



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

ANNÉE 2024 - N°026

**Impact des dispositifs de sédation halogénée sur le *Mechanical Power* dans un modèle de ventilation protectrice en réanimation :
étude sur banc d'essai**

Effects on mechanical power of different devices used for inhaled sedation in a bench model of protective ventilation in ICU

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 08 mars 2024
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

PELLET Pierre-Louis
Né le 01 juillet 1996 à Noyon (60)

Sous la direction du Professeur Martin COUR

ANNÉE 2024 - N°026

**Impact des dispositifs de sédation halogénée sur le *Mechanical Power* dans un modèle de ventilation protectrice en réanimation :
étude sur banc d'essai**

Effects on mechanical power of different devices used for inhaled sedation in a bench model of protective ventilation in ICU

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 08 mars 2024
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

PELLET Pierre-Louis
Né le 01 juillet 1996 à Noyon (60)

Sous la direction du Professeur Martin COUR

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE

Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

Faculté de médecine Lyon-Est
Liste des enseignants 2023/2024

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Hors classe

VILLANI	AXEL	Dermatologie-vénéréologie
---------	------	---------------------------

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Classe Exceptionnelle – Echelon 2

BLAY	JEAN-YVES	Cancérologie - Radiothérapie
CHASSARD	DOMINIQUE	Anesthésie-réanimation – Médecine d’urgence
CHEVALIER	PHILIPPE	Cardiologie
CLARIS	OLIVIER	Pédiatrie
COLIN	CYRILLE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	THIERRY	Psychiatrie d’adulte – Addictologie
DELAHAYE	FRANCOIS	Cardiologie
DENIS	PHILIPPE	Ophthalmologie
DOUEK	CHARLES PHILIPPE	Radiologie et imagerie médicale
DUMONTET	CHARLES	Hématologie - Transfusion
FINET	GERARD	Cardiologie
GAUCHERAND	PASCAL	Gynécologie-obstétrique – Gynécologie médicale
HONNORAT	JEROME	Neurologie
LINA	BRUNO	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
MERTENS	Patrick	Anatomie
MIOSSEC	PIERRE	Immunologie
MORELON	EMMANUELLE	Néphrologie
MORNEX	JEAN-FRANÇOIS	Pneumologie - Addictologie
MOULIN	PHILIPPE	Nutrition
OBADIA	JEAN-FRANÇOIS	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RIVOIRE	MICHEL	Cancérologie - Radiothérapie
RODE	GILLES	Médecine physique et de réadaptation
SCHOTT PETHELAZ	ANNE-MARIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VANDENESCH	FRANCOIS	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
ZOULIM	FABIEN	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Classe Exceptionnelle – Echelon 1

ADER	FLORENCE	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
ARGAUD	LAURENT	Réanimation – Médecine intensive
BADET	LIONEL	Urologie

BERTHEZENE	YVES	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	GAMZE YESIM	Hématologie - Transfusion
COTTIN	VINCENT	Pneumologie, addictologie
DI FILIPPO	SYLVIE	Cardiologie (disponibilité du 01/06/2022 au 31/05/2024)
DURIEU GUEDON	ISABELLE	Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement – Médecine générale - Addictologie
EDERY	CHARLES PATRICK	Génétique
FAUVEL	JEAN-PIERRE	Thérapeutique – Médecine de la douleur - Addictologie
FROMENT	CAROLINE	Physiologie
GUENOT	MARC	Neurochirurgie
JULLIEN	DENIS	Dermatologie vénéréologie
KODJKIAN	LAURENT	Ophtalmologie
KROLAC-SALMONT	PIERRE	Médecine interne (disponibilité du 01/01/2023 au 31/12/2024)
MABRUT	JEAN-YVES	Chirurgie viscérale et digestive
MICHEL	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PICOT	STEPHANE	Parasitologie et mycologie
ROY	PASCAL	Biostatistique inf.méd.
SCHAEFFER	LAURENT	Biologie cellulaire
TRUY	ERIC	Oto-rhino-laryngologie
TURJMAN	FRANCIS	Radiologie et imagerie médicale
VANHEMS	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VUKUSIC	SANDRA	Neurologie

Professeurs des universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

AUBRUN	FREDERIC	Anesthésiologie -réanimation – Médecine d’urgence
BACCHETA	JUSTINE	Pédiatrie
BESSEREAU	JEAN-LOUIS	Biologie cellulaire
BOUSSEL	LOIC	Radiologie et imagerie médicale
CALENDER	ALAIN	Génétique
CHAPURLAT	ROLAND	Rhumatologie
CHARBOTEL COING-BOYAT	BARBARA	Médecine et santé au travail
COLOMBEL	MARC	Urologie
COTTON	FRANCOIS	Radiologie et imagerie médicale
DAVID	JEAN-STEPHANE	Anesthésiologie - Réanimation – Médecine d’urgence
DEVOUASSOUX	MOJGAN	Anatomie et cytologie pathologiques
DI ROCCO	FEDERICO	Neurochirurgie
DUBERNARD	GIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
DUBOURG	LAURENCE	Physiologie
DUCLOS	ANTOINE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUMORTIER	JEROME	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
FANTON	LAURENT	Médecine légale
FELLAHI	JEAN-LUC	Anesthésiologie-réanimation – Médecine d’urgence
FERRY	TRISTAN	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
FOURNERET	PIERRE	Pédopsychiatrie - Addictologie
GUIBAUD	LAURENT	Radiologie et imagerie médicale
HENAINE	ROLAND	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HOT	ARNAUD	Médecine interne
HUISSOUD	CYRIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
JACQUIN COURTOIS	SOPHIE	Médecine physique et de réadaptation

JARRAUD	SOPHIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
JAVOUHEY	ETIENNE	Pédiatrie
JUILLARD	LAURENT	Néphrologie
LEVRERO	MASSIMO	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MERLE	PHILIPPE	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MURE	PIERRE-YVES	Chirurgie infantile
NICOLINO	MARC	Pédiatrie
PERETTI	NOËL	Nutrition
PONCET	GILLES	Chirurgie viscérale et digestive
POULET	EMMANUEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
RAVEROT	GERALD	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques - Gynécologie médicale
RAY-COQUARD	ISABELLE	Cancérologie - Radiothérapie
RHEIMS	SYLVAIN	Neurologie
RICHARD	JEAN-CHRISTOPHE	Réanimation - Médecine d'urgence
RIMMELE	THOMAS	Anesthésiologie-réanimation-Médecine d'urgence
ROBERT	MAUD	Chirurgie viscérale et digestive
ROMAN	SABINE	Physiologie
ROSSETTI	YVES	Physiologie
ROUVIERE	OLIVIER	Radiologie et imagerie médicale
SAOUD	MOHAMED	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
THAUNAT	OLIVIER	Néphrologie
WATTEL	ERIC	Hématologie - Transfusion

Professeurs des universités – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

BOUVET	LIONEL	Anesthésiologie-réanimation - Médecine péri opératoire
BUTIN	MARINE	Pédiatrie
CHARRIERE	SYBIL	Nutrition
CHEDOTAL	ALAIN	Biologie cellulaire
CHENE	GAUTIER	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	SOPHIE	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	CYRILLE	Rhumatologie
COUR	MARTIN	Médecine intensive de réanimation
CROUZET	SEBASTIEN	Urologie
DELLA SCHIAVA	NELLIE	Chirurgie vasculaire
DUCRAY	FRANCOIS	Neurologie
DUPRE	AURELIEN	Cancérologie
DURUISSEAUX	MICHAEL	Pneumologie - Addictologie
EKER	OMER	Radiologie et imagerie médicale
GILLET	YVES	Pédiatrie
GLEIZAL	ARNAUD	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	FITSUM	Néphrologie
HAESEBAERT	JULIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HAESEBAERT	FREDERIC	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
HARBAOUI	BRAHIM	Cardiologie
JACQUESSON	TIMOTHEE	Anatomie
JANIER	MARC	Biophysique et médecine nucléaire
JOUBERT	BASTIEN	Neurologie

LEMOINE	SANDRINE	Physiologie
LESCA	GAETAN	Génétique
LOPEZ	JONATHAN	Biochimie et biologie moléculaire
LUKASZEWICZ-NOGRETTE	ANNE-CLAIRE	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
MEWTON	NATHAN	Cardiologie
MEYRONET	DAVID	Anatomie et cytologie pathologiques
MILLON	ANTOINE	Chirurgie vasculaire - Médecine vasculaire
MOHKAM	KAYVAN	Chirurgie viscérale et digestive
MONNEUSE	OLIVIER	Chirurgie viscérale et digestive
NATAF	SERGE	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
PIOCHE	MATHIEU	Gastroentérologie
SAINTIGNY	PIERRE	Cancérologie - Radiothérapie
THIBAUT	HELENE	Cardiologie
VENET	FABIENNE	Immunologie
VOLPE-HAEGELEN	CLAIRE	Neurochirurgie

Professeur des universités 1^{ère} classe

CARVALLO PLUS	SARAH	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
---------------	-------	---

Professeur des universités – Médecine Générale Classe exceptionnelle 1

LETRILLIART	LAURENT
-------------	---------

Professeurs associés de Médecine Générale

DE LA POIX DE FREMINVILLE	HUMBERT
FARGE	THIERRY
LAINÉ	XAVIER
PIGACHE	CHRISTOPHE

Professeurs associés d'autres disciplines

CHVETZOFF	GISELE	Médecine palliative
GAZARIAN	ARAM	Chirurgie orthopédique
JUNG	JULIEN	Neurologie
LOMBARD-BOHAS	CATHERINE	Cancérologie

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers Hors Classe

CHALABREYSSE	LARA	Anatomie et cytologie pathologiques
COZON	GREGOIRE	Immunologie
HERVIEU	VALERIE	Anatomie et cytologie pathologiques
KOLOPP SARDA	MARIE-NATHALIE	Immunologie
MENOTTI	JEAN	Parasitologie et mycologie
PLOTTON	INGRID	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RABILLOUD-FERRAND	MURIEL	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

STREICHENBERGER	NATHALIE	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	VERONIQUE	Biochimie et biologie moléculaire
TRISTAN	ANNE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers
Hors Classe – Echelon Exceptionnel

BENCHAIB	MEHDI	Biologie et médecine du développement et de la reproduction – Gynécologie médicale
BRINGUIER	PIERRE	Histologie, embryologie cytogénétique
PERSAT	FLORENCE	Parasitologie et mycologie
PIATON	ERIC	Histologie, embryologie cytogénétique
SAPPEY-MARINIER	DOMINIQUE	Biophysique et médecine nucléaire

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers
Première classe

BONTEMPS	LAURENCE	Biophysique et médecine nucléaire
CASALEGNO	JEAN-SEBASTIEN	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
COUTANT	FREDERIC	Immunologie
CURIE	AUORE	Pédiatrie
ESCURET PONCIN	VANESSA	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
JOSSET	LAURENCE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
LACOIN REYNAUD	QUITTERIE	Médecine interne – Gériatrie - Addictologie
ROUCHER BOULEZ	FLORENCE	Biochimie et biologie moléculaire
VASILJEVIC	ALEXANDRE	Anatomie et cytologie pathologiques
VLAEMINCK GUILLEM	VIRGINIE	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers
Seconde classe

BALANCA (stagiaire)	BAPTISTE	Anesthésie, réanimation médecine peri
BARBA (stagiaire)	THOMAS	Médecine interne, gériatrie, addictologie
BAUDIN	FLORENT	Pédiatrie
BENECH	NICOLAS	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
BITKER (stagiaire)	LAURENT	Médecine intensive de réanimation
BOCCALINI (stagiaire)	SARA	Radiologie, imagerie médicale
BOUCHIAT SARABI	CORALIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
BOUTY-LECAT	AUORE	Chirurgie infantile
CORTET	MARION	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COUTIER-MARIE	LAURIANNE	Pédiatrie
DOREY	JEAN-MICHEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
DUPIEUX CHABERT (stagiaire)	CELINE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
DUPONT	DAMIEN	Parasitologie et mycologie
GRINBERG (stagiaire)	DANIEL	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
KOENIG	ALICE	Immunologie
LILOT	MARC	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
MAINBOURG JARDEL (stagiaire)	Sabine	Thérapeutique médecine douleur, addictologie
NGUYEN CHU	HUU KIM	Pharmacologie fondamentale, pharmacie clinique, addiction
PASQUER	ARNAUD	Chirurgie viscérale et digestive

SIMONET	THOMAS	Biologie cellulaire
VIPREY (stagiaire)	MARIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Maîtres de conférences Hors classe

GOFFETTE	JEROME	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
VIGNERON	ARNAUD	Biochimie, biologie

Maîtres de conférences Classe normale

BAYLAC-PAOULY	BAPTISTE	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
DALIBERT	LUCIE	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
FAUVERNIER	MATHIEU	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LASSERRE	EVELYNE	Ethnologie, préhistoire et anthropologie biologique
LECHOPIER	NICOLAS	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
MATEO	SEBASTIEN	Sciences de rééducation et de réadaptation
NAZARE	JULIE-ANNE	Physiologie
PANTHU	BAPTISTE	Biologie cellulaire
VIALON	VIVIAN	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
VINDRIEUX	DAVID	Physiologie

Maître de conférences de Médecine Générale 1^{ère} classe

CHANELIERE	MARC
------------	------

Maître de conférences de Médecine Générale 2^{ème} classe

LAMORT-BOUCHE	MARION
---------------	--------

Maîtres de conférences associés de Médecine Générale

BREST	ALEXANDRE
PERROTIN	SOFIA
ZORZI	FREDERIC

Maître de conférences associé Autres disciplines

TOURNEBISE	HUBERT	Médecine physique et de réadaptation
------------	--------	--------------------------------------

Professeur Honoraire

DROZ	JEAN-PIERRE	Cancérologie
------	-------------	--------------

Professeurs émérites

BEZIAT	JEAN-LUC	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
BORSON-CHAZOT	FRANCOISE	Endocrinologie diabétologie maladies du métabolisme
COCHAT	PIERRE	Pédiatrie
DALIGAND	LILIANE	Médecine légale et Droit de la santé

ETIENNE	JEROME	Bactériologie-Virologie - Hygiène hospitalière
FLORET	DANIEL	Pédiatrie
GHARIB	CLAUDE	Physiologie
GUERIN	CLAUDE	Médecine intensive de réanimation
GUERIN	JEAN-FRANCOIS	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction - Gynécologie médicale
GUEYFFIER	FRANCOIS	Pharmacie fondamentale, clinique
LEHOT	JEAN-JACQUES	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
MAUGUIERE	FRANCOIS	Neurologie
MELLIER	GEORGES	Gynécologie - Obstétrique
MICHALLET	MAURICETTE	Hématologie - Transfusion
MOREAU	ALAIN	Médecine générale
NEGRIER	CLAUDE	Hématologie - Transfusion
NEGRIER	MARIE-SYLVIE	Cancérologie - Radiothérapie
NIGHOGHOSSIAN	NORBERT	Neurologie
PONCHON	THIERRY	Gastroentérologie, hépatologie
PUGEAT	MICHEL	Endocrinologie et maladies métaboliques
REVEL	DIDIER	Radiologie imagerie médicale
SINDOU	MARC	Neurochirurgie
TOURAINÉ	JEAN-LOUIS	Néphrologie
TREPO	CHRISTIAN	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
TROUILLAS	JACQUELINE	Cytologie et Histologie

Composition du jury

Président : Madame le Professeur LUKASZEWICZ

Membres : Monsieur le Professeur AUBRUN
Monsieur le Professeur COUR

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

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

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

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

Remerciements

Au **Professeur LUKASZEWICZ**, un grand merci d'avoir accepté de présider ma thèse. Votre accompagnement attentif et votre bienveillance au fil des semestres ont été précieux pour moi.

