

Administration d'aérosols médicamenteux au cours de la ventilation mécanique

Aerosolized drug delivery during mechanical ventilation

S. Ehrmann · A. Guillon · E. Mercier · L. Vecellio · P.-F. Dequin

Reçu le 27 juillet 2011 ; accepté le 1^{er} novembre 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé La ventilation mécanique (VM) était historiquement considérée comme une barrière à l'administration de médicaments sous forme d'aérosols inhalés. En détaillant les différents éléments de l'interaction complexe entre l'aérosol et la VM, nous verrons que l'administration d'aérosols médicamenteux au travers du circuit de VM est tout à fait pertinente à l'heure actuelle. La disponibilité de bêta-2-mimétiques et de corticoïdes sous forme d'aérosols-doseurs rend leur administration simple, moyennant l'utilisation de chambres d'inhalation dédiées à la VM. L'administration d'autres molécules, comme les antibiotiques, nécessite le recours à des nébuliseurs : le choix entre nébuliseurs pneumatiques, ultrasoniques et à grille perforée sera discuté. Un certain nombre de moyens permettent d'optimiser le rendement de nébulisation : placement des nébuliseurs continus 15 à 40 cm en amont de la pièce en Y, réduction du débit

inspiratoire et utilisation de nébuliseurs synchronisés sur l'inspiration. L'ensemble de ces moyens d'optimisation de l'aérosolthérapie au cours de la VM a permis d'obtenir des résultats cliniques significatifs. Nous ferons le point sur les données expérimentales et cliniques concernant l'efficacité des bêta-2-mimétiques, corticoïdes et antibiotiques inhalés au cours de la VM. En particulier, le traitement par voie inhalée des pneumonies acquises sous VM offre des perspectives cliniques intéressantes. Enfin, nous terminerons avec des recommandations concrètes pour la mise en œuvre pratique de l'aérosolthérapie au cours de la VM. **Pour citer cette revue : Réanimation 21 (2012).**

Mots clés Aérosol · Aérosol-doseur · Nébuliseur · Ventilation artificielle · Pneumonie acquise sous ventilation mécanique

S. Ehrmann (✉)
Service de réanimation médicale,
groupement hospitalier Albert Chenevier - Henri Mondor,
Assistance Publique des Hôpitaux de Paris,
F-94000 Créteil, France
e-mail : stephanehrmann@gmail.com

Équipe de biomécanique cellulaire et respiratoire,
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U955,
Institut Mondor de Recherche Biomédicale,
F-94000 Créteil, France

A. Guillon · E. Mercier · P.-F. Dequin
Service de réanimation médicale polyvalente, CHRU de Tours,
F-37044 Tours cedex 09, France

Équipe aérosols et imagerie translationnelle,
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U618,
IFR 135, Université François Rabelais,
F-37032 Tours cedex 01, France

L. Vecellio
Équipe aérosols et imagerie translationnelle,
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U618,
IFR 135, Université François Rabelais,
F-37032 Tours cedex 01, France

Abstract Mechanical ventilation was historically considered as a barrier to administer inhaled aerosolized drugs. Nowadays, inhaled aerosolized drug administration during mechanical ventilation is quite relevant, thanks to the understanding of the key factors ruling the complex interaction between the aerosol and mechanical ventilation. Availability of beta-2-mimetics and corticosteroids as metered-dose inhalers makes their delivery simple when using inhalation chambers dedicated to mechanical ventilation. Administration of other molecules like antibiotics requires the use of a nebulizer. The choice between pneumatic, ultra-sonic, and mesh nebulizers will be discussed. Several means allow optimizing nebulization performance, including the placement of continuous nebulizer 15–40 cm before the Y piece, the reduction in inspiratory flow, and the use of inspiration-synchronized nebulizers. When performed during mechanical ventilation, they led to significant clinical results. Here, experimental and clinical data regarding beta-2-agonists, corticosteroids, and antibiotics efficiency when delivered as inhaled aerosols during mechanical ventilation, will be high-lightened. Consistently, inhaled treatment of ventilator associated pneumonia appears promising. Finally,

recommendations for implementation of aerosol therapy during mechanical ventilation will be presented for the clinical practice. **To cite this journal: *Réanimation* 21 (2012).**

Keywords Aerosol · Mechanical ventilation · Metered-dose inhaler · Nebulizer · Ventilator associated pneumonia

Introduction

L'administration de médicaments sous forme d'un aérosol directement délivré au niveau pulmonaire est une voie d'administration séduisante pour de nombreuses maladies pulmonaires, car susceptible d'associer deux avantages théoriques : apport d'une grande quantité de médicaments au niveau du site d'action et faible exposition systémique aux effets secondaires de celui-ci.

La ventilation mécanique (VM) était historiquement considérée comme une barrière à l'emploi d'aérosols médicamenteux, et leur usage s'est surtout développé dans le cadre d'atteintes pulmonaires chroniques en ventilation spontanée.

Nous verrons successivement qu'un certain nombre de progrès ont été réalisés dans la compréhension et l'optimisation de chaque étape du processus menant de la génération de l'aérosol, à son cheminement dans le circuit de ventilation et enfin son dépôt dans les structures pulmonaires. Ces progrès nous permettront ensuite de faire le point sur les données actuelles d'efficacité de l'aérosolthérapie au cours de la VM, les applications cliniques et les perspectives d'avenir avant de conclure par des propositions concrètes pour la pratique clinique.

Efficacité d'une administration d'aérosol

L'objectif de l'administration d'un aérosol est l'amélioration de l'état de santé du patient par l'action pharmacologique d'un médicament se déposant en quantités suffisantes au niveau de son site d'action (Fig. 1). Au cours de la VM, une part importante du médicament placé dans le nébuliseur n'atteint pas le site d'action : les particules de grande taille se déposent dans le circuit de ventilation et la sonde d'intubation ; les particules de très petite taille sont exhalées sans se déposer dans le tissu pulmonaire. La granulométrie de l'aérosol est habituellement décrite par le diamètre aérodynamique massique médian (MMAD pour *mean mass aerodynamic diameter*). Bien qu'il existe un continuum, il est habituellement considéré que les particules avec MMAD supérieur à 5 μm se déposent dans le circuit de ventilation, les particules de 3–5 μm dans les bronches proximales et les particules de 1–3 μm dans les alvéoles et bronchioles terminales, les particules inférieures à 1 μm étant en majeure partie exhalées.

Le rendement de nébulisation (masse de médicaments déposée au site d'action/masse de médicaments placée dans le nébuliseur) constitue un critère d'efficacité de la technique de nébulisation ; néanmoins, pour la plupart des médicaments de coût très faible, une technique de nébulisation médiocre pourra être facilement compensée par une augmentation de la masse de médicaments placée dans le nébuliseur (au prix d'une durée de nébulisation augmentée).

