

Antibiothérapie nébulisée en réanimation : état des connaissances et perspectives

Nebulized Antibiotic Therapy in Critical Care: Current Knowledge and Perspectives

P. Szychowiak · J. Pocquet · S. Ehrmann

Reçu le 3 septembre 2018 ; accepté le 23 janvier 2019
© SRLF et Lavoisier SAS 2019

Résumé De nombreux aérosols sont prescrits en réanimation y compris chez le patient ventilé, mais l'utilisation d'antibiotiques inhalés reste confidentielle. La nébulisation permet d'obtenir une concentration élevée d'antibiotique au niveau pulmonaire, bien supérieure à l'administration intraveineuse. La quantité d'antibiotiques atteignant la circulation systémique est plus faible, diminuant potentiellement les effets secondaires. Afin d'assurer un dépôt pulmonaire d'antibiotique chez le patient ventilé, il convient d'optimiser les conditions de nébulisation : adapter le réglage du ventilateur (ventilation assistée-contrôlée, augmentation du temps inspiratoire et diminution du débit inspiratoire et de la fréquence respiratoire) et placer le nébuliseur dans la branche inspiratoire 15 à 40 cm en amont de la pièce en Y. Il convient de retirer le filtre échangeur de chaleur et d'humidité. Il est important de placer un filtre sur la branche expiratoire et de le changer régulièrement afin de protéger le ventilateur pour éviter des effets secondaires potentiellement graves. Des études de faibles effectifs sont en faveur d'une meilleure

efficacité de l'antibiothérapie inhalée pour traiter les patients souffrant de pneumonies acquises sous ventilation mécanique avec une moindre toxicité et une moindre émergence de bactéries résistantes. De même, des études montrent un intérêt potentiel pour la prévention des pneumonies et/ou de la transition d'une infection trachéobronchique vers une pneumonie. Néanmoins, en l'absence d'étude randomisée de grande envergure démontrant un bénéfice franc pour les patients, l'utilisation de l'antibiothérapie nébulisée chez les patients ventilés ne peut se concevoir à ce jour qu'au cas par cas après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque.

Mots clés Nébuliseurs · Pneumonie acquise sous ventilation mécanique · Colistine · Amikacine · Aérosols

Abstract Aerosols are frequently prescribed in intensive care units, even among ventilated patients, but the use of inhaled antibiotics remains confidential. Nebulization induces a high concentration of antibiotic at the pulmonary level, much higher than intravenous administration. The amount of antibiotic reaching the systemic circulation is lower, potentially decreasing side effects. In order to ensure pulmonary deposition of antibiotics in ventilated patient, one needs to optimize the nebulization conditions by adapting the ventilator settings (assisted-controlled ventilation, increasing inspiratory time, and decreasing the inspiratory flow and the respiratory rate) and placing the nebulizer in the inspiratory limb 15 to 40 cm upstream of the Y piece. The heat and moisture exchanger needs to be removed. It is important to place a filter on the expiratory limb and change it regularly to protect the ventilator to avoid potentially serious side effects. Small sample size studies suggest that inhaled antibiotic therapy may be more effective in treating patients with ventilator-associated pneumonia with lower toxicity and less occurrence of resistant bacteria. Similarly, studies show a potential interest for preventing pneumonia and/or the transition from tracheobronchial infection to pneumonia. Nevertheless, in the absence of large randomized data

P. Szychowiak
Médecine intensive réanimation,
centre hospitalier régional d'Orléans,
14, avenue de l'Hôpital, F-45100 Orléans, France

J. Pocquet
Médecine intensive réanimation,
centre hospitalier régional et universitaire de Tours,
2, boulevard Tonnellé, F-37000 Tours, France

S. Ehrmann (✉)
Médecine intensive réanimation, Inserm CIC1415,
centre hospitalier régional et universitaire de Tours,
2, boulevard Tonnellé, F-37000 Tours, France
e-mail : stephanehrmann@gmail.com

Centre d'étude des pathologies respiratoires, Inserm U1100,
faculté de médecine, université de Tours,
10, boulevard Tonnellé, F-37000 Tours, France

CRICS-Triggersep research network
F-37000 Tours, France

demonstrating a clear benefit for patients, by now the use of nebulized antibiotic therapy in ventilated patients can only be considered on a case-by-case basis after careful evaluation of the benefit/risk ratio.

Keywords Nebulizers and vaporizers (MeSH) · Pneumonia · Ventilator-associated (MeSH) · Colistin (MeSH) · Amikacin (MeSH) · Aerosols (MeSH)

Introduction

L'administration de traitements inhalés est fréquente en réanimation, mais l'utilisation de cette voie pour l'administration d'antibiotiques bien qu'envisagée depuis longtemps reste à ce jour confidentielle. Dans les années 1950, la pénicilline G a été utilisée sous forme d'aérosols notamment chez des patients souffrant de pneumonie à pneumocoque ; la solution utilisée était responsable d'effets indésirables notamment pulmonaires, ce qui en a rapidement limité l'utilisation [1]. Certains antibiotiques présentent une mauvaise diffusion pulmonaire après administration intraveineuse ; l'utilisation de la voie inhalée est une solution séduisante pour contourner ce problème. Parallèlement, les effets indésirables de certains antibiotiques administrés par voie intraveineuse seraient susceptibles d'être réduits, du fait d'un passage systémique plus faible. Une grande partie des données cliniques disponibles sur l'antibiothérapie inhalée concerne les patients atteints de mucoviscidose : la colistine et la tobramycine inhalées sont depuis longtemps utilisées pour traiter les colonisations et infections à bacilles Gram négatif chez des patients non ventilés [2]. Chez le patient de réanimation, l'antibiothérapie inhalée a surtout été évaluée pour la prévention et le traitement des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). Il s'agit de l'infection nosocomiale la plus fréquente en réanimation, responsable d'un grand nombre de prescriptions d'antibiotiques et d'une importante morbidité. L'antibiothérapie inhalée, en induisant potentiellement des concentrations thérapeutiques pulmonaires très élevées, est particulièrement séduisante dans le contexte actuel d'émergence de nouvelles bactéries résistantes aux antibiotiques combinée au manque de nouvelles molécules [3,4].

Néanmoins, l'optimisation de la technique de nébulisation au cours de la ventilation mécanique est complexe, en l'absence d'essais cliniques de grande envergure démontrant leur intérêt pour le patient de façon incontestable, les antibiotiques nébulisés restent à ce jour une modalité relativement confidentielle qu'il convient d'envisager au cas par cas.

Rationnel pharmacologique

La nébulisation consiste en la mise en suspension dans un gaz vecteur de gouttelettes liquides contenant un médicament sous forme dissoute.

