un traitement sous VNI-2P (Fauroux et al., 2008), bien qu'il existe peu de données à ce jour.

Des études *in vivo* ont montré que la VNI-2P améliore la ventilation alvéolaire et les échanges gazeux, en assistant les muscles respiratoires (Fauroux, 2010). Selon Holland, Denehy, Ntoumenopoulos, Naughton & Wilson (2003), l'utilisation de la VNI-2P préserve la performance des muscles respiratoires et la fonction pulmonaire (ex : VEMS), dans l'aggravation des symptômes de la mucoviscidose. La VNI-2P aide également à maintenir les fonctions pulmonaires d'un patient, en attente de transplantation, dont l'état de santé se détériore rapidement (hypercapnie, hypoxémie aggravées) (Fauroux, 2010; Holland et al., 2003 ; Hodson, Madden, Steven, Tsang, Yacoub, 1991).

#### *Le traitement par nébulisation couplée à la VNI-2P*

Fauroux et al. (2000), dans une étude sur l'optimisation du dépôt pulmonaire d'un aérosol avec une aide inspiratoire chez des enfants atteints de mucoviscidose, observent une amélioration de 30% de la

déposition pulmonaire de l'aérosol, lorsque la nébulisation est associée à la VNI-2P. Cette amélioration serait due au changement du pattern respiratoire induit par l'aide inspiratoire.

|                                 | BPCO                                                                                                                           | ASTHME                                                                                                                         | MUCOVISCIDOSE                                                       |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>TRAITEMENT PAR NEB.</b>      | Abolition du bronchospasme<br>↓ résistances voies aériennes<br>↓ hyperinflation dynamique<br>Amélioration travail respiratoire | Abolition du bronchospasme<br>↓ résistances voies aériennes<br>↓ hyperinflation dynamique<br>Amélioration travail respiratoire | Fluidification du mucus<br>Suppression des infections               |
| <b>TRAITEMENT PAR VNI-2P</b>    | ↓ taux d'intubation, durée séjour et mortalité<br>Amélioration pH, PaO <sub>2</sub> , FR                                       | Amélioration DEM, CRF, VEMS<br>Amélioration du confort respiratoire                                                            | Amélioration ventilation alvéolaire<br>Amélioration échanges gazeux |
| <b>TRAITEMENT NEB. + VNI-2P</b> | ↑ Capacités inspiratoires<br>Réduction bronchoconstriction                                                                     | ↑ Capacités inspiratoire<br>Réduction bronchoconstriction                                                                      | ↑ déposition pulmonaire                                             |

Tableau 1 : Effets de la nébulisation, de la VNI-2P et de la nébulisation couplée à la VNI-2P chez des patients atteints de BPCO, asthme ou mucoviscidose (VNI-2P : ventilation à deux niveaux de pression ; BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive ; neb. : nébulisation).

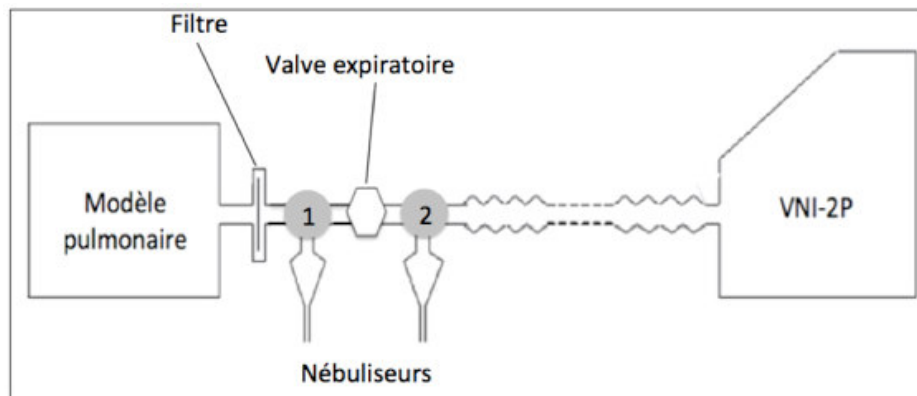
## 3.2 Etudes *in vitro*

L'association de la nébulisation à la VNI-2P a été évaluée dans des études *in vitro*, à l'aide de la dose inhalée (Chatmongkolchart et al., 2002 ; Branconnier et al., 2005 ; Calvert, Jackson, White, Barry, Kinnear & O'Callaghan, 2006 ; Abdelrahim, Plant & Chrystyn, 2010). Différentes variables telles que le type de nébuliseur, la position du nébuliseur sur un circuit monobranche, le type de valve de fuite, les paramètres ventilatoires, l'humidification et la synchronisation du nébuliseur, peuvent influencer la distribution d'une solution nébulisée sous VNI-2P. Les études *in vitro*, que nous avons sélectionnées, nous ont permis de comprendre l'influence que peuvent avoir ces différents facteurs sur la dose inhalée lors d'une nébulisation associée à une VNI-2P.

### 3.2.1 Influence du type de nébuliseur

L'optimisation de la dose inhalée peut varier en fonction du type de nébuliseur utilisé. Une étude *in vitro* a montré que la dose inhalée, émise par un nébuliseur à tamis vibrant, est supérieure à la dose inhalée émise par un nébuliseur pneumatique, durant une VNI-2P (2572,5 +/-150,9 µm vs 1207,2 +/-161,3 µm) (Abdelrahim et al., 2010). Dans une autre étude, Michotte, Jossen, Roeseler, Liistro & Reyckler (2013) ont comparé les performances de cinq nébuliseurs, représentant les 3 types de nébuliseurs, lorsqu'ils sont couplés à une VNI-2P. Le nébuliseur qui produit la plus grande dose inhalée est le nébuliseur à tamis vibrant ( $p<0,001$ ), quelle que soit sa position sur le circuit du ventilateur.

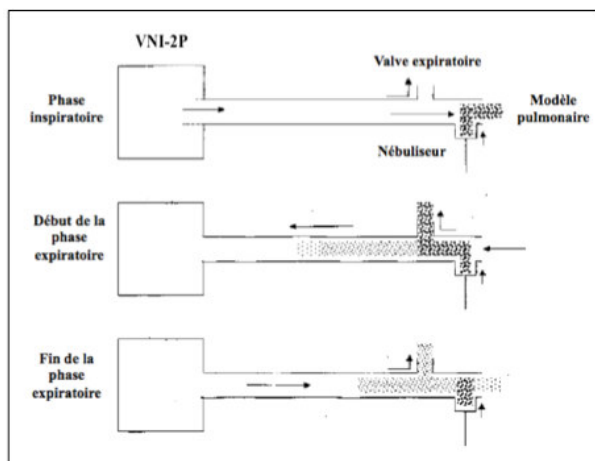
### 3.2.2 Influence de la position du nébuliseur



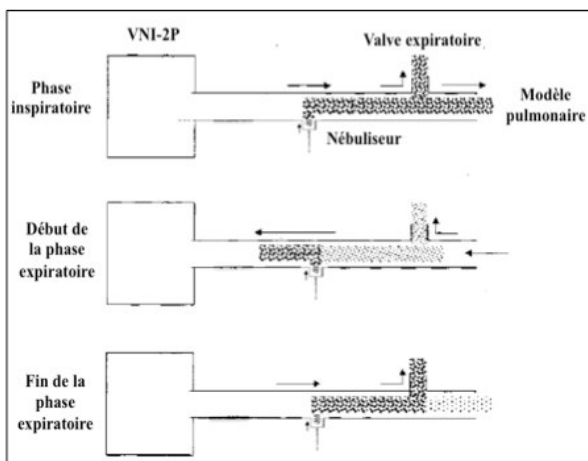
*Figure 4* : Schéma montrant la position du nébuliseur sur le circuit. Position 1 : entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire. Position 2 : entre la valve de fuite et la VNI-2P.

En ce qui concerne la position du nébuliseur sur le circuit du ventilateur, des auteurs ont montré que celle-ci influence la dose inhalée. En effet, Abdelrahim et al. (2010) ont trouvé une dose inhalée supérieure de 63,64% lorsque le nébuliseur pneumatique est en position 1, comparée à la position 2 (figure 4). Dans une autre étude, Chatmongkolchart et al. (2002) ont trouvé une augmentation de 25% sur la distribution d'albuterol en faveur également de la position 1, comparée à la position 2 (figure 4). Ces deux études justifient cela par le fait que le nébuliseur est positionné au plus proche du modèle pulmonaire. La solution nébulisée se déplace directement vers le filtre.

Calvert et al. (2006) ont observé des résultats différents. Ils ont trouvé une dose inhalée supérieure de 15,92%, lorsque le nébuliseur pneumatique se situe en position 2, comparée à la position 1 (figure 4). Ce résultat s'explique par l'effet réservoir que peut générer le circuit (ces phénomènes sont expliqués par les figures 5 et 6 ci-dessous). En effet, lors de la phase expiratoire une partie des particules produites reste en suspension dans le circuit (effet réservoir) et est ré-inhalée lors de la phase inspiratoire suivante.



**Figure 5 : Influence du nébuliseur placé entre la valve expiratoire et le modèle pulmonaire.** Lors d'une nébulisation en continu, en début de phase inspiratoire, les particules sont envoyées directement au modèle pulmonaire. En début de phase expiratoire, la pression expiratoire du modèle pulmonaire étant supérieure à l'EPAP, les particules vont en direction de la VNI-2P. Une partie sort par la valve expiratoire et une autre reste en suspension dans le circuit. En fin de phase expiratoire, l'EPAP devient supérieure à la pression expiratoire du modèle pulmonaire, envoyant les particules en suspension en direction du modèle pulmonaire. Une partie est à nouveau exhalée par la valve expiratoire. Les particules restantes viennent s'ajouter aux particules récemment nébulisées.



**Figure 6 : Influence du nébuliseur placé entre la valve expiratoire et la VNI-2P.** Lors d'une nébulisation en continu, en début de phase inspiratoire, les particules sont envoyées en direction du modèle pulmonaire. Une partie est exhalée par la valve expiratoire. En début de phase expiratoire, la pression expiratoire du modèle pulmonaire étant supérieure à l'EPAP, les particules vont en direction de la VNI-2P. En fin de phase expiratoire, quand l'EPAP est supérieure à la pression expiratoire du modèle pulmonaire, les particules repartent en direction de celui-ci et viennent s'ajouter aux particules récemment nébulisées. Une partie de celles-ci sort par la valve expiratoire et l'autre partie va en direction du modèle pulmonaire.