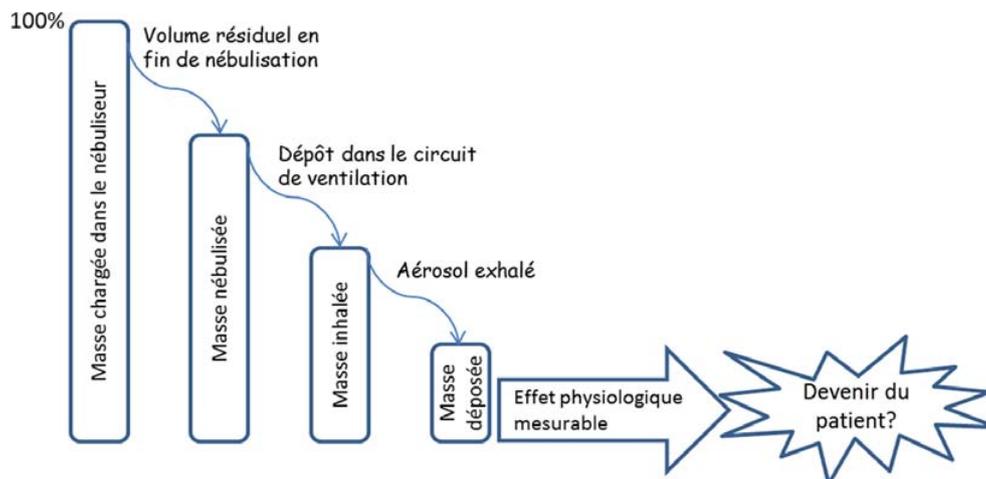


Fig. 1 Rendement de l'administration d'un aérosol au cours de la ventilation mécanique L'ensemble du volume placé dans un nébuliseur n'est pas nébulisé en raison d'un volume résiduel en fin de nébulisation (ce volume est plus faible en proportion pour les nébuliseurs à large volume de remplissage [> 6 ml]). Une grande partie du médicament nébulisé se dépose dans le circuit de ventilation et n'est donc pas disponible pour le patient (particules de grande taille). Parmi la quantité d'aérosol effectivement inhalée par le patient, seule une partie se dépose au site d'action du médicament, le reste est exhalé par la branche expiratoire du ventilateur (particules de très petite taille). Historiquement, le rendement (masse déposée/masse placée dans le nébuliseur) était inférieur à 5 % au cours de la ventilation mécanique, les études récentes trouvent des rendements supérieurs à 20 %, voire supérieurs à 60 % dans certains cas.

Techniques d'administration d'aérosols

Au-delà du MMAD, l'efficacité de l'aérosolthérapie est conditionnée par une interaction complexe entre l'aérosol, le débit, la pression et l'humidité des gaz vecteurs, le tout dans une conformation géométrique donnée du circuit de ventilation (Fig. 2).

Générateur d'aérosol

Nébuliseurs

La nébulisation consiste en la mise en suspension dans un gaz vecteur de gouttelettes liquides contenant le médicament sous forme dissoute [1]. Il existe trois techniques permettant de fournir l'énergie nécessaire pour vaincre la tension de surface du liquide et produire les gouttelettes : la création d'une perte de charge par effet Venturi (nébuliseurs pneumatiques), l'agitation par ultrasons (nébuliseurs ultrasoniques)

et le pompage au travers d'une grille microperforée (nébuliseurs à grille perforée).

• Nébuliseurs pneumatiques

Ils nécessitent une source de gaz comprimé pour fonctionner (gaz muraux ou fournis par le ventilateur). L'avantage majeur des nébuliseurs pneumatiques est leur faible coût et leur caractère jetable supprimant les opérations de décontamination et réduisant les risques infectieux. Une large gamme de nébuliseurs pneumatiques permet de produire des aérosols de granulométrie très variée (0,1–30 μm). Les nébuliseurs pneumatiques présentent un volume résiduel important en fin de nébulisation source d'un rendement plus faible qui peut poser 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 (V_T) délivré au patient.

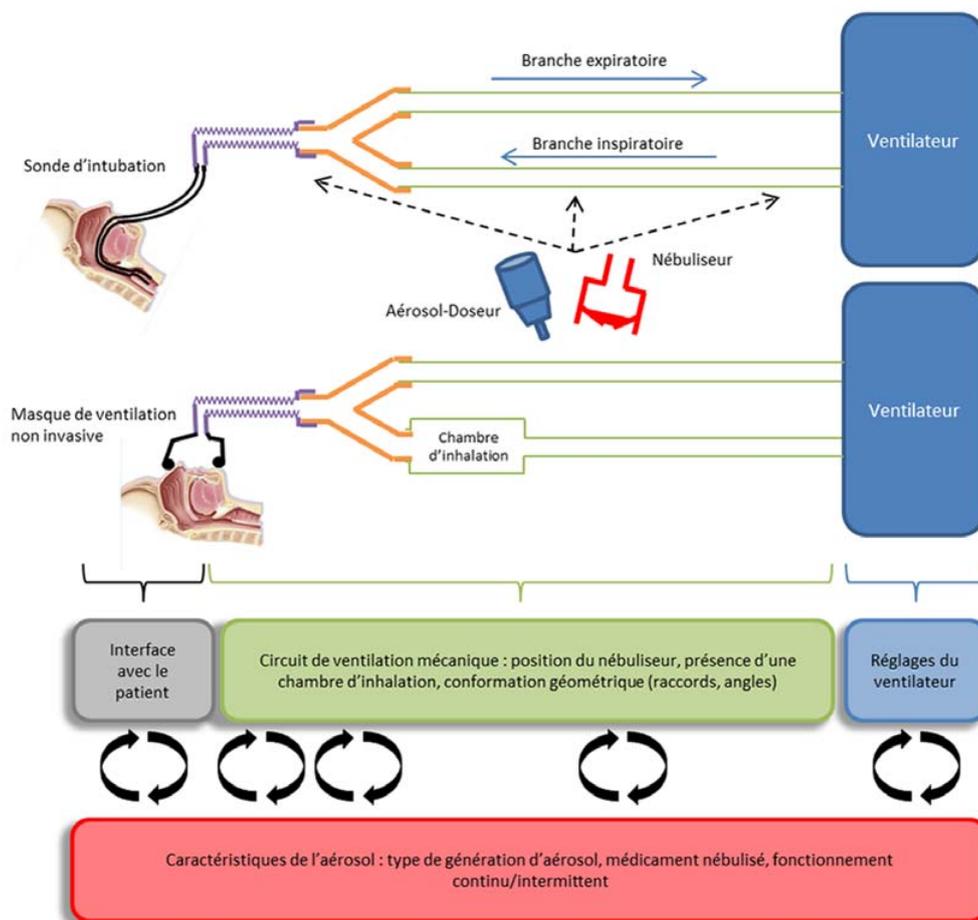


Fig. 2 Différents niveaux d'interaction entre l'aérosolthérapie et la ventilation mécanique À cette interaction complexe entre les variables liées à l'aérosolisation et la ventilation mécanique, il faut ajouter les facteurs liés au patient (localisation de la maladie alvéolaire ou bronchique, mécanique respiratoire, interactions patients–ventilateur).

- Nébuliseurs ultrasoniques

L'aérosol est généré par agitation ultrasonique de la solution médicamenteuse. L'intérêt de cette technique est l'absence d'interférence avec le V_t . En dehors d'un coût supérieur, l'inconvénient principal est l'augmentation de la température du médicament par les ultrasons, ce qui peut théoriquement en altérer les propriétés pharmacologiques. Néanmoins, la plupart des molécules utilisées ne sont pas altérées par les nébuliseurs ultrasoniques. Les nébuliseurs doivent être correctement décontaminés après usage.

- Nébuliseurs à grille perforée

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 V_t . D'un coût également supérieur aux nébuliseurs pneumatiques, les nébuliseurs à grille perforée peuvent poser problème pour les solutions médicamenteuses visqueuses (concentration élevée de médicament) et la membrane est susceptible de s'altérer au cours du temps.

- Systèmes spécifiquement développés pour la VM

Systèmes pneumatiques intégrés aux ventilateurs

Certains ventilateurs proposent un système intégré alimentant le nébuliseur pneumatique en gaz comprimé de façon synchrone de l'inspiration, tout en maintenant constant le V_t délivré. Ces systèmes sont disponibles sur les ventilateurs des marques Dräger (Evita[®] XL, V500[®]), Hamilton (Galileo[®], G5[®]) et Sebac (Avea[®]). Théoriquement, ces systèmes combinent de nombreux avantages : coût très faible des nébuliseurs pneumatiques de type « usage unique » ou « patient unique », synchronisation de la nébulisation avec la phase inspiratoire, ce qui limite la perte d'aérosol généré au cours de l'expiration, maintien constant du V_t délivré au patient... Ces avantages sont à mettre en balance avec l'absence d'évaluation indépendante de ces systèmes. Néanmoins, il semble raisonnable de les utiliser plutôt que de brancher le nébuliseur pneumatique sur une source de gaz externe.

