UNIVERSITÉ FRANÇOIS – RABELAIS DE TOURS

ÉCOLE DOCTORALE

Santé, sciences biologiques et chimie du vivant

CEPR INSERM U1100/EA6305

THÈSE présentée par :

Emmanuelle Chevallot-Béroux

soutenue le : **16 décembre 2013**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université François – Rabelais de Tours**

Discipline/ Spécialité : Sciences de la vie

ÉTUDE DE LA NÉBULISATION DE TEICOPLANINE EN VENTILATION MÉCANIQUE

THÈSE dirigée par :

M. VECELLIO Laurent	HDR, Ingénieur, université François Rabelais de Tours

RAPPORTEURS :

M. GUERIN Claude	Professeur, université Claude Bernard de Lyon I
Mme LU Quin	HDR, Praticien Hospitalier, Département d'Anesthésie-réanimation, Hôpital Pitié-Salpêtrière de Paris XIII

JURY :

M. CHASTRE Jean	Professeur, université Pierre et Marie Curie de Paris VI
M. DEQUIN Pierre François	Professeur, université François Rabelais de Tours
Mme LU Quin	HDR, Praticien Hospitalier, Département d'Anesthésie-réanimation, Hôpital Pitié-Salpêtrière de Paris XIII
M. MIMOZ Olivier	Professeur, université de Poitiers
M. VECELLIO Laurent	HDR, Ingénieur, université François Rabelais de Tours

Remerciements

Ce travail a été initié dans le centre d'études des pathologies respiratoires (CEPR) au sein de l'équipe EA 6305/INSERM U1100 « Aérosolthérapie et bio médicaments à visée respiratoire ». Que tous les membres de cette équipe et de ce groupe trouvent ici l'expression de mon très sincère et amical remerciement pour l'accueil privilégié qu'ils m'ont fait et plus particulièrement M. le professeur Francis GAUTHIER qui m'a acceptée au sein de son équipe. Je remercie M. le professeur Mustapha SI-TAHAR successeur de M. le professeur Francis GAUTIER qui a toujours montré un vif intérêt pour notre projet.

Je dois un remerciement tout particulier à M. le docteur Laurent VECELLIO qui a dirigé ce travail. J'ai été heureuse de travailler avec toi. Ton enthousiasme dans le travail, ton sens critique avisé et pertinent en recherche et ta capacité à transposer les résultats obtenus dans des applications concrètes en pratique clinique ont été pour moi une source de motivation dans notre projet.

Je souhaite exprimer mon profond remerciement à M. le professeur Patrice DIOT qui dirige l'équipe EA 6305/INSERM U1100. Je suis toujours impressionnée par ta capacité à assumer brillamment la direction d'une équipe de recherche, la fonction de chef de service tout en gardant une disponibilité sans faille pour tes collaborateurs.

Au sein du groupe, je dois également remercier spécialement M. Jérôme MONTHARU qui a consacré beaucoup de temps à m'aider dans les deux études animales. Ta disponibilité et ton savoir faire ont été d'un grand réconfort pour moi.

Je remercie aussi M. le docteur Antoine GUILLON. J'ai eu grand plaisir à travailler avec toi dans le cadre de ma thèse. Notre partenariat au lit du patient et en recherche est pour moi source d'un immense plaisir.

Je souhaite remercier M. le docteur François DARROUZAIN. Notre travail sur la pharmacocinétique des rats m'a beaucoup appris dans un domaine que je ne maitrisais peu. Ta clairvoyance et ta disponibilité m'ont été précieuses.

Je remercie Mme le docteur Céline BARC et M. le docteur Pierre SARRADIN de la plateforme d'infectiologie expérimentale de l'institut national de la recherche agronomique pour leur aide précieuse dans l'étude chez les porcs.

Je tiens à remercier tout particulièrement les rapporteurs et les membres de mon jury :

M. le professeur Jean CHASTRE pour avoir accepté d'être juge de ce travail. J'ai eu la chance de travailler avec vous lors de mon internat de médecine dans votre service et j'ai pu apprécier votre rigueur au travail et votre capacité à toujours faire le lien entre les données de la recherche et le patient. Vous avez conduit de nombreux travaux sur la pneumonie acquise sous ventilation et votre avis sur la question fait référence au niveau international. Votre participation à ce jury était essentielle.

M. le professeur Pierre François DEQUIN. J'ai découvert la recherche sous ta direction en m'intéressant aux aérosols en ventilation mécanique et je termine ma thèse sur l'aérosolthérapie avec toi comme juge de ce travail. Un grand merci à toi. Nous travaillons ensemble depuis bien longtemps (1996 déjà) et c'est toujours pour moi un immense plaisir de t'avoir à mes côtés en réanimation.

M. le professeur Claude GUERIN pour avoir accepté d'être rapporteur de ce travail alors que votre emploi du temps ne vous laissait que peu de disponibilités en ce mois de décembre. J'ai été heureuse d'avoir pu apporter ma contribution à votre étude PROSEVA. J'espère que nous pourrons à l'avenir renforcer notre collaboration.

Mme le docteur Qin LU qui a accepté avec beaucoup de gentillesse d'être rapporteur et juge de ce travail. Tu as déjà témoigné par tes nombreux travaux d'un intérêt réfléchi sur la nébulisation d'antibiotiques en ventilation mécanique en recherche animale et en recherche clinique. Je suis très heureuse que tu me fasses l'honneur de ta participation à ce jury.

M. le professeur Olivier MIMOZ qui a accepté d'être juge de ce travail. Vos travaux de recherche sur la teicoplanine chez le patient de réanimation montrent votre intérêt pour cet antibiotique chez le patient critique en réanimation. J'espère pouvoir partager avec vous des projets de collaboration future. Je suis heureuse de votre participation à mon jury.

Je souhaite remercier tout particulièrement mon maître M. le professeur Dominique PERROTIN qui m'a permis de faire ma thèse de sciences et de me détacher de mon activité médicale en réanimation. Vous m'avez toujours témoigné votre soutien attentif et constant durant toutes ces années. Votre écoute, vos conseils, votre passion pour la recherche clinique

et votre perpétuelle curiosité sont pour moi des qualités essentielles. Je suis heureuse et fière d'avoir intégrée votre équipe médicale et je vous en remercie.

Au cours de ces années, j'ai eu la chance de disposer de temps pour me consacrer à la recherche et ce grâce à mes collègues de travail en réanimation. Un grand merci à Mme le docteur Annick LEGRAS, à M. le docteur Denis GAROT, à M. le docteur Stephan EHRMANN, à Mme le docteur Julie MANKIKIAN, à Mme le docteur Claire LHOMMET, à Mme le docteur Aurélie JORET et à toute l'équipe de réanimation.

Enfin, je remercie Franck pour ton soutien qui reste inflexible depuis toutes ces années. Ta patience, ton écoute et ton attention perpétuelle m'ont aidé dans les moments difficiles de ce long parcours de médecin.

A Margaux, Marie et Clément qui sont le gage de mon équilibre intérieur.

A mes parents, à ma famille, je vous dis encore et encore merci.

Résumé

La teicoplanine est utilisée par voie intraveineuse (IV) dans le traitement de la pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) à *Staphylocoque aureus méticilline résistant*. Nous avons évalué la faisabilité et les bénéfices de la nébulisation de teicoplanine en ventilation mécanique (VM) par rapport à la voie IV. L'administration d'un aérosol de teicoplanine chez le rat a permis d'obtenir des concentrations pulmonaires 48 fois supérieures à celles après IV et des concentrations plasmatiques inférieures à celles après IV. Après avoir mesuré l'influence des nébuliseurs sur les paramètres ventilatoires du respirateur, nous avons sélectionné le nébuliseur Aeroneb Pro®. Les propriétés bactériologiques de l'antibiotique ne sont pas altérées par le nébuliseur et l'exposition d'un modèle d'épithélium pulmonaire *in vitro* à des doses 100 fois supérieures à celles utilisées en IV n'a pas montré de cytotoxicité. L'étude réalisée sur la nébulisation de teicoplanine chez le porc en VM a montré un dépôt pulmonaire moyen de 18,1%. En conclusion, la nébulisation de teicoplanine pourrait etre envisagée comme une nouvelle arme thérapeutique dans la PAVM.

Mots-clés : Aérosolthérapie, Nébulisation, Antibiotique, Teicoplanine, Glycopeptide, Nébuliseur, Ventilation artificielle, Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, Pharmacocinétique.

Résumé en anglais

Nebulization of teicoplanin should be an alternative way of administration in Ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by *Methicillin-resistant staphylococcus aureus*. We assessed the faisibility and advantages of nebulization of teicoplanin in mechanical ventilation. After a nebulization of teicoplanin in a rat model, the lung concentrations were more than 48 times higher than the lung concentrations following intravenous administration. In the next study, we used an Aeroneb Pro® nebulizer selected according to its safe properties with ventilator which was evaluated in a bench study. Any cytotoxicity was observed with high doses of teicoplanin and nebulization did not affect its pharmacological properties. In mechanically ventilated piglets, teicoplanin was administered efficiently by nebulization wih an aerosol delivery of 18.1% [16.3-27.0]. Pharmacokinetic parameters are particularly consistent with this time-dependent antibiotic and emphasize the potential of airways delivery of teicoplanin. In conclusion, nebulization of teicoplanin adds a further challenge to the development of aerosol therapy of antibiotics in VAP.

Keywords: Aerosol therapy, Nebulisation, Antibiotic, Teicoplanin, Glycopeptide, Nebulizer, Mechanical ventilation, Ventilator associated pneumonia, Pharmacokinetic.

Table des matières

Remerciements 3
Résumé 6
Résumé en anglais 7
Table des matières 8
Liste des tableaux 10
Liste des figures 11
Liste des annexes 12
Liste des annexes 12
Introduction 13
Chapitre 1 : Antibiothérapie par aérosol en ventilation mécanique chez l'adulte dans la pneumonie acquise sous ventilation mécanique. 16
1 Aérosols en ventilation mécanique chez l'adulte 17
2 Nébulisation d'antibiotiques dans la pneumonie acquise sous ventilation mécanique : Le rationnel 30
2.1 Introduction 30
2.2 Choix de l'antibiotique 32
2.3 Nébulisation d'antibiotique 34
2.3.1 Augmentation de la concentration tissulaire pulmonaire. 34
2.3.2 Réduction de la toxicité systémique de l'antibiotique. 35
2.3.3 Les limites de la nébulisation. 36
2.4 Conclusion 37
Chapitre 2 : Pharmacocinétique plasmatique et pulmonaire de la teicoplanine chez le rat. 39
Chapitre 3 : Évaluation des effets du nébuliseur sur les paramètres ventilatoires du patient et du respirateur. 61
1 Introduction. 62
2 Matériel et méthodes 64
2.1 Respirateur et modèle de poumon artificiel 64
2.2 Nébuliseurs 65
2.3 Méthode de mesures des paramètres ventilatoires. 67
2.4 Déroulement de l'étude 67
2.4.1 Étude préliminaire 67
2.4.2 Mesure des volumes et des pressions. 68

2.5 Analyse statistique 68
3 Résultats 69
3.1 Étude préliminaire 69
3.1.1 Propriétés intrinsèques des nébuliseurs 69
3.1.2 Mesure des paramètres ventilatoires sur le respirateur et le poumon artificiel sans nébuliseur. 69
3.2 Comparaison des paramètres ventilatoires en ventilation mécanique avec et sans nébuliseur. 70
3.2.1 Nébuliseurs pneumatiques Misty-Neb® and Sidestream® 70
3.2.2 Nébuliseur à tamis vibrant Aeroneb Pro®. 73
3.2.3 Nébuliseur ultrasonique AMGH®. 73
4 Discussion 76
Caractéristiques intrinsèques physiques du nébuliseur : 76
Les nébuliseurs pneumatiques 77
Le respirateur 78
Chapitre 4 : Nébulisation de teicoplanine en ventilation mécanique chez l'animal. 80
Conclusion 116
Résumé 168
Résumé en anglais 168

Liste des tableaux

Tableau 1: Microbiologie de 1689 pneumonies acquises sous ventilation mécanique à partir de 24 études publiées (Chastre 2002). 31
Tableau 2: Comparaison de l'efficacité et des effets secondaires de la teicoplanine par rapport à la vancomycine selon la méta-analyse Cochrane de 2010 portant sur 2610 patients (Cavalcanti 2010). 34
Tableau 3: Propriétés intrinsèques mécaniques des nébuliseurs. 69
Tableau 4: Pourcentage de variation du volume délivré avec nébuliseur par rapport au volume délivré sans nébuliseur avec le respirateur Galileo en mode VAC. 74
Tableau 5: Pourcentage de variation du volume délivré avec nébuliseur par rapport au volume délivré sans nébuliseur avec le respirateur Galileo en mode VPC. 74
Tableau 6: Pourcentage de variation du volume délivré avec nébuliseur par rapport au volume délivré sans nébuliseur avec le respirateur Servo 300 en mode VAC. 75
Tableau 7 : Pourcentage de variation du volume délivré avec nébuliseur par rapport au volume délivré sans nébuliseur avec le respirateur Servo 300 en mode VPC. 75