Transport et dépôt pulmonaire d'un aérosol

L'aérosol est transporté par le flux gazeux inhalé par le patient. En raison de la ramification des voies aériennes, la surface de section totale augmente à chaque bifurcation bronchique. En conséquence, pour un débit de gaz donné qui se transmet de la trachée aux bronchioles terminales, la vitesse du flux gazeux diminue de bifurcation en bifurcation. Cela explique que le dépôt d'un aérosol inhalé se fait selon plusieurs mécanismes distincts mais complémentaires aux différents étages de l'arbre trachéobronchique (Fig. 1).

- Le premier mécanisme de dépôt est *l'impaction inertielle* : la gouttelette entre en contact avec les voies aériennes à l'occasion d'une bifurcation qui fait obstacle à la poursuite de son parcours. Ce phénomène est lié à l'inertie des particules et concerne donc en premier lieu les particules de masse importante et de forte vélocité. Ainsi, les plus grosses particules vont avoir tendance à se déposer par impaction dans les voies aériennes proximales ou dans le circuit de ventilation mécanique ;
- le deuxième mécanisme est *la sédimentation*. Les particules vont se déposer dans les voies aériennes sous l'influence de la gravité. Ce phénomène concerne à nouveau les particules de masse importante et entre en jeu lorsque l'impaction devient moins prédominante en raison d'une diminution de la vélocité des gaz inspirés le long de l'arbre trachéobronchique ;
- enfin, *la diffusion* entraîne le dépôt des particules les plus petites au niveau des voies aériennes les plus distales [5]. Les gouttelettes les plus petites sont en partie expirées sans s'être déposées dans les voies aériennes. À noter que ces petites gouttelettes ne contiennent qu'une faible quantité de médicaments, celle-ci étant proportionnelle au volume.

La taille des particules d'un aérosol, ou granulométrie, est habituellement définie par le diamètre aérodynamique massique médian (MMAD pour *median mass aerodynamic diameter*) : la moitié de la masse de l'aérosol est constituée de particules de taille supérieure au MMAD et inversement. Globalement, les particules de diamètre supérieur à 5 µm se déposent essentiellement dans le circuit de ventilation et/ou les voies aériennes supérieures, les particules de 3–5 µm dans les bronches proximales et les particules de 1–3 µm dans les alvéoles et bronchioles terminales. Selon le site pulmonaire visé, il est donc pertinent de cibler un aérosol avec un MMAD entre 1 et 5 µm.

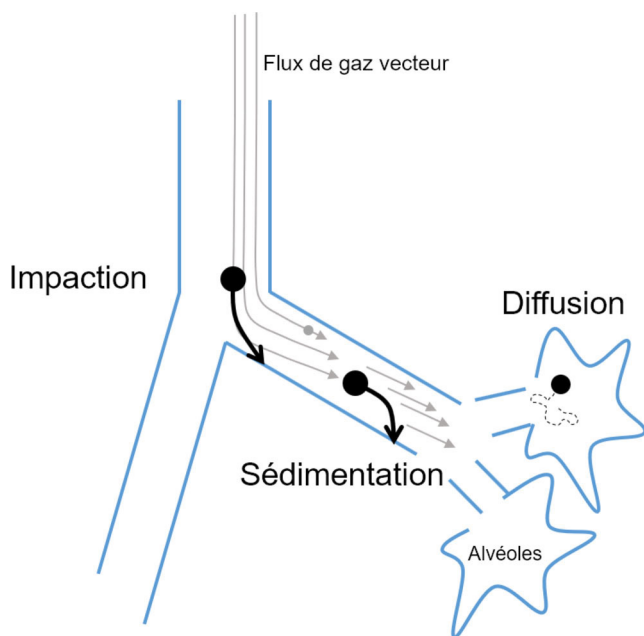


Fig. 1 Mécanismes de dépôt des particules d'un aérosol L'impaction inertielle est liée à l'inertie de la particule, qui, lors d'un changement de direction des lignes de courant du gaz vecteur, en raison de son inertie, sort de sa ligne de courant et se dépose sur la paroi. L'inertie augmente avec la vitesse et la masse des particules. La sédimentation est liée à la gravitation et donc à la masse des particules. Enfin, la diffusion correspond aux forces d'agitation moléculaires qui entrent en jeu pour des particules de faible taille

Concentration d'antibiotique au site de l'infection

Afin de maintenir l'intégrité de la barrière alvéolaire et ainsi la protéger de multiples agressions, l'épithélium alvéolaire est recouvert d'un liquide appelé *epithelial lining fluid* (ELF). Le volume et la composition de ce liquide peuvent être étudiés par lavage bronchoalvéolaire [6]. Il s'agit d'un des moyens possibles pour estimer la concentration d'antibiotique au niveau pulmonaire le plus distal chez les patients. D'autres méthodes plus simples comme l'analyse des aspirations trachéales sont possibles. Le *gold standard* reste la biopsie pulmonaire et le dosage sur broyat tissulaire, utilisable chez l'animal ou exceptionnellement chez des patients subissant une chirurgie d'exérèse pulmonaire.

Limites de la voie intraveineuse pour l'administration d'antibiotiques

La pénétration de l'antibiotique au niveau du site de l'infection est essentielle pour obtenir une bonne réponse thérapeutique. Cependant, lors d'une administration intraveineuse, les concentrations d'antibiotiques retrouvées au niveau pulmonaire sont fréquemment en dessous des concentrations plasmatiques. De nombreux antibiotiques administrés par

voie intraveineuse ont des ratios de concentration poumon/sérum inférieurs à 1, notamment pour trois classes d'antibiotiques fréquemment utilisées en réanimation : les aminoglycosides, les bêta-lactamines et les glycopeptides [7–9]. Afin d'atteindre des concentrations actives au niveau pulmonaire, des doses importantes sont nécessaires [10] : notamment pour l'amikacine [11] et la colistine [12,13], dont le caractère concentration-dépendant de l'efficacité rend d'autant plus problématique les concentrations pulmonaires potentiellement insuffisantes. Les faibles concentrations pulmonaires d'antibiotique après perfusion intraveineuse peuvent ne pas atteindre les concentrations minimales inhibitrices des bactéries ciblées, faisant courir le risque d'un échec thérapeutique, voire être inférieures à la concentration minimale de prévention de l'émergence de résistances et faisant courir alors le risque d'une rechute à un germe résistant. La recherche de solutions d'administration alternatives à la voie intraveineuse est donc très séduisante dans le contexte actuel de développement de bactéries résistantes avec des concentrations minimales inhibitrices croissantes.