Autres systèmes intégrés aux ventilateurs

Certains ventilateurs proposent en option un module pouvant piloter directement un nébuliseur ultrasonique ou bien à grille perforée (Engströme Carstation[®], GE ; Servo-i[®], Maquet ; Puritan Benett[®] 840TM, Covidien ; Extend XT[®], Air Liquide Medical Systems). En pratique, ces systèmes ne font que démarrer et arrêter le nébuliseur au bout d'un

certain temps (parfois réglable), il n'y a pas de synchronisation sur l'inspiration. L'avantage principal de ces systèmes est l'absence de boîtier de commande externe du nébuliseur, qui ne peut donc pas être perdu ou dégradé.

Nébuliseur à grille perforée développé pour la VM

Deux nébuliseurs à grille perforée ont été spécifiquement conçus dans une optique d'utilisation au cours de la VM : l'Aeroneb Pro[®] (Aerogen) est autoclavable, l'Aeroneb Solo[®] (Aerogen) est d'usage « patient unique ». Les deux systèmes fonctionnent en continu au cours du cycle respiratoire. Un système similaire synchronisé sur l'inspiration est en cours de développement [2]. Le principal avantage de ces dispositifs réside dans leur simplicité d'utilisation, le prix et la stérilisation des systèmes non jetables en constituent une limite.

- Choix d'un type de nébuliseur

L'utilisation de nébuliseurs pneumatiques en dehors de systèmes intégrés au ventilateur semble à proscrire compte tenu de l'absence de contrôle du V_t . Pour le reste, le choix se fonde essentiellement sur la convivialité d'utilisation (Tableau 1) : les nébuliseurs à grille perforée, de faible encombrement, silencieux et simples d'utilisation présentent alors un certain avantage sur leurs concurrents. Historiquement, on assiste à une amélioration du rendement de nébulisation depuis l'avènement des nébuliseurs ultrasoniques puis à grille perforée [3,4]. Néanmoins, il est difficile d'attribuer ces progrès uniquement au type de nébuliseur, une meilleure compréhension de l'interaction avec le circuit de ventilation et les réglages du ventilateur ayant eu lieu en même temps [5]. Les nébuliseurs pneumatiques sont essentiellement pénalisés par leur volume résiduel important. Les rares études comparant directement les nébuliseurs ultrasoniques aux nébuliseurs pneumatiques sont en faveur d'un rendement légèrement supérieur de ces derniers [6,7]. Une étude animale a retrouvé des concentrations parenchymateuses pulmonaires d'amikacine similaires en utilisant un nébuliseur ultrasonique ou à grille perforée [8].

Aérosols-doseurs

Le médicament placé dans un solvant est aérosolisé à sa sortie du réservoir par la détente d'un gaz propulseur sous pression dans le réservoir [1]. Après évaporation du solvant, l'aérosol produit est de granulométrie fine. Pour l'utilisation au cours de la VM, il est nécessaire d'utiliser un raccord (parfois couplé à une chambre d'inhalation), permettant d'adapter l'aérosol-doseur au circuit de ventilation (port d'accès). Le rendement de nébulisation est très bon sous réserve que

Tableau 1 Liste non exhaustive de nébuliseurs pouvant s'adapter sur un circuit de ventilation mécanique		
Nébuliseur	MMAD (μm)	Remarques
Nébuliseurs pneumatiques		
MicroMist [®] , Hudson RCI	2,7	Jetable
Cirrus2 [®] , Intersurgical	2,7	Jetable
MiniHearth [®] , UniHearth [®] , Westmed	2–3	Jetable
Medicament nebuliser 84 12 935, Dräger Medical		Recommandé pour l'utilisation du système de nébulisation intégré aux ventilateurs Dräger. Non jetable
Nébuliseurs ultrasoniques		
Servo Ultra Nebulizer [®] , Maquet	4,0	Non jetable
Atomisor Megaherz [®] , La diffusion technique française	4,2	Non jetable
Nébuliseurs à grille perforée		
Aeroneb Pro [®] , Aerogen	2,8	Non jetable
Aeroneb Solo [®] , Aerogen	2,8	Usage patient unique
Pulmonary Drug Delivery System [®] , Aerogen	1,9	Synchronisé sur l'inspiration. Non commercialisé
Liste non exhaustive. MMAD : diamètre aérodynamique massique médian, valeurs fournies par les fabricants et/ou issues de la littérature. Les valeurs de MMAD sont possiblement plus élevées dans des conditions d'humidités rencontrées en clinique.		

l'on agite l'aérosol-doseur avant utilisation et qu'on l'active au début d'insufflation [9,10].

Choix entre aérosol-doseur et nébuliseur

Dans des conditions optimales d'utilisation, le rendement de nébulisation des aérosols-doseurs et des nébuliseurs est similaire [6,9,11]. Sous réserve de disponibilité de raccords adaptés à la VM, la simplicité d'utilisation des aérosols-doseurs amène à les recommander pour les molécules disponibles sous cette forme (Tableau 2).

Circuit de VM

Position dans le circuit

- Génération continue de l'aérosol

La nébulisation continue au cours du cycle respiratoire est source d'une perte importante d'aérosol dans le circuit (Fig. 3). Le gaz moteur d'un nébuliseur pneumatique (en plus d'un éventuel débit de base expiratoire : *bias-flow*) entraîne l'aérosol vers la branche expiratoire où ce dernier est perdu pour le patient. Pour les nébuliseurs non pneumatiques, en l'absence de *bias-flow*, l'aérosol s'accumule devant le nébuliseur durant l'expiration et se dépose dans le circuit [12]. Une façon d'éviter la perte d'aérosol généré au cours de l'expiration consiste à le « stocker » dans la branche inspiratoire, ce qui constituera un « bolus » administré lors de l'insufflation suivante (Fig. 3). Il faut pour cela placer le nébuliseur en amont de la pièce en Y sur la branche inspiratoire (15 à 40 cm dans la plupart des études).

- Synchronisation inspiratoire

Lorsque la génération d'aérosol a lieu uniquement au cours de l'inspiration (nébuliseurs synchronisés et aérosols-doseurs), il n'y a pas de perte expiratoire, il est alors logique de placer le dispositif au plus près du patient (après la pièce en Y ou juste avant). À noter que la synchronisation de la génération d'aérosol augmente le rendement mais aussi de façon mécanique la durée de la nébulisation.

Chambres d'inhalation

L'utilisation d'une chambre d'inhalation avec les aérosols-doseurs permet d'augmenter le rendement d'un facteur 4 à 6 [9,13]. Son utilisation est donc fortement recommandée, ce d'autant qu'il existe des chambres d'inhalation faciles à adapter aux circuits de ventilation avec un port d'accès pour l'aérosol-doseur intégré.

Pour les nébuliseurs, le bénéfice est moindre, mais certaines études ont montré une augmentation du rendement [14,15].

La présence d'une chambre d'inhalation à demeure augmente le volume de gaz comprimé dans le circuit et diminue donc le V_t délivré. Il est donc nécessaire de calibrer la compensation de compliance du circuit avec la chambre en place. Le positionnement d'une chambre d'inhalation en aval de la pièce en Y ne peut être que temporaire en raison de l'augmentation du volume de l'espace mort qui en résulte. À noter qu'il existe des chambres d'inhalation que l'on peut rétracter après utilisation et dont le volume est alors très faible.