Liste des figures

Figure 1: Répartition des infections nosocomiales en réanimation en Europe de l'Ouest selon l'étude EPIC (Vincent 1995). 32
Figure 2: Concentrations tissulaires pulmonaires moyennes d'amikacine chez le cochon après nébulisation et injection intraveineuse (Golstein 2002). 34
Figure 3: Concentration plasmatique moyenne d'amikacine après nébulisation chez le volontaire sain en ventilation mécanique non invasive (Ehrmann 2008). 36
Figure 4: Concentrations moyennes tissulaire d'amikacine après administration par aérosol et injection intraveineuse chez le porc atteint de bronchopneumonie (BPN) (Golstein 2002). 37
Figure 5: Montage expérimental 64
Figure 6: Nébuliseur pneumatique Misty-Neb®. 65
Figure 7: Nébuliseur pneumatique Sidestream®. 66
Figure 8: Nébuliseur à tamis vibrant Aeroneb Pro®. 66
Figure 9: Nébuliseur ultrasonique AMGH®. 66
Figure 10 : Montage du circuit pour la mesure de la résistance intrinsèque du nébuliseur. 67
Figure 11: Schéma du protocole. 68
Figure 12: Volume courant mesuré sur le poumon artificiel en mode VAC et VPC avec les respirateurs Galiléo et Servo 300 en fonction du type de nébuliseur utilisé. 72
Figure 13: Volume courant mesuré sur le respirateur en mode VAC et VPC sur les respirateurs Galileo et Servo 300 en fonction du type de nébuliseur utilisé. 72
Figure 14: Courbe de débit au niveau du poumon artificiel en fonction du nébuliseur pour un réglage en VAC sur le respirateur Galileo. 73

Liste des annexes

Annexe 1: E Mercier, L Vecellio. Major key topics about basic models for aerosol delivery control during mechanical ventilation. Yearbook respiratory care clinics and applied technologies. Edited by Dr Antonio Esquinas. Tipographia San Francisco, SA. 113-118….128

Annexe 2 : S Ehrmann, A Guillon, E Mercier, L Vecellio, PF Dequin. Administration d'aérosols médicamenteux eau cours de la ventilation mécanique. *Réanimation* 2012, 21 :42-54. ……..…….138

Annexe 3: R Dhand, E Mercier. Effective inhaled drug administration to mechanically ventilated patients. *Expert Opin. Drug deliv*. 2007,4(1):47-61……..152

Introduction

L'aérosolthérapie en ventilation mécanique (VM) est une voie d'administration de plus en plus utilisée en réanimation. Une étude internationale via un questionnaire électronique a montré que 20% des patients sous ventilation mécanique recevaient des traitements par la voie aérosol (Ehrmann 2013). Il existe de nombreux paramètres qui affectent la qualité du dépôt de l'aérosol en VM (Dhand 2007): les propriétés physicochimiques du médicament, le système de génération d'aérosol, les réglages du ventilateur et enfin le patient (adaptation au respirateur, pathologie respiratoire sous jacente…).

L'administration d'anti-infectieux sous forme d'aérosols est une stratégie en plein essor en raison de l'ampleur croissante du problème de l'efficacité de l'antibiothérapie dans les infections nosocomiales pulmonaires. En effet, les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) représentent une complication infectieuse nosocomiale fréquente et grave, responsable d'une augmentation de la mortalité des patients en réanimation (Chastre 2003, Kallel 2007). Le *Staphylocoque aureus méticilline résistant* (SAMR) représente l'un des germes les plus fréquemment retrouvés dans la PAVM (Chastre 2002).
L'antibiothérapie recommandée dans la PAVM est la vancomycine et la teicoplanine de la famille des glycopeptides (Amercian Thoracic Society 2005). Compte tenu du seuil de sensibilité de plus en plus élevé du SAMR, les recommandations thérapeutiques actuelles (Rybak 2009) préconisent l'utilisation de fortes doses d'antibiotiques par voie intraveineuse pour conserver et assurer une efficacité clinique. Or, l'utilisation de ces fortes doses d'antibiotiques par voie intraveineuse s'accompagne d'une augmentation de la toxicité systémique rénale et cochléaire des glycopeptides. Ainsi, le concept d'administrer directement au niveau du site infecté un aérosol d'antibiotique pourrait être une solution originale à cette problématique : la nébulisation d'antibiotique permettrait d'augmenter les concentrations d'antibiotiques dans le parenchyme pulmonaire pour assurer une efficacité clinique tout en réduisant la diffusion systémique et donc le risque de toxicité de l'antibiotique.
Le choix de la teicoplanine s'est appuyé sur les conclusions de l'étude Cochrane (Cavalcanti 2010) et sur les caractéristiques pharmacologiques des deux molécules. Nous avons choisi la teicoplanine sur les arguments suivants : une meilleure diffusion tissulaire, une demi-vie plus longue et une toxicité systémique moindre.

L'objectif de la thèse était d'évaluer l'intérêt et la faisabilité de la nébulisation de teicoplanine en VM.

Notre travail de thèse est présenté sous la forme d'une succession d'articles présentant les différentes étapes de notre projet.

Le premier chapitre expose les aspects techniques et les modalités d'administration d'un aérosol en ventilation mécanique puis le rationnel de la nébulisation d'antibiotique dans la PAVM.
Le deuxième chapitre présente l'article visant à prouver le concept de l'administration de la teicoplanine par voie aérosol en comparaison de la voie intraveineuse sur un modèle animal.
Dans le troisième chapitre, nous présentons une étude *in vitro* qui a pour objectif d'évaluer différents types de nébuliseurs en termes de sécurité d'emploi pour le patient afin de sélectionner le meilleur dispositif pour la nébulisation de teicoplanine en ventilation mécanique (VM). Le dernier chapitre de notre thèse, présente un article sur l'étude du dépôt de l'aérosol de teicoplanine dans un modèle animal en ventilation mécanique avec le nébuliseur sélectionné. Dans ce travail, nous avons évalué : 1) les performances in vitro du nébuliseur, 2) la stabilité des propriétés antibactériennes de la teicoplanine après nébulisation, 3) le dépôt pulmonaire par imagerie scintigraphique et 4) la pharmacocinétique sanguine dans un modèle porcin en ventilation mécanique.

Ce travail a été réalisé dans le centre d'études des pathologies respiratoires (CEPR) de l'université François Rabelais de Tours et plus particulièrement au sein de l'équipe EA 6305/INSERM U1100 « Aérosolthérapie et bio médicaments à visée respiratoire » dirigée par le Professeur Patrice Diot.
Cette thèse a été réalisée sous la direction du Docteur Laurent Vecellio. Des collaborations scientifiques ont impliqué le service de Bactériologie du CHRU de Tours, le laboratoire de Pharmacologie-toxicologie du CHRU de Tours, l'animalerie de l'université François Rabelais de Tours, l'unité UMR 7292 du CNRS et la plateforme d'infectiologie expérimentale de l'institut national de la recherche agronomique à Nouzilly.

Chapitre 1 :

Antibiothérapie par aérosol en ventilation mécanique chez l’adulte dans la pneumonie acquise sous ventilation mécanique.

1 Aérosols en ventilation mécanique chez l'adulte

L'aérosol est une voie d'administration largement utilisée et validée chez les patients en ventilation spontanée. Certains traitements comme les bronchodilatateurs ou les corticoïdes sont largement administrés par voie aérosol du fait de leur preuve d'efficacité et de leurs effets systémiques moindres (Gold 2009). L'asthme (Corbridge 1995, Lipworth 1997, Salmeron 1994) et la bronchopneumonie chronique obstructive (BPCO) (Fabri 2004, Hoo 2000, Lopez 2006) sont les principales affections qui ont bénéficié de façon majeure des progrès de l'aérosolthérapie. Le concept de la thérapie par voie inhalée étant validée, les recherches se sont poursuivies dans d'autres domaines. La mucoviscidose est la seconde affection qui a bénéficié des travaux de recherche avec l'utilisation d'antibiotiques inhalés dans les surinfections broncho-pulmonaires (Griese 2013, Mukhopadhyay 1996, Ramsey 1999, Touw 1997). L'utilisation des aérosols a ensuite été évaluée en ventilation mécanique dans les services de réanimation. En effet, l'exacerbation de BPCO est une cause fréquente d'admission en réanimation (Rivera-Fernández 2006, Wildman 2007 2009). Cependant, si l'aérosolthérapie est maitrisée en ventilation spontanée, la ventilation mécanique est un facteur qui complexifie énormément ce mode d'administration. Ainsi, depuis les années 1990, l'administration d'aérosol en ventilation mécanique est une pratique clinique en plein essor alors que les connaissances sur les propriétés de l'aérosol en VM et les modalités d'administration sont encore parcellaires.

A ce jour, les aérosols de bronchodilatateurs qui ont fait leur preuve en matière d'efficacité clinique en VM (Ari 2012, Dhand 2005, Guerin 2008, Malliotakis 2008) sont largement prescrits dans l'exacerbation de la BPCO et dans l'insuffisance respiratoire chronique obstructive (Ehrmann 2013). Si l'antibiothérapie a fait ses preuves dans la surinfection broncho-pulmonaire de la mucoviscidose en ventilation spontanée, elle n'est encore qu'au stade d'évaluation et de preuve d'efficacité en VM (Lu 2010 2011, Luyt 2009, Palmer 2008).

Ainsi, l'utilisation des aérosols se développe en ventilation mécanique, mais la complexité technique de l'administration des aérosols et le nombre importants de facteurs interagissant entre eux sont autant de paramètres qui influencent la qualité du dépôt pulmonaire et par

conséquent l’efficacité du traitement. Notre article a donc pour objectif de présenter les facteurs qui peuvent affecter la qualité du dépôt pulmonaire en ventilation mécanique.

La première partie de l’article présente les différents systèmes de génération d’aérosols (aérosols-doseurs et nébuliseurs) et leurs atouts potentiels en VM. La deuxième partie présente les propriétés physiques du circuit du respirateur et de la sonde d’intubation qui peuvent altérer le dépôt pulmonaire, la troisième partie détaille pour chaque paramètre du respirateur le réglage à privilégier pour assurer un dépôt pulmonaire optimal. Enfin, la dernière partie aborde de façon générale les difficultés de l’administration des aérosols en ventilation mécanique non invasive.

L’article a fait l’objet d’une publication dans la *revue des maladies respiratoires* et est présenté ci-après.

Série « Aérosolthérapie »
Coordonnée par P. Diot

Aérosols en ventilation mécanique chez l'adulte

E. Mercier[1], P.-F. Dequin[1], L. Vecellio[2]

Résumé

Les aérosols représentent une voie d'administration de plus en plus utilisée pour administrer des médicaments en ventilation mécanique. Cependant le dépôt de l'aérosol dans le circuit du ventilateur est modifié par certains facteurs : le générateur d'aérosol, la taille des particules, les paramètres ventilatoires, le circuit du ventilateur et l'hygrométrie. En ventilation non invasive, peu d'étude ont évalué les facteurs affectant le dépôt pulmonaire. L'administration de l'aérosol en ventilation mécanique doit être optimisée en tenant compte du générateur d'aérosol, du circuit du respirateur, des paramètres ventilatoires et du patient lui-même.

Mots-clés : Aérosols • Ventilation mécanique • Nébuliseur.

Rev Mal Respir 2008 ; 25 : 731-41

[1] Réanimation Médicale, CHRU Bretonneau, Tours, France.
[2] Inserm U618, IFR 135, Université François Rabelais, Faculté de Médecine, Tours, France.

Correspondance : E. Mercier
Réanimation Médicale, CHRU Bretonneau
Boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex.

emerciermed.univ-tours.fr

Réception version princeps à la Revue : 03.04.2008.
Acceptation définitive : 11.04.2008.

Rev Mal Respir 2008 ; 25 : 731-41
Doi : 10.1019/200720277

© 2008 SPLF. Édité par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Aerosols during mechanical ventilation

E. Mercier, P.-F. Dequin, L. Vecellio

Summary

Inhaled therapy is routinely employed during mechanical ventilation. Several factors affect aerosol delivery: the aerosol device, particle size, ventilator parameters, ventilator circuit and hygrometry. Non invasive ventilation is commonly used for treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. However, there are few data concerning the factors affecting aerosol delivery during this mode of ventilation. Optimal aerosol delivery during mechanical ventilation depends on the aerosol device, the respirator circuit and settings, and the patient himself.

Key-words: Aerosols • Mechanical ventilation • Nebuliser.