### 3.2.3 Influence du type de valve de fuite

Sur le circuit monobranche d'une VNI-2P, la valve de fuite, permettant d'éviter la ré-inhalation du  $\text{CO}_2$ , est positionnée sur le circuit ou intégrée sur l'interface. La dose inhalée est influencée par le niveau de fuite du type de valve utilisée. Dai et al., (2013) ont comparé l'influence de trois valves de fuite différentes sur la dose émise d'albuterol, avec un nébuliseur pneumatique associé à une VNI-2P. Ils ont utilisé des pressions ventilatoires PIP/PEP de 15/5, 25/5, 15/10, 25/10 et placé le nébuliseur pneumatique en position 1, puis en position 2 (figure 4). La quantité d'albuterol délivrée est plus élevée lorsque le nébuliseur est en position 2, comparée à la position 1 (figure 4), avec l'utilisation des valves de fuite plateau et whisper swivel, quelles que soient les pressions ventilatoires utilisées. La quantité d'albuterol délivrée est plus élevée lorsque le nébuliseur est en position 1 (figure 4) avec une valve de fuite single-arch, quelles que soient les pressions ventilatoires utilisées (Dai et al., 2013). De manière générale, ils observent que la distribution de l'aérosol varie entre 15,99% et 28,22% de la dose nominale d'albuterol. Ils expliquent cela par le fait que, plus la fuite d'air par la valve est importante, plus le ventilateur va compenser par une pression élevée. La position du nébuliseur en fonction de la valve de fuite peut également influencer la quantité de dose inhalée.

### **3.2.4 Influence des paramètres ventilatoires**

Dans leur étude sur la nébulisation d'albutérol en continu durant une VNI-2P, Chatmongkolchart et al., (2002) ont montré que la distribution d'aérosol est augmentée avec une PIP haute et une PEP basse (par exemple 20/5 et 25/10). Lorsque le nébuliseur est placé en position 1 (figure 4), l'AI élevée génère un volume courant important au moment de l'inspiration. Lors de la phase expiratoire, plus la PEP est basse et moins elle permet le rinçage des particules nébulisées par la valve de fuite. Ces phénomènes accroissent donc la distribution d'albutérol. Par contre, lorsque le nébuliseur est en position 2 (figure 4), ils observent une diminution de la dose délivrée avec les mêmes paramètres (Chatmongkolchart et al., 2002). Ces différences s'expliquent par le positionnement de la valve de fuite qui, en position 2, augmente la perte de dose médicamenteuse dans l'air ambiant.

### **3.2.5 Influence de l'humidification**

Lorsqu'un humidificateur chauffant est ajouté durant une nébulisation sous ventilation mécanique, il modifie la taille des particules. En effet, leurs tailles augmentent dans un milieu humide (Ehrmann et al., 2012), ce qui accroît leur MMAD. Les particules médicamenteuses étant plus volumineuses, elles s'impactent dans le circuit et les voies aériennes supérieures du patient, ce qui diminue le dépôt pulmonaire de 40%, lors d'une ventilation mécanique (Dhand, 2012). Actuellement, aucune étude ne s'est intéressée à l'effet d'une humidification lors d'une nébulisation couplée à une ventilation non-invasive à deux niveaux de pression.

### **3.2.6 Influence du mode de nébulisation (continu vs synchronisé sur la phase inspiratoire)**

Michotte (sous presse) a montré que la dose inhalée d'amikacin est supérieure lorsque la nébulisation est synchronisée sur la phase inspiratoire de la VNI-2P, comparée à la dose inhalée lors d'une nébulisation en continu, quelle que soit la position du nébuliseur sur le circuit. Les auteurs expliquent cela par le fait qu'il n'y a pas de nébulisation générée lors de la phase expiratoire. En effet, il y a moins de pertes exhalées par la valve de fuite (Michotte, sous presse). Lors d'une nébulisation synchronisée sur la phase inspiratoire, ils ont observé que la dose inhalée est supérieure de 11,54%, quand le nébuliseur est placé entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire et de 57,53% lorsque le nébuliseur est placé entre la valve de fuite et la VNI-2P.

## 4 PROBLÉMATIQUE

L'utilisation de la nébulisation couplée à la VI est couramment pratiquée chez les patients souffrant de détresse respiratoire aigüe. Les ventilateurs lourds de réanimation possèdent un système intégré de synchronisation de la nébulisation. Celui-ci permet de synchroniser la nébulisation sur la phase inspiratoire et de réduire les pertes d'aérosol durant la phase expiratoire (Ehrmann, Lyazidi, Louis, Isabey, Le Pennec, Brochard & Apiou-Sbirlea, 2014). Cet enjeu est d'autant plus important quand il s'agit de médicaments coûteux et/ou toxiques. En ce qui concerne les ventilateurs de domicile, il n'existe à ce jour aucun système de synchronisation de la nébulisation.

Dans une récente étude *in vitro* évaluant la dose inhalée, lors d'une nébulisation synchronisée sur la phase inspiratoire comparée à une nébulisation en continu, Michotte (sous presse) a observé une augmentation significative de la dose inhalée, lors de la synchronisation d'un nébuliseur à tamis vibrant sur la phase inspiratoire d'une VNI-2P. Une autre étude *in vitro* a observé qu'au cours d'une nébulisation en continu, le circuit du ventilateur produit un effet réservoir lors de la phase expiratoire (Calvert et al., 2006). Au cours de cette phase, les particules accumulées dans le circuit, sont ré-inhalées lors de la phase inspiratoire suivante, augmentant la dose inhalée.

A ce jour, aucune étude n'a évalué les avantages d'une synchronisation de la nébulisation sur la phase expiratoire. C'est pourquoi dans le cadre de notre travail de bachelor, nous souhaitons observer si l'effet réservoir généré par le circuit lors de la phase expiratoire est supérieur à une nébulisation synchronisée sur la phase inspiratoire.

### 4.1 Question de recherche

Pendant une VNI-2P (circuit monobranche), la dose inhalée produite par un nébuliseur à tamis vibrant synchronisé sur la phase expiratoire est-elle supérieure à celle d'un nébuliseur à tamis vibrant synchronisé sur la phase inspiratoire ?

### 4.2 Objectifs

L'objectif de cette étude *in vitro* est de déterminer si la dose inhalée, obtenue lors d'une nébulisation synchronisée sur la phase expiratoire d'une VNI-2P, est supérieure à la dose inhalée obtenue lors d'une nébulisation synchronisée sur la phase inspiratoire d'une VNI-2P. Nous voulons également observer l'influence de la position du nébuliseur par rapport à la valve de fuite, sur la quantité de dose inhalée. Ces observations nous permettraient d'argumenter le choix du mode de synchronisation et la position du nébuliseur par rapport à la valve de fuite, afin d'optimiser la dose inhalée.

## 5 MATÉRIEL ET MÉTHODE

Dans ce chapitre, nous vous présenterons le matériel utilisé pour notre projet de recherche. Nous décrirons également dans la méthodologie de notre étude, les paramètres mesurés ainsi que l'analyse statistique.

### 5.1 Matériels

#### 5.1.1 Système de nébulisation

Nous avons utilisé un système de nébulisation expérimental développé par les ingénieurs de la Haute Ecole d'Ingénierie et de Gestion du canton de Vaud (HEIG-VD). Ce système se compose de :

- un boîtier expérimental (synchroniseur)
- un capteur de pression
- un nébuliseur à tamis vibrant, modèle Aeroneb Solo (Aerogen, Dagnan, Galway, Ireland) et de son module de contrôle (Aeroneb Pro Controller).

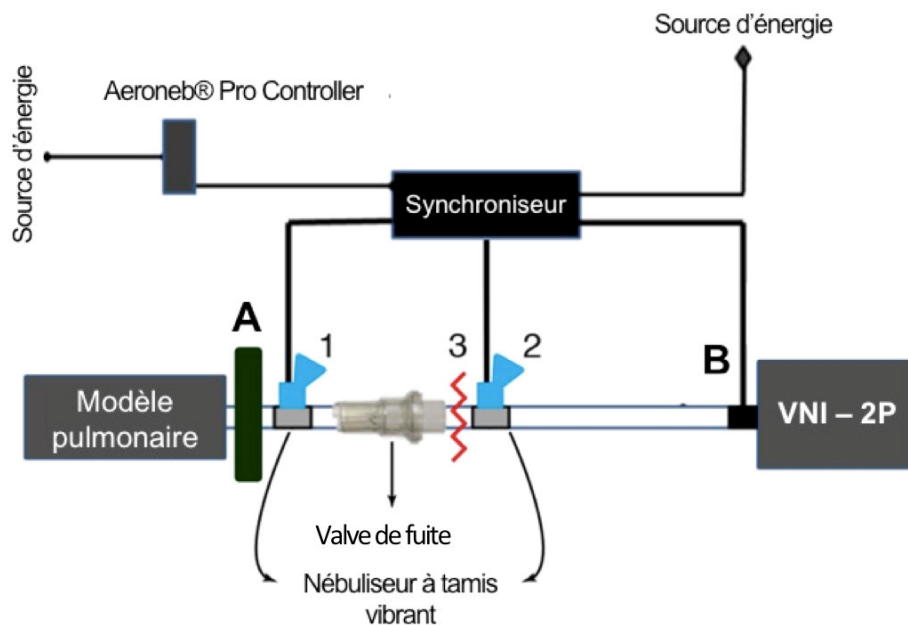


Figure 7 : Illustration du modèle expérimental, avec les différentes position du nébuliseur. 1 : Nébuliseur positionné entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire. 2 : Nébuliseur positionné entre la valve de fuite et la VNI-2P. 3 : Raccord de 15 cm ajouté entre la valve de fuite et le nébuliseur en position 2. A : Filtre récoltant la dose inhalée. B : Capteur de pression.