Au **Professeur AUBRUN**, je vous remercie d'avoir apporté votre expertise au sein de mon jury de thèse. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

Au **Professeur GUERIN**, je vous remercie de m'avoir accompagné tout au long de ce projet. J'ai énormément appris à vos côtés. Votre contribution a été précieuse et a enrichi la qualité de mon travail.

Au **Professeur COUR**, Martin, un immense merci pour m'avoir fait confiance et pour avoir encadré ce travail de thèse. Je te remercie également pour ta patience et tes nombreux conseils au fil de cette aventure. Depuis mes débuts au CHU, j'ai pu bénéficier de ton savoir et ton expérience, qui m'accompagneront dans la suite de mon cursus.

A ma famille, **Papa, Maman, Margaux et Constance**, pour votre soutien inconditionnel durant toutes ces années. Vous me donnez une force incroyable. Même si j'ai quitté la Picardie, vous êtes constamment dans mon cœur.

À mon **grand-père**, pour ta sagesse et tous tes conseils. Nos conversations du mercredi soir sont un rendez-vous incontournable pour moi.

À **Marie-Thérèse**, mamie Chauny, je te dédie ce travail. J'espère que, de là où tu es, tu es fière de moi. Tu m'as toujours inspiré tout au long de mon cursus.

A mon petit **Jeannot**, le meilleur des colocataires, toujours présent quand il s'agit de me prodiguer de bons conseils autour d'une bière ou une partie de PS4. Merci pour ce (grand) bout de chemin parcouru ensemble, à se soutenir mutuellement.

Aux coto amiénois, **Paco, Macaigne, les Pounards, Quéron, Pierrot, Zimmy, QL9**. Nos semaines, week-ends, soirées, journées (En particulier les traquenards du lundi aprèm) ... Que vous dire... Impossible de s'ennuyer avec vous, pas un instant de répit mais que du bonheur. Toutes nos aventures sont des souvenirs (pour ce qui en restent) gravés à jamais dans ma mémoire. Hâte de nos prochaines péripéties !!

*Aux coto expatriés, **Cécé et Mimine** pour votre bonne humeur et votre motivation contagieuses. Vous avez toujours les mots qu'il faut.*

*À la **team H-MIR**, même si vous n'avez pas choisi la bonne spécialité, on a quand même passé des moments incroyables. **Hugo et Lucile**, vous êtes en quelque sorte mes parents lyonnais.*

*À la **team Neuro**, le Vietnam ça forge.*

*À tous les **autres co-internes d'H-CHIR, du bloc, de l'HFME**, à l'hôpital ou au bar, pour toutes ces discussions et votre soutien qui m'ont permis de progresser tout au long de cet internat.*

*À **Lisa**, un grand merci d'avoir pris le temps de décrypter ce charabia médical pour parfaire cette thèse.*

*Et évidemment à **Carla**, pour tout le bonheur et l'amour que tu me donnes au quotidien. Tu es un petit rayon de soleil si précieux pour moi. Merci de me supporter, soutenir et guider depuis 3 ans. Hâte de notre prochaine aventure. Je t'aime fort !*

Table des matières

I.	LISTE DES ABRÉVIATIONS	23
II.	FIGURES ET TABLEAUX	25
III.	RÉSUMÉ DE L'ARTICLE	27
IV.	INTRODUCTION.....	29
	A. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë	29
	B. La gestion de la ventilation mécanique dans le SDRA.....	30
	C. Le concept de <i>Mechanical Power</i>	31
	D. La sédation par gaz halogénés.....	32
	E. Les dispositifs de sédation halogénée en réanimation	33
V.	ARTICLE SCIENTIFIQUE	35
	A. <i>Abstract</i>	35
	B. <i>Background</i>	36
	C. <i>Methods</i>	36
	D. <i>Results</i>	39
	E. <i>Discussion</i>	40
	F. <i>Conclusions</i>	44
	G. <i>References</i>	44
VI.	DISCUSSION	47
VII.	CONCLUSIONS.....	51
VIII.	RÉFÉRENCES.....	55

I. LISTE DES ABRÉVIATIONS

CO₂ : Dioxyde de carbone

ANA-50 : AnaConDa 50mL

ANA-100 : AnaConDa 100mL

COVID-19 : *Coronavirus Disease 2019*

CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle

$\Delta P = P_{plat} - PEP$: Pression motrice

ECMO : *ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*

ELrs : Elastance du système respiratoire

EtCO₂ : *End-tidal carbon dioxide*

I:E : Rapport du temps inspiratoire au temps expiratoire

FiO₂ : Fraction en oxygène du mélange gazeux inspiré par le patient

FR : Fréquence respiratoire

MP : *Mechanical Power*

PaO₂ : Pression partielle en oxygène dans le sang artériel

PEP : Pression expiratoire positive

Ppeak : Pression de crête

Pplat : Pression plateau

Raw : Résistances des voies aériennes

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SpO₂ : Saturation pulsée en oxygène

VILI : *Ventilator Induced Lung Injury*

VM : Ventilation minute

Vt : Volume courant

II. FIGURES ET TABLEAUX

Thèse

Figure 1: Schéma de l'installation du dispositif AnaConDa chez le patient de réanimation.

Article

Figure 1: *Bench model (ambient temperature pressure dry conditions)***

Figure 2: *Bench model (body temperature pressure saturated conditions)***

Figure 3: *Effect of inhaled sedation devices on mechanical power under ambient temperature pressure dry conditions.*

Figure 4: *Effect of inhaled sedation devices on end-tidal CO₂.*

Table 1: *Effect of inhaled sedation devices on ventilatory pressures, driving pressure, and Costa index at lung compliances of 60, 40 and 20 mL/cmH₂O*

Figure 5: *Effect of inhaled sedation devices on mechanical power under body temperature pressure saturated conditions.*

III. RÉSUMÉ DE L'ARTICLE

Contexte : La sédation inhalée durant la ventilation mécanique chez les patients atteints de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) suscite de plus en plus d'attention. Cependant, les dispositifs de sédation inhalée augmentent l'espace mort, ce qui entraîne une augmentation de la ventilation minute nécessaire pour maintenir la clairance du CO₂. L'augmentation de la ventilation minute engendre une majoration du *Mechanical Power* (MP) qui peut favoriser les lésions pulmonaires. Cependant, l'impact des dispositifs de sédation inhalée sur le MP reste inconnu.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude expérimentale pour évaluer et comparer les effets de trois dispositifs délivrant du Sévoflurane inhalé actuellement disponibles en réanimation (AnaConDa 50 mL (ANA-50), AnaConDa-100 mL (ANA-100) et MIRUS) sur le MP en utilisant un modèle de poumon d'essai avec trois compliances (20, 40 et 60 mL/cmH₂O). Nous avons simulé une ventilation mécanique protectrice en utilisant un faible volume courant et deux niveaux de pression expiratoire positive (PEP) (5 et 15 cmH₂O) en conditions sèches et en température ambiante. Après l'insertion des dispositifs, la fréquence respiratoire ou le volume courant ont été augmenté par paliers de 15 % jusqu'à ce que le CO₂ expiré (EtCO₂) revienne à la valeur de référence. Le MP a été calculé à la base et après correction de l'EtCO₂ en utilisant une équation simplifiée.

Résultats : Après l'insertion du dispositif, l'augmentation de l'EtCO₂ était significativement plus élevée avec le MIRUS (+78±13%) et l'ANA-100 (+100±11%) qu'avec l'ANA-50 (+49±7%). Après normalisation de l'EtCO₂ en ajustant la ventilation minute, le MP a augmenté de plus de 50 % avec tous les dispositifs de sédation inhalée par rapport au contrôle. La plus faible augmentation du MP a été observée avec l'ANA-50 (p<0.05 versus l'ANA-100 et le MIRUS). L'index de Costa, un autre paramètre évaluant l'énergie mécanique délivrée aux poumons, calculé comme la pression motrice x4 + la fréquence respiratoire, a augmenté de plus de 20 % dans toutes les conditions expérimentales. Des procédures supplémentaires menées dans des conditions de température corporelle, de pression ambiante et de gaz saturé en vapeur d'eau

ont confirmé les principaux résultats avec une augmentation du MP >50 % pour tous les dispositifs après normalisation de l'EtCO₂ en ajustant la ventilation minute.

Conclusion : Les dispositifs de sédation inhalée ont considérablement augmenté le MP dans ce modèle expérimental de ventilation protectrice, ce qui pourrait limiter leurs avantages dans le SDRA.

IV. INTRODUCTION

A. Le syndrome de détresse de respiratoire aiguë

L'incidence croissante du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) en réanimation souligne la nécessité d'une compréhension approfondie de la physiologie respiratoire afin d'assurer une prise en charge optimale de cette pathologie complexe.

Ce syndrome regroupe des affections d'étiologies différentes partageant des caractéristiques clinico-pathologiques pulmonaires communes [1] :

- 1) Une perméabilité accrue de la membrane alvéolo-capillaire, entraînant un œdème inflammatoire.
- 2) Une augmentation de la quantité de tissu pulmonaire non aéré entraînant une diminution de la compliance.
- 3) L'augmentation du mélange veineux et de l'espace mort anatomique, conduisant à une hypoxémie et une hypercapnie.

Le SDRA a été décrit pour la première fois en 1967 par Ashbaugh et al. chez douze patients en hypoxémie réfractaire [2]. Les critères diagnostics récents ont été établis par les critères de Berlin en 2012 et révisés en 2023 après la pandémie COVID [1].

Ces critères associent :

- Une insuffisance respiratoire aiguë évoluant depuis moins de 7 jours.
- Des opacités pulmonaires bilatérales diffuses visibles à l'imagerie.
- Un œdème pulmonaire dont la participation hydrostatique n'est pas prédominante.
- Une hypoxémie définie soit par un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg pour les patients sous ventilation mécanique soit par un rapport $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 315$ mmHg pour les patients sous ventilation non invasive avec une pression expiratoire positive (PEP) > 5 mH₂O ou un débit > 30 L/min.

Les patients atteints de SDRA représentent environ 10% des admissions en réanimation avec une mortalité supérieure à 45% pour la catégorie la plus sévère [1].

B. La gestion de la ventilation mécanique dans le SDRA

La gestion de la ventilation mécanique est cruciale chez ces patients afin de limiter autant que possible les lésions pulmonaires supplémentaires induites par la ventilation mécanique appelées *Ventilator Induced Lung Injury (VILI)* en anglais [1, 3, 4]. Ces dernières regroupent notamment les volotraumas causés par la surdistension alvéolaire, les atélectraumas causés par l'ouverture et fermeture alvéolaires et les biotraumas par le biais de production de cytokines pro-inflammatoires [5].

Pour prévenir ces lésions, la stratégie ventilatoire vise à réduire le stress total appliqué aux poumons, représenté par la pression transpulmonaire, ainsi que la tension sur le tissu pulmonaire aéré, représentée par le ratio entre le volume courant et la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) [1]. En pratique, cela consiste à appliquer une ventilation dite protectrice caractérisée par un volume courant (V_t) bas (6-8 mL/kg de poids théorique), une pression plateau (P_{plat}) contrôlée (< 30 cmH₂O) ainsi qu'une fréquence élevée. L'utilisation d'une PEP est également recommandée pour réduire la quantité de poumon non-aéré [1, 3, 4].

En raison de l'atteinte pulmonaire initiale et du recours à la ventilation protectrice à faible volume courant, l'enjeu de la capnie demeure prépondérant dans la prise en charge du SDRA. Il est notamment recommandé de restreindre l'espace mort instrumental en privilégiant l'utilisation d'un humidificateur chauffant plutôt que celle d'un filtre humidificateur conventionnel [4,6]. Certains auteurs préconisent une « hypercapnie permissive » qui reste encore débattu [7]. Une méta-analyse récente a notamment démontré que l'hypercapnie non liée à la ventilation protectrice dans le SDRA était associée à une surmortalité [8].

C. Le concept de *Mechanical Power*

Dans cette logique de ventilation protectrice, le concept de *Mechanical Power* (MP) a émergé permettant de quantifier l'énergie délivrée aux poumons en fonction du temps. Basé sur la première loi de thermodynamique, ce concept a été établi par Gattinoni et al. en 2016 [9]. Il découle de l'équation du mouvement du système respiratoire en prenant en compte les différentes pressions appliquées à ce système à savoir les pressions résistives, élastiques statiques et élastiques dynamiques.