Rev Mal Respir 2008 ; 25 : 731-41
emerciermed.univ-tours.fr

Introduction

La nébulisation en ventilation mécanique est une voie d'administration de plus en plus utilisée en cours de ventilation mécanique et plus particulièrement chez les patients souffrants de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'asthme ou d'insuffisance respiratoire chronique obstructive. Les bronchodilatateurs restent à ce jour les médicaments les plus prescrits en nébulisation dans la ventilation mécanique. Cependant, d'autres classes médicamenteuses sont aussi administrées sous forme nébulisée. Les antibiotiques à fortes doses représentent une nouvelle voie de recherche dans le traitement des infections pulmonaires graves [1-5].

La ventilation mécanique crée une situation particulière dans la genèse et le transport de l'aérosol pour atteindre le parenchyme pulmonaire. Elle fait apparaître de nouveaux facteurs qui peuvent affecter et réduire le dépôt pulmonaire. Les travaux *in vitro* ont permis de mieux connaître ces facteurs décrits sous quatre chapitres : 1- le système de nébulisation, 2- le circuit de ventilation, 3- les réglages du ventilateur et enfin 4- l'état respiratoire du patient.

Un point particulier est réservé à la ventilation non invasive [6, 7], mode de ventilation de plus en plus préféré lors d'une insuffisance respiratoire aiguë sur une insuffisance respiratoire chronique ou dans les exacerbations de BPCO.

Choix du système de nébulisation

Taille des particules : diamètre aérodynamique médian en masse.

Le diamètre aérodynamique médian en masse (MMAD) d'un aérosol est un élément important dans le choix du système de nébulisation. Il permet de caractériser l'aérosol dans sa répartition en taille des gouttelettes. Il a été montré que les particules de plus de 5 µm vont s'impacter sur la sonde d'intubation, le raccord annelé ou la trachée ; à l'inverse, les particules inférieures à 0,5 µm diffusent sous l'effet de mouvement Brownien et sont pour la plupart exhalées. Le dépôt dans les voies aériennes et les alvéoles va donc dépendre du MMAD. Celui-ci est défini pour chaque système de nébulisation. Pour obtenir un dépôt pulmonaire profond, c'est-à-dire alvéolaire, en ventilation mécanique, il faut que le MMAD soit entre 1 et 3 µm [8] voire inférieur à 2 µm [9-11]. Par contre, avec un système de nébulisation générant un aérosol avec des particules fines, la durée de nébulisation sera plus longue [9, 12].

• Les particules de plus de 5 µm s'impactent sur la sonde d'intubation, le raccord annelé ou la trachée, et les particules inférieures à 0,5 µm diffusent et sont pour la plupart exhalées.

• Pour obtenir un dépôt pulmonaire profond en ventilation mécanique, il faut que le diamètre aérodynamique médian soit entre 1 et 3 µm.

Les aérosols doseurs

Par opposition aux nébuliseurs, les aérosols doseurs représentent le système de génération d'aérosol probablement le plus adapté pour administrer les bêta-2-mimétiques ou les anticholinergiques en ventilation mécanique dans le traitement des syndromes obstructifs. Le faible coût de ces systèmes et leur facilité d'utilisation ont permis de les positionner en première ligne dans l'arsenal thérapeutique de la décompensation de BPCO. De nouvelles études ont été conduites pour réévaluer les performances des nouveaux aérosols doseurs pressurisés contenant de l'hydrofluoroalkane [13, 14].

Tout comme la synchronisation main-bouche en ambulatoire, la limitation de ce système de génération d'aérosol réside dans la synchronisation de l'administration de l'aérosol durant la première partie de la phase inspiratoire du respirateur. En conséquence, aucune vérification n'est possible pour assurer la bonne exécution de l'administration et donc l'efficacité thérapeutique.

La chambre d'inhalation

L'aérosol doseur peut être relié directement sur la voie inspiratoire via une connexion en forme de pièce en T dont le support permet de recevoir la douille de l'aérosol doseur. Le choix de ce support a un rôle important sur l'efficacité du dépôt pulmonaire. Certains sont uni- ou bidirectionnels, ce qui signifie qu'ils génèrent un aérosol dans une ou deux directions. Il est à noter que l'étanchéité de la connexion entre la douille de l'aérosol doseur et de son support doit être parfaite pour assurer l'efficacité de la délivrance d'aérosol.

Les chambres d'inhalation fonctionnent comme des volumes de freinage où les particules éjectées de l'aérosol doseur peuvent être ralenties par les forces de frottement. Avec une chambre d'inhalation, le dépôt pulmonaire est quatre à six fois supérieur à celui sans chambre d'inhalation *(fig. 1)* [15-17]. La position de l'aérosol doseur et de sa chambre permet un dépôt pulmonaire optimal quand il est placé à 15 cm de la sonde d'intubation.

Les nébuliseurs

L'intérêt des nébuliseurs repose sur la possibilité d'administrer toute sorte de médicaments liquides, c'est-à-dire non seulement des bronchodilatateurs mais également d'autres médicaments non disponibles sous la forme « aérosol doseur ». Cette propriété élargit le panel des médicaments pouvant être nébulisés en ventilation mécanique et donc permet de soigner des affections autres que la BPCO comme la pneumopathie nosocomiale, la maladie des membranes hyalines, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ou le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). Les classes médicamenteuses pouvant être administrées sous forme nébulisée sont les antibiotiques, les prostacyclines, les corticoïdes, les mucolytiques, le surfactant ou le perfluorocarbone. Des travaux sont encore nécessaires pour valider cette nouvelle voie d'administration dans des domaines si variés.



Fig. 1.
Montage d'un aérosol doseur avec chambre d'inhalation en ventilation mécanique.

Nébuliseurs pneumatiques

L'atout premier de ce système de nébulisation est son faible coût et son usage pour « patient unique ». À l'inverse, la limite du nébuliseur pneumatique en ventilation mécanique *(fig. 2)* est le débit et volume de gaz générés par le nébuliseur qui s'ajoutent à ceux du ventilateur. La nébulisation est réalisée par la connexion du nébuliseur pneumatique sur la voie inspiratoire du circuit du ventilateur relié à un débit d'air ou d'oxygène externe qui est réglé entre 6 et 8 l/minute. Ce débit indispensable pour générer l'aérosol dans le circuit inspiratoire, modifie les paramètres ventilatoires du ventilateur. En effet, selon le mode ventilatoire choisi, le débit de gaz généré par le nébuliseur s'additionne au débit programmé par le ventilateur. L'afflux de gaz supplémentaire est délétère pour certaines pathologies ou situations cliniques comme le syndrome obstructif, le SDRA ou le nouveau-né et il va induire une hyperinflation avec risque de barotraumatisme. L'exemple de la ventilation néonatale montre les limites de ce type de nébulisation où le volume courant réglé est parfois égal ou inférieur au volume délivré par le nébuliseur durant le temps inspiratoire. Depuis les 1990, des progrès ont

© 2008 SPLF. Édité par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés



Fig. 2.
Montage pour utilisation d'un nébuliseur pneumatique en ventilation mécanique.

été réalisés pour améliorer la nébulisation pneumatique en ventilation mécanique. Actuellement, les dernières générations de ventilateur proposent des nébuliseurs intégrés au ventilateur. L'intérêt de cette combinaison ventilateur nébuliseur assure une prise en compte du débit du nébuliseur pneumatique par le ventilateur. De plus, l'intégration du nébuliseur dans le ventilateur permet de synchroniser la période de nébulisation à la phase inspiratoire du ventilateur [12]. Ces adaptations évitent, en premier lieu, la perte de médicament durant la phase expiratoire (contrairement aux nébuliseurs à nébulisation continue) et en second lieu, les modifications des paramètres ventilatoires au cours de la nébulisation. Il faut noter que le débit du nébuliseur généré par le ventilateur est souvent différent de celui généré par des compresseurs d'air ou d'oxygène. Ainsi, les propriétés intrinsèques et les performances d'un nébuliseur doivent donc être contrôlées et validées pour un ventilateur et dans des conditions de ventilation données.

Nébuliseurs ultrasoniques

Le principe de ce système de nébulisation repose sur la vibration d'un cristal piézo-électrique [18]. Le réglage de la fréquence influence la taille des particules et le débit de nébulisation (mg/min). Une des conséquences de la nébulisation ultrasonique est une augmentation de la concentration et de la température du médicament au cours de la nébulisation. L'augmentation de la température de la solution expose au risque de dénaturation des protéines ou d'autres composés. Plusieurs nébuliseurs ultrasoniques ont été développés et adaptés à la ventilation mécanique : le SUN 345 (Siemens-Elema AB, Solna, Suède) est adapté pour le ventilateur Servo 300 et le Easy Neb a été conçu pour le ventilateur Puritan Bennett. Les nébuliseurs ultrasoniques ont un débit de nébulisation élevé et une durée de nébulisation plus courte, avec des performances supérieures à celles des nébuliseurs pneumatiques [19-21]. Par contre, le diamètre des particules est plus élevé qu'avec le nébuliseur pneumatique, ce qui diminue le dépôt pulmonaire dans le parenchyme profond ; l'augmentation du débit gazeux permet de diminuer la taille des particules avec une augmentation de la durée de nébulisation [22]. Un autre moyen utilisé pour augmenter la masse délivrée est de majorer la charge dans le nébuliseur [20]. À noter que les nébuliseurs ultrasoniques ne sont pas adaptés pour la nébulisation de médicaments en suspension. Même si leur ergonomie est adaptée au ventilateur avec une utilisation simple, leur coût élevé et leur hygiène restent un facteur limitant au choix de ce type de nébuliseur. Le *tableau I* résume les caractéristiques des nébuliseurs pneumatiques et ultrasoniques.

Tableau I.
Avantages et inconvénients des nébuliseurs.

Nébuliseurs	Avantages	Inconvénients
pneumatiques	Coût faible Patient unique Particules de petite taille	Risque de modification des paramètres ventilatoires Risque de modification du mélange gazeux Risque de barotraumatisme en VAC Durée de nébulisation longue
Membranes vibrantes	Volume résiduel faible Débit élevé Facilité d'utilisation Silencieux	Coût élevé Peu d'études cliniques
Ultrasoniques	Durée de nébulisation courte Performances Facilité d'utilisation	Coût élevé Non adapté aux suspensions Hygiène

Nébuliseurs à membrane vibrante (ou à tamis vibrant)

Il s'agit d'une nouvelle génération de nébuliseurs conçus pour la ventilation mécanique [23]. Les particules sont créées au niveau d'une membrane perforée (multiples orifices de diamètre identique) qui vibre sous l'effet d'un système électronique. La technologie de ces nébuliseurs permet de générer un aérosol de taille constante dans le temps avec un débit de nébulisation élevé selon la nature du médicament. Ce nébuliseur permet également de nébuliser la totalité du volume introduit dans le réservoir (faible volume résiduel) sans augmentation importante de la température de la solution [24, 25]. Son ergonomie et son faible encombrement en font actuellement un système de prédilection pour la nébulisation en ventilation mécanique.

Le dernier progrès technique est la synchronisation par un microprocesseur de la nébulisation à la période initiale du temps inspiratoire du ventilateur, ce qui augmente significativement les performances du nébuliseur [26]. Le nébuliseur Aeroneb Pro II (Aerogen, Inc., Mountain View, CA) est un modèle synchronisé au temps inspiratoire. La haute technologie de ce système de nébulisation a pour conséquence un coût très élevé. Le nébuliseur Aeroneb Pro (Aerogen, Inc., Mountain View, CA) est un nébuliseur autoclavable fonctionnant en continu. Le nébuliseur Aeroneb Solo (Aerogen, Inc., Mountain View, CA) est un nébuliseur à patient unique.

- **Les aérosols doseurs sont les plus adaptés pour administrer les bêta-2-mimétiques ou les anticholinergiques.**
- **Avec une chambre d'inhalation, le dépôt pulmonaire est quatre à six fois supérieur aux systèmes sans chambre.**
- **Les nébuliseurs permettent d'administrer des médicaments liquides non disponibles sous la forme « aérosol doseur ».**
- **Les nébuliseurs pneumatiques sont peu onéreux et à usage unique.**
- **Le nébuliseur pneumatique comporte un risque d'hyperinflation et de barotraumatisme, et nécessite une adaptation des réglages du ventilateur.**
- **Les nébuliseurs ultrasoniques ont un débit de nébulisation élevé et une durée de nébulisation plus courte qu'avec les nébuliseurs pneumatiques, mais le diamètre des particules généré est plus important.**
- **Les nébuliseurs à membrane vibrante génèrent un aérosol de taille constante et un débit de nébulisation élevé.**

Position du système de nébulisation sur le circuit

La position du système de nébulisation sur le circuit du ventilateur est essentielle sur le dépôt pulmonaire en ventilation mécanique et plus particulièrement pour certains systèmes de nébulisation.