Tableau 2 Mise en œuvre pratique et doses pour l'aérosolthérapie au cours de la ventilation mécanique			
Molécule	Générateur d'aérosol	Dose	Remarques
Bêta-2-mimétiques			
Salbutamol	<i>Aérosols-doseurs</i> : Ventoline [®] , Airomir Autohaler [®] , Salbutamol Teva [®]	100 µg par bouffée : délivrer 4 bouffées à chaque administration	Utiliser une chambre d'inhalation, agiter l'aérosol-doseur avant de l'activer en début d'inspiration
Formotérol	<i>Aérosols-doseurs</i> : Atimos [®] , Formoair [®]	12 µg par bouffée	Action prolongée, non évaluée en ventilation mécanique
Salmétérol	<i>Aérosols-doseurs</i> : Serevent [®]	25 µg par bouffée	
Corticoïdes			
Fluticasone	<i>Aérosols-doseurs</i> : Flixotide [®]	50, 125, 250 µg par bouffée	Non évalué au cours de la ventilation mécanique
Beclométasone	<i>Aérosols-doseurs</i> : Becotide [®] , Beclométasone Teva [®] , Beclojet [®] , Beclospray [®] , Ecobec [®] , Qvar autohaler [®]	50, 100, 250 µg par bouffée	
Budesonide	<i>Nébuliseur</i>	1,5–2 mg × 4/j ^a	Non évalué au cours de la ventilation mécanique
Antibiotiques			
Colistine	<i>Nébuliseur</i>	1–2 millions d'UI × 4/j	Associer un traitement par colistine intraveineuse
Amikacine	<i>Nébuliseur</i>	25 mg/kg × 1/j	Dosages plasmatiques : pic (h3) et résiduel
Gentamycine	<i>Nébuliseur</i>	80 mg × 3/j	
Vancomycine	<i>Nébuliseur</i>	120 mg × 3/j	
Les aérosols-doseurs combinant plusieurs molécules n'ont pas été indiqués.			
^a Dose évaluée dans les exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive en ventilation spontanée.			

Sonde d'intubation

La sonde d'intubation donne lieu à des phénomènes d'impaction de particules et donc de perte d'aérosol (inversement liée au diamètre interne de la sonde d'intubation). Néanmoins, la diminution de rendement est surtout marquée dans le contexte pédiatrique (diamètres inférieurs à 5 mm) [16].

Le raccord de la sonde d'intubation à la pièce en Y (raccord annelé) présente une géométrie singulière (rétrécissement, courbure à angle droit) ; de même, les systèmes clos d'aspiration (en particulier s'ils ne sont pas parfaitement rétractés en dehors du flux de gaz) présentent des singularités géométriques susceptibles d'induire une impaction importante et une diminution du rendement de nébulisation. Ces dispositifs n'ont pas fait l'objet d'évaluations détaillées [17].

Composition, humidification et réchauffement des gaz inspirés

Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont montré une augmentation de masse inhalable lors de la VM en mélange hélium oxygène comparé à un mélange air oxygène [18], ouvrant

des perspectives intéressantes en cas de démocratisation de l'usage d'hélium en VM.

Plusieurs phénomènes sont à prendre en compte concernant l'humidification et le réchauffement des gaz inspirés. En cas d'utilisation d'un filtre échangeur de chaleur et d'humidité, celui-ci doit être enlevé si le nébuliseur est placé en amont ; si le nébuliseur est placé en aval du filtre, il faut savoir qu'il existe un risque d'obstruction du filtre par les particules expirées. Ces particules expirées sont également susceptibles d'altérer le capteur de débit expiratoire, c'est pourquoi il est souhaitable de placer un filtre sur la branche expiratoire avant le ventilateur. Ce filtre devra être changé régulièrement en raison du risque d'obstruction [4,19]. L'utilisation d'un humidificateur chauffant modifie la granulométrie de l'aérosol. En effet, l'eau contenue dans les particules nébulisées s'équilibre avec l'humidité environnante ; il s'en suit que les gouttelettes diminuent de taille par évaporation dans un milieu sec et augmentent de taille dans un milieu humide. De nombreux travaux *in vitro* montrent une diminution du rendement de nébulisation en cas d'utilisation d'un humidificateur chauffant et soulignent donc l'intérêt potentiel de son arrêt [20]. Ces résultats sont à considérer avec prudence en pratique clinique :

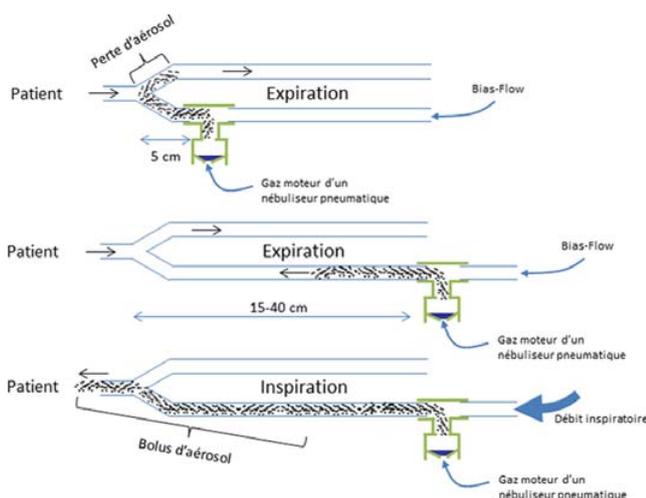


Fig. 3 Position du nébuliseur continu et bolus inspiratoire d'aérosol. La génération continue d'aérosol au cours du cycle respiratoire est source d'une perte d'aérosol au cours de l'expiration (figure du haut). En plaçant le nébuliseur 15–40 cm en amont de la pièce en Y (figure du milieu et du bas), on peut réduire de façon importante cette perte : au cours de l'expiration, l'aérosol progresse dans la branche inspiratoire sous l'effet du *bias-flow* et/ou du gaz moteur, 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 (bolus). La distance optimale dépend de nombreux facteurs, la plupart des études utilisent une distance de 15 à 40 cm.

- en cas de nébulisation prolongée et/ou répétée, le risque d'obstruction de sonde d'intubation en l'absence d'humidification rend le rapport bénéfice/risque défavorable ;
- lors de l'arrêt de l'humidificateur chauffant, la diminution lente de l'humidité dans le circuit et la vapeur d'eau expirée par le patient rendent illusoire l'atteinte des conditions de sécheresse rencontrées *in vitro* [21] ;
- le gain de rendement de nébulisation (parfois mineur) n'a pas été montré pour toutes les molécules.

Il semble donc raisonnable de maintenir l'humidification et le réchauffement des voies aériennes à l'aide d'un humidificateur chauffant au cours de la nébulisation.

Réglages du ventilateur

Modes ventilatoires

La plupart des études ont été menées en ventilation assistée contrôlée en volume, il semble donc logique de privilégier ce mode. Les rares études ayant comparé une ventilation limitée en volume à une ventilation limitée en pression n'ont pas retrouvé de différence de rendement [11].

Paramètres ventilatoires

- Temps et débit inspiratoire

En ventilation spontanée, un V_t élevé, un débit inspiratoire (\dot{V}_i) faible et une pause téléinspiratoire ont été, de façon répétée, associés à une augmentation du rendement de nébulisation. L'interprétation des études en VM est difficile en raison de l'interdépendance des variables (V_t , \dot{V}_i , temps inspiratoire [T_i], T_i sur durée du cycle respiratoire [T_i/T_{tot}], durée du plateau). En mode volume contrôlé, plusieurs études sur banc de nébuliseurs pneumatiques ont observé une corrélation positive entre la masse inhalable et le T_i [11,22], certaines à \dot{V}_i constant [22], d'autres à V_t constant [11,22].