Le capteur de pression (B) est relié à la VNI-2P. Il permet de détecter, dans le circuit respiratoire du ventilateur, une variation de pression négative ou positive, qui déclenchera le synchroniseur en fonction du mode de nébulisation sélectionné. Lors de la synchronisation inspiratoire, le synchroniseur déclenche le nébuliseur lors d'une variation positive (passage de la phase expiratoire à la phase

inspiratoire) et arrêtera celui-ci lors d'une variation de pression négative (passage de la phase inspiratoire à la phase expiratoire). Lors de la synchronisation expiratoire, le synchroniseur déclenche le nébuliseur lors d'une variation de pression négative (passage de la phase inspiratoire à la phase expiratoire) et arrêtera celui-ci lors d'une variation de pression positive (passage de la phase expiratoire à la phase inspiratoire).

### **5.1.2 Ventilateur spécifique de VNI-2P**

Le nébuliseur à tamis vibrant est couplé à un ventilateur à deux niveaux de pression Philips Trilogy® 100 (Philips Respironics, Murrysville, PA). Cet appareil à turbine, qui utilise un circuit respiratoire monobranche de 180 cm de long et 22 mm de diamètre, est conçu pour une utilisation à domicile et en milieu hospitalier. Une valve de fuite passive, de type whisper swivel II (Philips Respironics, Murrysville, PA), placée à l'extrémité distale du circuit (coté patient), permet l'évacuation des gaz expirés. La fuite générée est proportionnelle à la pression régnant dans le circuit (variation allant de 17 L.min<sup>-1</sup> à 5 cmH<sub>2</sub>O jusqu'à 40 L.min<sup>-1</sup> à 20 cmH<sub>2</sub>O).

Toute notre étude a été effectuée sur un circuit respiratoire froid et sec (aucun système d'humidificateur chauffant), afin de ne pas influencer la taille des particules et la dose médicamenteuse délivrée (Mercier et al., 2008).

### **5.1.3 Modèle pulmonaire expérimental**

Le modèle pulmonaire (5600i Dual Adult Training/ Test Lung ; Michigan Instrument Inc., Grand Rapids, MI) est constitué de deux chambres reliées entre elles par une pièce métallique rigide. La première chambre, simulant les muscles respiratoires du patient, est connectée à un ventilateur de soins intensifs (SI) de type MAQUET SERVO-i® (MAQUET Critical Care AB). Celui-ci est réglé avec un mode contrôlé à volume constant. Afin de simuler la respiration spontanée d'un patient adulte souffrant d'une pathologie respiratoire obstructive, nous avons adapté les paramètres respiratoires suivant : volume courant : 500 ml, fréquence respiratoire : 20 cycles/min, rapport inspiratoire/expiratoire : 1/3, pente inspiratoire : 5% du temps du cycle respiratoire, durée de plateau : 0 sec.

La seconde chambre, simulant le système respiratoire du patient, est connectée au ventilateur à deux niveaux de pression Trilogy100. Ce dernier est réglé en mode spontané avec une PIP de 15 cmH<sub>2</sub>O, une PEP de 5 cmH<sub>2</sub>O (AI = 10 cmH<sub>2</sub>O), une sensibilité du trigger inspiratoire à 9 L.min<sup>-1</sup>, une sensibilité du trigger expiratoire à 25% et une pente inspiratoire égale à 1 (réponse rapide). Les choix des paramètres de la VNI-2P ont été faits en fonction des réglages utilisés pour ventiler un patient obstructif (Pollack et al., 1995). La sensibilité du trigger a été réglée de manière à prévenir les auto-déclenchements et les non-déclenchements.

L'insufflation de la première chambre (respiration spontanée du patient), par le ventilateur de SI, entraîne la deuxième chambre (simulant le système respiratoire du patient) et crée une dépression dans celle-ci. Cette dépression permet, ensuite, le déclenchement de la VNI-2P.

#### 5.1.4 Filtres récoltant la dose inhalée

Nous avons utilisé des filtres anti-bactériens jetables (Air Safety Ltd., Lancashire, UK), pour collecter la dose de médicament inhalée. Le filtre est placé à l'entrée du modèle pulmonaire sur le circuit du ventilateur. Les particules, récoltées dans le filtre, correspondent à la dose atteignant l'interface du patient durant la nébulisation. Un piège à eau a été placé entre la valve de fuite et le filtre (côté poumon), pour prévenir la contamination du filtre par les particules résultant de l'impaction dans le circuit. Un deuxième piège à eau a également été placé entre la valve de fuite et la VNI-2P, pour récolter les particules impactées dans le circuit.

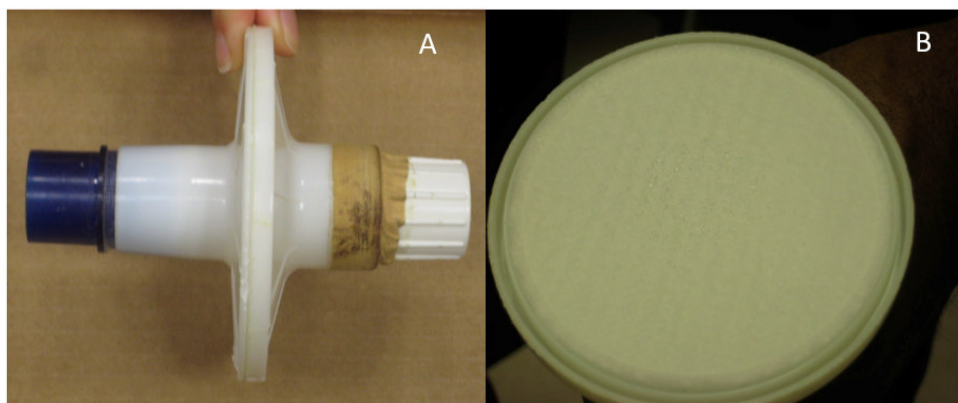


Figure 8 : Photos montrant le porte filtre (A) et le filtre à l'intérieur (B).

#### 5.1.5 Solution nébulisée

L'amikacin (Amukin ; Bristol-Myers Squibb, Braine-l'Alleud, Belgium) est un antibiotique utilisé pour le traitement de courte durée des infections causées par des germes à Gram négatifs (pseudomonas, escherichia coli). Ce médicament est un aminoglycoside qui a été utilisé pour valider la méthode résiduelle gravimétrique de Vecellio (Vecellio None, Grimbart, Bordenave, Benoit, Furet, Faurox & Diot, 2004).

## 5.2 Méthodologie

### 5.2.1 Déroulement de l'étude

Le nébuliseur est connecté au circuit du ventilateur avec une pièce en T, délivrée par le fabricant. Chaque mode de nébulisation est répété trois fois selon les modalités suivantes :

- Nébulisation synchronisée sur la phase inspiratoire : nébuliseur placé entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire ;
- Nébulisation synchronisée sur la phase inspiratoire : nébuliseur placé entre la valve de fuite et la VNI-2P ;
- Nébulisation synchronisée sur la phase expiratoire : nébuliseur placé entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire ;
- Nébulisation synchronisée sur la phase expiratoire : nébuliseur placé entre la valve de fuite et la VNI-2P ;
- Nébulisation synchronisée sur la phase expiratoire : nébuliseur placé à 15 cm de la valve de fuite, positionné entre la valve de fuite et la VNI-2P.

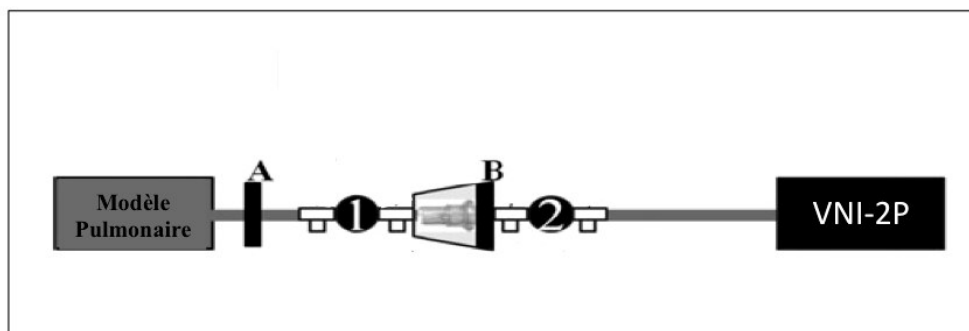


Figure 9 : Illustration du déroulement de l'étude et ses différentes composantes : un filtre (A), une valve de fuite (B), un nébuliseur positionné en 1 ou en 2.

Pour chaque session, un nouveau nébuliseur, ainsi qu'un nouveau circuit du ventilateur, incluant la valve de fuite whisper swivel II, sont utilisés. Les pièges à eau sont quant à eux nettoyés et séchés. Concernant la mise en route de la nébulisation, celle-ci est déclenchée 60 secondes après le démarrage du ventilateur de SI et la VNI-2P. La nébulisation est considérée terminée quand il n'y a plus de « nuage » de particules visible pendant une période de trente secondes. La VNI-2P est stoppée 30 secondes après l'arrêt de la nébulisation. Le remplacement du filtre, le déclenchement et l'arrêt de la nébulisation, ainsi que la pesée des filtres sont effectués par la même personne, afin de limiter les biais inter-observateurs.

### 5.2.2 Paramètres mesurés

Chaque mode de nébulisation est testé avec 250 mg d'amikacin, diluée dans 3 ml de NaCl. La quantité de médicament, récoltée dans le filtre durant la ventilation, est quantifiée en utilisant la méthode résiduelle gravimétrique, comme décrite ci-dessous.

Les filtres sont pesés avant le test, à l'aide d'une balance de haute-précision (Mettler AE166 ; Mettler Instruments, Zurich, Switzerland ; précision de 0.0001g). Après la nébulisation, chaque filtre est séché dans une pièce à température ambiante pendant 24 heures et est ensuite repesé. En soustrayant le poids du filtre, avant et 24 heures après la nébulisation, on obtient la dose inhalée.

La dose totale perdue, qui est composée de la dose résiduelle, la dose impactée dans le circuit et la dose perdue par la valve de fuite, est calculée en soustrayant la dose inhalée à la dose nominale. Toutes les données sont exprimées en milligramme (mg) ou en pourcentage (%) de la dose nominale d'amikacin.