L'efficacité du nébuliseur pneumatique est meilleure quand sa position est sur la voie inspiratoire à une dizaine de centimètres de la pièce en Y. En position proximale (à l'extrémité de la sonde d'intubation devant la pièce en Y), ses performances sont diminuées. Par ailleurs, l'utilisation d'une chambre d'inhalation avec le nébuliseur pneumatique est un moyen technique qui permet d'augmenter le dépôt pulmonaire [27]. Les performances du nébuliseur ultrasonique sont peu modifiées par sa position sur le circuit. Une position proximale à côté de la pièce en Y ou une position distale sur la voie inspiratoire à vingt centimètres de la pièce en Y n'affectent pas le dépôt pulmonaire [20, 28]. Par contre comme le nébuliseur pneumatique, l'utilisation d'une chambre d'inhalation permet de doubler le dépôt pulmonaire. Le nébuliseur à membrane vibrante augmente ses performances grâce à une modélisation adaptée au ventilateur ; la nouvelle génération de nébuliseur Aerogen : *Aeroneb Pro Pulmonary Drug Delivery System* (PDDS) est placée entre la sonde d'intubation et la pièce en Y et a une orientation tangentielle à la sonde d'intubation.

Pour les aérosols doseurs, l'utilisation d'une chambre d'inhalation est une condition quasi nécessaire en ventilation mécanique et le montage doit être placé sur le circuit inspiratoire. Selon les données de la littérature, cette configuration augmente d'un facteur 5 le dépôt pulmonaire [15-17]. De nombreuses références de chambres d'inhalation sont disponibles aux États-Unis [29-31] mais peu sont distribuées en France (DHD Ace Reservoir, Smith, USA).

- **Le nébuliseur pneumatique est plus efficace quand il est placé sur la voie inspiratoire à une dizaine de centimètres de la pièce en Y.**
- **La chambre d'inhalation avec le nébuliseur pneumatique ou ultrasonique augmente le dépôt pulmonaire.**
- **Les performances du nébuliseur ultrasonique sont peu modifiées par sa position sur le circuit.**
- **Avec les aérosols doseurs, la chambre d'inhalation est pratiquement obligatoire en ventilation mécanique.**

Le circuit du ventilateur

Paramètres hygrométriques du circuit

En ventilation mécanique invasive, l'absence de contact des gaz avec la sphère ORL empêche le phénomène d'humidification et de réchauffement des gaz nécessaires pour éviter l'assèchement des mucosités des voies aériennes et le risque de lésion des muqueuses. L'humidificateur chauffant et le filtre échangeur de chaleur et d'humidité assurent ces propriétés. L'humidificateur chauffant permet une nébulisation sans changement du montage du circuit mais cette hygrométrie artificielle conduit à une impaction plus importante de l'aérosol dans le circuit du ventilateur [12, 14, 30, 32, 33]. Plusieurs

© 2008 SPLF. Édité par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

travaux confirment ces données avec pour certains une diminution du dépôt alvéolaire pouvant atteindre 40 % selon le système de nébulisation utilisé [12, 14, 30]. L'augmentation de la dose de charge est un moyen simple pour palier cette perte de médicament dans le circuit. Le filtre échangeur de chaleur et d'humidité est un système d'humidification passive qui ne peut être laissé en place durant la nébulisation du fait de son effet filtre. Il oblige donc son retrait durant celle-ci et impose des durées de nébulisation courtes n'excédant pas 30 minutes. L'intérêt d'un montage sans humidificateur est de réaliser une nébulisation dans un circuit avec une faible hygrométrie et donc de permettre un dépôt optimal. Ainsi, le choix d'un circuit sans humidificateur doit être réservé à des thérapeutiques dont l'objectif est une concentration élevée du médicament dans le parenchyme pulmonaire ou des thérapeutiques coûteuses ne permettant une perte du médicament dans le circuit. À noter que durant la nébulisation, l'aérosol engendre en soit une hygrométrie dans le circuit qui peut probablement éviter le risque d'assèchement des mucosités. Des travaux sont nécessaires pour vérifier cette hypothèse.

- **L'humidificateur chauffant et le filtre échangeur de chaleur suppléent les fonctions physiologiques de réchauffement et d'humidification de l'air inspiré.**
- **L'humidificateur chauffant diminue le dépôt alvéolaire jusqu'à 40 %, d'où la nécessité d'une augmentation de la dose de charge.**
- **Le filtre échangeur de chaleur et d'humidité doit être retiré durant la nébulisation, celle-ci ne pouvant donc excéder 30 minutes.**

La sonde d'intubation

La sonde d'intubation et le raccord annelé sont des facteurs qui réduisent le dépôt pulmonaire en raison du faible diamètre de la sonde et du raccordement à angle droit entre les tuyaux du circuit et la sonde d'intubation. Le calibre de la sonde crée des changements de débit avec un profil de type turbulent qui entraîne une impaction des particules dans ce segment du circuit. Le diamètre de la sonde chez l'adulte qui varie de 6,5 à 9 mm ne semble pas affecter l'impaction sur la sonde [22]. Chez l'enfant, le diamètre des sondes est plus petit et Coleman a montré qu'un diamètre inférieur à 4 mm augmente la quantité d'aérosol impacté dans la sonde [31, 34].

Les réglages du ventilateur

Mode ventilatoire

Les deux modes ventilatoires les plus largement décrits dans l'évaluation de la nébulisation en ventilation mécanique invasive sont le volume contrôlé et la ventilation en pression contrôlée. Le premier est surtout utilisé chez l'adulte et le second est plutôt réservé en ventilation pédiatrique. Cependant, il reste un mode insuffisamment étudié avec la nébulisation dans la littérature qui correspond à la ventilation spontanée avec une aide inspiratoire (VSAI). Elle est choisie en première intention en ventilation non invasive (VNI) et dans la phase de stabilisation et de sevrage de la ventilation [35]. Elle correspond typiquement aux patients souffrants d'une insuffisance respiratoire chronique ou d'une BPCO où les bronchodilatateurs par voie inhalée ont toute leur place dans l'arsenal thérapeutique. Pollack a montré en 1995 [36] dans un service d'urgences que le peak flow était plus élevé après un aérosol de salbutamol administré sous VNI qu'avec un aérosol en ventilation spontané. Deux études sur banc ont montré [37, 38] que nombreux facteurs affectent le dépôt pulmonaire en VNI avec des dépôts pouvant varier de 5,2 % à 24,5 %. Les niveaux de pression inspiratoire et expiratoire réglés, la position du système de nébulisation et le choix du type de nébuliseur et le niveau de fuite sur le masque de VNI.

Volume courant

Un grand volume courant, supérieur à 500 ml chez l'adulte, est recommandé si l'on souhaite augmenter le dépôt pulmonaire [33]. Cependant le syndrome obstructif représente la situation clinique la plus courante ou les aérosols de bronchodilatateurs sont prescrits. Or, un grand volume courant expose ces patients à un risque d'hyperinflation et de barotraumatisme [39]. Actuellement, les valeurs recommandées du volume courant sont de 6 à 8 ml/kg du poids théorique ce qui donne des valeurs le plus souvent inférieures à 450 ml.

Débit inspiratoire et temps inspiratoire

Le débit inspiratoire est un des facteurs permettant de majorer le dépôt pulmonaire. Celui-ci peut être modifié en augmentant le temps inspiratoire par augmentation du rapport temps inspiratoire/temps expiratoire (I/E). Différents travaux sur banc ont montré que le dépôt pulmonaire était meilleur avec un débit inspiratoire à 40 L/min qu'avec un débit à 80 L/min [39]. Il existe une corrélation linéaire entre le dépôt et le rapport entre-temps inspiratoire et temps total. Cette corrélation est retrouvée avec les aérosols doseurs et les nébuliseurs dans plusieurs études [20, 22, 39, 40].

Hess a montré que la courbe de débit inspiratoire et le temps inspiratoire influencent le dépôt pulmonaire selon le système de nébulisation utilisé. L'aérosol doseur n'est pas affecté par ces paramètres contrairement à un nébuliseur pneumatique [41].

• Pour augmenter le dépôt pulmonaire, il faut utiliser de grands volumes courants.

• Il existe une corrélation linéaire entre le dépôt et le rapport temps inspiratoire/temps total.

Trigger en débit

Les nouvelles générations de ventilateur ont des triggers qui fonctionnent le plus souvent en débit. Ce dernier circule dans le circuit à un débit constant et il favorise la dilution de l'aérosol dans le circuit au temps expiratoire. Par ailleurs, le débit d'air utilisé par un nébuliseur pneumatique peut perturber le seuil de déclanchement du trigger et expose à un risque d'auto déclenchement du trigger [24].

L'hélium

L'utilisation d'un mélange hélium oxygène (Héliox) pour la nébulisation en ventilation mécanique reste controversée car il existe peu de données dans la littérature pour affirmer le bénéfice de ce mélange gazeux. En théorie, les propriétés de l'hélium permettent de diminuer les turbulences dans le circuit du ventilateur et donc les phénomènes d'impaction dans le circuit. Deux études ont étudié sur banc la masse inhalable d'un aérosol d'albutérol en ventilation mécanique avec un mélange Héliox *versus* air oxygène et ont montré un bénéfice pour le mélange Héliox avec une augmentation de la masse inhalable de 50 % pour l'aérosol doseur [42, 43]. Des résultats similaires ont été retrouvés dans une étude sur un modèle pulmonaire pédiatrique ; l'albutérol a été nébulisé en ventilation mécanique avec trois niveaux de concentrations d'Héliox et trois niveaux de concentration d'un mélange nitrogène oxygène [44]. La masse inhalable a été de 7,8 % avec le mélange à base d'hélium comparé à 3,0 % avec le mélange nitrogène oxygène. Par contre, l'utilisation de l'héliox comme gaz générant l'aérosol avec un nébuliseur pneumatique n'est actuellement pas recommandé car il diminue la masse inhalable [45].

Ces données favorables à l'Héliox nécessitent de conduire d'autres études pour déterminer l'intérêt de ce mélange dans la nébulisation en ventilation mécanique en choisissant l'Héliox comme gaz facilitant le transport de l'aérosol dans le circuit et en conservant le mélange air oxygène pour le nébuliseur.

La ventilation non invasive

La ventilation non invasive (VNI) est de plus en plus utilisée dans la prise en charge de la BPCO ou chez les patients insuffisants respiratoires chroniques [6]. Elle permet de ventiler un patient en insuffisance respiratoire aiguë



Fig. 3.
Exemple de masque avec fixation pour la ventilation non invasive.

(fig. 3) sans avoir recours à une ventilation mécanique invasive, ce qui diminue la mortalité [7]. L'administration de bronchodilatateurs peut être réalisée après déconnection du patient de la VNI ou bien sous VNI. Il existe plusieurs formes de masque : masque nasal, nasobuccal ou facial. Le choix de masque peut modifier les performances du système de nébulisation [46, 47]. Parkes et Bersten ont montré que la nébulisation de salbutamol en VNI (mode CPAP) avec un masque facial, chez des patients asthmatiques stables cliniquement, réduisait le dépôt pulmonaire jusqu'à 1,3 % contre 6,8 % en ventilation spontanée [47]. Cependant, la réponse clinique évaluée par le peak flow était identique dans les deux groupes. De même qu'en ventilation invasive, de nombreux facteurs modifient le dépôt pulmonaire : niveau de pression inspiratoire ou expiratoire, type de système de nébulisation, position du nébuliseur, fréquence respiratoire [37]. Ce mode de ventilation largement utilisé en réanimation nécessite des travaux de recherche complémentaires pour définir les conditions optimales d'une nébulisation en VNI.

• En ventilation non invasive, de nombreux facteurs modifient le dépôt pulmonaire : niveau de pression inspiratoire ou expiratoire, type de système de nébulisation, position du nébuliseur, fréquence respiratoire.

Médicaments administrés en nébulisation sous ventilation mécanique

De nombreuses classes médicamenteuses peuvent être administrées par voie nébulisée. Les bronchodilatateurs représentent la première classe médicamenteuse utilisée en ventilation mécanique. Le bénéfice obtenu après nébulisation de bronchodilatateurs chez les patients souffrant d'une

© 2008 SPLF. Édité par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Tableau II.
Médicaments pouvant être nébulisés en ventilation mécanique.

Médicaments	Indications
– Bronchodilatateur (β 2 agonistes et anticholinergiques)	BPCO, Asthme
– Mucolytiques (Acétylcysteine)	Surinfection bronchique
– Corticoides	BPCO, Dysplasie bronchopulmonaire de l'enfant
– Antibiotiques (Aminoglycosides)	Surinfection bronchique, Pneumopathies
– Antiviral (Ribavirine)	Infection virale à VRS
– Antifungiques (Amphotéricine B)	Candidose, Aspergillose
– Surfactant	Maladie des membranes hyalines, SDRA
– Prostacyclines (Iloprost)	Hypertension artérielle pulmonaire
– Proteines (α dornase)	Mucoviscidose

décompensation de BPCO est une diminution des résistances inspiratoires dans les voies aériennes [48-52]. Moyennant une bonne synchronisation de la génération de l'aérosol avec le début de la phase inspiratoire du respirateur, l'aérosol doseur associé à une chambre d'inhalation est le système le plus simple et plus rapide.