Intérêt potentiel d'une administration par voie inhalée

De nombreuses études, notamment chez l'animal, ont quantifié la concentration d'antibiotiques au niveau pulmonaire après administration d'aérosols d'antibiotiques. Ainsi, Goldstein et al. ont administré de l'amikacine nébulisée chez des porcelets ventilés atteints de pneumonie à *Escherichia coli*. Les concentrations au niveau pulmonaire étaient très supérieures à la concentration minimale inhibitrice des bactéries en cause, et très supérieures aux concentrations pulmonaires retrouvées après administration intraveineuse [14]. Niederman et al. [15] ont également administré de l'amikacine en aérosol à des patients atteints de PAVM ; les résultats retrouvent des concentrations très élevées d'amikacine dans les aspirations trachéales. Chez des patients atteints de PAVM à bactéries Gram négatif, Luyt et al. [16] ont mesuré des concentrations d'amikacine dans l'ELF, après son administration par voie inhalée, très élevées, dépassant systématiquement les concentrations minimales inhibitrices habituelles des bactéries. Par ailleurs, les dosages sériques d'amikacine résiduelle étaient toujours dans la zone thérapeutique non toxique. Des études réalisées chez l'animal n'ont pas retrouvé d'accumulation systémique de médicament après aérosols d'antibiotiques [17]. Palmer et al. ont administré en nébulisation 80 mg de gentamicine chez des malades ventilés de manière chronique : les concentrations sériques d'antibiotique étaient indétectables à l'exception d'un patient insuffisant rénal [18]. Boisson et al. ont retrouvé des taux sériques significativement inférieurs de colistine après qu'elle ait été délivrée par nébulisation par rapport à une administration intraveineuse [19]. Une étude récente s'est intéressée à l'utilisation d'amikacine inhalée à

plusieurs reprises et à de fortes doses allant jusqu'à 60 mg/kg : le passage systémique restait très inférieur aux concentrations observées après administration d'une dose standard intraveineuse [20].

Néanmoins, la diffusion systémique d'antibiotiques après aérosols d'amikacine était plus importante chez les porcelets atteints d'une pneumonie à *E. coli* que chez les porcelets sains dans l'étude menée par Goldstein et al. [14]. Une lésion de la barrière alvéolocapillaire pulmonaire augmenterait le passage systémique de l'antibiothérapie.

L'antibiothérapie nébulisée permet donc sans aucun doute d'obtenir de fortes concentrations d'antibiotiques au niveau pulmonaire avec une diffusion systémique limitée mais non nulle ; néanmoins, il convient de prêter attention aux condi-

tions spécifiques d'optimisation de la nébulisation qui ont été mises en œuvre dans ces études pharmacocinétiques favorables chez le patient ventilé.

Contraintes et techniques d'optimisation de la nébulisation en ventilation artificielle

Il est primordial que l'antibiotique nébulisé atteigne les parties distales des voies aériennes et notamment les alvéoles pour avoir un effet maximal si l'on souhaite traiter une pneumonie [21]. Il existe de nombreux facteurs affectant la qualité de la nébulisation, qui doivent être bien contrôlés afin d'optimiser l'efficacité de l'aérosol et d'éviter que l'intégralité du médicament se dépose dans le circuit de ventilation [22] (Tableau 1).

Différents types de nébuliseurs

Il existe trois techniques de nébulisation permettant de fournir l'énergie nécessaire pour vaincre la tension de surface d'une solution médicamenteuse et produire les gouttelettes d'aérosol.

Nébuliseurs pneumatiques

Ils nécessitent une source de gaz comprimé pour fonctionner. Leurs principaux avantages sont leur faible coût et leur caractère jetable. Une large gamme de nébuliseurs pneumatiques permet de produire des aérosols de granulométrie très variée (0,1–30 µm). Ils présentent un volume résiduel important en fin de nébulisation source d'un rendement plus faible pouvant poser un problème pour les médicaments coûteux. Le gaz moteur des nébuliseurs pneumatiques, lorsqu'il est fourni par une source externe au ventilateur, interfère avec le volume courant délivré au patient. Certains ventilateurs proposent un système intégré alimentant le nébuliseur pneumatique en gaz comprimé de façon synchrone de l'inspiration, tout en maintenant constant le volume courant délivré, ce qui limite la perte d'aérosols générés au cours de l'expiration [23].

Nébuliseurs ultrasoniques

L'aérosol est généré par agitation ultrasonique de la solution médicamenteuse. Le principal intérêt est l'absence d'interférence avec le volume courant. En dehors d'un coût supérieur, l'inconvénient majeur est l'augmentation de la température du médicament par les ultrasons, ce qui peut théoriquement en altérer les propriétés pharmacologiques. Les nébuliseurs ultrasoniques présentent un volume résiduel faible en fin de nébulisation.

Tableau 1 Bonnes pratiques pour l'optimisation de la nébulisation d'antibiotiques au cours de la ventilation mécanique invasive

Nébuliseur	<ul style="list-style-type: none"> • De préférence utiliser un nébuliseur à faible volume résiduel • Les nébuliseurs pneumatiques non intégrés au ventilateur sont à proscrire • Positionnement optimal à 15–40 cm en amont de la pièce en Y, dans la branche inspiratoire
Paramètres ventilatoires	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquence respiratoire basse • Augmentation du temps inspiratoire (rapport du temps inspiratoire/temps total > 0,3) • Débit inspiratoire bas (30 l/min) • Si possible, choisir un volume courant supérieur à 500 ml chez l'adulte
Humidification du circuit	<ul style="list-style-type: none"> • Retirer le filtre échangeur de chaleur et d'humidité s'il est placé entre le nébuliseur et le patient, ne pas oublier de le remettre en place à la fin de la nébulisation • Si un humidificateur chauffant est interrompu durant la nébulisation, ne pas prolonger celle-ci au-delà d'une heure et ne pas oublier de remettre en route l'humidificateur
Protection du ventilateur	<ul style="list-style-type: none"> • Placer un nouveau filtre entre la branche expiratoire et le ventilateur avant chaque nébulisation d'antibiotiques pour protéger le ventilateur
Surveillance	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring des paramètres vitaux du patient • Monitoring rapproché des paramètres ventilatoires (pression de crête et de plateau en particulier)

Nébuliseur à membrane vibrante

L'aérosol est généré par pompage au travers d'une membrane microperforée. À nouveau, l'intérêt principal de cette technique est l'absence d'interférence avec le volume courant. D'un coût également supérieur aux nébuliseurs pneumatiques, ces nébuliseurs peuvent poser des problèmes pour les solutions médicamenteuses visqueuses (concentration élevée de médicaments), et la membrane est susceptible de s'altérer au cours du temps. Des nébuliseurs à membrane vibrante ont été spécifiquement conçus dans une optique d'utilisation au cours de la ventilation mécanique. Les principaux avantages de ces dispositifs résident dans leur simplicité d'utilisation et leur volume résiduel très bas en fin de nébulisation. Enfin, il existe des dispositifs « patient unique ».