### 5.2.3 Analyse statistique

En présence d'un échantillon de petite taille (trois mesures par condition expérimentale), les résultats sont exprimés en médiane avec l'écart interquartile. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel Stata (Stata/IC 12.1 pour Windows ; StataCorp LP, College Station, TX). Nous avons effectué l'analyse statistique des doses inhalées et des doses totales perdues, en fonction du mode de nébulisation (synchronisation inspiratoire vs synchronisation expiratoire) et de la position du nébuliseur (avant vs après valve de fuite). Ces valeurs ont été analysées à l'aide de tests non-paramétriques. Une différence est considérée statistiquement significative quand la valeur de  $p$  est inférieure à 0,05 (Beuscart, R., Bénichou, J., Roy, P. & Quantin, C., 2009).

#### *Nébuliseur positionné entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire*

Pour comparer la dose inhalée lorsque le nébuliseur est synchronisé sur la phase inspiratoire, à la dose inhalée lorsqu'il est synchronisé sur la phase expiratoire, nous avons utilisé le test de Mann-Whitney, car nous sommes en présence d'un échantillon indépendant. Nous avons suivi la même démarche pour l'analyse de la dose totale perdue.

#### *Nébuliseur positionné entre la valve de fuite et le ventilateur*

Pour comparer la dose inhalée lorsque le nébuliseur est synchronisé sur la phase inspiratoire, à la dose inhalée lorsqu'il est synchronisé sur la phase expiratoire, nous avons utilisé le test de Mann-Whitney, car nous sommes en présence d'un échantillon indépendant. Nous avons suivi la même démarche pour l'analyse de la dose totale perdue.

Pour comparer la dose inhalée lorsque le nébuliseur est synchronisé sur la phase inspiratoire, à la dose inhalée lorsqu'il est synchronisé sur la phase expiratoire et à la dose inhalée lorsque le nébuliseur est synchronisé sur la phase expiratoire lorsque le nébuliseur est positionné 15 cm après la valve de fuite, nous avons utilisé le test de Kruskal-Wallis, car nous sommes en présence d'un échantillon indépendant à plus de deux variables. Nous avons suivi la même démarche pour l'analyse de la dose totale perdue.

#### *Nébuliseur synchronisé sur la phase inspiratoire*

Pour comparer la dose inhalée lorsque le nébuliseur est positionné entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire, à la dose inhalée lorsqu'il est positionné entre la valve de fuite et le ventilateur, nous avons utilisé le test de Wilcoxon rank sum test, car nous sommes en présence d'un échantillon apparié. Nous avons suivi la même démarche pour l'analyse de la dose totale perdue.

#### *Nébuliseur synchronisé sur la phase expiratoire*

Pour comparer la dose inhalée lorsque le nébuliseur est positionné entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire, à la dose inhalée lorsqu'il est positionné entre la valve de fuite et le ventilateur, nous avons utilisé le test de Wilcoxon rank sum test, car nous sommes en présence d'un échantillon apparié. Nous avons suivi la même démarche pour l'analyse de la dose totale perdue.

## 6 RÉSULTATS

Dans cette partie, nous présenterons les différents résultats obtenus lors de nos expérimentations et répondrons ensuite à la question de recherche posée au début de ce travail.

### 6.1 Description des résultats

Les doses inhalées et les doses perdues sont présentées dans le tableau 2 et le tableau 3, selon la position du nébuliseur sur le circuit et le mode de synchronisation de la nébulisation.

Nébuliseur positionné entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire

|                                     | SYNCHRO. INSP.                 | SYNCHRO. EXPI.                 | VALEUR <i>p</i> |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| <b>DOSE INHALÉE (mg)</b>            | 189,04 (IQR : 187,68 – 192,44) | 146,88 (IQR : 116,96 – 155,72) | <0,05           |
| <b>DOSE TOTALE PERDUE (mg)</b>      | 60,96 (IQR : 57,56 – 62,32)    | 103,12 (IQR : 94,28 – 133,04)  | <0,05           |
| <b>TEMPS DE NEBULISATION (min.)</b> | 24:21 (IQR : 12:09–25:46)      | 15:02 (IQR : 13:14–15:03)      |                 |
| <b>DEBIT NEBULISATION (mg/min.)</b> | 7,76 (IQR : 7,28 – 15,83)      | 9,76 (IQR : 8,83-10,33)        | <0,05           |

Tableau 2 : Doses exprimées en fonction de la médiane, avec écart interquartile (IQR : 25% - 75%). Synchro. insp. : synchronisation sur la phase inspiratoire ; Synchro. expi. : synchronisation sur la phase expiratoire.

Nébuliseur positionné entre la valve de fuite et le ventilateur

|                                     | SYNCHRO. INSP.                | SYNCHRO. EXPI.                | SYNCHRO. EXPI+RACC.          | VALEUR <i>p</i> |
|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------|
| <b>DOSE INHALÉE (mg)</b>            | 80,92*# (IQR : 76,84–97,24)   | 37,40*# (IQR : 37,40–42,84)   | 50,32# (IQR : 47,60–61,88)   | <0,05           |
| <b>DOSE TOTALE PERDUE (mg)</b>      | 169,08* (IQR : 152,76–173,16) | 212,60* (IQR : 207,16–212,60) | 199,68 (IQR : 188,12–202,40) | <0,05           |
| <b>TEMPS DE NEBULISATION (min.)</b> | 27:12 (IQR : 19:15–25:22)     | 10:52 (IQR : 10:42–13:50)     | 10:20 (IQR : 10:11–12:13)    |                 |
| <b>DEBIT NEBULISATION (mg/min.)</b> | 3,83* (IQR : 2,97–3,99)       | 3,44* (IQR : 3,09–3,49)       | 4,87 (IQR : 4,67–5,06)       | <0,05           |

Tableau 3 : Doses exprimées en fonction de la médiane, avec écart interquartile (IQR : 25% - 75%). Synchro. insp. : synchronisation sur la phase inspiratoire ; Synchro. expi. : synchronisation sur la phase expiratoire ; Synchro expi.+racc. : synchronisation sur la phase expiratoire, lorsque le nébuliseur est placé 15 cm après la valve de fuite. \* : synchro. insp. est significativement supérieure à synchro. expi. ; # : synchro. expi.+racc. est significativement supérieur à synchro. expi.

### 6.1.1 Influence du mode de synchronisation du nébuliseur sur la dose inhalée et dose totale perdue

#### *Nébuliseur positionné entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire*

La dose inhalée générée par la nébulisation synchronisée sur la phase inspiratoire est significativement supérieure à celle produite par la nébulisation synchronisée sur la phase expiratoire (189,04 mg vs 146,88 mg ;  $p < 0,05$ ) ; ces doses inhalées représentent respectivement 75,62% et 58,75% de la dose nominale.

La dose totale perdue générée par la nébulisation synchronisée sur la phase inspiratoire est significativement inférieure à celle produite par la nébulisation synchronisée sur la phase expiratoire (60,96 mg vs 103,12 mg ;  $p < 0,05$ ) ; ces doses totales perdues représentent respectivement 24,38% et 41,25% de la dose nominale.

Lorsque nous mesurons la dose inhalée de médicament par minute (mg/min), nous remarquons que celle-ci est plus importante lorsque la nébulisation est synchronisée sur la phase expiratoire de la VNI-2P, comparée à une synchronisation sur la phase inspiratoire (9,76 mg/min vs 7,76 mg/min ;  $p < 0,05$ ).

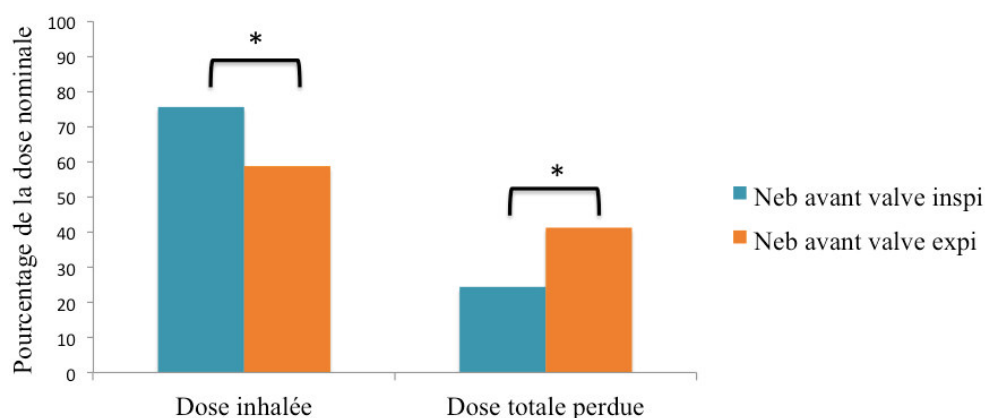


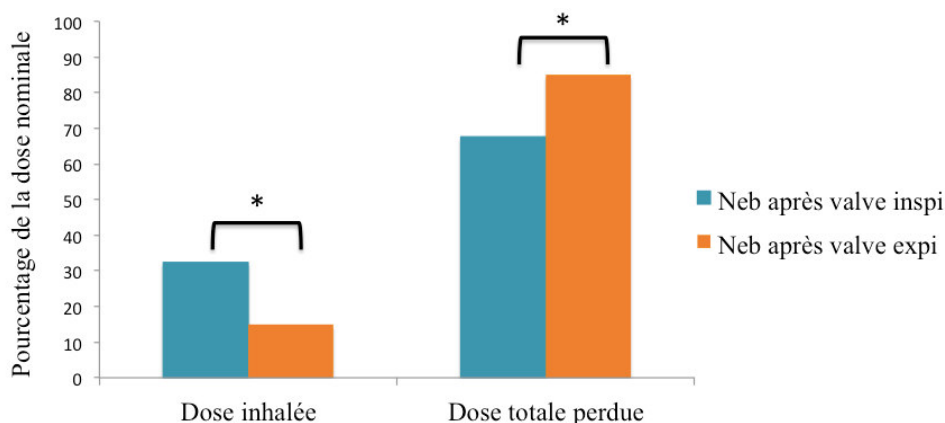
Figure 10 : Comparaison de la dose inhalée et de la dose totale perdue, selon le mode de synchronisation du nébuliseur, lorsqu'il est positionné entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire (avant valve) ; Dose inhalée exprimée selon la médiane en pourcentage de la dose nominale; Dose perdue exprimée selon la médiane en pourcentage de la dose nominale. Neb. avant valve inspi. : Nébuliseur avant valve, synchronisé sur la phase inspiratoire ; Neb. avant valve expi. : Nébuliseur avant valve, synchronisé sur la phase expiratoire. \*  $p < 0,05$  : Significativement différent.