En ce qui concerne les aérosols-doseurs, une étude *in vitro* retrouve une augmentation de la masse inhalable lors de l'augmentation du T_i (\dot{V}_i ou V_t constant) [23], une autre étude, réalisée à V_t constant, étant, elle, négative [11].

In vivo, une augmentation du dépôt pulmonaire a été mise en évidence lors de la diminution du \dot{V}_i (V_t et T_i/T_{tot} constants) ou de l'augmentation du T_i/T_{tot} (V_t et \dot{V}_i constants), la réduction de débit ayant un effet beaucoup plus marqué [24].

- Pression expiratoire positive

In vitro, le niveau de pression expiratoire positive appliquée semble sans effet sur le rendement de nébulisation [22]. En cas d'infection pulmonaire, le dépôt d'antibiotique nébulisé est moindre dans les zones faiblement aérées par rapport aux zones saines [25]. La pression expiratoire positive pourrait jouer un rôle dans ce contexte.

- Trigger

Classiquement, il était recommandé d'utiliser un trigger en pression au cours de la nébulisation en raison :

- d'une crainte d'interférence entre l'aérosol et le trigger en débit ;
- des possibles effets délétères du *flow-by* associé au trigger en débit.

Pour la majorité des ventilateurs actuels, le trigger est par défaut en débit, lorsqu'un trigger en pression peut être réglé, il s'agit en général d'un artifice informatique, le déclenchement se faisant sur un principe de modification du débit de base (*flow-by*) qui reste présent. De plus, des travaux récents montrent qu'associé à une position du nébuliseur en amont sur la branche inspiratoire un *flow-by* modéré (2 l/min) est susceptible d'augmenter le rendement de nébulisation (Fig. 3) [26].

Globalement, en mode volume contrôlé, la réduction du V_i semble être le facteur prédominant permettant d'améliorer le rendement de l'aérosolthérapie, le potentiel bénéfique clinique à espérer d'une telle modification de réglage dépend de la molécule administrée.

Caractéristiques liées au patient

Localisation de la maladie pulmonaire

Lors de troubles de la ventilation, le dépôt d'aérosol est diminué dans le parenchyme pulmonaire d'aval. Cela a été montré dans un modèle porcin de pneumonie en VM invasive retrouvant une corrélation inverse entre le degré d'aération pulmonaire et la masse d'antibiotique déposée [25]. Malgré un dépôt moindre dans les zones peu ventilées, les lésions de la barrière alvéolocapillaire dans le territoire infecté favorisent le passage systémique des molécules et donc un temps de résidence pulmonaire moindre associé à une toxicité systémique potentiellement supérieure [25,27,28]. À l'inverse, les obstructions bronchiques favorisant le dépôt proximal de l'aérosol peuvent être considérées comme bénéfiques s'il s'agit de son site d'action prédominant (trachéobronchite).

Asynchronies patient–ventilateur

Il n'existe pas, à notre connaissance, d'études spécifiques sur l'effet des asynchronies patient–ventilateur sur le dépôt d'aérosols. Néanmoins, la littérature pédiatrique en ventilation spontanée montre très clairement que l'agitation, les cris et pleurs d'enfants recevant un aérosol médicamenteux diminuent grandement la masse déposée dans les poumons. On peut donc penser que les doubles déclenchements, les insufflations prolongées et plus généralement la « lutte du patient contre le ventilateur » sont susceptibles de diminuer le dépôt d'aérosol. Le changement d'un mode spontané vers un mode contrôlé, chez un patient conscient, avec des réglages visant à favoriser le dépôt d'aérosol (diminution du V_i , allongement du T_i), possiblement source d'asynchronies n'est donc pas nécessairement source d'amélioration du dépôt d'aérosol.

Particularités de la ventilation non invasive

Les rares études disponibles concernant l'administration d'aérosol au cours de la VM non invasive sont difficiles à interpréter en raison des multiples situations étudiées (pression positive expiratoire continue, ventilation à deux niveaux de pression, masques nasal, buccofacial ou embout buccal, ventilateurs monobranches, ventilateurs bibranches, nébuliseurs versus aérosols-doseurs). Certaines études de rendement retrouvent une baisse [29], d'autres une augmen-

tation de celui-ci au cours de la VM non invasive [30], comparée à la ventilation spontanée. Les études sur banc n'ont été menées qu'avec des ventilateurs monobranches de domicile et concluent que la position du nébuliseur par rapport à l'emplacement de la fuite contrôlée influence de façon importante le rendement : il semble préférable de positionner le nébuliseur à distance de la fuite (soit proche du masque, soit proche du ventilateur selon les modèles de circuit) [31,32]. Les rares études cliniques retrouvent une efficacité des bêta-2-mimétiques nébulisés [33] ou administrés par aérosol-doseur [34] au cours de la VM non invasive similaire ou supérieure à l'administration en ventilation spontanée.

Données d'efficacité et applications potentielles

Bêta-2-mimétiques

Maladies pulmonaires obstructives

La diminution de résistance des voies aériennes observée après administration de bêta-2-mimétiques par voie inhalée au cours de la VM est très largement documentée [35–37]. La marge thérapeutique est très large avec ces molécules [35] : cela explique que la plupart des études ne retrouvent pas d'influence des conditions d'administration (mode d'aérosolisation, réglages du ventilateur...) sur l'efficacité des bêta-2-mimétiques au cours de la VM [38,39]. En effet, l'efficacité est très bonne pour des faibles quantités de médicament déposées au niveau bronchique, et une amélioration de la technique d'administration est sans réel intérêt. Compte tenu de la simplicité d'utilisation, l'administration par aérosol-doseur associée à une chambre d'inhalation paraît être la modalité d'administration de choix que ce soit en VM invasive ou non invasive. À noter que les bêta-2-mimétiques d'action prolongée n'ont pas été évalués au cours de la VM.

Œdème pulmonaire lésionnel

Un certain nombre d'arguments expérimentaux plaident pour un intérêt potentiel des bêta-2-mimétiques dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë et l'*acute lung injury* (ALI) : augmentation de la clairance liquidienne alvéolaire, réduction de l'infiltration neutrophile pulmonaire, diminution de l'expression de cytokines inflammatoires et augmentation de la sécrétion de surfactant [40]. L'administration de bêta-2-mimétiques par voie intraveineuse a montré un bénéfice en termes de physiologie pulmonaire (diminution de l'eau pulmonaire extravasculaire) dans une étude prospective randomisée, mais était associée à des effets secondaires cardiaques fréquents (troubles du rythme supraventriculaires) [41]. L'administration inhalée de bêta-2-mimétiques

permet d'induire des modifications significatives de mécanique respiratoire chez des patients ventilés pour ALI [42]. Seule une étude rétrospective, menée chez 86 patients en ALI, évalue l'impact clinique de la nébulisation de salbutamol [43]. Cette étude, avec des possibles biais, retrouve un bénéfice de mortalité dans le groupe recevant plus de 2,2 mg de salbutamol nébulisé par jour.

Effets secondaires

En dehors des effets secondaires cardiaques et métaboliques, les bêta-2-mimétiques nébulisés sont susceptibles d'induire un risque infectieux. La contamination de nébuliseurs à usage multiple a depuis longtemps été décrite [44]. Une étude récente [45], portant sur une cohorte de 439 patients, a mis en évidence l'administration de bêta-2-mimétiques nébulisés comme facteur de risque indépendant de survenue d'une pneumonie acquise sous VM (PAVM). À noter qu'une étude prospective de plus petite envergure ne retrouvait pas ces résultats [46]. Dans ces études, il est difficile de déterminer si le risque infectieux est lié à la nébulisation (contamination des nébuliseurs ou déconnexions itératives du circuit de ventilation) ou à un effet pharmacologique des bêta-2-mimétiques.