Une autre classe médicamenteuse couramment utilisée en ventilation mécanique sont les antibiotiques [1-5, 53-57]. Les premiers antibiotiques prescrits en nébulisation sont les aminosides dans la mucoviscidose. Leur bonne tolérance clinique, cochléaire ou rénale peuvent permettre d'élargir l'indication des aminosides aux pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. Des travaux chez l'animal ont montré que l'administration de fortes doses d'amikacine sous forme nébulisée permettait d'obtenir des concentrations élevées au niveau du parenchyme pulmonaire avec des concentrations sériques voisines de celles après administration intraveineuse [55, 56]. La tolérance clinique de fortes doses d'amikacine administrée sous forme nébulisée a été montrée chez le volontaire sain [5]. Des travaux sont nécessaires chez le patient ventilé pour valider les résultats chez le volontaire sain et pour évaluer l'efficacité de cette voie d'administration en terme de durée de ventilation et de mortalité dans la pneumopathie nosocomiale.

Les autres classes médicamenteuses s'adressent à des situations cliniques moins fréquentes et n'ont pas toujours fait la preuve de leur intérêt ou indication dans la prise en charge du patient. La liste des médicaments est présentée sur le *tableau II*.

• L'administration de médicaments par nébulisation permet d'obtenir de fortes concentrations du médicament dans le parenchyme pulmonaire pour des concentrations plasmatiques relativement moindres.

Recommandations pour une administration optimale de l'aérosol en ventilation mécanique

Les précautions à prendre pour chaque nébulisation selon le type de nébuliseur utilisé sont présentées dans les *tableaux III et IV*. Le choix du système de nébulisation doit être guidé par la classe de médicament à administrer et son coût [26, 57]. En raison de leur facilité d'utilisation, leur faible coût et leur efficacité voisine des nébuliseurs, les aérosols doseurs combinés à une chambre d'inhalation doivent être préférés pour l'administration des bronchodilatateurs.

Tableau III.
Conditions techniques optimales à respecter pour réaliser une nébulisation avec un aérosol doseur en ventilation mécanique.

- Réaliser une aspiration endotrachéale pour éliminer les sécrétions
- Agiter l'aérosol doseur et le réchauffer entre les mains
- Insérer un filtre basse résistance sur la voie expiratoire pour protéger le capteur de débit
- Retirer le filtre échangeur d'humidité. Ne pas interrompre l'humidificateur chauffant
- Connecter l'aérosol doseur à une chambre d'inhalation sur le circuit inspiratoire du ventilateur
- Déclencher l'aérosol doseur au début du temps inspiratoire.
- Administrer la dose totale en respectant un délai de 15 secondes entre deux bouffées
- Surveiller les constantes ventilatoires et l'état clinique du patient
- Reconnecter le filtre échangeur d'humidité

Tableau IV.
Conditions techniques optimales à respecter pour réaliser une nébulisation avec un nébuliseur en ventilation mécanique.

- Effectuer une aspiration endotrachéale pour éliminer les sécrétions
- Remplir la cuve du nébuliseur selon les recommandations du fabricant.
- Connecter le nébuliseur sur le circuit inspiratoire du respirateur entre 10 et 30 cm de la pièce en Y
- Si nébuliseur pneumatique :
  - selon le modèle utilisé, régler le débit de gaz à 6 ou 8 L/min
  - Si mode VAC choisi, modifier les réglages du ventilateur pour compenser l'apport supplémentaire de gaz du nébuliseur.
- Retirer le filtre échangeur d'humidité. L'humidificateur chauffant peut être interrompu ou conservé (au prix d'une perte de médicament dans le circuit).
- Placer un filtre basse résistance sur la voie expiratoire pour protéger le capteur de débit
- En fin de nébulisation déconnecter le nébuliseur, le rincer à l'eau stérile et le laisser sécher dans un endroit à l'abri de toute contamination.
- Reconnecter le filtre échangeur d'humidité.
- Si nébuliseur pneumatique, régler les paramètres ventilatoires comme antérieurement à la nébulisation

Conclusion

La ventilation mécanique est en soi un facteur limitant du dépôt pulmonaire. La connaissance des facteurs qui modifient le dépôt pulmonaire est capitale et impose le respect rigoureux des conditions d'administration de l'aérosol en VM. Le choix du mode ventilatoire, du générateur d'aérosol, de sa position sur le circuit respiratoire et le réglage des paramètres du ventilateur sont autant de facteurs à prendre en compte dans le choix et l'administration d'un aérosol en VM.

La ventilation non invasive et l'antibiothérapie inhalée à fortes doses ouvrent de nouvelles perspectives de recherche dans l'utilisation des aérosols en ventilation mécanique. La simplicité d'utilisation du système et l'objectif désiré doivent guider le choix du générateur d'aérosol.

À RETENIR

- Les aérosols sont de plus en plus utilisés pour administrer des médicaments en ventilation mécanique.
- Le diamètre aérodynamique médian en masse caractérise l'aérosol dans sa répartition en taille des gouttelettes (taille optimale entre 1 et 3 µm).
- Les aérosols doseurs sont les plus adaptés pour administrer les bêta-2-mimétiques ou les anticholinergiques.
- Les chambres d'inhalation ont un rôle important sur l'efficacité du dépôt pulmonaire.
- Les nébuliseurs permettent d'administrer des médicaments liquides.
- Le nébuliseur pneumatique est plus efficace quand il est placé sur la voie inspiratoire.
- L'utilisation conjointe d'une chambre d'inhalation et d'un nébuliseur pneumatique permet d'augmenter le dépôt pulmonaire.
- L'intérêt de l'Héliox reste à établir.
- L'administration de médicaments en nébulisation permet d'augmenter leur concentration bronchique et alvéolaire.

Références

1 Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, O'Riordan TG, Cuccia A : Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. *Crit Care Med* 1998 ; 26 : 31-9.

2 Smaldone GC : Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients. *Resp Care* 2004 ; 49 : 635-9.

3 Goldstein I, Wallet F, Robert, Becquemin MH, Marquette CH, Rouby JJ : Lung tissue concentrations of nebulized amikacin during mechanical ventilation in piglets with healthy lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 171-5.

4 Goldstein I, Wallet F, Nicolas-Robin, Ferrari F, Marquette CH, Rouby JJ : Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during escherichia coli pneumonia in ventilated piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 1375-81.

5 Ehrmann S, Mercier E, Vecellio L, Ternant D, Paintaud G, Dequin PF : Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in mechanically ventilated healthy subjects. *Intensive Care Med* 2008 ; 34 : 755-62.

6 Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, Lepage E, Brochard L ; SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation: SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 874-80.

7 Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A : Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 173 : 164-70.

8 Fink JB, Tobin MJ, Dhand R : Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. *Respir Care* 1999 ; 44 : 53-69

9 O'Riordan TG, Palmer LB, Smaldone GC : Aerosol deposition in mechanically ventilated patients. Optimizing nebulizer delivery. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 149 : 214-9.

10 Newman SP : How well do in vitro particle size measurements predict drug delivery in vivo ? *J Aerosol Med.* 1998 ; Suppl 1 : S97-104.

11 Newman SP, Chan HK : In vitro/in vivo comparisons in pulmonary drug delivery. *J Aerosol Med.* 2008 7 : 211-8.

© 2008 SPLF. Édité par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

12 Miller DD, Amin MM, Palmer LB, Shah AR, Smaldone GC : Aerosol delivery and modern mechanical ventilation. In vitro/in vivo evaluation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 1205-9.

13 Mitchell JP, Nagel MW, Wiersema KJ, Doyle CC, Migounov VA : The delivery of chlorofluorocarbon-propelled versus hydrofluoroalkane-propelled beclomethasone dipropionate aerosol to the mechanically ventilated patient: a laboratory study. *Respir Care* 2003 ; 48 : 1025-32.

14 Dhand R, Mercier E : Effective inhaled drug administration to mechanically ventilated patients. *Expert Opin Drug Deliv* 2007 ; 4 : 47-61.

15 Diot P, Morra L, Smaldone GC : Abuterol delivery in a model of mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 : 1391-4.

16 Rau JL, Harwood RF, Groff JL : Evaluation of a reservoir device for metered-dose bronchodilatator delivery to intubated adults: an in vitro study. *Chest* 1992 ; 102 : 924-30.

17 Fuller HD, Dolovich MB, Turpie FH, Newhouse MT : Efficiency of bronchodilatator aerosol delivery to the lungs from the mletered dose inhaler in mechanically ventilated patients. A study comparing four different actuator devices. *Chest* 1994 : 105 : 214-8.

18 Rau JL : Design principles of liquid nebulization devices currently in use. *Respir Care* 2002 ; 47 : 1257-75.

19 Fok TF, Al-Essa M, Monkman S, Dolovich M, Girard L, Coates G, Kirpalani H : Pulmonary deposition of salbutamol aerosol delivered by metered dose inhaler, jet nebulizer, and ultrasonic nebulizer in mechanically ventilated rabbits. *Pediatr Res* 1997 ; 42 : 721-7.

20 O'Doherty MJ, Thomas SHL, Page CJ : Delivery of a nebulized aerosol to a lung model during mechanical ventilation: effect of ventilator settings and nebulizer type, position, and volume fill. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 146 : 383-8.

21 Harvey CJ, O'Doherty MJ, Page CJ : Comparison of jet and ultrasonic nebulizer pulmonary aerosol deposition during mechanical ventilation. *Eur Resp J* 1997 ; 10 : 905-9.

22 O'Riordan TG, Greco MJ, Perry RJ, Smaldone GC : Nebulizer function during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 : 1117-22.

23 Dhand R : Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol. *Respir Care* 2002 ; 47 : 1406-16.

24 Dhand R : New frontiers in aerosol delivery during mechanical ventilation. *Resp Care* 2004 ; 49 : 666-77.

25 Dubus JC, Vecellio L, De Monte M, Fink JB, Grimbert D, Montharu J, Valat C, Behan N, Diot P : Aerosol deposition in neonatal ventilation. *Pediatr Res* 2005 ; 58 : 10-4.

26 Mercier E, Valat A, Fishman RS et al : Aerosol delivery of amikacin by three nebulizers of variyng efficiency in patients on mechanical ventilators. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 169 : A657.

27 Harvey CJ, O'Doherty MJ, Page CJ, Thomas SH, Nunan TO, Treacher DF : Effect of a spacer on pulmonary aerosol deposition from a jet nebulizer during mechanical ventilation. *Thorax* 1995 ; 50 : 50-3.

28 Thomas SH, O'Doherty MJ, Page CJ, Treacher DF, Nunan TO : Delivery of ultrasonic nebulized aerosols to a lung model during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 148 : 872-7.

29 Rau JL, Zhu Y : Reservoir design and dose availability with long-term metered dose inhaler corticosteroid use. *J Aerosol Med* 1998 ; 11 : 15-26.

30 Dhand R : Basic techniques for aerosol delivery during mechanical ventilation. *Resp Care* 2004 ; 49 : 611-22.

31 Coleman DM, Kelly HW, McWilliams BC : Therapeutic aerosol delivery during mechanical ventilation. *Ann Pharmacother* 1996 ; 30 : 644-55.

32 Lange CF, Finlay WH : Overcoming the adverse effect of humidity in aerosol delivery via pressurized metered-dose inhalers during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1614-8.

33 Fink JB, Dhand R, Grychowski J, Fahey PJ, Tobin MJ : Reconciling in vitro and in vivo measurements of aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation and defining efficiency-enhancing factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 63-8.

34 Ahrens RC, Ries RA, Popendorf W, Wiese JA : The delivery of therapeutic aerosols through endotracheal tubes. *Pediatr Pulmonol* 1986 ; 2 : 19-26.

35 de Monte M, Dubus JC, Chaumuzeau JP, Dautzenberg B, Dessanges JF, Becquemin MH, Diot P ; GAT : NUAGES : une enquête sur la pratique de la nébulisation en France. *Rev Mal Respir* 2008 ; 25 : 43-9.

36 Pollack CV Jr, Fleisch KB, Dowsey K : Treatment of acute bronchospasm with beta-adrenergic agonist aerosols delivered by a nasal bilevel positive airway pressure circuit. *Ann Emerg Med* 1995 ; 26 : 552-7.

37 Chatmongkolchart S, Schettino GP, Dillman C, Kacmarek RM, Hess DR : In vitro evaluation of aerosol bronchodilatator delivery during noninvasve positive pressure ventilation: effect of ventilator settings and nebulizer position. *Crit Care Med* 2002 ; 30 : 2515-9.