#### *Nébuliseur positionné entre la valve de fuite et le ventilateur*

La dose inhalée générée par la nébulisation synchronisée sur la phase inspiratoire est significativement supérieure à celle produite par la nébulisation synchronisée sur la phase expiratoire (80,92 mg vs 37,40 mg ;  $p < 0,05$ ) ; ces doses inhalées représentent respectivement 32,37% et 14,96% de la dose nominale.

La dose totale perdue générée par la nébulisation synchronisée sur la phase inspiratoire est significativement inférieure à celle produite par la nébulisation synchronisée sur la phase expiratoire

(169,08 mg vs 212,60 mg ;  $p<0,05$ ) ; ces doses totales perdues représentent respectivement 67,63% et 85,04% de la dose nominale.



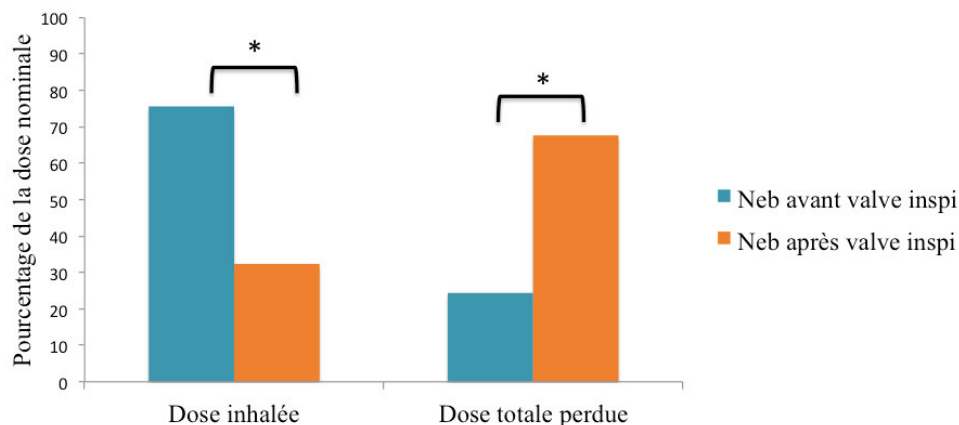
*Figure 11* : Comparaison de la dose inhalée et de la dose totale perdue, selon le mode de synchronisation du nébuliseur, lorsqu'il est positionné après la valve de fuite ; Dose inhalée exprimée selon la médiane en pourcentage de la dose nominale ; Dose perdue exprimée selon la médiane en pourcentage de la dose nominale. Neb. après valve inspi. : Nébuliseur avant valve, synchronisé sur la phase inspiratoire ; Neb. après valve expi. : Nébuliseur avant valve, synchronisé sur la phase expiratoire. \*  $p<0,05$  : Significativement différent

## 6.1.2 Influence de la position du nébuliseur sur la dose inhalée et la dose totale perdue

### *Nébuliseur synchronisé sur la phase inspiratoire*

La dose inhalée générée par le nébuliseur, placé entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire, est significativement supérieure à la dose inhalée lorsque le nébuliseur est positionné entre la valve de fuite et le ventilateur (189,04 mg vs 80,92 mg ;  $p<0,05$ ) ; ces doses inhalées représentent respectivement 75,62% et 32,37% de la dose nominale.

La dose totale perdue générée par le nébuliseur, placé entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire, est significativement inférieure à la dose totale perdue lorsque le nébuliseur est positionné entre la valve de fuite et le ventilateur (60,96 mg vs 169,08 mg ;  $p<0,05$ ) ; ces doses totales perdues représentent respectivement 24,38% et 67,63% de la dose nominale.



*Figure 12 : Comparaison de la dose inhalée et de la dose totale perdue, selon la place du nébuliseur, lorsqu'il est synchronisé sur la phase inspiratoire ; Dose inhalée exprimée selon la médiane en pourcentage de la dose nominale ; Dose perdue exprimée selon la médiane en pourcentage de la dose nominale. Neb. avant valve inspi. : Nébuliseur avant valve, synchronisé sur la phase inspiratoire ; Neb. après valve inspi. : nébuliseur avant valve, synchronisé sur la phase inspiratoire. \*  $p < 0,05$  : significativement différent*

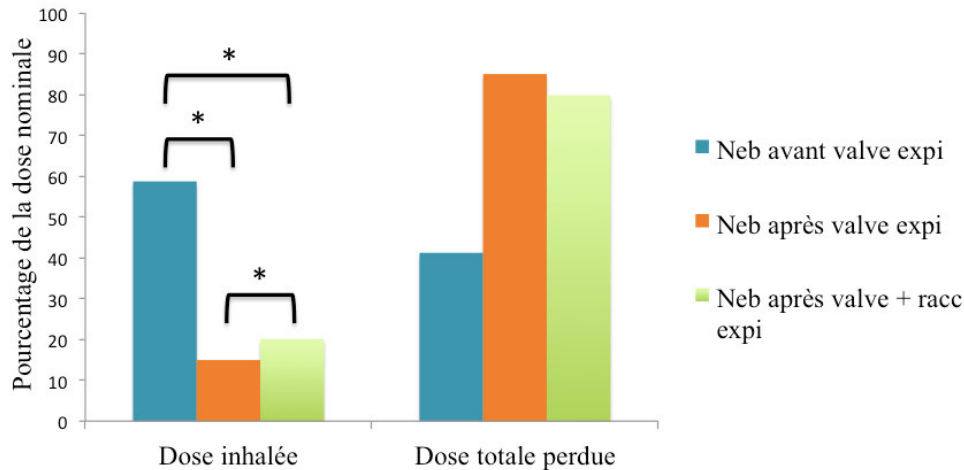
#### *Nébuliseur synchronisé sur la phase expiratoire*

La dose inhalée générée par le nébuliseur, placé entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire, est significativement supérieure à la dose inhalée lorsque le nébuliseur est positionné entre la valve de fuite et le ventilateur (146,88 mg vs 37,40 mg ;  $p < 0,05$ ) ; ces doses inhalées représentent respectivement 58,75% et 14,96% de la dose nominale.

La dose totale perdue générée par le nébuliseur, placé entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire, est significativement inférieure à la dose totale perdue lorsque le nébuliseur est positionné entre la valve de fuite et le ventilateur (103,12 mg vs 212,60 mg ;  $p < 0,05$ ) ; ces doses totales perdues représentent respectivement 41,25% et 85,04% de la dose nominale.

La dose inhalée générée par le nébuliseur, placé entre la valve de fuite et le ventilateur, est significativement inférieure à la dose inhalée lorsque le nébuliseur est positionné à 15 centimètres de la valve de fuite, entre la valve de fuite et le ventilateur (37,40 mg vs 50,32 mg ;  $p < 0,05$ ) ; ces doses inhalées représentent respectivement 20,13% et 14,96% de la dose nominale.

La dose totale perdue générée par le nébuliseur, placé entre la valve de fuite et le ventilateur, est significativement supérieure à la dose totale perdue lorsque le nébuliseur est positionné à 15 centimètres de la valve de fuite, entre la valve de fuite et le ventilateur (212,60 mg vs 199,68 mg ;  $p < 0,05$ ) ; ces doses totales perdues représentent respectivement 79,87% et 85,04% de la dose nominale.



*Figure 13* : Comparaison de la dose inhalée et de la dose totale perdue, selon la place du nébuliseur, lorsqu'il est synchronisé sur la phase expiratoire ; Dose inhalée exprimée selon la médiane en pourcentage de la dose nominale ; Dose perdue exprimée selon la médiane en pourcentage de la dose nominale. Neb. avant valve expi. : Nébuliseur avant valve, synchronisé sur la phase expiratoire ; Neb. après valve expi. : Nébuliseur après valve, synchronisé sur la phase expiratoire ; Neb. après valve + racc. expi. : Nébuliseur positionné à 15cm après la valve, synchronisé sur la phase expiratoire. \*  $p < 0,05$  : Significativement différent.

### 6.1.3 Influence de la position du nébuliseur et de son mode de synchronisation sur le débit de la nébulisation

La durée de la nébulisation, lorsque le nébuliseur est synchronisé sur la phase expiratoire, est plus courte comparée à une nébulisation lorsque le nébuliseur est synchronisé sur la phase inspiratoire.

Quand le nébuliseur est positionné avant la valve de fuite, le débit par minute est significativement supérieur lorsque la nébulisation est synchronisée sur la phase expiratoire, comparé à une nébulisation synchronisée sur la phase inspiratoire (9,76 mg/min vs 7,76 mg/min ;  $p < 0,05$ ).

## 6.2 Réponse à notre question de recherche

La dose inhalée est significativement supérieure lorsque le nébuliseur est synchronisé sur la phase inspiratoire, en comparaison à la dose inhalée générée lorsque le nébuliseur est synchronisé sur la phase expiratoire. Ceci a été observé quelle que soit la place du nébuliseur sur le circuit.

De plus, la dose inhalée est significativement supérieure lorsque le nébuliseur est placé entre le modèle pulmonaire et la valve de fuite, comparée à la dose inhalée produite lorsque le nébuliseur est positionné entre la valve de fuite et le ventilateur. Ceci a été constaté quel que soit le mode de nébulisation.

## 7 DISCUSSION

Dans le présent chapitre, nous interpréterons les résultats obtenus et les confronterons à la littérature. Ensuite, nous aborderons les principales limites de notre étude. Enfin, nous évoquerons l'intérêt de nos résultats pour la pratique professionnelle et proposerons des pistes pour des futures recherches dans ce domaine.

### 7.1 Interprétation des résultats obtenus

A notre connaissance, notre étude *in vitro* est le premier travail qui compare, pendant une ventilation avec une VNI-2P à circuit monobranche, la dose inhalée d'un nébuliseur à tamis vibrant synchronisé sur la phase expiratoire, à celle d'un nébuliseur à tamis vibrant synchronisé sur la phase inspiratoire.