Antibiotiques

On dispose à l'heure actuelle d'un recul non négligeable concernant l'efficacité et la sécurité de certains antibiotiques inhalés.

Aminosides

La tobramycine dispose d'une autorisation de mise sur le marché par voie inhalée chez les patients atteints de mucoviscidose et en ventilation spontanée. Récemment, au cours de la VM c'est essentiellement l'amikacine qui a été étudiée, chez l'animal, le volontaire sain et le patient porteur de PAVM.

Plusieurs études animales ont montré que la nébulisation d'environ 40–50 mg/kg permet d'atteindre des concentrations très élevées dans le tissu pulmonaire de porcelets atteints d'une pneumonie [25,27]. La concentration pulmonaire d'antibiotique était positivement corrélée au degré d'aération pulmonaire ; néanmoins, même dans les zones les moins ventilées (zones fortement infectées), la concentration d'antibiotique était au moins trois fois supérieure à celle observée après administration intraveineuse de 15 mg/kg d'amikacine [25]. Dans tous les cas, les concentrations plasmatiques d'amikacine étaient très faibles après nébulisation. In vitro, le rendement de nébulisation était de 38 % avec le nébuliseur ultrasonique continu utilisé dans ces études (17 mg/kg d'amikacine délivrés).

Chez des volontaires sains sous VM non invasive, des doses similaires d'amikacine (60 mg/kg placés dans un nébuliseur continu à grille perforée avec un rendement de 31 %, soit 18,6 mg/kg délivrés) ont permis d'atteindre des concentrations sériques d'amikacine proches mais inférieures à celles observées après perfusion intraveineuse de 15 mg/kg. Ces doses d'amikacine nébulisée ont été bien tolérées au niveau pulmonaire et systémique [47].

Quatre études récentes ont porté sur des patients atteints de PAVM [2,4,48,49]. La première, incluant des patients atteints de trachéobronchite nosocomiale ou de PAVM à bacilles Gram négatif, a évalué de façon randomisée l'intérêt d'une nébulisation de gentamicine (80 mg \times 3/j avec un rendement de nébulisation évalué à 22 %) par rapport à une nébulisation de placebo, en plus d'un traitement antibiotique intraveineux laissé au choix du clinicien [49]. À noter que les patients du groupe nébulisé et infectés ou colonisés à coques Gram positif recevaient de la vancomycine nébulisée (120 mg \times 3/j). Plusieurs résultats positifs ont été mis en évidence dans le groupe nébulisé : stérilisation plus rapide des sécrétions trachéales, utilisation réduite d'antibiotiques systémiques, moindre acquisition de résistances, sevrage plus précoce de la VM [49]. Deux études plus récentes ont évalué la pharmacocinétique de l'amikacine, après nébulisation de doses faibles (400 mg) deux fois par jour à l'aide d'un nébuliseur à grille perforée synchronisé sur l'inspiration chez des patients atteints de PAVM [2,48]. Les concentrations mesurées, après nébulisation, dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire étaient très élevées (quatre à six fois supérieures aux concentrations minimales inhibitrices de *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter spp*). Les concentrations sériques étaient très faibles et la nébulisation bien tolérée (un cas de bronchospasme parmi 28 patients exposés biquotidiennement durant sept jours) y compris chez les patients sous épuration extrarénale [48].

L'étude la plus récente [4] est particulièrement intéressante, dans la mesure où des patients présentant une PAVM ont été traités par antibiothérapie inhalée exclusive (25 mg/kg d'amikacine nébulisée associée à la ceftazidime nébulisée), les résultats de cette étude sont discutés au paragraphe suivant.

Bêtalactamines

Plusieurs études animales ont montré que la nébulisation de ceftazidime (25 à 50 mg/kg) permet d'atteindre des concentrations parenchymateuses pulmonaires beaucoup plus élevées qu'après perfusion intraveineuse et une réduction plus importante de l'inoculum bactérien [8,18,28]. Dans une étude prospective randomisée, menée chez des patients traumatisés, la nébulisation prophylactique de 250 mg de ceftazidime toutes les 12 heures a permis de réduire de moitié l'incidence des PAVM (certes très élevée dans le groupe

témoin : 65 %) [50]. L'étude de Lu et al. déjà évoquée a testé de façon prospective randomisée la nébulisation de 15 mg/kg de ceftazidime huit fois par jour durant huit jours associée à la nébulisation quotidienne de 25 mg/kg d'amikacine durant trois jours pour le traitement de PAVM à *P. aeruginosa* sensible ou intermédiaire à la ceftazidime [4]. Le rendement du système de nébulisation utilisé a été mesuré à 63 %, les patients recevaient donc 76 mg/kg de ceftazidime et 16 mg/kg d'amikacine par jour. Le groupe témoin était traité par voie intraveineuse conventionnelle. Cette étude de phase II, incluant 40 patients, n'a pas mis en évidence de différence significative en termes de taux de guérison de la PAVM, de durée de séjour ou de durée de VM. La stérilisation du liquide de lavage bronchoalvéolaire était plus précoce dans le groupe nébulisation et l'acquisition de germes résistants moins fréquente. Le résultat majeur de cette étude est d'apporter la preuve qu'il est possible de traiter une PAVM avec une antibiothérapie exclusivement inhalée, y compris en cas de sensibilité incomplète aux antibiotiques. La nébulisation d'antibiotiques pourrait donc permettre d'élargir le spectre de certains antibiotiques en induisant des concentrations alvéolaires d'antibiotiques au-dessus des concentrations minimales inhibitrices pour des germes classés intermédiaires ou résistants aux concentrations d'antibiotique tolérées par voie intraveineuse. Néanmoins, un certain nombre d'effets secondaires non négligeables sont survenus en cours d'étude : trois cas d'hypoxémie postnébulisation et trois cas d'obstruction du filtre placé sur la branche expiratoire (compliqué d'arrêt cardiaque dans un cas). Ces complications soulignent les dangers potentiels de la nébulisation même au sein d'une équipe très expérimentée, la nébulisation huit fois par jour ne peut donc pas être recommandée à l'heure actuelle pour des équipes moins expérimentées. Le rendement de nébulisation très élevé observé dans cette étude a été atteint en partie en assurant une parfaite synchronie patient-ventilateur en ventilation contrôlée, un certain nombre de patients ont donc reçu des sédatifs pour la nébulisation et ont été remis en ventilation contrôlée. Cela peut en partie être à l'origine de durées de ventilation et de séjour plus longues dans le groupe nébulisation (non significatif). Enfin, compte tenu de la complexité de mise en œuvre de la nébulisation, un bénéfice clinique plutôt qu'une équivalence serait souhaitable en vue d'une mise en œuvre de routine de cette stratégie. Compte tenu de l'index thérapeutique large de la voie inhalée, une augmentation des doses nébulisées pourrait s'envisager dans cette optique.