38 Branconnier MP, Hess DR : Albuterol delivery during noninvasive ventilation. *Respir Care* 2005 ; 50 : 1649-53.

39 Tuxen DV : Permissive hypercapnic ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 870-4.

40 Vecellio L, Guérin C, Grimbert D, De Monte M, Diot P : In vitro study and semiempirical model for aerosol delivery control during mechanical ventilation. *Int Care Med* 2005 ; 31 : 871-6.

41 Hess DR, Dillman C, Kacmarek RM : In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during mechanical ventilation: pressure-control vs. volume control ventilation. *Int Care Med* 2003 ; 29 : 1145-50.

42 Habib DM, Garner SS, Brandeburg S : Effect of helium-oxygen on delivery of albuterol in a pediatric, volume-cycled, ventilated lung model. *Pharmacotherapy* 1999 ; 19 : 143-9.

43 Goode ML, Fink JB, Dhand R, Dautzenberg B, Dessanges JF, Becquemin MH, Diot P ; GAT : Improvement in aerosol delivery with helium-oxygen mixtures during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 109-14.

44 Garner SS, Wiest DB, Stevens CE, Habib DM : Effect of heliox on albuterol delivery by metered-dose inhaler in pediatric in vitro models of mechanical ventilation. *Pharmacotherapy* 2006 ; 26 : 1396-402.

45 Hess DR, Acosta FL, Ritz RH, Kacmarek RM, Camargo CA Jr : The effect of heliox on nebulizer function using a beta-agonist bronchodilator. *Chest* 1999 ; 115 : 184-9.

46 Hess DR : The mask for noninvasive ventilation: principles of design and effects on aerosol delivery. *J Aerosol Med* 2007 ; 20 : S85-98.

47 Parkes, S.N., and A.D. Bersten : Aerosol kinetics and bronchodilator efficacy during continuous positive airway pressure delivered by face mask. *Thorax* 1997 ; 52 : 171-5.

48 Guerin C, Chevre A, Dessirier P, Poncet T, Becquemin MH, Dequin PF, Le Guellec C, Jacques D, Fournier G : Inhaled fenoterol-ipratropium bromide in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1036-42.

49 Dhand R, Duarte AG, Jubran A, Jenne JW, Fink JB, Fahey PJ, Tobin MJ : Dose-response to bronchodilatator delivered by metered-dose inhaler in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 388-93.

50 Dhand R, Tobin MJ : Inhaled bronchodilatator therapy in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 3-10.

51 Duarte AG, Momii K, Bidani A : Bronchodilatator therapy with meterd-dose inhaler and spacer versus nebulizer in mechanically ventilated patients: comparison of magnitude and duration of response. *Resp Care* 2000 ; 45 : 817-43.

52 Duarte AG : Inhaled bronchodilatator administration during mechanical ventilation. *Resp Care* 2004 ; 49 : 623-34.

53 Dequin PF, Faurisson F, Lemarié E : Urinary excretion reflects lung deposition of aminoglycoside aerosols in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001 ; 18 : 216-22.

54 Diot P, Gagnadoux F, Martin C, Ellataoui H, Furet Y, Breteau M, Boissinot E, Lemarié E : Nebulization and anti-Pseudomonas aeruginosa activity of colistin. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 1995-8.

55 Elman M, Goldstein I, Marquette CH, Wallet F, Lenaour G, Rouby JJ ; Experimental ICU Study Group : Influence of lung aeration on pulmonary concentrations of nebulized and intravenous amikacin in ventilated piglets with severe bronchopneumonia. *Anesthesiology* 2002 ; 97 : 199-206.

56 Ferrari F, Goldstein I, Nieszkowszka A, Elman M, Marquette CH, Rouby JJ ; Experimental ICU Study Group : Lack of tissue and systemic accumulation after consecutive daily aerosols of amikacin in ventilated piglets with healthy lungs. *Anesthesiology* 2003 ; 98 : 1016-9.

57 Le Conte P, Potel G, Clementi E : Administration d'aérosols de tobramycine et pneumopathie nosocomiale : étude préliminaire. *Presse Med.* 2000 ; 29 : 76-8.

58 Dequin PF, Mercier E : Nébulisation de médicaments sous ventilation mécanique. *Réanimation* 2003 ; 12 : 62-70.

© 2008 SPLF. Édité par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

2 Nébulisation d'antibiotiques dans la pneumonie acquise sous ventilation mécanique : Le rationnel

2.1 Introduction

La pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) est une infection nosocomiale survenant après 48 heures de ventilation mécanique assistée (American Thoracic Society 1996, American Thoracic Society 2005). Les pneumopathies nosocomiales figurent au second rang des infections acquises en milieu hospitalier (American Thoracic Society 1996) et au premier rang pour les patients séjournant en service de réanimation (American Thoracic Society 2005, Vincent 1995). Vincent et coll. a montré dans l'étude EPIC que la prévalence de la PAVM en Europe de l'Ouest était de 47% (figure 1) (Vincent 1995). En 2007, le rapport du réseau français REA-Raisin sur la surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte a montré que 18% des patients développaient une pneumonie nosocomiale et 90% étaient des PAVM (ivns.sante.fr). La microbiologie des PAVM montre selon les études publiées la dominance de deux germes qui ont très souvent des profils de résistances aux antibiotiques. Le *Pseudomonas aeruginosa* et le *Staphylocoque aureus* sont les germes les plus fréquemment retrouvés dans les prélèvements microbiologiques pulmonaires. La fréquence du *Staphylocoque aureus* est proche de 20% dont la moitié de *Staphylocoque aureus méticilline résistant* (SAMR). Le tableau 1 tiré de l'article de Jean Chastre (Chastre 2002) présente la microbiologie des PAVM à partir de 24 études internationales. La PAVM est responsable d'une augmentation de la mortalité. Malgré les recommandations internationales (antibiothérapie à large spectre et débutée précocement), la mortalité attribuée reste élevée et varie de 18 à 40% selon les auteurs (Chastre 2003, Kallel 2007). L'antibiothérapie recommandée dans la PAVM à SAMR est un glycopeptide (vancomycine ou teicoplanine) ou éventuellement le linézolide. Les recommandations internationales (American Thoracic Society 2005) ont laissé au libre choix du médecin l'utilisation d'une mono ou bi antibiothérapie. La présence de germes de plus en plus résistants aux antibiotiques oblige à majorer les doses d'antibiotiques pour conserver une efficacité clinique. Cependant, le corollaire de cette conduite thérapeutique est une majoration de la toxicité de l'antibiotique chez le patient. Le concept de traiter la PAVM par une aérosolisation d'antibiotiques pourrait

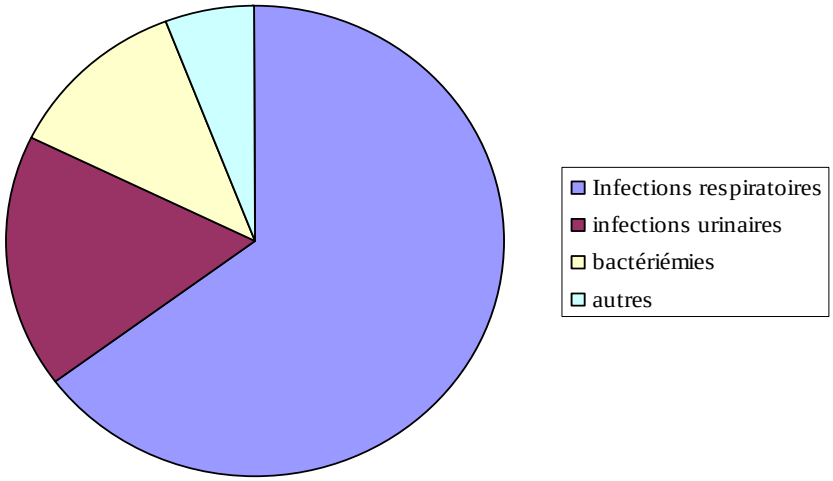
permettre d'obtenir des concentrations élevées dans le parenchyme pulmonaire infecté tout en réduisant les risques de toxicité systémique.

Tableau 1: Microbiologie de 1689 pneumonies acquises sous ventilation mécanique à partir de 24 études publiées (Chastre 2002).

Bactérie	**Fréquence**	**Bactérie**	**Fréquence**
Pseudomonas aeruginosa	24,4%	*Staphylocoque aureus*	20,4%
Acinétobacter spp	7,9%	SAMS	55,7%
Stenotrophomonas maltophilia	1,7%	SAMR	44,3%
Entérobactéries	14,1%	*Streptocoque* spp	8,0%
E. coli	24,1%	*Streptocoque pneumoniae*	4,1%
Proteus spp	22,3%	*Staphylocoque coagulase négatif*	1,4%
Klebsiella spp	15,6%	*Neisseria* spp	2,6%
Enterobacter spp	18,8%	Anaérobies	0,9%
Serratia spp	12,1%	Levures	0,9%
Citrobacter spp	5,0%	Autres	3,8%
Hafnia alvei	2,1%	*Haemophilus* spp	9,8%

SAMS (staphylocoque aureus méticilline sensible), SAMS (staphylocoque aureus méticilline résistant)

Figure 1: Répartition des infections nosocomiales en réanimation en Europe de l'Ouest selon l'étude EPIC (Vincent 1995).



2.2 Choix de l'antibiotique

Dans la littérature, les glycopeptides sont et restent encore les antibiotiques choisis par les médecins dans le traitement de la PAVM à SAMR. En Europe et aux États-Unis, la vancomycine est plus fréquemment prescrite que la teicoplanine en raison de son coût plus faible. Si la vancomycine domine la teicoplanine en termes de prescription, la revue de littérature Cochrane (Cavalcanti 2010) en rappelle cependant ses limites. Elle montre que les deux antibiotiques ont une efficacité clinique, microbiologique équivalente, avec un taux de mortalité identique. Par contre, la teicoplanine présente de façon significative moins d'effets secondaires que la vancomycine (tableau 2). Par ailleurs, la teicoplanine a l'intérêt d'avoir une demi-vie plus longue (30-70 heures) que la vancomycine (6-8 heures) ce qui peut simplifier le rythme d'administration de l'antibiotique. Elle possède également l'avantage d'une meilleure diffusion pulmonaire (25%) par rapport à la vancomycine (<20%) (Cruciani 1996, Scheetz 2006, Wilson 2000). En situation expérimentale, les travaux chez l'animal montrent que la teicoplanine nébulisée induit moins de bronchospasme que la vancomycine (Nabe 1999). Par ailleurs, il a été rapporté un cas de réaction allergique avec dyspnée et hypoxémie chez un patient recevant un aérosol de vancomycine (Kahata 1997). Les propriétés biochimiques acides de la vancomycine sont peut être responsable de cette réaction respiratoire et il a été montré que le caractère acide d'une solution est moins propice à un usage par voie nébulisée (Dequin 2003).

Comme pour les aminoglycosides, les médecins disposent d'une technique de dosage validée et disponible pour le monitorage des glycopeptides. Ce dosage est indispensable pour le suivi du traitement antibiotique. Il permet de vérifier que les concentrations plasmatiques restent en dessous du seuil néphrotoxique et ototoxique du glycopeptide et il permet d'ajuster les doses de celui-ci en fonction des objectifs souhaités. En effet, l'efficacité microbiologique de l'antibiotique s'apprécie par une mesure *in vitro* de la concentration minimale inhibitrice (CMI). La CMI correspond à la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe toute croissance visible d'un germe après 24 heures d'incubation. Il est recommandé pour les glycopeptide d'avoir une concentration plasmatique de l'antibiotique 5 à 7 fois supérieure à la CMI (Rybak 2009).

Par ailleurs, la faible diffusion tissulaire des glycopeptides obligent à des administrations rapprochées les premiers jours pour tendre vers la concentration tissulaire souhaitée. Lamer et collaborateur (Lamer 1993) a comparé les concentrations de la vancomycine au niveau plasmatique et dans le liquide du lavage broncho alvéolaire (LBA) chez des patients en ventilation artificielle traités par vancomycine (30 mg/kg/j) pour une PAVM. La concentration plasmatique moyenne de la vancomycine était de 24 ±10 mg/L alors que la concentration dans le liquide de LBA était de 4,5 ± 2,3 mg/L avec un coefficient de diffusion alvéolaire de 15-20%. Georges et coll. a retrouvé des résultats similaires dans une étude avec le même design (Georges 1997). Enfin, Mimoz et coll. a évalué la diffusion de la teicoplanine administrée en intraveineux chez le patient traité pour une PAVM et il rapporte les mêmes conclusions : la concentration de la teicoplanine dans le liquide du LBA est 3 fois inférieure à la concentration plasmatique avec un coefficient de diffusion alvéolaire de 25% (Mimoz 2006). Ces travaux montrent donc que les concentrations tissulaires mesurées sont très en dessous de l'objectif souhaité vis-à-vis de la concentration plasmatique. Ainsi, pour répondre à cet objectif, il faudrait augmenter les doses de l'antibiotique en prenant le risque de majorer les effets toxiques systémiques. Ceci montre les limites d'une antibiothérapie efficace pour le traitement des pneumopathies infectieuses lorsque la voie intraveineuse est utilisée.