La formule initiale établie par Gattinoni est la suivante :

$$MP = 0.098 \times FR \times (Vt^2 \times \frac{1}{2} \times ELrs + FR \times \frac{(1 + I:E)}{60 \times I:E} \times Raw) + Vt \times PEP)$$

Elle a pu être simplifiée pour la ventilation en volume contrôlé par celle-ci [9] :

$$MP = 0.098 \times Vt \times FR \times \frac{\Delta P}{2} \times Ppeak$$

Où :

FR = Fréquence respiratoire en cycles/min

Vt = Volume courant en mL

ELrs = Elastance du système respiratoire en cmH₂O/mL

I:E = Rapport du temps inspiratoire au temps expiratoire

Raw = Résistance des voies aériennes en cmH₂O. s/mL

PEP = Pression expiratoire positive

ΔP = Pplat - PEP = Pression motrice en cmH₂O

Ppeak = Pression de crête en cmH₂O

Cette variable se définit donc en joules par min. Bien qu'il n'y ait pas encore de valeur seuil retenue, plusieurs études ont établi qu'un MP élevé constituait un facteur de risque de *VILI* et de mortalité dans le SDRA [10-11]. Guérin et al. ont notamment démontré une surmortalité chez ces patients pour des valeurs de MP > 12 J/min [12].

Costa et al, ont réalisé une analyse multivariée des composantes du MP. Il apparaît que seul la ΔP et la FR maintiennent une association significative avec la mortalité. Par conséquent, les auteurs ont introduit une nouvelle variable, l'index de Costa, définie comme $4 \times \Delta P + FR$. Il semblerait démontrer une corrélation plus forte avec la mortalité que le MP lui-même [13].

D. La sédation par gaz halogénés

Pour permettre une ventilation protectrice optimale, la gestion des sédations est primordiale chez les patients atteints de SDRA [14]. Elles sont traditionnellement délivrées par voie intraveineuse en réanimation. Cependant, l'utilisation des sédations inhalées par agents halogénés suscite un intérêt croissant.

Depuis le milieu du XXème siècle, les gaz halogénés sont largement utilisés en anesthésie comme agents hypnotiques d'induction ou d'entretien. Cette classe regroupe des dérivés d'hydrocarbures dont une partie de la molécule est substituée par un atome halogéné tel que le brome, le chlore ou le fluor. Bien que ces agents soient à l'état liquide à température et pression ambiantes, leur faible température d'ébullition facilite leur vaporisation. Leur faible solubilité dans le sang permet une absorption et élimination principalement respiratoire [15]. De plus, le temps d'équilibration cérébrale est notablement court, environ une minute et trente secondes contre quatre minutes et trente secondes pour le Propofol par exemple [16]. Ces propriétés confèrent à ces gaz un effet « *On/Off* » les positionnant ainsi comme molécule anesthésique de choix.

L'émergence de filtres vaporisateurs de gaz halogénés, à intégrer sur le circuit respiratoire, a permis l'exportation de ces molécules en réanimation comme agents hypnotiques d'entretien. Ils se sont notamment popularisés durant la pandémie COVID, en offrant une alternative intéressante aux sédations « classiques » par voie intraveineuse [17-20]. Un sondage réalisé

en 2022 auprès des réanimations françaises a révélé que 67 % d'entre elles en disposaient dans leur service [21]. Le recours aux sédations par gaz halogénés peut être motivé par des propriétés favorables à la réanimation, en particulier pour le Sévoflurane et l'Isoflurane, les plus utilisés. Ces agents ont notamment démontré un temps de réveil plus court et une consommation moindre d'opioïdes par rapport aux sédations intraveineuses tout en offrant une sécurité d'utilisation. De plus, l'absence de tachyphylaxie les rend idéaux en cas de sédation prolongée. [19-20]

Des travaux récents ont révélé que ces molécules pourraient également avoir des propriétés anti-inflammatoires, observées jusqu'à présent uniquement sur des modèles in-vitro et animaux [22-23]. Ces propriétés pourraient être bénéfiques pour les patients atteints de SDRA sous ventilation mécanique. Un essai pilote a montré la faisabilité de leur utilisation chez ces patients ainsi qu'un signal sur une potentielle amélioration de l'oxygénation par rapport aux sédations intraveineuses [24]. Des essais de plus grandes envergures sont en cours pour confirmer ces observations préliminaires.

E. Les dispositifs de sédation halogénée en réanimation

Actuellement, deux types de dispositifs délivrant des sédations halogénées sont disponibles sur le marché pour la réanimation. *L'anesthetic-conserving device* ou AnaConDa (Sedana Medical, Uppsala, Suède) **[Fig.1]**, disponible en version de 50mL (ANA-50) et 100mL (ANA-100), qui utilise des halogénés sous forme liquide délivrés via un pousse seringue et un filtre vaporisateur. Le dispositif MIRUS (TIM GmbH, Koblenz, Allemagne), quant à lui, utilise une cuve d'halogénés avec un système d'administration des gaz électronique [18, 25-26]. Ces dispositifs sont de volumes variables (50-100mL) mais sont tous composés d'un filtre doté d'une membrane réfléchissant les halogénés mais aussi le dioxyde de carbone (CO₂) [26]. En raison de l'augmentation de l'espace mort instrumental ainsi que de cette réinhalation de CO₂, l'utilisation de ces dispositifs peut entraîner une hausse de la capnie chez le patient. Plusieurs études, aussi bien sur banc d'essai que chez des patients en post-opératoire, ont démontré ce mécanisme [27-29]. La majoration de la ventilation-minute, pour maintenir une clairance adéquate du CO₂, pourrait exposer le poumon à des lésions supplémentaires.

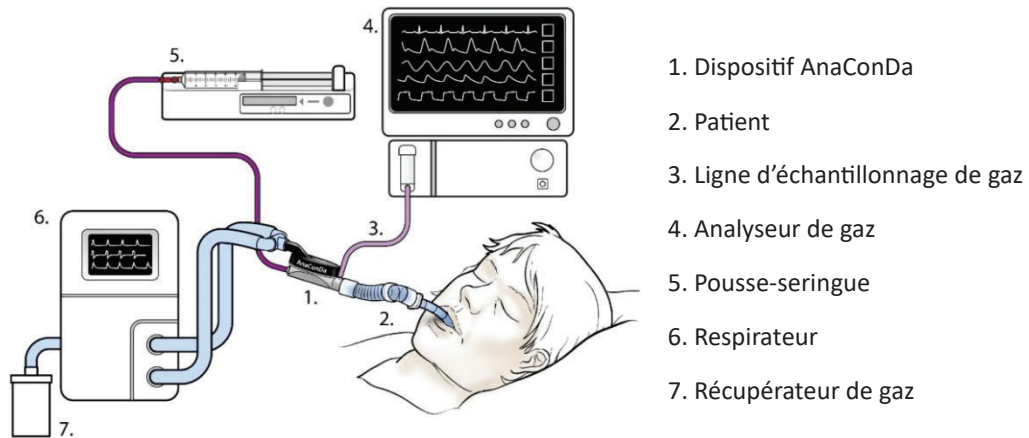


Figure 1 : Schéma de l'installation du dispositif AnaConDa chez le patient de réanimation

À ce jour, l'impact de l'utilisation de dispositifs de sédation halogénée sur des poumons présentant une compliance altérée n'a pas été étudié dans la littérature.

Ce travail de thèse vise à explorer de potentiels effets délétères des dispositifs de sédations inhalées sur un modèle de poumons à compliance abaissée. Ces investigations ont pour objectif de mieux comprendre les bénéfices et risques associés à l'utilisation de ces dispositifs, en vue d'améliorer la prise en charge des patients atteints de SDRA.



Effects on mechanical power of different devices used for inhaled sedation in a bench model of protective ventilation in ICU

Pierre-Louis Pellet^{1,2}, Neven Stevic^{1,2}, Florian Degivry¹, Bruno Louis³, Laurent Argaud¹, Claude Guérin^{1,2} and Martin Cour^{1,2*}

Abstract

Background Inhaled sedation during invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) has received increasing attention. However, inhaled sedation devices increase dead-space ventilation and an undesirable effect is the increase in minute ventilation needed to maintain CO₂ removal. A consequence of raising minute ventilation is an increase in mechanical power (MP) that can promote lung injury. However, the effect of inhaled sedation devices on MP remains unknown.

Methods We conducted a bench study to assess and compare the effects of three devices delivering inhaled sevoflurane currently available in ICU (AnaConDa-50 mL (ANA-50), AnaConDa-100 mL (ANA-100), and MIRUS) on MP by using a test lung model set with three compliances (20, 40, and 60 mL/cmH₂O). We simulated lung-protective ventilation using a low tidal volume and two levels of positive end-expiratory pressure (5 and 15 cmH₂O) under ambient temperature and dry conditions. Following the insertion of the devices, either the respiratory rate or tidal volume was increased in 15%-steps until end-tidal CO₂ (EtCO₂) returned to the baseline value. MP was calculated at baseline and after EtCO₂ correction using a simplified equation.

Results Following device insertion, the EtCO₂ increase was significantly greater with MIRUS (+ 78 ± 13%) and ANA-100 (+ 100 ± 11%) than with ANA-50 (+ 49 ± 7%). After normalizing EtCO₂ by adjusting minute ventilation, MP significantly increased by more than 50% with all inhaled sedation devices compared to controls. The lowest increase in MP was observed with ANA-50 ($p < 0.05$ versus ANA-100 and MIRUS). The Costa index, another parameter assessing the mechanical energy delivered to the lungs, calculated as driving pressure × 4 + respiratory rate, significantly increased by more than 20% in all experimental conditions. Additional experiments performed under body temperature, ambient pressure, and gas saturated with water vapor conditions, confirmed the main results with an increase in MP > 50% with all devices after normalizing EtCO₂ by adjusting minute ventilation.

Conclusion Inhaled sedation devices substantially increased MP in this bench model of protective ventilation, which might limit their benefits in ARDS.

Keywords Sevoflurane, MIRUS, AnaConDa, Dead space, Acute respiratory distress syndrome, Sedation, Mechanical power, Costa index

Background

Stemming from the landmark ARMA trial, the primary goal of protective invasive mechanical ventilation (IMV) in acute respiratory distress syndrome (ARDS) is to limit excessive stress and strain applied to the lung [1–3]. Therefore, setting tidal volume (V_T) between 4 and 8 mL/kg predicted body weight and maintaining plateau pressure below 30 cm H₂O are strongly recommended [2, 3]. Owing to the combination of low V_T and increased physiological dead-space (a hallmark of ARDS), decarboxylation is often impaired in ARDS [4]. According to a recent meta-analysis, patients with ARDS who experience hypercapnia resulting from factors other than protective ventilation aimed at reducing lung stress or strain may have a higher risk of mortality [4]. The main way to limit hypercapnia without increasing minute ventilation is to reduce the instrumental dead-space. For this reason, in ARDS, a heated humidifier is preferred over a heat and moisture exchanger as it does not increase the instrumental dead space, while ensuring the mandatory humidification and heating of inspired gases [3, 5].

ARDS patients under IMV commonly require analgesia and sedation in the early stage of management [6]. Inhaled sedation with halogenated anesthetics is an emerging alternative to usual intravenous sedation in intensive care units (ICU) [7–10], including in ARDS patients in whom it may improve oxygenation [11, 12]. It may shorten weaning from IMV and reduce opioid consumption compared to intravenous drugs, without safety concerns. Moreover, halogenated anesthetics have anti-inflammatory properties, which could be beneficial in ARDS [11, 13, 14].

Two types of devices are currently available for inhaled sedation in the ICU: the anesthetic-conserving device AnaConDa (Sedana Medical, Uppsala, Sweden) using syringe pumps and a vaporizer filter, and the MIRUS device (TIM GmbH, Koblenz, Germany) using an electronic gas delivery system with a reflective filter [8, 15, 16]. Because both devices are placed between the Y-piece and the patient, the instrumental dead-space increases with the volume of the filter [8]. The risk of hypercapnia is further enhanced by the reflection of CO₂ in the devices leading to mandatory CO₂ rebreathing during inspiration [8, 17].

Increasing minute ventilation (through an increase in respiratory rate [RR] and/or V_T) may be used to dampen the device-induced PaCO₂ rise. However, it inevitably increases the mechanical energy applied to the lungs, which can be estimated by mechanical power (MP). MP is a calculation that integrates strain (V_T), stress (pressure), and the rate of lung deformation [18]. The increase in MP increases the risk of ventilator-induced lung injury and poor patient outcome [19]. This could counteract the

beneficial effects of inhaled sedation during protective IMV for ARDS.

In this bench study of lung-protective ventilation, we assessed and compared the effects of three inhaled sedation devices on MP when end-tidal CO₂ was kept constant by adjusting the minute ventilation.

Methods

We tested, on the bench, the effects of the inhaled sedation devices currently used in ICU on MP in a test lung model set with low compliance. We aimed to simulate lung-protective ventilation (6 mL/kg predicted body weight) in an adult patient with low lung compliance, as observed in ARDS. The experiment was performed in a dedicated room in the medical ICU of Edouard Herriot University Hospital in Lyon, France. Due to its *in vitro* nature, no agreement with an ethical committee was required for this study. Inhaled sedation devices were provided by the corresponding manufacturers, and halogenated anesthetic gas was provided by the pharmacist of the hospital.