Comment choisir entre les différents types de nébuliseurs ?

Les études récentes tendent à préférer les systèmes à membrane vibrante, mais les différences de rendement entre les nébuliseurs sont essentiellement conditionnées par la différence de volume résiduel entre les systèmes [24]. Une étude récente menée chez l'animal a retrouvé des concentrations

parenchymateuses pulmonaires d'amikacine similaires selon que l'on utilise un nébuliseur ultrasonique ou à membrane vibrante [25]. Il ne semble pas y avoir de différence fondamentale entre les différents systèmes ; cependant, il est important de garder à l'esprit que le choix d'un système pneumatique qui ne serait pas intégré au ventilateur semble à proscrire étant donné l'absence de contrôle du volume courant, d'autant plus que les systèmes pneumatiques intégrés aux ventilateurs mécaniques ont fait la preuve sur banc de leur fiabilité [23]. Des systèmes à membrane vibrante synchronisés sur l'inspiration sont en cours d'évaluation clinique [16].

Position dans le circuit de ventilation

De nombreuses études ont montré l'importance de la bonne position du système de nébulisation pour délivrer des quantités significatives de médicaments au patient et limiter le dépôt dans le circuit [26]. Le positionnement du nébuliseur 15 à 40 cm en amont de la pièce en Y semble être satisfaisant, le positionnement idéal dépendant du *bias-flow* (débit de gaz délivré par le ventilateur dans le circuit durant l'expiration) : en effet, la génération continue d'aérosol au cours du cycle respiratoire est source d'une perte d'aérosol au cours de l'expiration que l'on peut réduire grâce au placement optimisé du nébuliseur (Fig. 2) [27].

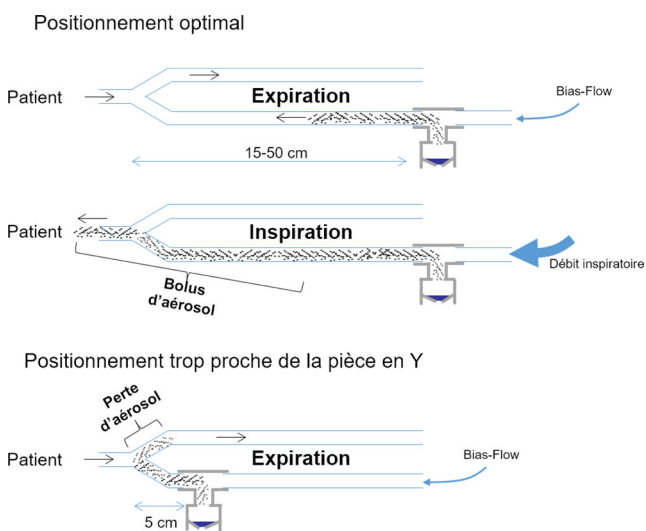


Fig. 2 Intérêt du placement optimal du nébuliseur dans un circuit de ventilation artificielle. Au cours de l'expiration, l'aérosol progresse dans la branche inspiratoire sous l'effet du *bias-flow* (débit circulaire délivré par le ventilateur dans le circuit durant l'expiration), la majeure partie de l'aérosol ayant rempli la branche inspiratoire au cours de l'expiration est poussée vers le patient lors de l'insufflation suivante, réalisant l'administration d'un bolus inspiratoire d'aérosol. Un positionnement du nébuliseur plus près de la pièce en Y induit une perte importante d'aérosol généré durant l'expiration et éliminé dans la branche expiratoire

Modes ventilatoires

Sur des modèles *in vitro*, Dugernier et al. se sont intéressés à l'efficacité d'une nébulisation en fonction du mode ventilatoire utilisé. Un débit carré, constant, maximise la quantité d'aérosol administrée par comparaison à un débit décélérant comme observé en mode pression-contrôlée ou en aide inspiratoire [27]. La même équipe a confirmé, *in vivo*, dans une étude randomisée, que la ventilation en mode volume contrôlé permet une meilleure diffusion de l'aérosol dans les voies aériennes par rapport au mode en aide inspiratoire [28]. De plus, en volume contrôlé, il est possible d'optimiser les réglages alors qu'en aide inspiratoire le débit et la durée de l'inspiration sont déterminés par le patient et donc potentiellement défavorables à la nébulisation.

Réglages de la ventilation mécanique

Les paramètres importants pour optimiser la nébulisation sont une fréquence respiratoire basse, l'augmentation du temps inspiratoire (rapport du temps inspiratoire/temps total > 0,3) et un débit inspiratoire bas (30 l/min) [29]. Il faut si possible choisir un volume courant supérieur à 500 ml chez l'adulte. La modulation de la pression expiratoire positive et celle de la fraction inspirée en oxygène n'ont pas d'intérêt démontré. Il est important de noter que ces réglages

de respirateur peuvent être mal tolérés et induire des asynchronies patient-ventilateur importantes, elles-mêmes susceptibles de favoriser les écoulements gazeux turbulents néfastes à l'aérosol thérapeutique. Le recours à la sédation peut s'envisager, mais implique une évaluation globale du bénéfice/risque.

Influence d'un humidificateur chauffant ou d'un filtre échangeur de chaleur et d'humidité

L'humidification du circuit augmente la taille des particules générées, et celles-ci vont donc se déposer par impaction dans le circuit de ventilation, et une moindre quantité de médicaments sera délivrée au patient. Ainsi, pour optimiser le rendement d'un aérosol d'antibiotique, l'humidificateur chauffant devrait idéalement être éteint [30]. Parmi les rares études menées *in vivo*, l'étude de Moustafa et al. réalisée chez un faible nombre de patients asthmatiques remet en question cette notion en ne retrouvant pas de différence significative entre les groupes avec ou sans humidification [31]. Effectivement, il n'est pas certain que la mise en veille transitoirement pendant la nébulisation soit associée à un bénéfice notable. À noter que des nébulisations sans humidification des gaz inspirés trop prolongées (supérieures à 1 heure) augmentent le risque d'obstruction de la sonde d'intubation et de lésions de l'épithélium respiratoire [32].

L'utilisation d'un filtre échangeur de chaleur et d'humidité impacte également la nébulisation. Placé entre le nébuliseur et le patient, il se comporte comme une barrière pour les particules générées et doit être enlevé durant la nébulisation. Si le nébuliseur est placé entre le filtre et le patient, il peut être laissé en place. Cependant, il peut rapidement se saturer, provoquant une obstruction du circuit avec des conséquences potentiellement graves. Des échangeurs de chaleur et d'humidité laissant passer les particules sont à l'étude et sont prometteurs sur des modèles *in vitro* [33].