Ainsi, la disponibilité du dosage de l'antibiotique, la demi-vie longue et des effets secondaires moindres de la teicoplanine nous ont conduits à la choisir comme antibiotique à nébuliser dans notre projet de thèse.

Tableau 2: Comparaison de l'efficacité et des effets secondaires de la teicoplanine par rapport à la vancomycine selon la méta-analyse Cochrane de 2010 portant sur 2610 patients (Cavalcanti 2010).

	RR	IC 95%
Succès clinique	1,03	0,98-1,08
Succès microbiologique	0,98	0,93-1,03
Mortalité	1,02	0,79-1,30
Néphrotoxicité	**0,66**	**0,48-0,90**
Rash cutané	**0,57**	**0,35-0,92**
Red man syndrome	**0,21**	**0,08-0,59**

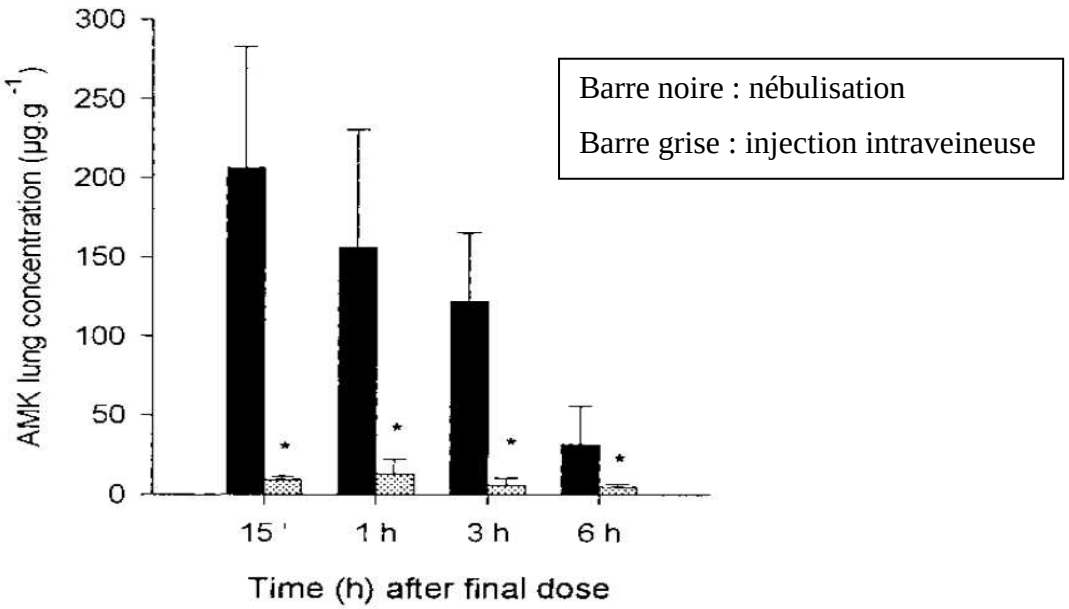
2.3 Nébulisation d'antibiotique

2.3.1 Augmentation de la concentration tissulaire pulmonaire.

Pour l'administration d'un antibiotique, le choix de la voie nébulisée donne la possibilité d'avoir des concentrations tissulaires pulmonaires très élevées. Par exemple, Goldstein et coll. a quantifié le dépôt pulmonaire d'un aérosol d'amikacine de la classe des aminosides chez un modèle de porc à poumons sains en ventilation mécanique invasive (Goldstein 2002). Ses résultats ont montré que la concentration tissulaire d'amikacine au niveau pulmonaire étaient 10 fois plus élevée après nébulisation qu'après injection intraveineuse (figure 2) avec une distribution de l'aérosol homogène sur les différents segments pulmonaires. Par ailleurs, la concentration tissulaire d'amikacine était 10 fois supérieure à la CMI recommandée pour les infections à *Pseudomonas aeruginosa*.

Ces travaux ont ainsi montré que l'administration d'un aérosol d'antibiotique chez l'animal en ventilation mécanique permettait d'obtenir des concentrations tissulaires pulmonaires très supérieures à celles obtenues après une administration intraveineuse.

Figure 2: Concentrations tissulaires pulmonaires moyennes d'amikacine chez le cochon après nébulisation et injection intraveineuse (Golstein 2002).

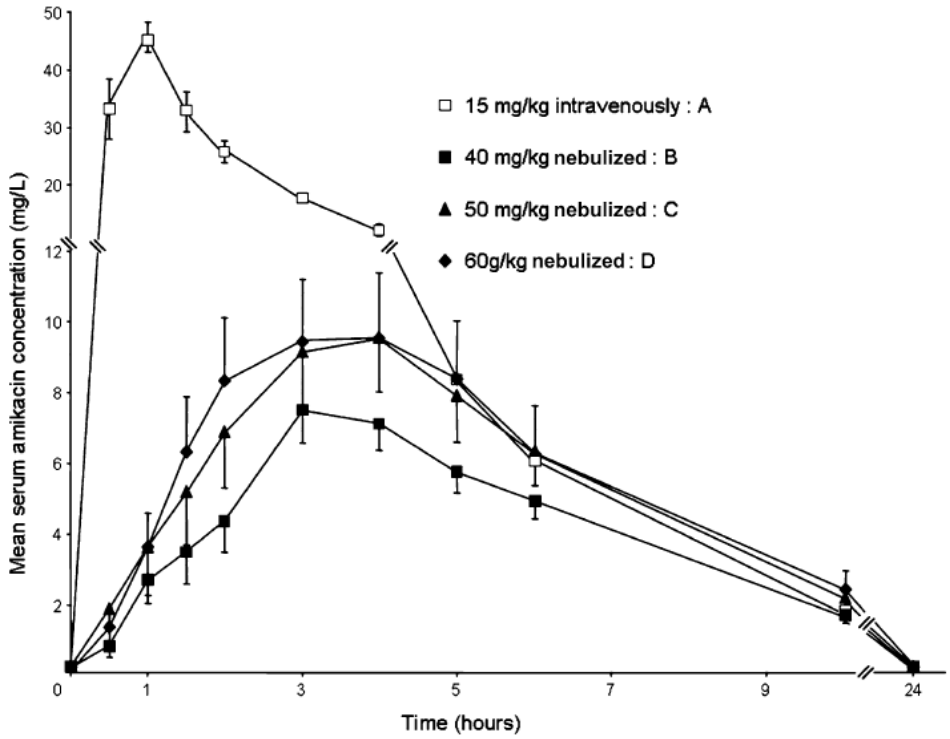


2.3.2 Réduction de la toxicité systémique de l'antibiotique.

La réduction de la toxicité systémique lors d'administration d'antibiotique par voie aérosol nécessite que la diffusion systémique ou fraction absorbée (proportion de l'antibiotique diffusé au niveau sanguin après administration par aérosol) soit faible. La mesure de la concentration sérique de l'antibiotique nébulisé est donc un bon reflet de la résorption pulmonaire après nébulisation. Cette notion a d'autant plus d'importance que les concentrations pulmonaires sont élevées lors d'administration par voie nébulisée, et qu'un phénomène d'accumulation est possible lors d'administrations répétées.

Différents travaux sur la pharmacocinétique sanguine de l'amikacine administrée sous forme nébulisée en ventilation mécanique montrent les mêmes tendances : les concentrations plasmatiques de l'amikacine après nébulisation sont inférieures ou identiques celles mesurées après une administration intraveineuse. Lors d'une nébulisation d'amikacine chez le modèle de porc en ventilation mécanique, les courbes de pharmacocinétique plasmatique (Goldstein 2002) montrent que les concentrations de l'antibiotique après nébulisation sont très inférieures à celles après intraveineuse. L'étude chez le volontaire sain (Ehrmann 2008) en VM non invasive sur la nébulisation d'amikacine à forte dose (40, 50 et 60 mg/kg) montre aussi des concentrations plasmatiques inférieures ou équivalentes à celles après administration intraveineuse (15 mg/kg) (figure 3). Ainsi, pour des doses nébulisées plus importantes que la dose injectée en intraveineux, les concentrations plasmatiques sont plus faibles ou équivalentes par voie aérosol, limitant ainsi les effets secondaires potentiels de l'amikacine.

Figure 3: Concentration plasmatique moyenne d'amikacine après nébulisation chez le volontaire sain en ventilation mécanique non invasive (Ehrmann 2008).

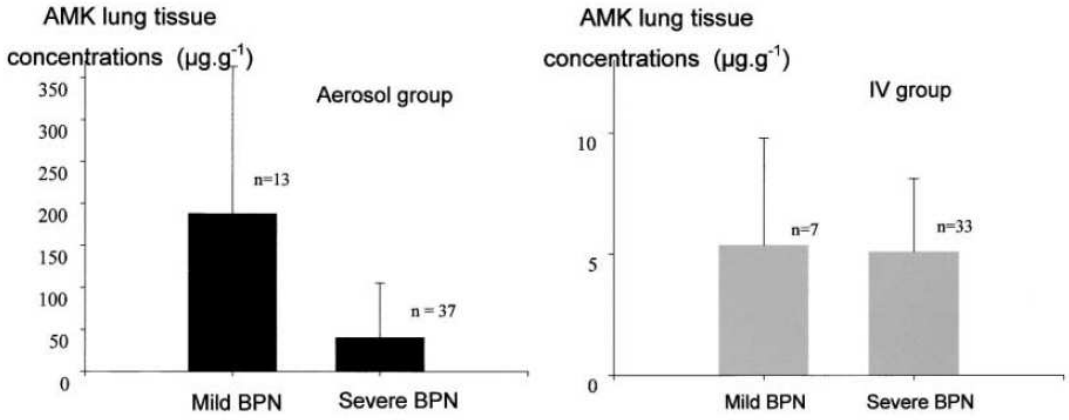


2.3.3 Les limites de la nébulisation.

La nébulisation d'antibiotique permet d'obtenir des concentrations tissulaires pulmonaires très largement supérieures à celles obtenues après administration intraveineuse. De plus, elle pourrait être la solution pour parer aux risques de toxicité systémique engendrés par la majoration des doses d'antibiotiques. Cependant, l'étude de Golstein et coll. (Golstein 2002) sur la nébulisation d'amikacine en ventilation mécanique invasive chez le porc avec un modèle de pneumonie doit nous conduire à modérer ces premiers résultats. En effet, sur le plan anatomopathologique, la pneumonie infectieuse se présente sous la forme d'un comblement du sac alvéolaire par les bactéries, un exsudat fibrineux et une prolifération leucocytaire (Scheetz 2006). Cette obstruction alvéolaire entraine une diminution du flux gazeux dans les territoires infectés. Ainsi, cette perte de ventilation alvéolaire lors d'une infection conduit à une réduction de la pénétration de l'antibiotique par aérosol dans le territoire pulmonaire infecté (Golstein 2002). Les travaux de Golstein montrent chez le porc atteint de pneumonie que la pénétration pulmonaire d'amikacine est 3 à 30 fois supérieure à celle obtenue par voie intraveineuse ; par contre, la distribution de l'aérosol est inhomogène au détriment des territoires les plus infectés (figure 4). Ceci pose le problème en premier lieu

de l'efficacité du traitement dans les zones les plus atteintes, et en second lieu de l'exposition des régions pulmonaires les plus saines à des doses élevées d'antibiotiques et par conséquent de la toxicité cellulaire potentielle de cette surexposition. Pour réduire le risque de répartition inhomogène de l'aérosol au niveau pulmonaire, l'utilisation d'une forte PEP pourrait permettre de re-ventiler les zones d'atélectasie souvent présentes dans la pneumonie infectieuse. Cependant cette augmentation de PEP s'accompagne elle aussi de ses propres effets délétères comme la sur distension des territoires sains (Vieira 2005).

Figure 4: Concentrations moyennes tissulaire d'amikacine après administration par aérosol et injection intraveineuse chez le porc atteint de bronchopneumonie (BPN) (Golstein 2002).



2.4 Conclusion

L'administration par aérosol d'un antibiotique dans la PAVM présente de nombreux avantages. Elle permet d'obtenir des concentrations tissulaires pulmonaires très supérieures à celles après injection intraveineuse avec des valeurs qui sont dans l'intervalle des objectifs de concentration plasmatique de l'antibiotique. Si la distribution de l'aérosol peut être affectée par le foyer infecté de la pneumonie entrainant une répartition inhomogène de l'aérosol, les concentrations tissulaires de l'antibiotique dans ces régions semblent rester malgré tout au delà des objectifs de la CMI de l'antibiotique. Enfin, la nébulisation fortes doses d'antibiotiques permet d'avoir des concentrations plasmatiques inférieures ou équivalentes à celles après injection intraveineuse et ainsi n'expose pas à des risques de toxicité systémique supplémentaires.