Setup

The main experimental setup (bench model #1, Fig. 1) was conducted under ATPD (ambient temperature pressure dry) conditions and consisted of the following components: an ICU ventilator (Evita 4, Dräger Medical, Germany) set in volume control mode with a squared inspiratory flow, a heated humidifier (MR850, Fisher & Paykel Healthcare, New Zealand) placed on the inspiratory limb of the ventilator circuit (switched-off), and an anesthetic gas-scavenging system connected to the expiratory valve (FlurAbsorb, Sedana Medical). The ventilator was connected to a lung model (ASL 5000, Ingmar Medical Inc., Pittsburgh, PA, USA) set in the passive condition, with a single fixed resistance of 5 cm H₂O/L/s in both the inspiratory and expiratory directions. Lung compliance was set at 60, 40, or 20 mL/cm H₂O. The Y-piece of the double-limb ventilator tubing was connected to the lung test via a 120 mL dead-space circuit (i.e., close to the anatomical dead-space of an intubated patient) [21]. A CO₂ bottle was connected to the lung test inlet to deliver a continuous CO₂ flow adjusted (with a rotameter) to achieve a stable end-tidal CO₂ of 40 mmHg at baseline. Three devices for inhaled sedation were successively added to the circuit: AnaConDa-50 mL (ANA-50), AnaConDa-100 mL (ANA-100) (Sedana Medical), and MIRUS (TIM GmbH). Sevoflurane was used as the halogenated anesthetic gas with an expired fraction (FeSevo) of 1.3%. The internal volume of the device, that is, the additional instrumental dead space, was estimated to be approximately 50 mL for ANA-50, and 100 mL for ANA-100 and MIRUS [8, 15, 16].

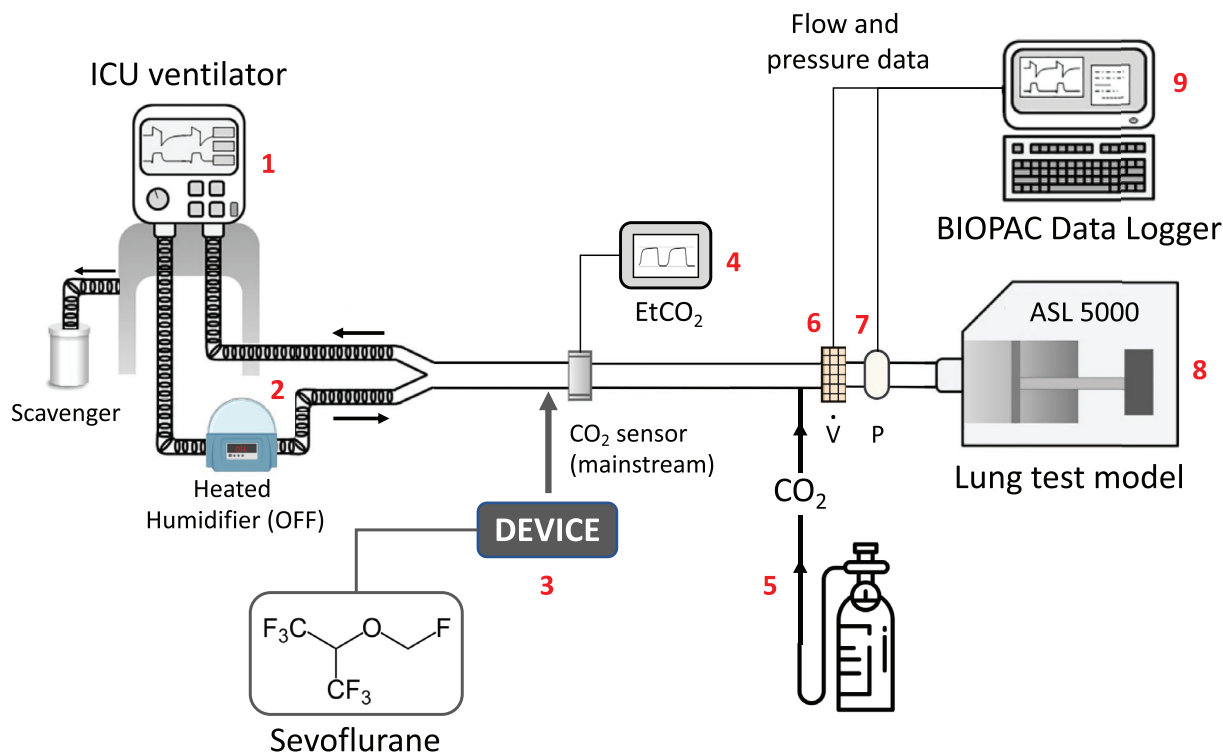


Fig. 1 Bench model (ambient temperature pressure dry conditions): (1) intensive care unit (ICU) ventilator, (2) heated humidifier placed on inspiratory limb and switch-off, (3) inhaled sedation device, (4) CO₂ sensor and monitor, (5) CO₂ delivery system, (6) post-device airflow transducer (\dot{V}), (7) post-device airway pressure transducer (P), (8) ASL 5000 lung test, (9) BIOPAC data logger

To make our assessment closer to the clinical practice of protective IMV and to avoid potential experimental biases (e.g., sub-optimal performances of devices under dry conditions at room temperature), we carried out an additional procedure (bench model #2, Fig. 2) under body temperature (37 °C), ambient pressure, and gas saturated with water vapor (BTPS) conditions. To prevent any damage in the ASL 5000 lung model due to humidified air, a Maquet 1 L test lung (Getinge, Solna, Sweden) with 25 mL/cmH₂O compliance and 15 cmH₂O/L/s resistance was used, and the volumetric dead space of the circuit without any inhaled sedation device was 150 mL.

Experimental protocol

The ventilator was set with 400 mL V_T , 60 L/min inspiratory flow, 0.4 s end inspiratory occlusion time, 20 breaths/min RR, and inspired oxygen fraction 21%. The PEEP was set at either 5 or 15 cmH₂O.

First, the ventilator was running through the circuit detailed in Fig. 1 (bench model #1) without inhaled sedation device, until EtCO₂ was stable at 40 mmHg. This defined the baseline control (CTRL). Subsequently, one of the three inhaled sedation devices was added, with an expected increase in EtCO₂. The baseline for the inhaled

sedation device was obtained when FeSevo reached 1.3% and EtCO₂ remained stable. EtCO₂ was then returned to 40 ± 2 mmHg using two different intervention strategies. In two separate runs, either V_T or RR was increased in 15%-steps, namely, 60 mL and 3 breaths/min, respectively, every 2.5 min until 40 ± 2 mmHg EtCO₂ was resumed. At that time, a 3-s inspiratory pause and a 3-s expiratory pause were performed to measure the plateau pressure and total PEEP, respectively.

In the bench model #2 (BTPS conditions), the procedure described above was replicated at the two PEEP levels; however, a single compliance of 25 mL/cm H₂O was tested.

Outcomes

The primary outcome was MP computed from the simplified equation and expressed in J/min: $MP = 0.098 \times RR \times V_T \times [\text{peak pressure} - (0.5 \times \text{driving pressure})]$ where the driving pressure was calculated as the difference between the plateau pressure and total PEEP [18–20]. During protective ventilation for ARDS, MP is estimated to be 10–20 J/min and values greater than 12 J/min have been shown to be associated with increased risk of mortality [20]. As flow and pressure transducers were placed

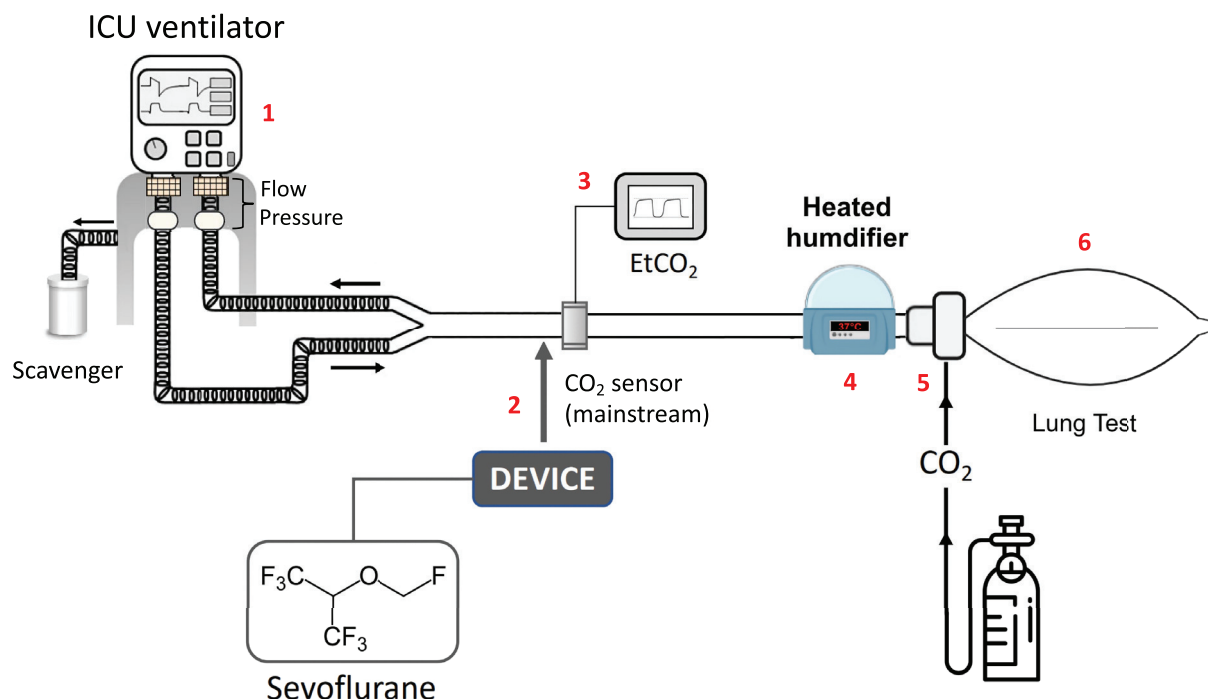


Fig. 2 Bench model (body temperature pressure saturated conditions): (1) intensive care unit (ICU) ventilator, (2) inhaled sedation device, (3) CO₂ sensor and monitor, (4) heated humidifier set at 37 °C, (5) CO₂ delivery system, (6) lung test

after inhaled sedation devices, MP calculation did not include resistive pressures related to the devices.

Secondary outcomes included the driving pressure and the Costa index, which are two variables that estimate lung stress and/or strain independently of resistive pressures (unlike MP), and that are associated with poor prognosis in ARDS [18–20, 22]. The Costa index was calculated as follows: $4 \times \text{driving pressure} + \text{RR}$ [22]. Device-induced increase in EtCO₂ was also analyzed.

Data analysis

Before the experiment, the ventilator was fully checked, and the airway pressure (Paw) transducers and pneumotachographs were calibrated using a manometer (717 1G, Fluke Biomedical, Everett, Washington, USA), and a 1 ± 0.012 L calibration pump (Viasys, Hochberg, Germany), respectively, at room temperature. The CO₂ measurement device was calibrated according to the manufacturer instructions. Airflow (\dot{V}) and Paw were measured after the inhaled sedation device (i.e., at the ASL 5000 inlet) by using a pneumotachograph (3700 series, Hans Rudolph, Shawnee, Kansas, USA) and a pressure transducer (Gabarith PMSET 1DT-XX, Becton Dickinson, Singapore), respectively (Fig. 1). \dot{V} and Paw signals were sent to a datalogger (MP150, Biopac Systems Inc., Goletta, CA, USA), sampled at 200 Hz, and stored for further analysis. CO₂ was measured using a mainstream

sensor (Dräger Medical, Germany) and EtCO₂ was monitored using a built-in ventilator device (Fig. 1). Sevoflurane concentration was monitored using a dedicated device for each inhaled sedation device brand.

The respiratory variables recorded in the data logger were automatically measured offline using an application developed in MATLAB (R2021b, MathWorks). The variables required for the calculation of MP were obtained from at least 6 breaths. When indicated, V_T was corrected for sevoflurane density (corrected $V_T = \text{measured } V_T / 0.993$) at a FeSevo 1.3% because flow sensors were calibrated with air [23]. No correction for CO₂ was performed.

For complementary experiments under BTPS conditions, respiratory data were obtained from ventilator transducers (a single measure was performed for each and there was no V_T correction for sevoflurane).

Statistical analysis

Data are expressed as means \pm standard deviation (SD). Continuous data including MP were compared among the four experimental groups (CTRL, MIRUS, ANA-100, ANA-50) for each of the experimental conditions (i.e., 3 compliances \times 2 levels of PEEP \times 3 states (baseline, V_T , and RR correction)) using one-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey's test for multiple pairwise comparisons or by the Kruskal–Wallis test and

Dunn’s test for multiple comparison, as appropriate. For confirmatory experiments under BTPS conditions, no statistical analysis was performed for MP because a single measure was recorded for each condition. For EtCO₂, means were compared using ANOVA (several values were obtained for each device). Statistical analyses were performed using GraphPad Prism 9 software (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). Statistical significance was defined as a value of $p < 0.05$.

Results

In the bench model under ATPD conditions (Fig. 1), at baseline, for each PEEP level and compliance, MP was slightly but significantly ($p < 0.05$) higher with inhaled sedation devices than in CTRL (Fig. 3). The use of any inhaled sedation device resulted in a significant increase in EtCO₂ compared with CTRL (Fig. 4). The magnitude of the increase in EtCO₂ was significantly ($p < 0.05$) greater with MIRUS (+78 ± 13%) and ANA-100 (+100 ± 11%) than with ANA-50 (+49 ± 7%); the highest increase in EtCO₂ was observed with ANA-100 (Fig. 4).