Protection du ventilateur des particules éliminées par la branche expiratoire

Un certain nombre de particules d'aérosol sont éliminées par la branche expiratoire et peuvent entraîner une dysfonction grave du ventilateur. Il est donc indispensable de placer un filtre entre la branche expiratoire et le ventilateur pour protéger ce dernier. À cette fin, on peut utiliser un filtre « simple » antibactérien ou un filtre échangeur de chaleur et d'humidité ; néanmoins, ce dernier aura tendance à s'obstruer plus rapidement sous l'effet de l'impaction des particules. Dans tous les cas, ce filtre doit être changé pour chaque nouvelle nébulisation d'antibiotique.

Patients sous assistance non invasive

Les aérosols d'antibiotiques sont une pratique peu courante sous assistance non invasive. Les aérosols sont souvent délivrés en ventilation spontanée entre deux séances de ventilation non invasive. Peu d'études ont évalué spécifiquement l'inhalation d'antibiotiques dans ces conditions, globalement l'essentiel des principes développés pour le patient intubé s'applique en ventilation non invasive avec un ventilateur de réanimation bibranche [34,35].

Efficacité et tolérance clinique

De nombreux auteurs soutiennent l'idée que l'antibiothérapie inhalée pourrait être associée à une meilleure réponse clinique avec une diminution des effets indésirables dans le cadre du traitement des PAVM. Un intérêt préventif visant à diminuer l'incidence des PAVM est également envisagé.

Traitement des patients souffrant de PAVM

L'indication principale de l'antibiothérapie inhalée en réanimation est la PAVM, et principalement à *bactéries Gram négatif multirésistantes (BMR)*. Actuellement, les antibiotiques les plus prescrits sont la colistine et les aminoglycosides [35,36]. Chez des malades atteints de PAVM à *Pseudomonas aeruginosa*, Lu et al. [37] ont comparé de manière prospective, randomisée et contrôlée l'efficacité d'une bithérapie par ceftazidime et amikacine intraveineuse, d'une part, et exclusivement inhalée d'autre part. Le taux de guérison était statistiquement non différent entre les deux bras, mais plus important dans le groupe antibiothérapie inhalée par rapport au groupe antibiothérapie intraveineuse (70 versus 55 %). Cette étude montre qu'il est tout à fait possible de traiter et guérir des patients souffrant de PAVM avec une antibiothérapie inhalée exclusive. De façon intéressante, le nombre de récurrences de PAVM était similaire dans les deux groupes, mais celles-ci étaient plus fréquemment à germes sensibles aux antibiotiques dans le groupe inhalé par rapport au groupe intraveineux. Enfin, dans le groupe antibiothérapie inhalée, la guérison clinique a effectivement été obtenue, y compris chez des patients infectés avec des BMR de sensibilité intermédiaire. Ce succès peut être expliqué par les concentrations importantes d'antibiotiques au niveau pulmonaire après nébulisation, dépassant très largement les concentrations minimales inhibitrices des bactéries ciblées. L'antibiothérapie par voie inhalée semble donc être une voie d'administration potentiellement intéressante pour lutter contre l'émergence de BMR.

Néanmoins, dans une étude récente, l'adjonction d'une bithérapie par amikacine et fosfomycine inhalées à une antibiothérapie intraveineuse ne montrait pas de bénéfices

cliniques significatifs pour les patients, en dehors d'une stérilisation plus rapide des aspirations trachéales et, encore une fois, la moindre émergence de BMR [38].

En parallèle, alors que la colistine est l'antibiotique inhalé le plus employé en réanimation [36], celle-ci souffre d'un très faible nombre d'études de bonne qualité concernant son utilisation chez des patients sous ventilation mécanique [39–42]. L'étude d'Abdellatif et al. est une étude prospective, randomisée, ayant comparé l'efficacité de la colistine, administrée sous forme inhalée ou intraveineuse, seule ou en complément d'une antibiothérapie intraveineuse par bêta-lactamine, chez des patients atteints de PAVM à bacilles Gram négatif multirésistants [43]. La colistine inhalée n'a pas montré de bénéfice statistiquement significatif en termes d'efficacité clinique. Néanmoins, l'éradication bactérienne semblait plus rapide, et les patients étaient plus rapidement sevrés de la ventilation mécanique dans le groupe colistine inhalée.

Une méta-analyse de 2015 confirme ces tendances : le taux de guérison semble plus important pour les patients traités par antibiotiques inhalés, néanmoins l'hétérogénéité entre les études de faible effectif est importante [44].

Les résultats de l'étude INHALE (NCT01799993) ayant inclus plus de 500 patients ont très récemment été présentés et seront publiés sous peu. L'objectif était de prouver que l'ajout d'amikacine inhalée versus placebo à une antibiothérapie intraveineuse chez les patients sous ventilation mécanique souffrant d'une PAVM à bacilles Gram négatif améliorerait la survie. Ces premiers résultats sont non significatifs sur la survie et sur l'ensemble des critères de jugement secondaires.

Prévention des PAVM

Les PAVM sont la complication infectieuse la plus fréquente en réanimation. Certaines méthodes préventives ont déjà montré leur efficacité : la position semi-assise, l'aspiration des sécrétions susglottiques, la décontamination digestive réduisent significativement l'incidence des PAVM [45]. L'antibiothérapie inhalée a aussi montré un bénéfice potentiel, mais le faible nombre d'études d'effectifs réduits et la crainte de l'émergence de bactéries résistantes ont freiné le développement de cette modalité préventive. En 1994, une étude observationnelle de Rouby et al. [46] mettait en évidence une incidence moindre de PAVM chez des patients traités par aérosols de colistine, sans émergence majeure de BMR. Les données probablement les plus fortes sur la prévention des PAVM par des antibiotiques inhalés ont été apportées par Karvouniaris et al. après des études randomisées favorables plus anciennes sur des petits collectifs évaluant la ceftazidime inhalée [47,48]. Ces auteurs ont évalué la colistine inhalée chez 168 patients ventilés et observé une réduction de la densité d'incidence des PAVM, une réduction

de l'incidence des PAVM à bacilles Gram négatif et à BMR. Néanmoins, il faut noter que l'incidence de l'ensemble des PAVM (critère de jugement principal de l'étude) était très élevée dans le groupe témoin (30 % des patients développaient une PAVM) et réduit de façon importante dans le groupe recevant de la colistine inhalée (17 % d'incidence) mais de façon statistiquement non significative [47].