Nos résultats permettent d'observer :

1. L'influence du mode de nébulisation : la dose inhalée est significativement supérieure lorsque la nébulisation est synchronisée sur la phase inspiratoire, quel que soit l'emplacement du nébuliseur sur le circuit.
2. L'influence de la position du nébuliseur : la dose inhalée est significativement supérieure lorsque le nébuliseur est placé entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire, quel que soit le mode de synchronisation de celui-ci.
3. L'influence de la position du nébuliseur synchronisé sur la phase expiratoire lorsque celui-ci est placé entre la valve de fuite et la VNI-2P : la dose inhalée est significativement supérieure, lorsque le nébuliseur est placé 15 cm après la valve de fuite, comparé à 3 cm après la valve de fuite.

#### 7.1.1 Influence du mode de nébulisation sur la dose inhalée

Lorsque le nébuliseur est positionné entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire, le mode de synchronisation inspiratoire permet d'augmenter significativement la dose inhalée par rapport au mode de synchronisation expiratoire (189,04 mg vs 146,88 mg ;  $p < 0,05$ ). La supériorité du mode de synchronisation inspiratoire est également observée lorsque le nébuliseur est positionné entre la valve de fuite et la VNI-2P (80,92 mg vs 37,40 mg ;  $p < 0,05$ ). Lorsque nous comparons la différence des doses inhalées dans les deux positions, nous remarquons une influence plus importante du mode de nébulisation lorsque le nébuliseur est placé entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire, que lorsqu'il est positionné entre la valve de fuite et la VNI-2P ; les différences de doses inhalées sont

respectivement de 22,30% et 53,78% en faveur du mode de synchronisation inspiratoire. Ces observations concordent avec l'étude de Michotte (sous presse) qui rapporte que la dose inhalée, lors d'une nébulisation synchronisée sur la phase inspiratoire d'une VNI-2P, comparée à une nébulisation en continu, est supérieure de 11,54% quand le nébuliseur est positionné entre le modèle pulmonaire et la valve de fuite, et de 57,53% lorsque le nébuliseur est positionné entre la valve de fuite et la VNI-2P. Il explique ces résultats par le fait que les pertes les plus importantes ont surtout lieu lors de la phase expiratoire. En effet, il observe que la dose totale perdue est significativement diminuée lors d'une synchronisation sur la phase inspiratoire, comparée à une nébulisation en continu, quelle que soit la place du nébuliseur. Cette dose totale perdue peut être réduite de 10% lorsque le nébuliseur est positionné entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire et de 17% entre la valve de fuite et la VNI-2P.

De plus, la quantité de médicament exhalée par la valve de fuite est significativement diminuée lors d'une nébulisation synchronisée sur la phase inspiratoire. En effet, la dose exhalée peut être réduite de 2,5 à 7,5 fois, selon la position du nébuliseur (respectivement entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire, entre la valve de fuite et la VNI-2P).

### **7.1.2 Influence de la position du nébuliseur sur la dose inhalée**

Lors d'une nébulisation synchronisée sur la phase inspiratoire, la position du nébuliseur influence la dose inhalée de manière significative. En effet, lorsque nous comparons la dose inhalée obtenue avec le nébuliseur positionné entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire, à celle délivrée avec le nébuliseur positionné entre la valve de fuite et la VNI-2P, nous observons une différence de 57,19% en faveur du nébuliseur positionné entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire (189,04 mg vs 80,92 mg ;  $p < 0,05$ ).

Cette différence significative est également observée lors d'une nébulisation synchronisée sur la phase expiratoire. De manière similaire au mode de nébulisation synchronisée sur la phase inspiratoire, la dose inhalée est supérieure lorsque le nébuliseur est placé entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire (146,88 mg vs 37,40 mg ;  $p < 0,05$ ). Avec une différence de dose inhalée de 74,54% entre les deux positions, nous notons également que l'influence de la position est plus marquée que dans le mode de synchronisation inspiratoire (57,19%).

Nos données coïncident avec les résultats de Michotte (sous-presse) et Abdelrahim et al. (2010) qui observent que la dose inhalée est supérieure lorsque le nébuliseur est positionné entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire, quel que soit le mode de nébulisation. Michotte (sous presse) montre que la dose inhalée est supérieure de 2 à 2,5 fois, lorsque le nébuliseur est positionné entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire, comparée à la position entre la valve de fuite et la VNI-2P. Abdelrahim et al., (2010) expliquent également ce résultat par les particules qui vont en direction du filtre (durant la phase inspiratoire), quand le nébuliseur est positionné entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire.

### **7.1.3 Influence sur la dose inhalée de la position du nébuliseur synchronisé sur la phase expiratoire.**

Lors d'une nébulisation synchronisée sur la phase expiratoire, la distance du nébuliseur par rapport à la valve de fuite, lorsque celui-ci est positionné entre la valve de fuite et la VNI-2P, influence la dose inhalée de manière significative. En effet, comparativement à la position initiale (3 cm de la valve de fuite), nous observons une augmentation de la dose inhalée de 26,67% lorsque le nébuliseur est positionné à 15 cm de la valve de fuite (50,32 mg vs 37,40 mg ;  $p < 0,05$ ).

Ce résultat peut s'expliquer par l'effet réservoir généré par l'augmentation du circuit de 15 cm entre la valve de fuite et le nébuliseur. Durant la phase expiratoire, le nébuliseur continue à produire des particules qui vont alimenter ce réservoir et qui seront inhalées lors de la phase inspiratoire suivante. C'est pourquoi, nous obtenons une dose inhalée supérieure quand le nébuliseur est positionné 15 cm après la valve de fuite, comparé à 3 cm.

Ces résultats s'opposent à Calvert et al. (2006), qui ont observé que la dose inhalée est supérieure lorsque le nébuliseur pneumatique est placé au plus proche de la valve de fuite (positionné entre la valve de fuite et la VNI-2P), comparé à la position du nébuliseur entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire (647 µg vs 544 µg). Lors de la phase expiratoire, une partie des particules en suspension s'accumulent dans le circuit, grâce à l'effet réservoir. Celles-ci sont ré-inhalées lors de la phase inspiratoire suivante. Nous supposons que cette différence est due à l'arrêt de la nébulisation après cinq minutes, comparée à la nébulisation complète d'une solution.

## **7.2 Limites méthodologiques de notre projet de recherche**

Nos différents résultats sont à mettre en perspective avec certaines limites méthodologiques.

Premièrement, tout au long de notre travail, nous avons utilisé les mêmes réglages de VNI-2P, les mêmes paramètres respiratoires pour le modèle pulmonaire (dans notre étude, simulant un patient obstructif) et un seul type de valve de fuite whisper swivel II. Ces configurations ne reflètent pas toutes les situations cliniques possibles. Nous ne pouvons pas commenter les effets sur la distribution de l'aérosol dus aux changements des niveaux de PIP et de PEP, des caractéristiques respiratoires (ex : restrictives) et de l'influence des autres types de valves de fuites. Le ratio I:E, que nous avons utilisé, est de 1:3 (phase expiratoire plus importante). Nous ne pouvons pas transposer nos résultats avec un ratio I:E modifié. La valve de fuite, quant à elle, peut être intégrée sur l'interface, avoir un effet sur la distribution du médicament nébulisé et influencer la dose inhalée (Branconnier et al., 2005).

Deuxièmement, selon Dhand et al., (2012), un ventilateur de domicile récupère l'air ambiant, dont le taux d'hygrométrie dépend essentiellement de la température et de l'humidité ambiante. Pour la majorité des patients utilisant une VNI, l'utilisation d'une humidification chauffante préviendrait l'irritation des muqueuses des voies aériennes supérieures. Une autre étude montre cependant que l'humidification affecte la distribution de l'aérosol lors d'une ventilation mécanique (Ari & Fink, 2010). A ce jour, aucune étude ne s'est intéressée à l'effet d'une humidification chauffante lors d'une nébulisation couplée à une VNI-2P. Nos résultats ne peuvent donc pas s'appliquer à une nébulisation couplée à une VNI-2P, utilisant un système d'humidification chauffant.

Troisièmement, nous avons utilisé la méthode résiduelle gravimétrique (Vecellio et al., 2003), afin d'évaluer la dose inhalée. Elle n'exprime pas la déposition pulmonaire, qui contribue en partie à la réponse clinique de la nébulisation. Cependant, le dépôt pulmonaire est fortement corrélé à la dose inhalée et à la quantité de médicament retrouvé dans les urines (Dequin, Faurisson, Lemarié, Delatour, Marchand & Diot, 2001).

Enfin, l'efficacité de la distribution de l'aérosol peut être affectée par les propriétés de la solution médicamenteuse et par le type de nébuliseur testé (Ghazanfari, Elhissi, Ding & Taylor, 2007). En effet, les propriétés physico-chimiques du médicament, telle que sa viscosité, peuvent limiter sa nébulisation à travers la membrane du nébuliseur à tamis vibrant (Ghazanfari et al., 2007, p. 107). Ainsi, nos résultats ne peuvent pas s'appliquer au même nébuliseur utilisé avec d'autres médicaments ou à d'autres nébuliseurs.

### **7.3 Implication pour la pratique**

Nos résultats montrent que la dose inhalée est plus importante lorsque le nébuliseur à tamis vibrant est synchronisé sur la phase inspiratoire de la VNI-2P, quelle que soit sa position sur le circuit. Lorsque le nébuliseur est positionné entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire, la dose inhalée est significativement plus élevée, quel que soit le mode de nébulisation.

Nous avons chronométré chaque nébulisation et avons calculé la dose inhalée par minute (dose inhalée/temps de nébulisation) (tableau 4). Nous remarquons que la plus haute dose d'amikacin inhalée par minute est produite quand la nébulisation est synchronisée sur la phase expiratoire, comparée à une nébulisation synchronisée sur la phase inspiratoire, lorsque le nébuliseur est positionné entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire (9,76 mg/min ; IQR : 8,83 – 10,33 *vs* 7,76 mg/min ; IQR : 7,28 – 15,83 ;  $p < 0,05$ ). Ces conditions permettent d'administrer la plus haute dose de médicament le plus rapidement possible.