Ventilatory data, including peak pressure, plateau pressure, total PEEP, V_T, and RR at baseline and after

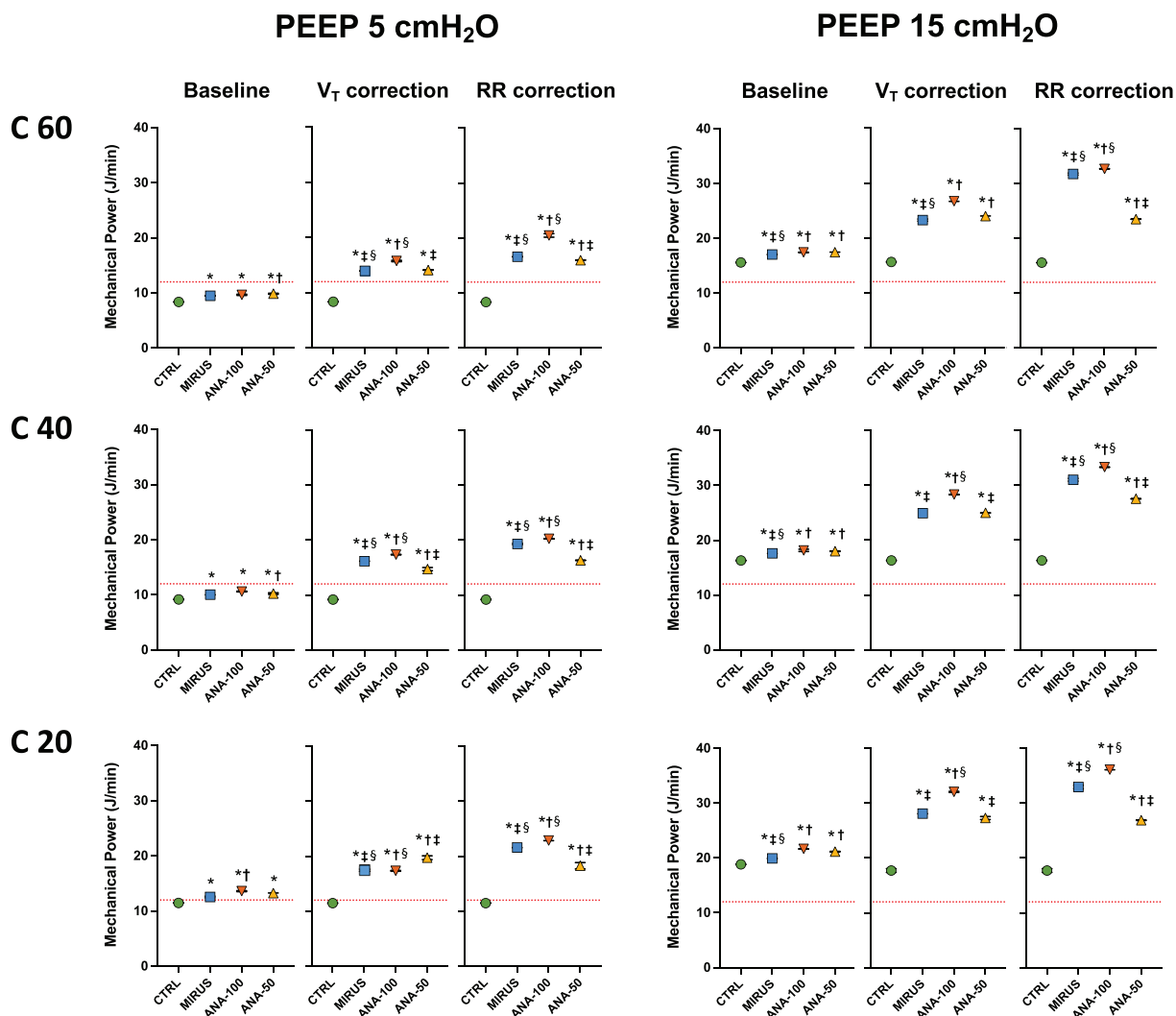


Fig. 3 Effect of inhaled sedation devices on mechanical power under ambient temperature pressure dry conditions. The dashed red lines represent the value of mechanical power (12 J/min) above which there is a risk of excess mortality. Error bars indicate standard deviation. C: compliance of the lung test (expressed in mL/cmH₂O); CTRL: Control group (green circle, no device); MIRUS: Mirus™ device (blue square); ANA-100: AnaConDa-100 mL device (orange triangle); ANA-50: AnaConDa-50 mL device (yellow triangle). * $p < 0.05$ vs. CTRL † $p < 0.05$ vs. MIRUS ‡ $p < 0.05$ vs. ANA-100 § $p < 0.05$ vs. ANA-50

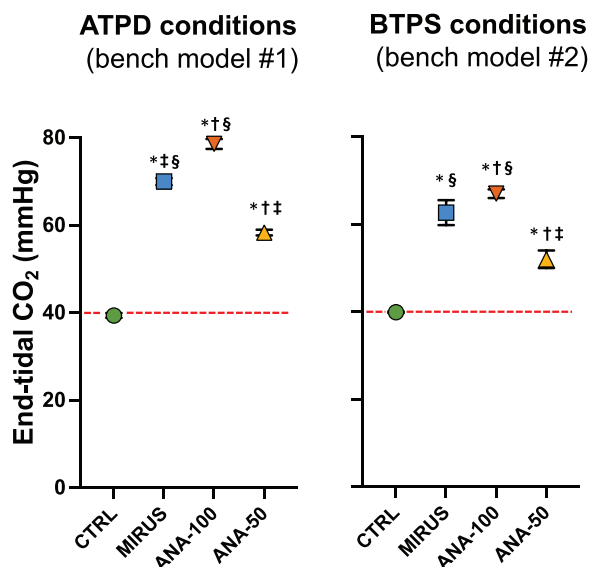


Fig. 4 Effect of inhaled sedation devices on end-tidal CO₂. The effects of inhaled sedation devices on end-tidal CO₂ were first analyzed under ambient temperature pressure dry (ATPD) conditions (bench model #1) and then under body temperature pressure saturated (BTPS) conditions (humid conditions, bench model #2). Experiments in ATPD and BTPS conditions were independent. Dashed redlines indicate the baseline value of end-tidal CO₂ (40 mmHg). Error bars indicate standard deviation. CTRL: Control group (green circle, no device); MIRUS: Mirus™ device (blue square); ANA-100: AnaConDa-100 mL device (orange triangle); ANA-50: AnaConDa-50 mL device (yellow triangle). * $p < 0.05$ vs CTRL, † $p < 0.05$ vs MIRUS, ‡ $p < 0.05$ vs ANA-100, § $p < 0.05$ vs ANA-50

EtCO₂ correction, through increases in either V_T or RR, are reported in Table 1 (for all compliances and PEEP levels). At a PEEP of 5 cm H₂O, MP increased by >50% after EtCO₂ correction by increasing RR or V_T with all devices (Fig. 3). Similarly, at a PEEP of 15 cmH₂O, MP increased by more than 50% for all devices after V_T or RR correction (Fig. 3). The increase in MP after EtCO₂ correction was significantly lower with ANA-50 under almost all conditions compared with the two devices with higher volumetric dead space (Fig. 4). Conversely, ANA-100 resulted in a significantly higher increase in MP in almost all conditions compared with the other devices. Part of the increase in MP following V_T or RR correction was due to an increase (up to 4 cm H₂O) in the total PEEP (Table 1).

As shown in Table 1, the use of all inhaled sedation devices led to a significant increase (from 20 to 38%) in both driving pressure and Costa index after EtCO₂ correction compared with CTRL. Under most conditions, the highest increase in the Costa index was observed with ANA-100 and the lowest with ANA-50 (Table 1).

In the additional model set up in BTPS conditions (Fig. 2), the results mostly mirrored those obtained from

the main model under ATPD conditions, with both substantial increases in EtCO₂ and in MP (>50%) with all inhaled sedation devices compared to CTRL (Figs. 4, 5). As in dry conditions, the increase in both EtCO₂ and MP was higher for devices with a large geometric dead space (i.e., MIRUS and ANA-100) than for those with a smaller dead space (i.e., ANA-50) (Figs. 4, 5). The increase in EtCO₂ was significantly ($p < 0.01$) lower under BTPS conditions than under dry conditions for all the devices. At low PEEP, the Costa index increased by less than 20% after EtCO₂ correction for all devices and all compliances. At high PEEP, the Costa index increased from 66 points at baseline to 143, 124, and 99 points after EtCO₂ correction through an increase in RR with MIRUS, ANA-100, and ANA-50, respectively; it increased to 158, 175, and 130 points after EtCO₂ correction through an increase in V_T with MIRUS, ANA-100, and ANA-50 device, respectively.

Discussion

The main findings of this bench study are as follows: (1) inhaled sedation devices significantly increased MP, often well above 50%, due to the increase in minute ventilation required to maintain EtCO₂ at baseline values, and (2) inhaled sedation devices were not equivalent in terms of changes in MP in our model of lung-protective ventilation.

To our knowledge, only one previous bench study has assessed an inhaled sedation device in the setting of lung-protective ventilation in ICU with a V_T of 6 mL/kg [24]. The authors, using ANA-100 with FeSevo set at 0.8%, concluded that it was not possible to maintain baseline EtCO₂ with such a low V_T without increasing the RR above 40 cycles/min. In our bench study, we did not confirm this finding because EtCO₂ could be restored to baseline values after increasing RR to a maximum of 35 cycles/min following the use of inhaled sedation devices, for all experimental conditions [24]. Conversely, in our bench model, at constant RR, it was not possible to maintain normocapnia when using the devices with 100 mL volumetric dead space (i.e., ANA-100 and MIRUS) without increasing V_T above 8 mL/kg predicted body weight. The discrepancy between the previous and present study may be related to the impact of the inhaled sedation devices on EtCO₂, which strongly depends on the percentage fraction of dead space to V_T and, hence, on the experimental conditions. In our model, we chose a circuit with a dead space of about 2 mL/kg to approximate the anatomical dead space of an intubated patient [21]. This may differ from ARDS patients in whom the dead space can be higher, increasing the risk of hypercapnia [25].

Under our experimental conditions simulating lung-protective ventilation in ARDS, we found that an inhaled

Table 1 Effect of inhaled sedation devices on ventilatory pressures, driving pressure, and Costa index at lung compliances of 60, 40 and 20 mL/cmH₂O

Baseline	PEEP 5 cmH ₂ O				PEEP 15 cm H ₂ O			
	Compliance 60 mL/cm H ₂ O							
	CTRL	MIRUS	ANA-100	ANA-50	CTRL	MIRUS	ANA-100	ANA-50
Ppeak	16	16	16	16	26	26 ^a	27 ^a	27 ^a
Pplat	11	12 ^a	12 ^a	12 ^a	21	22 ^a	23 ^a	23 ^a
PEEPt	5	6 ^a	6 ^a	6 ^a	15	16 ^a	16 ^a	17 ^a
ΔP	6	6 ^a	6 ^a	6 ^a	6	6 ^a	6 ^a	6 ^a
4xΔP + RR	44	45 ^{ad}	45 ^a	45 ^{ab}	44	45 ^{ad}	45 ^a	45 ^{ab}
V _T correction								
Ppeak	16	18 ^a	19 ^a	19 ^a	26	29 ^a	30 ^a	29
Pplat	11	15 ^a	16 ^a	15 ^a	21	25 ^a	26 ^a	25 ^a
PEEPt	5	6 ^a	6 ^a	6 ^a	15	16 ^a	17 ^a	17 ^a
ΔP	6	9 ^a	9 ^a	8 ^a	6	8 ^a	9 ^a	8 ^a
Final V _T	400	560	580	520	400	580	580	520
4 × ΔP + RR	44	55 ^{acd}	57 ^{abd}	53 ^{abc}	44	54 ^{acd}	57 ^{abd}	53 ^{abc}
RR correction								
Ppeak	16	19 ^a	20 ^a	19 ^a	26	30 ^a	30 ^a	28 ^a
Pplat	11	15 ^a	16 ^a	14 ^a	21	26 ^a	26 ^a	24 ^a
PEEPt	5	8 ^a	8 ^a	7 ^a	15	19 ^a	19 ^a	17 ^a
ΔP	6	7 ^a	8 ^a	7 ^a	6	7 ^a	7 ^a	7 ^a
Final RR	20	32	35	29	20	35	35	26
4 × ΔP + RR	44	61 ^a	67 ^a	57 ^a	44	65 ^a	67 ^a	57 ^a
Compliance 40 mL/cmH ₂ O								
Baseline	CTRL	MIRUS	ANA-100	ANA-50	CTRL	MIRUS	ANA-100	ANA-50
Ppeak	18	18	19	19	29	29	29	29
Pplat	14	15 ^a	15 ^a	15 ^a	24	25 ^a	25 ^a	25 ^a
PEEPt	5	6 ^a	6 ^a	6 ^a	15	16 ^a	16 ^a	16 ^a
ΔP	9	9 ^a	9 ^a	9 ^a	9	9 ^a	9 ^a	9 ^a
4 × ΔP + RR	55	56 ^{acd}	56 ^{abd}	57 ^{abc}	55	56 ^{acd}	56 ^{abd}	57 ^{abc}
V _T correction								
Ppeak	18	22 ^a	23 ^a	22 ^a	29	32 ^a	33 ^a	32 ^a
Pplat	14	19 ^a	20 ^a	18 ^a	24	28 ^a	30 ^a	28 ^a
PEEPt	5	6 ^a	6 ^a	6 ^a	15	16 ^a	17 ^a	16 ^a
ΔP	9	13 ^a	14 ^a	12 ^a	9	12 ^a	13 ^a	12 ^a
Final V _T	400	580	580	520	400	580	580	520
4xΔP + RR	55	71 ^{acd}	74 ^{abd}	68 ^{abc}	55	71 ^{acd}	74 ^{abd}	68 ^{abc}
RR correction								
Ppeak	18	21 ^a	21 ^a	20 ^a	29	32 ^a	32 ^a	31 ^a
Pplat	14	18 ^a	17 ^a	17 ^a	24	28 ^a	28 ^a	27 ^a
PEEPt	5	8 ^a	7 ^a	7 ^a	15	18 ^a	18 ^a	17 ^a
ΔP	9	10 ^a	10 ^a	10 ^a	9	10 ^a	10 ^a	10 ^a
Final RR	20	35	35	29	20	35	35	29
4 × ΔP + RR	55	75 ^{acd}	76 ^{abd}	68 ^{abc}	55	75 ^{acd}	76 ^{abd}	68 ^{abc}
Compliance 20 mL/cm H ₂ O								
Baseline	CTRL	MIRUS	ANA-100	ANA-50	CTRL	MIRUS	ANA-100	ANA-50
Ppeak	26	25	26	26	36	36	37 ^a	37
Pplat	22	23 ^a	23 ^a	23 ^a	32	33 ^a	34 ^a	34 ^a

Table 1 (continued)