Dans une étude de 2008, Palmer et al. se sont intéressés à l'apport d'une antibiothérapie inhalée chez des patients présentant les premiers signes de trachéobronchite sous ventilation ou de PAVM en réanimation [49]. En parallèle d'une antibiothérapie intraveineuse, les patients recevaient de la vancomycine ou un aminoglycoside en aérosols selon qu'ils étaient infectés à des bactéries respectivement à Gram positif ou à Gram négatif. L'adjonction du traitement inhalé était associée à une stérilisation plus rapide des sécrétions trachéales ainsi qu'à une diminution de l'incidence des PAVM et des trachéobronchites. Ces résultats sont en faveur de l'efficacité de la nébulisation d'antibiotiques en prophylaxie des PAVM chez des patients ventilés présentant des signes de trachéobronchite. L'ensemble des données a été compilé dans une méta-analyse récente qui montre une diminution d'incidence des PAVM après antibiothérapie inhalée préventive, sans impact cependant sur la mortalité [50]. Une étude multicentrique française de large envergure est en cours pour tester ces hypothèses (essai AMIKINHAL NCT03149640).

Effets indésirables des antibiotiques nébulisés

Néphrotoxicité

Du fait d'un passage systémique moindre, on peut supposer que l'administration inhalée permette de limiter la néphrotoxicité d'antibiotiques comme les aminoglycosides [51] ou la colistine [52]. Ainsi, dans l'étude d'Abdellatif et al. déjà évoquée, il était observé une moindre incidence d'insuffisance rénale dans le groupe recevant la colistine inhalée par comparaison à la voie intraveineuse [43]. Ce bénéfice potentiel n'est évidemment pas observé dans les études évaluant l'ajout de colistine inhalée à des patients recevant par ailleurs de la colistine intraveineuse [39–42]. Les études randomisées s'intéressant à l'intérêt d'une thérapeutique adjuvante inhalée associée à l'antibiothérapie systémique ne permettent pas de conclusion définitive en raison de la potentielle néphrotoxicité des antibiotiques administrés par voie systémique [53–55]. La voie inhalée ne met pas les patients à l'abri d'une atteinte de la fonction rénale en raison du passage systémique du médicament, néanmoins, toutes choses égales par ailleurs, la néphrotoxicité est moindre que si le même antibiotique néphrotoxique est administré par voie intraveineuse.

Effets indésirables pulmonaires

La désaturation et l'hypoxémie sont parmi les complications les plus fréquemment rapportées durant la nébulisation d'antibiotiques. L'obstruction du circuit de ventilation en particulier du bloc expiratoire ou du filtre de protection (cf. ci-dessus) est susceptible d'induire des conséquences graves comme un pneumothorax, à noter que des arrêts cardiaques ont été décrits dans la littérature. L'obstruction de la sonde d'intubation, pouvant particulièrement survenir en cas de nébulisation prolongée sans humidification des gaz inspirés, est également une complication grave. La nébulisation peut provoquer une irritation et une réaction inflammatoire des voies aériennes sources de bronchospasmes. C'est une complication classiquement rapportée lors de la nébulisation de colistine en ventilation spontanée [56], elle est finalement assez rare chez le patient ventilé [15,16,34,53]. Enfin, l'administration répétée et/ou prolongée et/ou à forte concentration d'antibiotiques nébulisés est susceptible d'exercer une toxicité directe sur l'épithélium respiratoire. Ce phénomène n'est que peu étudié mais pousse à recommander d'utiliser des solutions médicamenteuses développées spécialement pour l'administration inhalée, potentiellement moins pourvoyeuses de bronchospasme.

Quand utiliser les antibiotiques inhalés en réanimation ?

Depuis 2007, deux méta-analyses sur l'antibiothérapie nébulisée en prophylaxie des PAVM et six méta-analyses sur les antibiotiques inhalés en traitement curatif des PAVM ont été menées, mais aucune d'entre elles n'a pu conclure définitivement. Les recommandations nord-américaines positionnent l'antibiothérapie inhalée en réanimation dans le traitement des patients souffrant de PAVM documentée à BMR avec un risque fort d'échec thérapeutique ou de récurrence [57]. Les recommandations européennes récentes n'évoquent en revanche pas le sujet [58], et certaines sociétés savantes ont pris des positions très prudentes sur l'intérêt de l'antibiothérapie inhalée en réanimation [59]. En pratique clinique, les indications ne peuvent se discuter qu'au cas par cas. Chez des patients fragiles, développant une PAVM à BMR, éventuellement immunodéprimés, avec un fort risque d'échec thérapeutique source d'une potentielle morbidité significative, l'antibiothérapie inhalée peut s'envisager afin d'augmenter les probabilités de succès thérapeutique, en particulier après un premier échec. À noter que dans cette situation, il semble logique d'associer systématiquement un traitement intraveineux maximal. Inversement, chez des patients souffrant de trachéobronchite, situation où le bénéfice/risque de l'antibiothérapie systémique reste débattu, il pourrait être intéressant d'utiliser les antibiotiques inhalés précocement à visée de décontamination, en exerçant une

pression de sélection de BMR moindre qu'avec un traitement intraveineux. Une telle stratégie pourrait avoir un intérêt dans des services avec une incidence élevée de colonisation à bactéries résistantes ou en contexte épidémique. Chez le patient tout-venant, souffrant de PAVM à germe sensible, il est probablement très difficile de trouver un bénéfice clinique franc à l'administration inhalée d'antibiotiques compte tenu de la simplicité et de l'efficacité de l'antibiothérapie intraveineuse.

Perspectives

Au-delà d'une meilleure sélection des patients susceptibles de bénéficier de l'antibiothérapie inhalée en réanimation, certains progrès technologiques, en permettant de cibler des zones précises du poumon, laissent envisager une amélioration de l'efficacité de la technique [5]. Dames et al. [60] se sont intéressés à la délivrance de l'aérosol en ciblant une lésion pulmonaire focale, grâce à l'ajout de nanoparticules d'oxyde de fer dans l'aérosol combiné à l'utilisation d'un fort champ magnétique pour diriger l'aérosol vers la zone pulmonaire magnétisée. Cette étude a été menée chez la souris et n'est pas envisageable chez l'homme à l'heure actuelle. De même, des techniques de nébulisation in situ à l'aide de cathéter pouvant être avancé au travers de la sonde d'intubation ou d'un bronchoscope sont à l'étude. La simplification de la mise en œuvre de l'aérosolthérapie antibiotique constitue également une perspective importante pour le développement clinique de la technique. À ce titre, la mise au point de filtres échangeurs de chaleur et d'humidité ne retenant pas les particules d'aérosol, la miniaturisation et l'automatisation des systèmes, le développement de solutions médicamenteuses spécifiques incorporant des technologies d'encapsulation lipidique ou de nanoparticules constituent des pistes prometteuses.