Colistine

Le développement des résistances bactériennes aux antibiotiques a induit un regain d'intérêt pour la colistine, en particulier par voie inhalée. Devant l'urgence du traitement de

certain patients en impasse thérapeutique, infectés avec des bactéries multirésistantes, un nombre non négligeable d'expériences cliniques positives sont rapportées pour la colistine inhalée [51–57]. Dans la majorité des cas, il s'agit de séries descriptives de patients ventilés avec pneumonie ou trachéobronchite nosocomiale recevant de la colistine inhalée à des doses de 0,5 à 2 millions d'UI deux à quatre fois par jour durant 6 à 14 jours en plus d'un traitement intraveineux. Ces études, sans groupe témoin, rapportent des taux plutôt encourageants d'éradication bactériologique des pathogènes (> 75 % en général) et une mortalité comprise entre 12 et 40 % qui peut être considérée comme relativement faible compte tenu du pronostic des patients inclus. Deux études rétrospectives ont inclus un groupe témoin [51,56]. L'étude rétrospective de Kofteridis et al. a comparé le devenir de 43 patients avec PAVM recevant de la colistine inhalée en plus de colistine intraveineuse à celui de 43 patients recevant de la colistine intraveineuse seule. Cette étude présentée comme négative retrouve néanmoins un certain nombre d'éléments favorables à la colistine inhalée de façon non significative (possiblement par manque de puissance) : guérison clinique plus fréquente de la pneumonie, mortalité plus faible. Mais la proportion d'éradication microbiologique était comparable dans les deux groupes ($\approx 50\%$). L'étude rétrospective de Korbila et al. [56] de conception similaire (78 patients avec PAVM traités par colistine inhalée et intraveineuse comparés à 43 patients ne recevant que de la colistine intraveineuse) a mis en évidence une association indépendante entre l'administration inhalée de colistine et la guérison de la pneumonie, mais le devenir des patients en termes de durée de séjour et mortalité était similaire. Une étude prospective randomisée, menée en Thaïlande et comparant l'ajout ou non de colistine inhalée au traitement antibiotique intraveineux standard chez 100 patients porteurs de PAVM à germes résistants, n'a pas mis en évidence d'amélioration du devenir des patients, malgré une éradication bactériologique meilleure dans le groupe colistine inhalée [55]. Ces résultats plutôt mitigés de la colistine inhalée en comparaison de la voie intraveineuse seule sont surprenants au regard des données expérimentales rapportées par Lu et al. [58]. En effet, les concentrations pulmonaires de colistine étaient nulles après perfusion intraveineuse, alors qu'elles étaient très élevées après nébulisation (certes, d'une dose importante de 0,1 million UI/kg deux fois par jour avec un rendement de nébulisation de 60 %) chez des porcelets présentant une pneumonie sous VM invasive. L'efficacité bactériologique était plus importante dans le groupe colistine nébulisée. On ne peut donc pas exclure qu'un problème dans le choix de la dose ou bien dans le rendement de nébulisation soit à l'origine des résultats mitigés des études comparatives humaines.

Dans l'ensemble, l'administration de colistine inhalée est relativement bien tolérée, néanmoins un certain nombre

d'effets secondaires, parfois graves, ont été observés (bronchospasme, pneumonie interstitielle, choc...) [57].

Corticoïdes

L'administration de corticoïdes est recommandée par voie intraveineuse au cours des exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. Un certain nombre d'études montrent que les corticoïdes par voie inhalée semblent aussi efficaces et moins toxiques que par voie systémique dans cette situation, mais n'ont pas inclus de patients ventilés [59]. Les principales données sur les corticoïdes inhalés au cours de la VM concernent la prévention et/ou le traitement de la dysplasie bronchopulmonaire des nouveau-nés prématurés et montrent que l'administration inhalée induit une efficacité anti-inflammatoire satisfaisante avec une toxicité systémique moindre. Les effets sur le devenir des patients étant débattus. Chez des patients ventilés au long cours sur trachéotomie, Nava et al. ont montré que l'administration inhalée de corticoïdes améliorait la mécanique respiratoire [60]. Avec l'essor de la VM non invasive dans la prise en charge des exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive, une évaluation plus complète de la place des corticoïdes inhalés au cours de la VM pourrait se concevoir.

Autres molécules

De très nombreuses molécules ont fait l'objet de tentatives plus ou moins fructueuses d'administration par voie inhalée au cours de la VM chez l'animal ou l'humain, la discussion de ces molécules d'intérêt futur hypothétique dépasse le cadre de cette mise au point. De façon non exhaustive, on peut citer : héparine, facteur VII activé, antithrombine III, protéine C activée, surfactant, interleukine 22, magnésium, lidocaïne, cocaïne, sérum salé hypertonique, mannitol, atropine, insuline, prostaglandines, perfluorocarbones, imipénème, lévofloxacine, chlorhexidine, ribavirine, zanamivir, amphotéricine B, pentamidine...

Conclusions pour la pratique clinique

Pour l'administration de bêta-2-mimétiques, l'utilisation d'aérosols-doseurs avec une chambre d'inhalation semble la technique la plus simple à utiliser, l'aérosol-doseur doit être agité avant usage et déclenché en début d'inspiration (Tableau 2). En raison de la marge thérapeutique importante, il n'est pas nécessaire de recourir à d'autres techniques d'amélioration du rendement. L'intérêt d'aérosols-doseurs de corticoïdes chez le patient ventilé reste à démontrer. Pour les molécules non disponibles sous forme d'aérosol-doseur (antibiotiques : colistine et/ou amikacine à considérer au cas par cas dans les situations d'impasses thérapeutiques), le

choix entre nébuliseurs pneumatique, ultrasonique et à grille perforée repose essentiellement sur la convivialité d'utilisation. L'utilisation de nébuliseurs pneumatiques doit se faire à l'aide d'un système intégré au ventilateur afin de contrôler le V_t délivré. Les nébuliseurs nébulisant en continu doivent être placés au moins 15 cm en amont de la pièce en Y sur la branche inspiratoire, les nébuliseurs synchronisés sur l'inspiration et les chambres pour aérosols-doseurs juste avant ou bien juste après la pièce en Y. Si cela est cliniquement possible, il est souhaitable de diminuer le V_t afin d'améliorer le rendement. Il faut retirer le filtre échangeur de chaleur et d'humidité durant la nébulisation, par contre un humidificateur chauffant peut être laissé en marche. Un filtre doit être placé sur la branche expiratoire avant le capteur de débit expiratoire et changé régulièrement, son obstruction étant une des principales causes d'accidents graves en cours de nébulisation, le bronchospasme étant la complication mineure la plus fréquente.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Dolovich MB, Dhand R (2011) Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet* 377:1032–45
2. Luyt CE, Clavel M, Guntupalli K, et al (2009) Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Crit Care* 13:R200
3. Thomas SH, O'Doherty MJ, Page CJ, et al (1993) Delivery of ultrasonic nebulized aerosols to a lung model during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 148:872–7
4. Lu Q, Yang J, Liu Z, et al (2011) Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med* 184:106–15
5. O'Doherty MJ, Thomas SH, Page CJ, et al (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* 146:383–8
6. Fok TF, Al-Essa M, Monkman S, et al (1997) Pulmonary deposition of salbutamol aerosol delivered by metered dose inhaler, jet nebulizer, and ultrasonic nebulizer in mechanically ventilated rabbits. *Pediatr Res* 42:721–7
7. Harvey CJ, O'Doherty MJ, Page CJ, et al (1997) Comparison of jet and ultrasonic nebulizer pulmonary aerosol deposition during mechanical ventilation. *Eur Respir J* 10:905–9
8. Ferrari F, Liu ZH, Lu Q, et al (2008) Comparison of lung tissue concentrations of nebulized ceftazidime in ventilated piglets: ultrasonic versus vibrating plate nebulizers. *Intensive Care Med* 34:1718–23
9. Diot P, Morra L, Smaldone GC (1995) Albuterol delivery in a model of mechanical ventilation. Comparison of metered-dose inhaler and nebulizer efficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1391–4
10. Crogan SJ, Bishop MJ (1989) Delivery efficiency of metered dose aerosols given via endotracheal tubes. *Anesthesiology* 70:1008–10