Baseline	Compliance 20 mL/cm H ₂ O							
	CTRL	MIRUS	ANA-100	ANA-50	CTRL	MIRUS	ANA-100	ANA-50
PEEPt	5	5 ^a	6 ^a	6 ^a	15	16 ^a	16 ^a	16 ^a
ΔP	17	17 ^a	17 ^a	17 ^a	17	17 ^a	17 ^a	17 ^a
4 × ΔP + RR	88	88 ^{cd}	90 ^{ab}	90 ^{ab}	88	88 ^{cd}	90 ^{ab}	90 ^{ab}
<i>V_T</i> correction								
Ppeak	26	31 ^a	34 ^a	32 ^a	36	41 ^a	43 ^a	41 ^a
Pplat	22	28 ^a	32 ^a	29 ^a	32	38 ^a	41 ^a	38 ^a
PEEPt	5	5 ^a	6 ^a	6 ^a	15	16 ^a	16 ^a	16 ^a
ΔP	17	22 ^a	25 ^a	23 ^a	17	22 ^a	24 ^a	22 ^a
Final <i>V_T</i>	400	580	580	520	400	580	580	520
4 × ΔP + RR	88	109 ^{acd}	123 ^{abd}	114 ^{abc}	88	109 ^{acd}	123 ^{abd}	114 ^{abc}
RR correction								
Ppeak	26	27 ^a	27 ^a	27 ^a	36	37 ^a	38 ^a	37 ^a
Pplat	22	24 ^a	24 ^a	24 ^a	32	34 ^a	35 ^a	34 ^a
PEEPt	5	6 ^a	6 ^a	6 ^a	15	17 ^a	17 ^a	16 ^a
ΔP	17	17 ^a	18 ^a	18 ^a	17	18 ^a	18 ^a	18 ^a
Final RR	20	35	35	29	20	35	35	26
4 × ΔP + RR	88	106 ^{acd}	107 ^{abd}	102 ^{abc}	88	106 ^{acd}	107 ^{abd}	102 ^{abc}

Data are expressed as mean and standard deviations are not shown because they are equal to 0 for each parameter

CTRL Control group (no device, values reported in bold), MIRUS Mirus device, ANA-100 AnaConDa device with 100 mL volumetric dead space; ANA-50: AnaConDa device with 50 mL volumetric dead space; PPeak: peak pressure (cmH₂O); PPlat: plateau pressure (cmH₂O); PEEPt: total positive end-expiratory pressure (cmH₂O); ΔP: driving pressure (cmH₂O); 4 × ΔP + RR: Costa index (arbitrary units)

Final *V_T*: tidal volume (expressed in mL) set on the ventilator to maintain end-tidal CO₂ at 40 ± 2 mmHg; Final RR: respiratory rate (breaths/minute) set on the ventilator to maintain end-tidal CO₂ at 40 ± 2 mmHg

^a *p* < 0.01 vs. CTRL

^b *p* < 0.01 vs. MIRUS

^c *p* < 0.01 vs. ANA-100

^d *p* < 0.01 vs. ANA-50

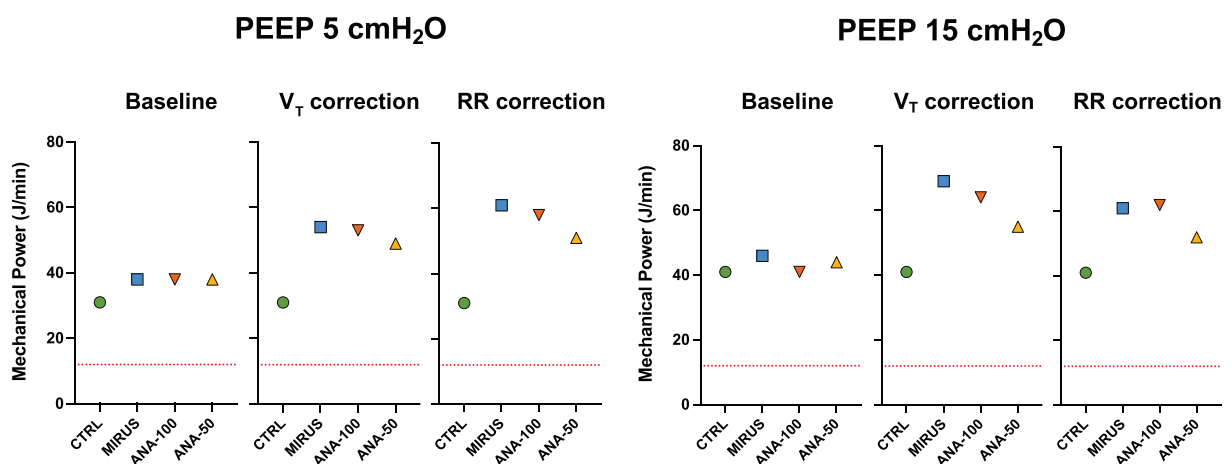


Fig. 5 Effect of inhaled sedation devices on mechanical power under body temperature pressure saturated conditions. Dashed red lines represent the mechanical power value (12 J/min) above which there is a risk of excess mortality. CTRL: Control group (green circle, no device); MIRUS: Mirus™ device (blue square); ANA-100: AnaConDa-100 mL device (orange triangle); ANA-50: AnaConDa-50 mL device (yellow triangle)

sedation device with the lowest dead space still led to a significant and meaningful increase in both EtCO₂ and MP. This result has not been confirmed by a recent clinical study in non-ARDS ICU patients receiving standard ventilation (V_T 8–10 mL/kg), which compared ANA-50 and ANA-100 with conventional intravenous sedation [26]. Indeed, the authors only found an increase in PaCO₂ or in minute ventilation with ANA-100. Nevertheless, in the control group of this study, gas humidification was provided by a heat and moisture exchanger, whose dead space was far from negligible (35–50 mL). This may explain why there was no difference between the ANA-50 and the control group. However, the findings in patients without ARDS should not be extrapolated to those with ARDS in whom heated humidifiers are preferred over heat and moisture exchangers.

In our bench model, we maintained EtCO₂ at a baseline value of 40 mmHg by increasing RR or V_T . In clinical practice, hypercapnia can be tolerated in ARDS, particularly when the purpose is to limit lung stress or strain [4]. This may facilitate the use of inhaled sedation in ARDS patients. A randomized trial showed that protective ventilation (V_T 6–8 mL/kg) using ANA-100 with sevoflurane was feasible in patients with ARDS and might even improve oxygenation [11]. Nevertheless, one day after inclusion, although not statistically different, PaCO₂, V_T , RR, airway resistance, and plateau pressure were higher in patients sedated with ANA-100 than in those receiving intravenous sedation [11]. Therefore, it is likely that the use of an inhaled sedation device increased MP compared with controls because its calculation includes V_T , RR, and peak pressure [18]. Another randomized trial involving 60 patients who underwent protective ventilation with lower V_T (4–6 mL/kg and >350 ml), mostly for ARDS, it was demonstrated that sedation with ANA-100 was feasible compared to intravenous sedation with propofol [27]. However, it was observed that minute ventilation was markedly higher (up to 50%) in the ANA-100 group despite lower pH, which likely resulted in a substantial increase in lung stress and MP [27]. Whether inhaled sedation devices with lower dead space (e.g., ANA-50) allow lung-protective ventilation in patients with ARDS and improve long-term outcomes is under investigation [28]. It would be interesting to assess the effects of sedation devices on MP or other variables such as the Costa index in ongoing or future trials.

The main finding of the present study was that the use of all inhaled sedation devices tested in our experimental setup resulted in a marked increase in mechanical power (>50%) and, to a lesser extent, in the Costa index, which also estimates the mechanical stress imposed on the lungs, excluding that related to resistive pressures. The results under humid conditions were consistent with

those under dry conditions, even though the values of MP were higher under humid conditions because of the higher peak pressure owing to the higher flow-resistance of the test lung (15 versus 5 cm H₂O/L/s). Importantly, the devices had different effects on MP or other estimates of lung stress. ANA-50 limited the increase in MP compared with ANA-100 and MIRUS. Moreover, despite the similar internal dead space (100 mL), the increase in CO₂, and consequently in MP (after EtCO₂ correction), was higher in ANA-100 than in MIRUS, especially at low compliance and high PEEP. This suggests that the reflection of CO₂ was higher in ANA-100 and depended on the inspiratory pressure. As MP is associated with outcomes in ARDS [18, 19], inhaled sedation devices with low dead space should theoretically be preferred for lung-protective ventilation in ARDS patients, even if clinical data supporting this statement are lacking. Notably, to avoid an increase in dead space in patients with ARDS, inhaled sedation devices can be placed on the inspiratory branch (before the Y-piece) [29, 30]. In this case, there is no reflection (instead of >90%) of halogenated gas, leading to a major increase in gas consumption, and, in turn, in economic costs and environmental impact [31].

Our study had several strengths and limitations. First, we compared the three inhaled sedation devices currently available in the market using the same bench model of lung-protective ventilation with several conditions of PEEP and compliances. Such studies cannot be conducted in humans. Second, we chose as primary outcome MP, a variable that estimates, based on thermodynamic principles, the amount of energy that is delivered to the lung, rather than dead space or CO₂ as in most studies [18]. Although imperfect, the MP summarizes the contributions of static and dynamic ventilatory parameters that may participate in ventilator-induced lung injury [32]. Moreover, our MP results were confirmed in the analysis using driving pressure and the Costa index, two other validated parameters that estimate lung stress but do not consider the dynamic component (i.e., resistive pressure) [18–20, 22]. The relationship between the expired sevoflurane fraction and CO₂ reflection is such that an increased sevoflurane fraction is associated with a lower CO₂ reflection [17, 24]. We chose a higher FeSevo than that used in a clinical trial for ARDS patients (1.3% versus 0.6–0.8%) [11]. Consequently, we may have underestimated the potential CO₂ reflection that could be observed when using a lower sevoflurane fraction, which is common in ICU. Thus, selecting a high FeSevo could limit the clinical relevance of our findings. The main limitation of our study was the use of a bench model that did not simulate the effects of halogenated anesthetics on lung mechanics and gas exchange, which may also vary depending on the anesthetic gas (sevoflurane, isoflurane,

desflurane, etc.). Additionally, in patients with ARDS, the distribution of mechanical power within the lungs plays a crucial role in determining regional ventilator-induced lung injury [32]. Unfortunately, our model did not account for this aspect. Therefore, our results cannot be generalized to clinical practice.

Conclusions

In this bench study of protective ventilation for ARDS in the ICU, we observed that using inhaled sedation devices led to a substantial increase in the mechanical energy applied in the lung test, as measured by either the MP or Costa index, when EtCO₂ was maintained at baseline levels. The device with the lowest dead space, ANA-50, had the least impact on both the MP and Costa index.

Abbreviations

ANA-50	AnaConDa device with 50 mL dead space
ANA-100	AnaConDa device with 100 mL dead space
ANOVA	One-way analysis of variance
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ATPD	Ambient temperature, ambient pressure, dry gas
BTPS	Body temperature, ambient pressure, gas saturated with water vapor
CTRL	Control group
EtCO ₂	End-tidal CO ₂
FeSevo	Expired fraction of sevoflurane
ICU	Intensive care unit
IMC	Invasive mechanical ventilation
MP	Mechanical power
PEEP	Positive end-expiratory pressure
RR	Respiratory rate

Acknowledgements

Not applicable.

Author contributions

PLP, CG, MC: conception, investigation, acquisition of data, writing—original draft. NS, FD, BL, LA: investigation, acquisition of data and interpretation of the data, critical revision of the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript and agreed to be accountable for all aspects of this work.

Funding

Not applicable.

Availability of data and materials

The dataset used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors (PLP, NS, FD, LA, BL, CG, and MC) declare that they have no competing interests.

Author details

¹Hospices Civils de Lyon, Service de Médecine Intensive - Réanimation, Hôpital Edouard Herriot, 5 Place d'Arsonval, 69437 Lyon Cedex 03, France. ²Université

de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Médecine Lyon-Est, 69373 Lyon, France. ³Institut Mondor de Recherches Biomédicales INSERM 955 CNRS 7000, Créteil, France.

Received: 16 October 2023 Accepted: 6 January 2024

Published online: 29 January 2024

References

- Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1301–8.
- Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*. 2023;49:727–59.
- Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche J-D, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019;9:69.
- Gendreau S, Geri G, Pham T, Vieillard-Baron A, Mekontso DA. The role of acute hypercapnia on mortality and short-term physiology in patients mechanically ventilated for ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2022;48:517–34.
- Pitoni S, D'Arrigo S, Grieco DL, Idone FA, Santantonio MT, Di Giannatale P, et al. Tidal volume lowering by instrumental dead space reduction in brain-injured ARDS patients: effects on respiratory mechanics, gas exchange, and cerebral hemodynamics. *Neurocrit Care*. 2021;34:21–30.
- Chanques G, Constantin J-M, Devlin JW, Ely EW, Fraser GL, Gélinas C, et al. Analgesia and sedation in patients with ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46:2342–56.
- Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine P-O, Falquet Y, Charbit J, et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med*. 2011;37:933–41.
- Jabaudon M, Zhai R, Blondonnet R, Bonda WLM. Inhaled sedation in the intensive care unit. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2022;41: 101133.
- Meiser A, Volk T, Wallenborn J, Guenther U, Becher T, Bracht H, et al. Inhaled isoflurane via the anaesthetic conserving device versus propofol for sedation of invasively ventilated patients in intensive care units in Germany and Slovenia: an open-label, phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1231–40.
- Schultz MJ, Paulus F, Hollmann MW. Sedation in critically ill patients: will the vaporiser replace the syringe? *Lancet Respir Med*. 2021;9:1205–7.
- Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E, Chabanne R, Faure J-S, Roszyk L, et al. Sevoflurane for sedation in acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:792–800.
- Jerath A, Ferguson ND, Cuthbertson B. Inhalational volatile-based sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46:1563–6.
- Steurer M, Schläpfer M, Steurer M, Roth B, Graggen Z, Booy C, Reyes L, Spahn DR, Beck-Schimmer B. The volatile anaesthetic sevoflurane attenuates lipopolysaccharide-induced injury in alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(224):30.
- Schläpfer M, Leutert AC, Voigtsberger S, Lachmann RA, Booy C, Beck-Schimmer B. Sevoflurane reduces severity of acute lung injury possibly by impairing formation of alveolar oedema. *Clin Exp Immunol*. 2012;168:12534.
- Bomberg H, Glas M, Groesdonk VH, Bellgardt M, Schwarz J, Volk T, et al. A novel device for target controlled administration and reflection of desflurane—the Mirus™. *Anaesthesia*. 2014;69:1241–50.
- Farrell R, Oomen G, Carey P. A technical review of the history, development and performance of the anaesthetic conserving device “AnaConDa” for delivering volatile anaesthetic in intensive and post-operative critical care. *J Clin Monit Comput*. 2018;32:595–604.