Conclusion

Bien que d'usage maintenant établi, l'antibiothérapie nébulisée nécessite encore que l'on précise ses indications en réanimation dans la mesure où le bénéfice n'a pas encore été montré sur des critères de jugement durs centrés sur le patient. L'utilisation peut s'envisager au cas par cas en pratique clinique actuelle, mais nécessite alors la mise en œuvre des modalités d'optimisation qu'il faut bien comprendre afin de s'assurer de délivrer une quantité significative de médicaments au patient, et ce, en toute sécurité. Autant que possible, la mise en œuvre actuelle de la nébulisation d'antibiotique devrait se limiter au cadre d'études cliniques de grande envergure visant à valider définitivement cette thérapeutique

prometteuse pour la prévention et le traitement des infections pulmonaires en réanimation.

Liens d'intérêts : Stephan Ehrmann déclare des liens d'intérêts avec Aerogen Lts (consultant, soutien financier de recherche), Fisher & Paykel (soutien financier de recherche), Hamiton medical (soutien financier de recherche), La Diffusion technique française (consultant ponctuel), Bayer (consultant ponctuel), Baxter (consultant ponctuel). Piotr Szychowiak et Juliette Pocquet déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Kuhn RJ, (2001) Formulation of aerosolized therapeutics. *Chest* 120: 94S–98S
- Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Høiby N, Koch C, (1987) Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemother* 19: 831–838
- Kollef MH, (1993) Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 270: 1965–1970
- Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K, (2009) EPIC II Group of Investigators: international study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 302: 2323–2329
- Coates AL, (2008) Guiding aerosol deposition in the lung. *N Engl J Med* 358: 304–305
- Rennard SI, Basset G, Lecossier D, O'Donnell KM, Pinkston P, Martin PG, Crystal RG, (1986) Estimation of volume of epithelial lining fluid recovered by lavage using urea as marker of dilution. *J Appl Physiol* 60: 532–538
- Rodvold KA, George JM, Yoo L, (2011) Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 50: 637–664
- Valcke Y, Vogelaers DP, Colardyn FA, Pauwels R, (1992) Penetration of netilmicin in the lower respiratory. *Chest* 101: 1028–1032
- Lamer C, de Beco V, Soler P, Calvat S, Fagon JY, Dombret MC, Farinotti R, Chastre J, Gibert C, (1993) Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 281–286
- Carcas AJ, Garcia-Satue JL, Zapater P, Friasiniesta J, (1999) Tobramycin penetration into epithelial lining fluid of patients with pneumonia. *Clin Pharmacol Ther* 65: 245–250
- Taccone F, Laterre PF, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B, De Backer D, Wittebole X, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F, (2010) Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 14: R53
- Lu Q, Girardi C, Zhang M, Bouhemad B, Louchahi K, Petitjean O, Wallet F, Becquemin MH, Le Naour G, Marquette CH, Rouby JJ, (2010) Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med* 36: 1147–1155
- Imberti R, Cusato M, Villani P, Carnevale L, Iotti GA, Langer M, Regazzi M, (2010) Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration. *Chest* 138: 1333–1339
- Goldstein I, Wallet F, Nicolas-Robin A, Ferrari F, Marquette CH, Rouby JJ, (2002) Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during *Escherichia coli* pneumonia in ventilated piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 1375–1381
- Niedermaier MS, Chastre J, Corkery K, Fink JB, Luyt CE, Garcia MS, (2012) BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med* 38: 263–271
- Luyt CE, Clavel M, Guntupalli K, Johannigman J, Kennedy JL, Wood C, Corkery K, Gribben D, Chastre J, (2009) Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Crit Care* 13: R200
- Ferrari F, Goldstein I, Nieszkowszka A, Elman M, Marquette CH, Rouby JJ, (2003) Lack of lung tissue and systemic accumulation after consecutive daily aerosols of amikacin in ventilated piglets with healthy lungs. *Anesthesiology* 98: 1016–1019
- Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, O'Riordan TG, Cuccia A, (1998) Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. *Crit Care Med* 26: 31–39
- Boisson M, Jacobs M, Gregoire N, Gobin P, Marchand S, Couet W, Mimoz O, (2014) Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 58: 7331–7339
- Petitcollin A, Dequin PF, Darrouzain F, Vecellio L, Boulain T, Garot D, Paintaud G, Ternant D, Ehrmann S, (2016) Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in ventilated critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 71: 3482–3486
- Dhand R, (2003) Maximizing aerosol delivery during mechanical ventilation: go with the flow and go slow. *Intensive Care Med* 29: 1041–1042
- Miller DD, Amin MM, Palmer LB, Shah AR, Smaldone GC, (2003) Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: in vitro/in vivo evaluation. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 1205–1209
- Ehrmann S, Lyazidi A, Louis B, Isabey D, Le Pennec D, Brochard L, Apiou-Sbirlea G, (2014) Ventilator-integrated jet nebulization systems: tidal volume control and efficiency of synchronization. *Respir Care* 59: 1508–1516
- Dhand R, Guntur VP, (2008) How best to deliver aerosol medications to mechanically ventilated patients. *Clin Chest Med* 29: 277–296
- Ferrari F, Liu ZH, Lu Q, Becquemin MH, Louchahi K, Aymard G, Marquette CH, Rouby JJ, (2008) Comparison of lung tissue concentrations of nebulized ceftazidime in ventilated piglets: ultrasonic versus vibrating plate nebulizers. *Intensive Care Med* 34: 1718–1723
- Ari A, Atalay OT, Harwood R, Sheard MM, Aljamhan EA, Fink JB, (2010) Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. *Respir Care* 55: 845–851
- Dugernier J, Wittebole X, Roeseler J, Michotte JB, Sottiaux T, Dugernier T, Laterre PF, Reychler G, (2015) Influence of inspiratory flow pattern and nebulizer position on aerosol delivery with a vibrating-mesh nebulizer during invasive mechanical ventilation: an in vitro analysis. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 28: 229–236
- Dugernier J, Reychler G, Wittebole X, Roeseler J, Depoortere V, Sottiaux T, Michotte JB, Vanbever R, Dugernier T, Goffette P, Docquier MA, Raftopoulos C, Hantson P, Jamar F, Laterre PF, (2016) Aerosol delivery with two ventilation modes during mechanical ventilation: a randomized study. *Ann Intensive Care* 6: 73
- O'Doherty MJ, Thomas SH, Page CJ, Treacher DF, Nunan TO, (1992) Delivery of a nebulized aerosol to a lung model during mechanical ventilation. Effect of ventilator settings and nebulizer