Ainsi, lorsque l'on souhaite administrer une dose importante de médicament, lors d'un traitement antibiotique, il est préférable de placer le nébuliseur à tamis vibrant entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire et de le synchroniser sur la phase inspiratoire de la VNI-2P (propriété dose-dépendante de l'aérosolthérapie). Par contre, lorsque l'on souhaite administrer le plus rapidement possible une plus haute dose de médicament (ex : un bronchodilatateur), on choisira de positionner le nébuliseur entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire, et de le synchroniser sur la phase expiratoire. Dans le cas où le nébuliseur ne peut être placé qu'entre la valve de fuite et le ventilateur (ex : diminuer l'espace mort), il est préférable de positionner le nébuliseur à 15 cm de la valve de fuite et de le synchroniser sur la phase expiratoire.

Les résultats de notre étude suggèrent que le mode de nébulisation approprié et la position adéquate doivent être choisis avec soin, afin d'assurer l'efficacité clinique optimale et réduire les pertes d'aérosol dans l'environnement, spécifiquement lors de l'utilisation de médicaments coûteux et toxiques.

#### **7.4 Pistes pour de futures recherches**

Tout au long de notre étude, nous avons travaillé avec un modèle pulmonaire simulant les caractéristiques mécaniques et respiratoires d'un patient obstructif. Cependant, comme nous l'avons abordé précédemment, celles-ci ne reflètent pas toutes les situations rencontrées en pratique clinique. Par exemple, en raccourcissant le temps expiratoire du ratio I:E, la dose inhalée ne serait pas favorisée par une synchronisation de la nébulisation sur la phase expiratoire. Il serait donc intéressant d'évaluer les modes de nébulisation et d'observer les résultats avec des modèles pulmonaire présentant des caractéristiques mécaniques et respiratoires différentes.

Calvert et al. (2006) ont montré l'effet réservoir que peut engendrer le circuit. Nous avons observé ce phénomène en modifiant la distance du nébuliseur entre la valve de fuite et la VNI-2P. Afin d'optimiser la dose inhalée, il serait intéressant d'évaluer l'effet du réservoir en modifiant la distance du nébuliseur par rapport à la valve de fuite.

Chaque VNI-2P, utilisant un circuit monobranche, peut avoir des fuites non-intentionnelles (interfaces) ou des fuites intentionnelles (valve de fuite). Un flux continu, appelé « flow-by », est maintenu au cours de la ventilation, permettant le rinçage du CO<sub>2</sub> et des particules nébulisées à l'intérieur du circuit. Il serait pertinent d'évaluer l'influence du « flow-by » de différents types de ventilateurs, sur la dose inhalée au sein d'un circuit monobranche avec fuite intégrée.

Enfin, les résultats de notre étude *in vitro* mettent l'accent sur le bénéfice d'une nébulisation synchronisée, sur la dose inhalée. Cependant, des recherches supplémentaires devraient être réalisées *in vivo* pour envisager une application clinique.

## 8 CONCLUSION

Lors d'une ventilation non-invasive à deux niveaux de pression, sur un circuit monobranche utilisant une valve de fuite de type whisper swivel II, la distribution d'amikacin par un nébuliseur à tamis vibrant est augmentée lors d'une nébulisation synchronisée sur la phase inspiratoire. Quel que soit le mode de nébulisation, la dose inhalée est supérieure lorsque le nébuliseur est positionné entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire. Toutefois, il est important d'évoquer qu'une nébulisation synchronisée sur la phase expiratoire, lorsque le nébuliseur est placé entre la valve de fuite et le modèle pulmonaire, permet de délivrer une dose inhalée par minute supérieure à une nébulisation synchronisée sur la phase inspiratoire. Par conséquent, si nous souhaitons délivrer rapidement une plus grande dose médicamenteuse, nous prendrons en compte ce mode de synchronisation et ce positionnement.

## LISTE DE RÉFÉRENCES

- Abdelrahim, M., Plant, P., & Chrystyn, H. (2010). In-vitro characterisation of the nebulised dose during non-invasive ventilation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62, 966-972.
- Ari, A., & Fink, J.B. (2010). Factors affecting bronchodilator delivery in mechanically ventilated adults. *Journal Compilation. British Association of Critical Care Nurses, Nursing in Critical Care*, 15 (4), 192-203. Doi : 10.1111/j.1478-5153.2010.00395.x
- Battisti, A., Tassaux, D., Janssens, J-P., Michotte, J-B., Jaber, S., & Joliet P. (2005). Performance characteristics of 10 home ventilators in pressure-support mode. *Chest*, 127, 1784-1792.
- Beuscart, R., Bénichou, J., Roy, P., & Quantin, C. (2009). *Biostatistique* (1<sup>ère</sup> éd.). Montreuil : Omnisciences.
- Branconnier, M.P., & Hess, D.R. (2005). Albuterol delivery during noninvasive ventilation. *Respiratory Care*, 50, 1649-1653.
- Brandão Cunha, D., Lima, V.M., Galindo-Filho, V., Silva Santos, T., Campos Fernandes, T., Dean, E., & de Andrade, A.D. (2009). Reversal of bronchial obstruction with bi-level positive airway pressure and nebulization in patients with acute asthma. *Journal of asthma*, 40, 346-351.
- Brochard, L. (2002). Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Journal of the American Medical Association*, 288, 932-935.
- Brochard, L., Mancebo, J., Wysocki, M., & Lofaso, F. (1995). Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The new England Journal of Medicine*, 333, 817-822.
- Brunner, M.-E., Lyazidi, A., Richard, J.-C.M., & Brochard, L. (2012). Ventilation non invasive : indications dans l'insuffisance respiratoire aiguë. *Revue Médicale Suisse*, 8, 2382-2387.
- Calvert, L.D., Jackson, J.M., White, J.A., Barry, P.W., Kinnear, W.J., & O'Callaghan, C., (2006). Enhanced delivery of nebulised salbutamol during non-invasive ventilation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 58, 1553-1557.
- Cappiello, J.L. & Hocker, M.B. (2014). Noninvasive ventilation in severe acute asthma. *Respiratory Care*, 59 (10), e149-152. Doi : 10.4187/respcare.02730
- Carson, K.V., Usmani, Z.A., & Smith, B.J. (2014). Noninvasive ventilation in acute severe asthma : current evidence and future perspectives. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 20 (1), 118-123.
- Ceriana, P., Navalesi, P., Rampulla, C., Prinianakis, G., & Nava, S. (2003). Use of bronchodilators during non-invasive mechanical ventilation. *Monaldi Archives for Chest Disease*, 59 (2), 123-127.
- Chatmongkolchart, S., Schettino, G.P., Dillman, C., Kacmarek, R.M., & Hess, D.R. (2002). An in vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during noninvasive positive pressure

- ventilation: effect of ventilator settings and nebulizer position. *Critical Care Medecine*, 30, 2515-2519.
- Dai, B., Kang, J., Sun, L-F., Tan, W., & Zhao, H-W. (2013). Influence of Exhalation Valve and Nebulizer Position on Albuterol Delivery During Noninvasive Positive Pressure Ventilation. *Journal of Aerosol Medecine and Pulmonary Drug Delivery*, 26, 1-8.
- Damm, C., Clabault, K., Lamia, B., & Richard, J.C. (2003). Caractéristiques d'un bon ventilateur de transport ? *Elsevier-Réanimation*, 12, 502-509.
- Dequin, P.-F., Faurisson, F., Lemarié, E., Delatour, F., Marchand, S., Valat, C.,...Diot, P. (2001). Urinary excretion reflects lung deposition of aminoglycoside aerosols in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*, 18, 316-322.
- De Wulf, I., Duplaquet, F., Duquet, N., Puttemans, K., Reyckler, G. & Saevels, J. (2007). Directives pharmaceutiques, les bonnes pratiques de nébulisation. [Brochure]. Belgique : Centre de développement Scientifique des pharmaciens.
- Dhand, R., & Mercier, E. (2007). Effective inhaled drug administration to mechanically ventilated patients. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 4, 47-61.
- Dhand, R. (2012). Aerosol therapy in patients receiving noninvasive positive pressure ventilation. *Journal of Aerosol Medecine and Pulmonary Drug Delivery*, 25, 1-16.
- Dubus, J.-C., & Ravilly, S. (2008). Aérosolthérapie dans la mucoviscidose. *Revue des maladies respiratoires*, 25 (8), 989-998.
- Ehrmann, S., Guillon, A., Mercier, E., Vecellio, L. & Dequin, P.-F. (2012). Administration d'aérosols médicamenteux au cours de la ventilation mécanique. *Réanimation*, 21, 42-54. Doi : 10.1007/s13546-011-0338-8
- Ehrmann, S., Lyazidi, A., Louis, B., Isabey, D., Le Pennec, D., Brochard, L. & Apiou-Sbirlea, G. (2014). Ventilator-Integrated Jet Nebulization Systems : Tidal Volume Control and Efficiency of Synchronization. *Respiratory Care*, 59 (10), 1058-1516.
- Elliott, M.W. (2005). Noninvasive ventilation in acute exacerbations of COPD. *European Respiratory Review*, 14 (94), 39-42.
- Evans, T.W. (2001). International consensus conferences in intensive care medicine: noninvasivepositive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Medecine*, 27, 166-178.
- Fauroux, B., Itti, E., Pigeot, J., Isabey, D., Meignan, M., Ferry, G., Lofaso, ... Harf A. (2000). Optimization of aerosol deposition by pressure support in children with cystic fibrosis. An experimental and clinical study. *American Journal of Respiratory Critical Care Medecine*, 2265-2271.
- Fauroux, B., Burgel, P.R., Boelle, P.Y., Cracowski, C., Murrin-Espin, M., Nove-Josserand, R., ... Clément, A. (2008). Practice of noninvasive ventilation for cystic fibrosis : a nationwide survey in France. *Respiratory Care*, 53 (11), 1482-1489.