17. Sturesson LW, Malmkvist G, Bodelsson M, Niklason L, Jonson B. Carbon dioxide rebreathing with the anaesthetic conserving device, AnaConDa®. *Br J Anaesth.* 2012;109:279–83.
18. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med.* 2016;42:1567–75.
19. Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, Bos LD, Amorim P, Pereira SM, et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med.* 2018;44:1914–22.
20. Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel J-M, et al. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care.* 2016;20:384.
21. Kain ML, Panday J, Nunn JF. The effect of intubation on the deadspace during halothane anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1969;41:94103.
22. Costa ELV, Slutsky AS, Brochard LJ, Brower R, Serpa-Neto A, Cavalcanti AB, et al. Ventilatory variables and mechanical power in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204:303–11.
23. Habre W, Asztalos T, Sly PD, Petak F. Viscosity and density of common anaesthetic gases: implications for flow measurements. *Br J Anaesth.* 2001;87:602–7.
24. Sturesson LW, Bodelsson M, Jonson B, Malmkvist G. Anaesthetic conserving device AnaConDa: dead space effect and significance for lung protective ventilation. *Br J Anaesth.* 2014;113:508–14.
25. Kallet RH, Zhuo H, Ho K, Lipnick MS, Gomez A, Matthay MA. Lung injury etiology and other factors influencing the relationship between dead-space fraction and mortality in ARDS. *Respir Care.* 2017;62:1241–8.
26. Müller-Wirtz LM, Becher T, Günther U, Bellgardt M, Sackey P, Volk T, et al. Ventilatory effects of isoflurane sedation via the *Sedaconda* ACD-S versus ACD-L: a substudy of a randomized trial. *J Clin Med.* 2023;12:3314.
27. Jerath A, Wong K, Wasowicz M, Fowler T, Grewal SA, et al. Use of inhaled volatile anesthetics for longer term critical care sedation: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care Explor.* 2020;2:0281.
28. Blondonnet R, Simand L-A, Vidal P, Borao L, Bourguignon N, Morand D, et al. Design and rationale of the sevoflurane for sedation in acute respiratory distress syndrome (SESAR) randomized controlled trial. *J Clin Med.* 2022;11:2796.
29. Grasselli G, Giani M, Scaravilli V, Fumagalli B, Mariani C, Redaelli S, et al. Volatile Sedation for acute respiratory distress syndrome patients on venovenous extracorporeal membrane oxygenation and ultraprotective ventilation. *Crit Care Explor.* 2021;3: e0310.
30. Meiser A, Bomberg H, Lepper PM, Trudzinski FC, Volk T, Groesdonk HV. Inhaled sedation in patients with acute respiratory distress syndrome undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Anesth Analg.* 2017;125:1235–9.
31. Hanna M, Bryson GL. A long way to go: minimizing the carbon footprint from anesthetic gases. *Can J Anaesth.* 2019;66:838–9.
32. Marini JJ, Rocco PRM, Gattinoni L. Static and dynamic contributors to ventilator-induced lung injury in clinical practice pressure, energy, and power. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:767–74.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

VI. DISCUSSION

Plusieurs conclusions émergent de ce travail de thèse :

- 1) L'utilisation des dispositifs halogénés ont conduit à une augmentation du MP de plus de 50% en raison de la majoration de la ventilation minute pour maintenir l'EtCO₂ à des valeurs de référence.
- 2) Les différents dispositifs ne sont pas égaux en termes d'impact sur le MP. L'ANA-50, doté du plus faible espace mort, a démontré les meilleures performances dans notre modèle de banc d'essai.

Ces résultats mettent en lumière un inconvénient majeur de l'utilisation des dispositifs halogénés. En effet, l'augmentation de l'espace-mort instrumental et la réinhalation de CO₂ entraînent une majoration de l'EtCO₂, et donc de la capnie chez le patient sous ventilation mécanique protectrice.

Sturesson et al. avaient déjà démontré l'impossibilité de maintenir une normocapnie avec volume courant bas en utilisant l'ANA-100 [29]. Dans leur étude, chez certains patients ventilés à 6mL/kg de Vt, la capnie restait élevée même lorsque les fréquences respiratoires atteignaient 40 cycles/min. Nos résultats diffèrent de cette observation. Dans notre étude, l'EtCO₂ a été ramené dans les normes pour des fréquences respiratoires maximales à 35 cycles/min.

Une étude récente s'est attachée à comparer les données ventilatoires et biologiques des patients sédatisés par ANA-50, ANA-100 et hypnotiques intraveineux conventionnels [30]. Leurs résultats divergent de notre étude en ne mettant en évidence qu'une hausse significative de la PaCO₂ et de la ventilation-minute (VM) pour l'ANA-100. Toutefois, une comparaison directe de nos conclusions est difficile en raison de différences significatives. La population de réanimation étudiée ne présentait pas de SDRA, suggérant une compliance pulmonaire normale. Les volumes courants administrés dépassaient 8 mL/kg, au-delà des normes de la ventilation protectrice. En outre, le groupe contrôle était doté d'un filtre humidificateur sur le circuit respiratoire, induisant un espace mort non négligeable. Dans notre étude, l'humidification du circuit contrôle est assurée par un humidificateur chauffant comme le préconise les recommandations de la ventilation protectrice dans le SDRA.

Pour s'affranchir de cette problématique de capnie, une approche alternative consiste à positionner les dispositifs halogénés sur la branche inspiratoire en amont de la pièce en Y [31-32]. Cette disposition les exempte de toute participation à l'espace mort instrumental ainsi que de la réflexion du CO₂. Cette configuration alternative a été principalement décrite en pédiatrie ou pour des patients sous oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) veino-veineuse où l'optimisation de l'espace-mort est primordiale [31-33]. Cependant, elle compromet également la réflexion des halogénés entraînant une consommation accrue de ces gaz avec des répercussions économiques et environnementales significatives [34]. La contribution des gaz anesthésiques au dérèglement climatique peut représenter un frein à leur utilisation. Selon le *National Health Service* britannique, 5 % de l'empreinte carbone totale de leur système hospitalier est attribuable à ces gaz [35]. Cependant, tous ces agents halogénés ne sont pas égaux sur ce plan. Le protoxyde d'azote et le Desflurane sont les plus pourvoyeurs d'émissions de CO₂ [34]. Les dispositifs de sédations halogénées en réanimation utilisent principalement le Sévoflurane ou l'Isoflurane qui ont un impact environnemental bien moindre. Récemment, une étude a montré que l'efficacité de réflexion de l'ANA-50, initialement estimée à 90%, pouvait être améliorée en appliquant un cycle thermique [36]. Il consistait à réchauffer le réflecteur pendant l'inspiration et le refroidir pendant l'expiration. Cette méthode permettait de diminuer la consommation d'halogénés sur banc d'essai. La préoccupation environnementale, devenue l'un des défis majeurs des systèmes de santé pour les années à venir, demeure importante dans la généralisation de l'usage de ces dispositifs en réanimation.

Ce travail de thèse présente plusieurs points forts. Tout d'abord, elle constitue la première comparaison des trois dispositifs sur un même banc d'essai. Jusqu'à présent, les données de la littérature manquaient pour pouvoir évaluer les performances des différents dispositifs de sédations inhalées dans un modèle de ventilation protectrice, notamment dans des conditions de PEP et de compliances pulmonaires variables. Ensuite, nous avons choisi le MP comme critère de jugement principal plutôt que l'espace mort ou le CO₂ utilisés dans des études similaires. Bien que cette variable soit perfectible, elle offre l'avantage d'intégrer les différents paramètres ventilatoires statiques et dynamiques qui contribuent au *VILI* [6]. Le MP

est donc pertinent pour discriminer l'impact des modifications ventilatoires induites par les dispositifs halogénés sur l'énergie mécanique délivrée aux poumons. La contribution de la PEP au *VILI* reste discutée dans la littérature. Une récente publication plaide en faveur de son inclusion [37]. Pour ses auteurs, la PEP participe indirectement au risque de *VILI* en appliquant une énergie statique permanente sur le parenchyme pulmonaire. Ainsi, des niveaux élevés de PEP augmentent le besoin d'apport d'énergie à paramètres ventilatoires constants et élèvent la ligne de base de déformation statique du poumon.

Notre travail comporte également certaines limites dont la plupart sont inhérentes à l'utilisation du banc d'essai. Dans un premier temps, la ventilation sur un poumon artificiel dans la procédure principale nous a limité sur la possibilité d'humidification du circuit, s'éloignant ainsi de la pratique clinique. Différentes études ont démontré que l'humidification du circuit respiratoire réduisait la réinhalation de CO₂ par les dispositifs halogénés et donc l'espace mort induit [27,29]. Pour pallier cette limitation, une procédure complémentaire a été réalisée dans des conditions humides et réchauffées, confirmant nos résultats. De plus, nous avons choisi des fractions expirées en Sévoflurane plus élevées que celles observées dans les études cliniques portant sur les patients atteints de SDRA (1,3% versus 0,6-0,8%) [24]. Ce choix peut entraîner une sous-estimation de la réflexion du CO₂ [28, 29]. Ensuite, l'utilisation du poumon artificiel ne permet pas de reproduire les échanges gazeux réalisés physiologiquement. Pour finir, les atteintes pulmonaires associées SDRA sont hétérogènes. La répartition du MP dans les poumons joue un rôle crucial dans la détermination des lésions pulmonaires régionales induites par la ventilation mécanique. [37] Notre modèle ne nous permet pas de retranscrire ces phénomènes.

Nos résultats ne sont donc pas généralisables à la pratique clinique, qui nécessitent une confirmation par des études ultérieures.



Nom, prénom du candidat : PELLET Pierre-Louis

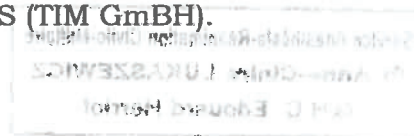
CONCLUSIONS

La prise en charge du syndrome de détresse respiratoire (SDRA) en réanimation est bien codifiée. Un des enjeux principaux est de minimiser les lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique en appliquant une ventilation dite protectrice. Cette stratégie, combinée à la majoration de l'espace mort anatomique dans le SDRA, expose souvent ces patients à l'hypercapnie.

La gestion des sédations est également importante pour permettre une ventilation protectrice optimale. Les sédations inhalées halogénées suscitent un intérêt croissant dans ce domaine notamment en raison de potentielles propriétés anti-inflammatoires. Cependant, l'utilisation de ces dispositifs, du fait de la majoration de l'espace-mort instrumental et de la réflexion du CO₂ par le filtre, accroît le risque d'hypercapnie chez ces patients. L'augmentation de la ventilation-minute, pour maintenir une clairance du CO₂ appropriée, peut exposer le poumon à des lésions supplémentaires. Ce potentiel inconvénient des dispositifs halogénés n'a pas été encore étudié dans la littérature.



Ce travail de thèse a évalué sur banc d'essai l'impact des dispositifs de sédation halogénée sur la puissance mécanique (*Mechanical Power*, MP) transmise au poumon lors d'une ventilation mécanique protectrice. Nous avons donc comparé sur banc d'essai les trois dispositifs délivrant du Sévoflurane disponibles sur le marché, à savoir l'Anaconda-50mL (ANA-50), l'Anaconda-100mL (ANA-100) (Sedana Medical) et le MIRUS (TIM GmbH).





Une ventilation protectrice était appliquée sur un poumon artificiel avec des compliances diminuées (60, 40 et 20 ml/cmH₂O) dans des conditions sèches et à température ambiante ; deux niveaux de pression expiratoire positive (PEP) ont été testés (5 et 15 cmH₂O). Une procédure complémentaire, plus proche des conditions physiologiques, était réalisée en conditions humides et réchauffées.

Dans un premier temps, l'ajout du dispositif halogéné au circuit conduisait à une augmentation attendue du CO₂ expiré (EtCO₂), mesurée à l'état d'équilibre. Dans un second temps, l'EtCO₂ était normalisé en ajustant la ventilation-minute par l'augmentation soit du volume courant soit de la fréquence respiratoire. L'énergie mécanique appliquée au poumon, représentée par le MP, était mesurée à l'état initial puis après correction de l'EtCO₂.

Plusieurs conclusions émergent de ce travail. Tout d'abord, l'ajout des dispositifs de sédation inhalée entraînait une augmentation significative l'EtCO₂ par rapport à l'absence de filtre. Cette hausse variait de +50% par rapport à l'état basal pour l'ANA-50 à +100% pour l'ANA-100.

Après la normalisation de l'EtCO₂ que ce soit par l'augmentation de la fréquence respiratoire ou du volume courant, une hausse significative du MP était observée avec les 3 dispositifs étudiés. On constatait ainsi une majoration d'au moins 50% du MP pour tous les dispositifs par rapport à l'absence de filtre. Elle est d'autant plus prononcée que les compliances pulmonaires étaient basses et que les niveaux de PEP étaient élevés.

En comparant les dispositifs halogénés entre eux, on constatait que l'ANA-50, avec le plus petit d'espace mort, avait un impact significativement moindre sur l'augmentation du MP que les autres dispositifs. L'utilisation de l'ANA-100 entraînait la plus grande hausse du MP.



Ces résultats étaient confirmés dans la procédure complémentaire en conditions humides. On observait une augmentation de l'EtCO₂ et du MP pour tous les dispositifs par rapport à l'absence de filtre.