- type, position, and volume of fill. *Am Rev Respir Dis* 146: 383–388
30. Ari A, Areabi H, Fink JB, (2010) Evaluation of aerosol generator devices at 3 locations in humidified and non-humidified circuits during adult mechanical ventilation. *Respir Care* 55: 837–844
 31. Moustafa IOF, ElHansy MHE, Al Hallag M, Fink JB, Dailey P, Rabea H, Abdelrahim MEA, (2017) Clinical outcome associated with the use of different inhalation method with and without humidification in asthmatic mechanically ventilated patients. *Pulm Pharmacol Ther* 45: 40–46
 32. Villafane MC, Cinnella G, Lofaso F, Isabey D, Harf A, Lemaire F, Brochard L, (1996) Gradual reduction of endotracheal tube diameter during mechanical ventilation via different humidification devices. *Anesthesiology* 85: 1341–1349
 33. Ari A, Dang T, Al Enazi FH, Alqahtani MM, Alkathami A, Qoutah R, Almamary AS, Fink JB, (2018) Effect of heat moisture exchanger on aerosol drug delivery and airway resistance in simulated ventilator-dependent adults using jet and Mesh nebulizers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 31: 42–48
 34. Ehrmann S, Roche-Campo F, Bodet-Contentin L, Razazi K, Dugernier J, Trenado-Alvarez J, Donzeau A, Vermeulen F, Thévoz D, Papanikolaou M, Edelson A, León Yoshido H, Piquilloud L, Lakhal K, Lopes C, Vicent C, Desachy A, Apiou-Sbirlea G, Isabey D, Brochard L, (2016) Aerosol therapy in intensive and intermediate care units: prospective observation of 2,808 critically ill patients. *Intensive Care Med* 42: 192–201
 35. Ehrmann S, Roche-Campo F, Sferrazza Papa GF, Isabey D, Brochard L, Apiou-Sbirlea G, (2013) Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Intensive Care Med* 39: 1048–1056
 36. Alves J, Alp E, Koulenti D, Zhang Z, Ehrmann S, Blot S, Bassetti M, Conway-Morris A, Reina R, Teran E, Sole-Lleonart C, Ruiz-Rodríguez M, Rello J; SANEME-2 Investigators, (2018) Nebulization of antimicrobial agents in mechanically ventilated adults in 2017: an international cross-sectional survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 37: 785–794
 37. Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutierrez C, Aymard G, Rouby JJ, (2011) Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med* 184: 106–115
 38. Kollef MH, Ricard JD, Roux D, Francois B, Ischaki E, Rozgonyi Z, Boulain T, Ivanyi Z, János G, Garot D, Koura F, Zakyntinos E, Dimopoulos G, Torres A, Danker W, Montgomery AB, (2017) A randomized trial of the amikacin fosfomycin inhalation system for the adjunctive therapy of Gram-negative ventilator-associated pneumonia. *Chest* 151: 1239–1246
 39. Ghannam DE, Rodriguez GH, Raad II, Safdar A, (2009) Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated Gram-negative bacterial pneumonia: safety and feasibility in the era of escalating drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28: 253–259
 40. Kalin G, Alp E, Coskun R, Demiraslan H, Gundogan K, Doganay M, (2012) Use of high-dose IV and aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: do we really need this treatment? *J Infect Chemother* 18: 872–877
 41. Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, Maraki S, Dimopoulou D, Georgopoulos D, Samonis G, (2010) Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 51: 1238–1244
 42. Tumbarello M, De Pascale G, Treccarichi EM, De Martino S, Bello G, Maviglia R, Spanu T, Antonelli M, (2013) Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible Gram-negative bacteria. *Chest* 144: 1768–1775
 43. Abdellatif S, Trifi A, Daly F, Mahjoub K, Nasri R, Ben Lakhal S, (2016) Efficacy and toxicity of aerosolized colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. *Ann Intensive Care* 6: 26
 44. Zampieri FG, Nassar AP Jr, Gusmao-Flores D, Taniguchi LU, Torres A, Ranzani OT, (2015) Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 19: 150
 45. Roquilly A, Marret E, Abraham E, Asehounne K, (2015) Pneumonia prevention to decrease mortality in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 60: 64–75
 46. Rouby JJ, Poete P, Martin de Lassale E, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, Korinek AM, Viars P, (1994) Prevention of Gram-negative nosocomial bronchopneumonia by intratracheal colistin in critically ill patients: histologic and bacteriologic study. *Intensive Care Med* 20: 187–192
 47. Karvouniaris M, Makris D, Zygoulis P, Triantaris A, Xitsas S, Mantzaris K, Petinaki E, Zakyntinos E, (2015) Nebulised colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. *Eur Respir J* 46: 1732–1739
 48. Wood GC, Boucher BA, Croce MA, Hanes SD, Herring VL, Fabian TC, (2002) Aerosolized ceftazidime for prevention of ventilator-associated pneumonia and drug effects on the proinflammatory response in critically ill trauma patients. *Pharmacotherapy* 22: 972–982
 49. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, Varela M, Tempone AK, O’Riordan T, Daroowalla F, Richman P, (2008) Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 36: 2008–2013
 50. Póvoa FCC, Cardinal-Fernandez P, Maia IS, Reboredo MM, Pinheiro BV, (2018) Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 43: 240–245
 51. Oliveira JFP, Silva CA, Barbieri CD, Oliveira GM, Zanetta DMT, Burdmann EA, (2009) Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 2887–2891
 52. Sorli L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero MM, Alvarez-Lerma F, Knobel H, Benito N, Horcajada JP, (2013) Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis* 13: 380
 53. Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V, (2010) Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 65: 2645–2649
 54. Hallal A, Cohn SM, Namias N, Habib F, Baracco G, Manning RJ, Crookes B, Schulman CI, (2007) Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Surg Infect* 8: 73–82
 55. Le Conte P, Potel G, Clementi E, Legras A, Villers D, Bironneau E, Cousson J, Baron D, (2000) Administration of tobramycin aerosols in patients with nosocomial pneumonia: a preliminary study. *Presse Med* 29: 76–78
 56. Brodt AM, (2014) Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur Respir J* 44: 382–393
 57. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O’Grady NP, Barlett JG, Carratala J, El Solh AA, Ewing S, Fey PD, File TM, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL, (2006) Executive summary: management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016

- clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. *Clin Infect Dis* 63: 575–582
58. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, Kollef M, Li Bassi G, Luna CM, Martin-Loeches I, Paiva JA, Read RC, Rigau D, François Timsit J, Welte T, Wunderink R, (2018) Summary of the international clinical guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia. *ERJ Open Research* 4: pii 00028-2018
59. Rello J, Solé-Lleonart C, Rouby JJ, Chastre J, Blot S, Poulakou G, Luyt CE, Riera J, Palmer LB, Pereira JM, Felton T, Dhanani J, Bassetti M, Welte T, Roberts JA, (2017) Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect* 23: 629–639
60. Dames P, Gleich B, Flemmer A, Hajek K, Seidl N, Wiekhorst F, Eberbeck D, Bittmann I, Bergemann C, Weyh T, Trahms L, Rosenecker J, Rudolph C, (2007) Targeted delivery of magnetic aerosol droplets to the lung. *Nat Nanotechnol* 2: 495–499