- Fauroux, B. (2010). Noninvasive ventilation in cystic fibrosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 4 (1), 39-46.
- Fauroux, B. (2011). Why, when and how to propose noninvasive ventilation in cystic fibrosis ? *Minerva Anestesiologica*, 77 (11), 1108-1114.
- Franca, E.E, Dornelas de Andrade, A.F., Cabral, G., Almeida, F.P., Silva, K.C., Galindo, F.V., ... Parreira, V.F. (2006). Nebulization associated with bi-level noninvasive ventilation: analysis of pulmonary radioaerosol deposition. *Respiratory Medicine*, 100 (4), 721-728.
- Galindo-Filho, V.C., Brandão, D.C., De Cassia Ferreira, R., Menezes, M.J.C., Almeida-Filho, P., Parreira V.F., ... de Andrade, A.D. (2013). Noninvasive ventilation coupled with nebulization during asthma crises : a randomized controlled trial. *Respiratory Care*, 58 (2), 241-249.
- Ganesh, A., Shenoy, S., Doshi, V., Rishi, M., & Molnar, J. (2015). Use of noninvasive ventilation in adult patients with acute asthma exacerbation. *American Journal of Therapeutics*, 22 (6), 431-434.
- Ghazanfari, T., Elhissi, A.M.A., Ding, Z., & Taylor K.M.G. (2007). The influence of fluid physicochemical properties on vibrating-mesh nebulization. *International Journal of Pharmaceutics*, 339, 103-111.
- Georges, M., Vignaux, L., & Janssens, J.-P. (2010). Ventilation non invasive en dehors des soins intensifs : principes de base et modalités. *Revue médicale suisse*, 6, 2244-2251.
- Gregoret, C., Navales, P., Ghannadian, S., Carlucci, A., & Pelosi, P. (2013). Choosing a ventilator for home mechanical ventilation. *Breathe*, 9 (5), 394-408.
- Hess, D.R. (2013). Noninvasive Ventilation for acute respiratory failure. *Respiratory care*, 58 (6), 950-972.
- Hodson, M.E., Madden, B.P., Steven, V.T., Tsang, V.T. & Yacoub, M.H. (1991). Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients – a potential bridge to transplantation. *The European Respiratory Journal*, 4, 525-527.
- Holland, A.E., Denehy, L., Ntoumenopoulos, G., Naughton, M.T., & Wilson, J.W. (2003). Non-invasive ventilation assists chest physiotherapy in adults with acute exacerbations of cystic fibrosis. *Thorax*, 58 (10), 880-884.
- Lightowler J.V., Wedzicha J.A., & Elliot M.W. (2003). Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 326, 185-189
- MacIntyre, N.R., Silver, R.M., & Miller, C.W (1985). Aerosol delivery in intubated, mechanically ventilated patients. *Critical Care Medicine*, 13, 81-84.
- Meduri, G.U., Cook, T.R, Turner, R.E., Cohen, M., & Leeper, K.V. (1996). Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest Journal*, 110, 767-774.

- Mehta, S., & Hill, N.S. (2001). Noninvasive ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163, 540-577.
- Mercier, E., Dequin, P-F., & Vecellio, L., (2008). Aérosols en ventilation mécanique chez l'adulte. *Revue des Maladies Respiratoires*, 25, 731-741.
- Michotte, J-B., Jossen, E., Roeseler, J., Liistro, G., & Reyckler, G. (2013). In vitro comparison of five nebulizers during noninvasive ventilation: analysis of inhaled and lost doses. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 27, 1-11.
- Michotte, J.B. (sous-presse). In vitro comparison of a vibrating mesh nebulizer operating in inspiratory synchronized and continuous nebulization modes during non-invasive ventilation. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*.
- Mukhopadhyay, A., Dela Pena, E., Wadden, B., Procyshyn, M., & Keang Lim, T. (2009). Effects of inhalational bronchodilator treatment during noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Journal of critical care*, 24, 474.e1-474.e5.
- Parkes, S.N., & Bersten, A.D., (1997). Aerosol kinetics and bronchodilator efficacy during continuous positive airway pressure delivered by face mask. *Thorax*, 52, 171-175.
- Patel, R.G., & Petrini, M.F., (1998). Respiratory muscle performance, pulmonary mechanics, and gas exchange between the BiPAP S/T-D system and the Servo Ventilator 900C with bilevel positive airway pressure ventilation following gradual pressure support weaning. *Chest*, 114, 1390-1396.
- Pitance, L., Vecellio, L., Leal, T., Reyckler, G., Reyckler, H., Liistro, G. (2010). Delivery Efficacy of a Vibrating Mesh Nebulizer and a Jet Nebulizer under Different Configurations. *Journal of aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 23 (6), 389-396.
- Plant, P.K., & Elliott, M.W. (1998). Non-Invasive ventilation in acute exacerbations of COPD. *An international journal of Medicine*, 91, 657-660.
- Pollack, C.V., Fleisch, K.B., & Dowsey, K. (1995). Treatment of acute bronchospasm with beta-adrenergic agonist aerosols delivered by a nasal bilevel positive airway pressure circuit. *Annals of Emergency Medicine*, 26, 552-557.
- Polverino, E., Gomez, F.P., & Manrique, H. (2007). Gas exchange response to short-acting beta2-agonists in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176, 350-355.
- Reyckler, G., Leal, T., Roeseler, J., Thys, F., Delvau, N., & Liistro, G. (2007). Effect of continuous positive airway pressure combined to nebulization of lung deposition mesured by urinary excretion of amikacin. *Respiratory Medicine*, 101, 2051-2055.
- Reyckler, G., Roeseler, J., & Delguste, P. (2014). *Kinésithérapie respiratoire* (3<sup>e</sup> éd). Issy-les-Moulineux : Elsevier-Masson.
- Saint, S., Bent, S., Vittinghoff, E., & Grady, D. (1995). Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation's. *Journal of the American Medical Association*, 273, 957-960.

- Scala, R., & Naldi, M. (2008). Ventilators for Noninvasive Ventilation to treat acute respiratory failure. *Respiratory Care*, 53 (8), 1054-1080.
- Sestini, P., Renzoni, E., Robinson, S., Poole, P., & Ram, F.S.F. (2002). Short-acting beta2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews, (3), 1-49. Doi :10.1002/14651858
- Thys, F., Roeseler, J., Marion, E., El Gariani, A., Meert, P., Danse, E, ... Reynaert, M. (1998). Non invasive ventilation in severe status asthmaticus, a new therapeutic approach ? Two case reports. *Revue d'anesthésie-Réanimation et de Médecine d'Urgence*, 7, 423-426.
- Tzoufi, M., Mentzelopoulos, S.D., Roussos, C., & Armaganidis, A. (2005). The effects of nebulized salbutamol, external positive end-pressure, and their combination on respiratory mechanics, hemodynamics, and gas exchange in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease patients. *International Anesthesia Research Society*, 101, 843-850.
- Vecellio None, L., Grimbert, D., Bordenave, J., Benoit, G., Furet, Y., Fauroux, B., ... Diot, P. (2004). Residual Gravimetric Method to Measure Nebulizer Output. *Journal of Aerosol Medicine*, 17 (1), 63-71.
- Volsko, T.A., Chatburn, R.L., & El-Khatib, M.F. (2016). *Equipment for respiratory care* (1<sup>ère</sup> éd.). Burlington : Jones and Bartlett Learning.
- Xhardez, Y. (2015). *Vademecum de kinésithérapie : techniques, pathologie et indications de traitement pour le praticien* (7<sup>ème</sup> éd.). Paris : Maloine.

## BIBLIOGRAPHIE

- Ari, A., Areabi, H., & Fink, J.B. (2010). Evaluation of aerosol generator devices at 3 locations in humidified and non-humidified circuits during adult mechanical ventilation. *Respiratory Care*, 55, 837-844.
- Aubier, M., Crestani, B., Fournier, M. & Mal, H. (2009). *Traité de pneumologie* (2<sup>ème</sup> éd.). Paris : Médecine-Sciences, Flammarion.
- Dhand, R. & Tobin, M.J. (1997). Inhaled Bronchodilator Therapy in Mechanically Ventilated Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156, 3-10.
- Guerin, C., Fassier, T., Bayle, F., Lemasson, S., Richard, J.-C. (2008). Inhaled Bronchodilator Administration During Mechanical Ventilation: How to Optimize It, and For Which Clinical Benefit? *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 21 (1), 85-95.
- Hess, D. (2004). The Evidence for Noninvasive Positive-Pressure Ventilation in the Care of Patients in Acute Respiratory Failure: A Systematic Review of the Literature. *Respiratory Care*, 49 (7), 810-829.
- Hess, D. (2007). The Mask for Noninvasive Ventilation: Principles of Design and Effects on Aerosol Delivery. *Journal of Aerosol Medicine*, 20, 85-89.
- Joanna Briggs Institute Levels of Evidence and Grades of Recommendation Working Party. (2013). *New JBI Levels of Evidence*. Repéré à : [http://joannabriggs.org/assets/docs/approach/JBI-Levels-of-evidence\\_2014.pdf](http://joannabriggs.org/assets/docs/approach/JBI-Levels-of-evidence_2014.pdf)
- Laude, B.L., Janssens, H.M., de Jongh, F.H.C., Devadason, S.G., Dhand, R., Diot, P., ... & Chrysten, H. (2011). What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *European Respiratory Journal*, 37, 1308-1331. Doi: 10.1183/09031936.00166410
- Lim, W.J., Mohammed Akram, R., Carson, K.V., Mysore, S., Labiszewski, N.A., Wedzicha, J.A., ... Smith, B.J., (2012). Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1-51. Doi : 10.1002/14651858
- Madden, B.P., Kariyawasam, H., Siddiqi, A.J., Machin, A., Pryor, J.A. & Hodson, J.A. (2002). Noninvasive ventilation in cystic fibrosis patients with acute or chronic respiratory failure. *European Respiratory Journal*, 19, 310-313.
- Miller, D.D., Amin, M.M., Palmer, L.B., Shah, A.R., & Smaldone, G.C. (2003). Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: in vitro/in vivo evaluation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168, 1205-1209.

- Moran, F., Bradley, J.M., & Piper, A.J. (2013). Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1-75.
- Ram, F.S.F., Picot, J., Lightowler, J., & Wedzicha, J.A. (2004). Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, (1), 1-12. Doi : 10.1002/14651858
- Reychler, G., Dessanges, J.F., & Vecellio, L. (2007). Aérosol: présent et futur. *Revue des Maladies Respiratoires*, 24, 1013-1023.
- Tille, A.-W., Lyazidi, A., Richard, J.-C.M., & Brochard, L. (2007). Evolution des ventilateurs de réanimation. *Elsevier-Réanimation*, 17, 12-20.

## ANNEXES

Annexe I : Tableau récapitulatif des études *in vitro* ayant évalué la dose inhalée au cours d'une ventilation non-invasive.