Ce travail de thèse suggère donc que l'utilisation des dispositifs de sédation halogénée en condition isocapnique augmente l'énergie mécanique délivrée aux poumons pour des compliances altérées. Cela pourrait avoir des effets délétères pour le patient en majorant les lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique. Ces effets pourraient contrebalancer les potentiels avantages des gaz halogénés dans ce contexte de la ventilation protectrice pour un SDRA. Dans cette situation, l'utilisation de dispositifs avec le moins d'espace mort devrait probablement être privilégiée.



Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Cachet et Signature

Service Anesthésie-Réanimation Civilo-Militaire
Pr Anne-Claire LUKASZEWICZ
G.H.C. Edouard Herriot

Vu :
Pour le Président de l'Université,
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



Professeur Gilles RODE
Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 29 JANVIER 2024

VIII. RÉFÉRENCES

- [1] Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. *ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. Intensive Care Med.* 2023;49:727-59.
- [2] Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. *Acute respiratory distress in adults. Lancet.* 1967 Aug 12;2(7511):319-23
- [3] *Acute Respiratory Distress Syndrome Network*, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med.* 2000;342:1301-8
- [4] Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche J-D, Combes A, Dreyfuss D, et al. *Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. Ann Intensive Care.* 2019;9:69
- [5] Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT. *Ventilator-induced Lung Injury. Clin Chest Med.* 2016 Dec;37(4):633-646.
- [6] Pitoni S, D'Arrigo S, Grieco DL, Idone FA, Santantonio MT, Di Giannatale P, Ferrieri A, Natalini D, Eleuteri D, Jonson B, Antonelli M, Maggiore SM. *Tidal Volume Lowering by Instrumental Dead Space Reduction in Brain-Injured ARDS Patients: Effects on Respiratory Mechanics, Gas Exchange, and Cerebral Hemodynamics. Neurocrit Care.* 2021 Feb;34(1):21-30.
- [7] Akca O, Doufas AG, Morioka N, Iscoe S, Fisher J & Sessler DI (2002). *Hypercapnia improves tissue oxygenation. Anesthesiology* 97, 801 – 806
- [8] Gendreau S, Geri G, Pham T, Vieillard-Baron A, Mekontso Dessap A. *The role of acute hypercapnia on mortality and short-term physiology in patients mechanically ventilated for ARDS: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med.* 2022;48:517-34.
- [9] Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. *Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. Intensive Care Med.* 2016;42:1567-75.
- [10] Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, Bos LD, Amorim P, Pereira SM, et al. *Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. Intensive Care Med.* 2018;44:1914-22.
- [11] Dianti J, Matelski J, Tisminetzky M, Walkey AJ, Munshi L, Del Sorbo L, Fan E, Costa EL, Hodgson CL, Brochard L, Goligher EC. *Comparing the Effects of Tidal Volume, Driving Pressure, and Mechanical Power on Mortality in Trials of Lung-Protective Mechanical Ventilation. Respir Care.* 2021 Feb;66(2):221-227.
- [12] Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel J-M, et al. *Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. Crit Care.* 2016;20:384.
- [13] Costa ELV, Slutsky AS, Brochard LJ, Brower R, Serpa-Neto A, Cavalcanti AB, et al. *Ventilatory Variables and Mechanical Power in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204:303-11.

- [14] Chanques G, Constantin J-M, Devlin JW, Ely EW, Fraser GL, Gélinas C, et al. Analgesia and sedation in patients with ARDS. *Intensive Care Med.* 2020;46:2342-56.
- [15] I. Odin, N. Nathan, *Anesthésiques halogénés, EMC - Anesthésie-Réanimation, Volume 2, Issue 2, 2005, Pages 79-113*
- [16] Nathan N, Peyclit A, Cu villon E (2001) L'anesthésie générale idéale : les halogénés ? MAPAR : 31–7
- [17] Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine P-O, Falquet Y, Charbit J, et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med.* 2011;37:933-41.
- [18] Jabaudon M, Zhai R, Blondonnet R, Bonda WLM. Inhaled sedation in the intensive care unit. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022;41:101133.
- [19] Meiser A, Volk T, Wallenborn J, Guenther U, Becher T, Bracht H, et al. Inhaled isoflurane via the anaesthetic conserving device versus propofol for sedation of invasively ventilated patients in intensive care units in Germany and Slovenia: an open-label, phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:1231-40
- [20] Schultz MJ, Paulus F, Hollmann MW. Sedation in critically ill patients: will the vaporiser replace the syringe? *Lancet Respir Med.* 2021;9:1205-7.
- [21] Blondonnet R, Balde A, Zhai R, Pereira B, Futier E, Bazin JE, Godet T, Constantin JM, Lambert C, Jabaudon M. Use of volatile anesthetics for sedation in the ICU during the COVID-19 pandemic: A national survey in France (VOL'ICU 2 study). *PLoS One.* 2022 Dec 29;17(12):e0278090.
- [22] Steurer M, Schläpfer M, Steurer M, Z'graggen BR, Booy C, Reyes L, et al. The volatile anaesthetic sevoflurane attenuates lipopolysaccharide-induced injury in alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol.* 2009;155:224-30.
- [23] Schläpfer M, Leutert AC, Voigtsberger S, Lachmann RA, Booy C, Beck-Schimmer B. Sevoflurane reduces severity of acute lung injury possibly by impairing formation of alveolar oedema. *Clin Exp Immunol.* 2012;168:12534.
- [24] Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E, Chabanne R, Faure J-S, Roszyk L, et al. Sevoflurane for sedation in acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:792-800.
- [25] Bomberg H, Glas M, Groesdonk VH, Bellgardt M, Schwarz J, Volk T, et al. A novel device for target controlled administration and reflection of desflurane--the Mirus™. *Anaesthesia.* 2014;69:1241-50.
- [26] / [Fig. 1] Farrell R, Oomen G, Carey P. A technical review of the history, development and performance of the anaesthetic conserving device "AnaConDa" for delivering volatile anaesthetic in intensive and post-operative critical care. *J Clin Monit Comput.* 2018;32:595-604.
- [27] Bomberg H, Meiser F, Daume P, Bellgardt M, Volk T, Sessler DI, Groesdonk HV, Meiser A. Halving the Volume of AnaConDa: Evaluation of a New Small-Volume Anesthetic Reflector in a Test Lung Model. *Anesth Analg.* 2019 Aug;129(2):371-379.
- [28] Sturesson LW, Malmkvist G, Bodelsson M, Niklason L, Jonson B. Carbon dioxide rebreathing with the anaesthetic conserving device, AnaConDa®. *Br J Anaesth.* 2012;109:279-83
- [29] Sturesson LW, Bodelsson M, Jonson B, Malmkvist G. Anaesthetic conserving device AnaConDa: dead space effect and significance for lung protective ventilation. *Br J Anaesth.* 2014;113:508-14.

- [30] Müller-Wirtz LM, Becher T, Günther U, Bellgardt M, Sackey P, Volk T, et al. Ventilatory effects of isoflurane sedation via the Sedaconda ACD-S versus ACD-L: A Substudy of a randomized trial. *J Clin Med*. 2023;12:3314.
- [31] Grasselli G, Giani M, Scaravilli V, Fumagalli B, Mariani C, Redaelli S, et al. Volatile Sedation for acute respiratory distress syndrome patients on venovenous extracorporeal membrane oxygenation and ultraprotective ventilation. *Crit Care Explor*. 2021;3:e0310.
- [32] Meiser A, Bomberg H, Lepper PM, Trudzinski FC, Volk T, Groesdonk HV. Inhaled sedation in patients with acute respiratory distress syndrome undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Anesth Analg*. 2017;125:1235-9.
- [33] Pavcnik M, Grosej Grenc M. Sevoflurane sedation for weaning from mechanical ventilation in pediatric intensive care unit. *Minerva Anesthesiol*. 2019 Sep;85(9):951-961.
- [34] Hanna M, Bryson GL. A long way to go: minimizing the carbon footprint from anesthetic gases. *Can J Anaesth*. 2019;66:838-9.
- [35] McGain F, Muret J, Lawson C, Sherman JD. Environmental sustainability in anaesthesia and critical care. *Br J Anaesth*. 2020 Nov;125(5):680-692.
- [36] Meiser A, Meis PLF, O'Gara B, Volk T, Kermad A. Increasing the reflection efficiency of the Sedaconda ACD-S by heating and cooling the anaesthetic reflector: a bench study using a test lung. *J Clin Monit Comput*. 2023 Jun;37(3):919-924.
- [37] Marini JJ, Rocco PRM, Gattinoni L. Static and Dynamic Contributors to Ventilator-induced Lung Injury in Clinical Practice. Pressure, Energy, and Power. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Apr 1;201(7):767-774.

PELLET Pierre-Louis - Impact des dispositifs de sédation halogénée sur le *Mechanical Power* dans un modèle de ventilation protectrice en réanimation : étude sur banc d'essai - *Effects on mechanical power of different devices used for inhaled sedation in a bench model of protective ventilation in ICU*

RÉSUMÉ

Contexte : La sédation inhalée durant la ventilation mécanique chez les patients atteints de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) suscite de plus en plus d'attention. Cependant, les dispositifs de sédation inhalée augmentent l'espace mort, ce qui entraîne une augmentation de la ventilation minute nécessaire pour maintenir la clairance du CO₂. L'augmentation de la ventilation minute engendre une majoration du *Mechanical Power* (MP) qui peut favoriser les lésions pulmonaires. Cependant, l'impact des dispositifs de sédation inhalée sur le MP reste inconnu. **Méthodes :** Nous avons réalisé une étude expérimentale pour évaluer et comparer les effets de trois dispositifs délivrant du Sévoflurane inhalé actuellement disponibles en réanimation (AnaConDa 50 mL (ANA-50), AnaConDa-100 mL (ANA-100) et MIRUS) sur le MP en utilisant un modèle de poumon d'essai avec trois compliances (20, 40 et 60 mL/cmH₂O). Nous avons simulé une ventilation mécanique protectrice en utilisant un faible volume courant et deux niveaux de pression expiratoire positive (PEP) (5 et 15 cmH₂O) en conditions sèches et en température ambiante. Après l'insertion des dispositifs, la fréquence respiratoire ou le volume courant ont été augmenté par paliers de 15 % jusqu'à ce que le CO₂ expiré (EtCO₂) revienne à la valeur de référence. Le MP a été calculé à la base et après correction de l'EtCO₂ en utilisant une équation simplifiée. **Résultats :** Après l'insertion du dispositif, l'augmentation de l'EtCO₂ était significativement plus élevée avec le MIRUS (+78±13%) et l'ANA-100 (+100±11%) qu'avec l'ANA-50 (+49±7%). Après normalisation de l'EtCO₂ en ajustant la ventilation minute, le MP a augmenté de plus de 50 % avec tous les dispositifs de sédation inhalée par rapport au contrôle. La plus faible augmentation du MP a été observée avec l'ANA-50 (p<0.05 versus l'ANA-100 et le MIRUS). L'index de Costa, un autre paramètre évaluant l'énergie mécanique délivrée aux poumons, calculé comme la pression motrice x4 + la fréquence respiratoire, a augmenté de plus de 20 % dans toutes les conditions expérimentales. Des procédures supplémentaires menées dans des conditions de température corporelle, de pression ambiante et de gaz saturé en vapeur d'eau ont confirmé les principaux résultats avec une augmentation du MP >50 % pour tous les dispositifs après normalisation de l'EtCO₂ en ajustant la ventilation minute. **Conclusion :** Les dispositifs de sédation inhalée ont considérablement augmenté le MP dans ce modèle expérimental de ventilation protectrice, ce qui pourrait limiter leurs avantages dans le SDRA.

Background: Inhaled sedation during invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) has received increasing attention. However, inhaled sedation devices increase dead-space ventilation, and an undesirable effect is the increase in minute ventilation needed to maintain CO₂ removal. A consequence of raising minute ventilation is an increase in mechanical power (MP) that can promote lung injury. However, the effect of inhaled sedation devices on MP remains unknown. **Methods:** We conducted a bench study to assess and compare the effects of three devices delivering inhaled sevoflurane currently available in ICU (AnaConDa-50 mL (ANA-50), AnaConDa-100 mL (ANA-100), and MIRUS) on MP by using a test lung model set with three compliances (20, 40, and 60 mL/cmH₂O). We simulated lung-protective ventilation using a low tidal volume and two levels of positive end-expiratory pressure (5 and 15 cmH₂O) under ambient temperature and dry conditions. Following the insertion of the devices, either the respiratory rate or tidal volume was increased in 15%-steps until end-tidal CO₂ (EtCO₂) returned to the baseline value. MP was calculated at baseline and after EtCO₂ correction using a simplified equation. **Results:** Following device insertion, the EtCO₂ increase was significantly greater with MIRUS (+78±13%) and ANA-100 (+100±11%) than with ANA-50 (+49±7%). After normalizing EtCO₂ by adjusting minute ventilation, MP significantly increased by more than 50% with all inhaled sedation devices compared to controls. The lowest increase in MP was observed with ANA-50 (p<0.05 versus ANA-100 and MIRUS). The Costa index, another parameter assessing the mechanical energy delivered to the lungs, calculated as driving pressure x4 + respiratory rate, significantly increased by more than 20% in all experimental conditions. Additional experiments performed under body temperature, ambient pressure, and gas saturated with water vapor conditions, confirmed the main results with an increase in MP >50% with all devices after normalizing EtCO₂ by adjusting minute ventilation. **Conclusion:** Inhaled sedation devices substantially increased MP in this bench model of protective ventilation, which might limit their benefits in ARDS.

MOTS CLES : Sédations inhalées ; AnaConDa ; MIRUS ; SDRA ; *Mechanical Power* ; Banc d'essai

JURY

Président : Madame le Professeur LUKASZEWICZ

Membres : Monsieur le Professeur AUBRUN

Monsieur le Professeur COUR

DATE DE SOUTENANCE : 08 mars 2024

ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR : 8 rue du Griffon 69001 LYON

EMAIL : pierre-louis.pellet@chu-lyon.fr