11. Hess DR, Dillman C, Kacmarek RM (2003) In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during mechanical ventilation: pressure-control vs volume control ventilation. *Intensive Care Med* 29:1145–50
12. Ari A, Atalay OT, Harwood R, et al (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* 55:845–51
13. Fuller HD, Dolovich MB, Turpie FH, et al (1994) Efficiency of bronchodilator aerosol delivery to the lungs from the metered dose inhaler in mechanically ventilated patients. A study comparing four different actuator devices. *Chest* 105:214–8
14. Harvey CJ, O'Doherty MJ, Page CJ, et al (1995) Effect of a spacer on pulmonary aerosol deposition from a jet nebuliser during mechanical ventilation. *Thorax* 50:50–3
15. Thomas SH, O'Doherty MJ, Page CJ, et al (1993) Delivery of ultrasonic nebulized aerosols to a lung model during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 148:872–7
16. Coleman DM, Kelly HW, McWilliams BC (1996) Determinants of aerosolized albuterol delivery to mechanically ventilated infants. *Chest* 109:1607–13
17. Manthous CA, Khamiees M (2000) In-line suction catheters may impede aerosol delivery to patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 118:884–5
18. Tonnellier M, Ferrari F, Goldstein I, et al (2005) Intravenous versus nebulized ceftazidime in ventilated piglets with and without experimental bronchopneumonia: comparative effects of helium and nitrogen. *Anesthesiology* 102:995–1000
19. Davies JBS, Bromilow J (2011) Bacterial filter obstruction with the use of ultrasonic nebulisation. *Anaesthesia* 66:394–5
20. Miller DD, Amin MM, Palmer LB, et al (2003) Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: in vitro/in vivo evaluation. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1205–9
21. Lin HL, Fink JB, Zhou Y, et al (2009) Influence of moisture accumulation in inline spacer on delivery of aerosol using metered-dose inhaler during mechanical ventilation. *Respir Care* 54:1336–41
22. Vecellio L, Guérin C, Grimbert D, et al (2005) In vitro study and semiempirical model for aerosol delivery control during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 31:871–6
23. Fink JB, Dhand R, Duarte AG, et al (1996) Aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation. An in vitro model. *Am J Respir Crit Care Med* 154:382–7
24. Fink JB, Dhand R, Grychowski J, et al (1999) Reconciling in vitro and in vivo measurements of aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation and defining efficiency-enhancing factors. *Am J Respir Crit Care Med* 159:63–8
25. Elman M, Goldstein I, Marquette CH, et al (2002) Influence of lung aeration on pulmonary concentrations of nebulized and intravenous amikacin in ventilated piglets with severe bronchopneumonia. *Anesthesiology* 97:199–206
26. Ari A, Atalay OT, Harwood R, et al (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* 55:845–51
27. Goldstein I, Wallet F, Nicolas-Robin A, et al (2002) Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during *Escherichia coli* pneumonia in ventilated piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1375–81
28. Ferrari F, Lu Q, Girardi C, et al (2009) Nebulized ceftazidime in experimental pneumonia caused by partially resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med* 35:1792–800
29. Parkes SN, Bersten AD (1997) Aerosol kinetics and bronchodilator efficacy during continuous positive airway pressure delivered by face mask. *Thorax* 52:171–5
30. Fauroux B, Itti E, Pigeot J, et al (2000) Optimization of aerosol deposition by pressure support in children with cystic fibrosis: an experimental and clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 162:2265–71
31. Branconnier MP, Hess DR (2005) Albuterol delivery during noninvasive ventilation. *Respir Care* 50:1649–53
32. Chatmongkolchart S, Schettino GPP, Dillman C, et al (2002) In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during noninvasive positive pressure ventilation: effect of ventilator settings and nebulizer position. *Crit Care Med* 30:2515–9
33. Pollack CV Jr, Fleisch KB, Dowsey K (1995) Treatment of acute bronchospasm with beta-adrenergic agonist aerosols delivered by a nasal bilevel positive airway pressure circuit. *Ann Emerg Med* 26:552–7
34. Nava S, Karakurt S, Rampulla C, et al (2001) Salbutamol delivery during non-invasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled study. *Intensive Care Med* 27:1627–35
35. Dhand R, Duarte AG, Jubran A, et al (1996) Dose-response to bronchodilator delivered by metered-dose inhaler in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit Care Med* 154:388–93
36. Duarte AG, Momii K, Bidani A (2000) Bronchodilator therapy with metered-dose inhaler and spacer versus nebulizer in mechanically ventilated patients: comparison of magnitude and duration of response. *Respir Care* 45:817–23
37. Mancebo J, Amaro P, Lorino H, et al (1991) Effects of albuterol inhalation on the work of breathing during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 144:95–100
38. Mouloudi E, Katsanoulas K, Anastasaki M, et al (1999) Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients: influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 25:1215–21
39. Mouloudi E, Prinianakis G, Kondili E, et al (2001) Effect of inspiratory flow rate on beta2-agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients. *Intensive Care Med* 27:42–6
40. Perkins GD, McAuley DF, Richter A, et al (2004) Bench-to bedside review: β_2 -Agonists and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 8:25–32
41. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, et al (2006) The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 173:281–7
42. Moriña P, Herrera M, Venegas J, et al (1997) Effects of nebulized salbutamol on respiratory mechanics in adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 23:58–64
43. Manocha S, Gordon AC, Salehifar E, et al (2006) Inhaled beta-2 agonist salbutamol and acute lung injury: an association with improvement in acute lung injury. *Crit Care* 10:R12
44. Craven DE, Lichtenberg DA, Goularte TA, et al (1984) Contaminated medication nebulizers in mechanical ventilator circuits. Source of bacterial aerosols. *Am J Med* 77:834–8
45. Jaillette E, Nseir S (2011) Relationship between inhaled β_2 -agonists and ventilator-associated pneumonia: a cohort study. *Crit Care Med* 39:725–30
46. Chang LH, Honiden S, Haithcock JA, et al (2007) Utilization of bronchodilators in ventilated patients without obstructive airways disease. *Respir Care* 52:154–8
47. Ehrmann S, Mercier E, Vecellio L, et al (2008) Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in mechanically ventilated healthy subjects. *Intensive Care Med* 34:755–62
48. Luyt CE, Eldon MA, Stass H, et al (2011) Pharmacokinetics and tolerability of amikacin administered as BAY41-6551 Aerosol in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia and acute renal failure. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 24:183–90

49. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, et al (2008) Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 36:2008–13
50. Wood GC, Boucher BA, Croce MA, et al (2002) Aerosolized ceftazidime for prevention of ventilator-associated pneumonia and drug effects on the proinflammatory response in critically ill trauma patients. *Pharmacotherapy* 22:972–82
51. Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, et al (2010) Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 51:1238–44
52. Kwa AL, Loh C, Low J, et al (2005) Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 41:754–7
53. Michalopoulos A, Fotakis D, Vartzili S, et al (2008) Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respir Med* 102:407–12
54. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, et al (2005) Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care* 9:R53–R9
55. Rattanaumpawan P, Lorsuthitham J, Ungprasert P, et al (2010) Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 65:2645–9
56. Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI, et al (2010) Inhaled colistin as adjunctive to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented VAP: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect* 16:1230–6
57. Michalopoulos A, Papadakis E (2010) Inhaled anti-infective agents: emphasis on colistin. *Infection* 38:81–8
58. Lu Q, Girardi C, Zhang M, et al (2010) Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med* 36:1147–55
59. Gunen H, Hacievliyagil S, Yetkin O, et al (2007) The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 29:660–7
60. Nava S, Compagnoni ML (2000) Controlled short-term trial of fluticasone propionate in ventilator-dependent patients with COPD. *Chest* 118:990–9