Le choix de la teicoplanine dans le cas de notre travail s’appuie sur ses propriétés physicochimiques, la disponibilité du dosage de l’antibiotique, une demi-vie longue que celle de la vancomycine et des effets secondaires moindres.

Chapitre 2 : Pharmacocinétique plasmatique et pulmonaire de la teicoplanine chez le rat.

Nous avons montré dans le chapitre précédent que les glycopeptides gardaient toute leur place dans le traitement des PAVM. Malgré une prescription très large de la vancomycine, la teicoplanine présente de nombreux intérêts (réduction des effets secondaires avec la teicoplanine, mauvaise tolérance respiratoire de la vancomycine quand elle est administrée en nébulisation) qui nous ont conduits à la choisir pour mener notre étude.

Les connaissances acquises sur la nébulisation des aminoglycosides comme l'amikacine (Ferrari 2003, Golstein 2002, Ehrmann 2008) montrent qu'il est possible d'administrer un antibiotique par aérosol pour obtenir de fortes concentrations d'antibiotiques dans le parenchyme pulmonaire et que les concentrations plasmatiques après aérosol sont inférieures ou similaires à celles après une injection intraveineuse. Cependant si le principe de la nébulisation est validé avec l'amikacine, nous ne disposons d'aucune donnée sur la nébulisation de teicoplanine.

Notre objectif était de vérifier que la teicoplanine administrée sous forme nébulisée permettait d'obtenir des concentrations tissulaires pulmonaires supérieures à celles administrées par voie intraveineuse. Enfin, nous souhaitions évaluer la resorption pulmonaire de la teicoplanine pour pouvoir en apprécier les effets toxiques systémiques potentiels.

Nous avons conduit une étude chez un modèle de rat à poumons sains pour quantifier la concentration tissulaire pulmonaire et réaliser la pharmacocinétique de la teicoplanine plasmatique et pulmonaire sur 24 heures après un aérosol de teicoplanine en comparaison d'une administration intraveineuse de teicoplanine.

Ce travail a fait l'objet d'une publication *(in press)* dans la revue *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* et est présenté ci-après.

Title page

Title:

Lung and serum teicoplanin concentration after aerosol and intravenous administration in a rat model.

Short title:

Teicoplanin: Aerosol vs intravenous.

Authors:

Emmanuelle Mercier: M.D., emercier@med.univ-tours.fr, affiliations (1, 2, 3)

François Darrouzain :PharmD. Ph.D., f.darrouzain@chu-tours.fr, affiliation (4)

Jerome Montharu: montharu@med.univ-tours.fr, affiliation (1, 5)

Antoine Guillon: M.D., antoine.guillon@univ-tours.fr, affiliations (1, 2, 3)

Patrice Diot: M.D. Ph.D., patrice.diot@univ-tours.fr, affiliations (1, 2)

Gilles Paintaud : M.D. PhD., paintaud@.univ-tours.fr, affiliations (1, 4, 6)

Laurent Vecellio: Ph.D., vecellio@med.univ-tours.fr, affiliations (1, 2, 7)

Affiliations:

1. Université François Rabelais, EA 6305, F-37032 Tours, France
2. Centre d'Étude des Pathologies Respiratoires, INSERM UMR 1100/EA6305, F-37032 Tours, France
3. CHRU de Tours, Service de Réanimation Médicale, Université F. Rabelais, F-37000 TOURS, France
4. CHRU de Tours, Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, F-37044 Tours, France
5. PPF Animaleries, Université F. Rabelais, F-37000 Tours, France
6. CNRS UMR 7292
7. Aerodrug, Université François Rabelais - Faculté de Médecine, Tours, France

Institution:

The work was performed in the institution: Centre d'Étude des Pathologies Respiratoires, INSERM UMR 1100/EA6305, F-37032 Tours, France
Source of support:
There is no source of support (grants, gift, equipment or drugs) to declare.
Corresponding author:
Dr Emmanuelle Mercier, CHRU Bretonneau, Service de Réanimation Médicale, 2 Bd Tonnellé, F-37044 Tours Cedex 9, France.
Phone: 0033247473855; Fax: 0033247396536; emercier@univ-tours.fr

Abstract

Background:

Ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by *Methicillin-resistant staphylococcus aureus* (MRSA) is a major cause of mortality in mechanically ventilated patient. Nebulization of teicoplanin is an alternative way of administration that may provide higher lung tissue concentrations than intravenous delivery. The aim of this study was to compare the administration of teicoplanin via aerosol to intravenous route by measuring the lung and the serum teicoplanin concentrations in a rat model.

Methods:

Eighty healthy males Sprague Dawley were anesthetized and received a single dose of teicoplanin by intravenous (IV) or aerosol route. After sacrifice, lung and blood samples were collected and teicoplanin concentrations were measured with fluorescence polarization. A non-compartmental approach was used. Area under the concentration curve/minimal inhibition concentration ratio (AUC/MIC), AUC, absorbed fraction (FA), mean residence time (MRT), and mean absorption time (MAT) of teicoplanin were calculated.

Results:

Mean (+/- SD) lung tissue concentrations of teicoplanin in the aerosol group were significantly higher than those in the IV group ($p < 0.0001$). The mean lung tissue concentration achieved at 15 minutes was 1.94 +/- 1.33 mg/g in the aerosol group and 0.04 +/- 0.01 mg/g in the IV group. The mean AUC_{Lung} after aerosol was 67.4 mg $h^{-1}g^{-1}$ and was 0.8 mg $h^{-1}g^{-1}$ after IV route. In the aerosol group, AUC_{serum}/MIC ratio was 605/2 and in the IV route, AUC_{serum}/MIC ratio was 682/2. MAT was longer after aerosol than after IV route (0.91 h versus 0.06 h), and MRT was longer after aerosol than after intravenous bolus administration (6.52 h versus 5.61 h).

Conclusion:

Teicoplanin concentrations in the lung tissue of the rat model were significantly higher by the aerosol route than by the IV route. The AUC_{lung} after nebulization was 84 times higher than delivery by the IV route and the AUC_{lung}/MIC ratio after nebulization met the recommended target to eradicate *Staphylococcus aureus*. Administration of teicoplanin by the aerosol route could represent one of the new therapeutic weapons of the treatment of the VAP

Key words:

Pneumonia, Ventilator-Associated, Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus, Anti-Bacterial Agents, Nebulization, Teicoplanin.

Introduction

Despite advances in antimicrobial therapy, ventilator-associated pneumonia (VAP) remains an important cause of morbidity and mortality in mechanically ventilated patients [1, 2]. Over the last few decades, the rate of VAP caused by multidrug-resistant strains has increased [3, 4]. Due to the growing number of multidrug-resistant strains, international medical societies recommend increasing the intravenous dose of antibiotics in order to retain antibiotic efficacy. The corollary of these guidelines is a risk of renal toxicity in critically ill patients receiving other drugs [5, 6 ,7]. Moreover, several antibiotic classes such as aminoglycosides and glycopeptides administered by intravenous infusion have low diffusion into lung tissue [8]. Nebulization is a way of enhancing antibiotic access to the lower respiratory tract, thereby increasing antibiotic concentrations at the infection site and reducing systemic exposure. Thus, nebulization should be a solution to avoid or reduce renal toxicity [9, 10].

The emergence of *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) has complic teicoplanin ated the treatment of these infections. In many cases, glycopeptides such as teicoplanin in and vancomycin are the only antibiotics that act on MRSA, and teicoplanin susceptibility is considered when minimal inhibition concentration (MIC) is < 2 mg/l [11, 12]. teicoplanin and vancomycin, time-dependent antibiotics, are the most useful glycopeptides and are both efficacious in gram-positive infections. Teicoplanin is more expensive than vancomycin but causes fewer adverse drug reactions (skin rash) and significantly less damage to the kidneys [11]. In an animal model, nebulization of teicoplanin has been shown to induce less bronchospasm than vancomycin [13]. Moreover, teicoplanin penetrates tissue better than vancomycin, particularly lung tissue [8]. The long half-life of teicoplanin (30-70 hours) compared to that of vancomycin (6-8 hours) should reduce administration to a single or double daily dose.

In clinical practice, aminoglycosides are the most commonly used nebulized antibiotics [9, 14, 15, 16] for gram-negative infections, particularly in cystic fibrosis [17]. During the last fifty years, antibiotics administered by aerosol have occasionally been used for the treatment or prevention of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients [18, 19]. Rouby *et al*. found a higher lung concentration of amikacin in mechanically ventilated piglets following aerosol than intravenous administration [20]. In mechanically ventilated healthy subjects, nebulization of a high dose of amikacin was well tolerated with no apparent side effects [10]. This approach, based on the assumption that administering teicoplanin by aerosol increases concentrations in lung tissue, should thus improve patient outcomes.

The primary objective of this study was to compare the administration of teicoplanin via aerosol to intravenous route by measuring the lung and the serum teicoplanin concentrations in rats with healthy lungs. We also evaluated the renal safety of a single high dose of teicoplanin.

Material and Methods

Animal Preparation

The experiment was approved by the local Ethics Committee of the University of Tours. It involved 80 healthy male Sprague Dawley rats, aged 9 weeks and weighing 420 g (406-438), after a two-week acclimation period in an air-conditioned laboratory (22°± 2°C). They were housed in pairs in cages (1290D Eurostandard type III, Techniplast, Italy) and had free access to water and food (diet 20-16, Harlan-France). Rats were anaesthetized in an induction cage unit with isoflurane 5% gas (Isoflurane Belamont, France) for 5 minutes. For both aerosol and IV administration, the rats were placed in a supine position on a work stand (T.E.M, Lormont, France) allowing a 45 degree angle. During teicoplanin administration, rats had spontaneous ventilation.

Aerosol generation and administration of intravenous bolus

Teicoplanin powder was dissolved in sterile water for a final concentration of 125 mg/ml. The reconstituted solution had an osmolarity of 320 osmol/l and a pH of 7.40 (osmometer, Hermann Roebling). In the aerosol group, intra-tracheal teicoplanin administration was performed using an IA-1B-2 inches MicroSprayer® (Penn Century, USA) which is a reproducible aerosol delivery method with low impaction in the upper airways and homogenous lung deposition [(21)]. The volume median diameter (VMD) of the solution of teicoplanin measured by laser diffraction (Spraytec, Malvern, UK) was 44 µm [40-53]. The MicroSprayer® was introduced carefully in the trachea through the larynx, and the teicoplanin aerosol was administered instantaneously. In the intravenous group, an intravenous bolus was delivered under aseptic conditions via the dorsal vein of the penis. After teicoplanin administration, the rats were put back in their cages.

Study design

The recommended dose of teicoplanin in adult humans by the IV route is 6-12 mg/kg. Based on the method used to calculate doses for humans, we calculated an equivalent dose for a rat weighing 400 mg. The method used for the calculation of the equivalent dose in rats was adapted to the conversion of the Human Equivalent Dose (HED) expressed as mg/kg to mg/m^2 based on body surface area[(22)]. HED was equal to the dose in rat multiplied by (k_m/37). The K_m value for the rat is 6. We applied the formula to the human recommended doses and the doses calculated of teicoplanin for rat were 37 and 74 mg/kg. We decided to administer an intermediate dose: 50 mg/kg.

A random process was used to allocate the type of administration and sample time. Rats received either a single aerosol or intravenous dose of 50 mg/kg teicoplanin (160-µl solution). To analyze the pharmacokinetics, groups of eight rats were used for each sample time. Sacrifice times after teicoplanin administration were at 15, 60, 180, 360 or 1440 minutes.

Sacrifice, lung preparation

After anesthesia, rats were sacrificed by exsanguination (section of aortic vessel) and a blood sample was collected at the same time. Blood sample tubes were inverted 8 times and centrifuged for 10 minutes at 1300 rpm at 15°C (Hermle Z383K). Immediately after sacrifice, the chest cavity was opened and the lungs were dissected without the trachea, weighed and homogenized with 2 ml of 0.9% sodium chloride for 5 minutes using a T-25 Ultra-Turrax. After homogenization, lung samples were centrifuged for 20 minutes at 4500 rpm at 15°C (Hermle Z383K). Supernatant was collected and assigned to three aliquots and stored at -20°C until completion of the study and analysis of concentration.

Determination of teicoplanin concentration in serum and lung tissue and pharmacokinetic analysis

The extraction coefficient was expressed as the percentage of teicoplanin mass in serum or lung sample in relation to the total mass deposited in the samples. Predefined doses of teicoplanin were added to serum and lung tissue. The extraction coefficient of teicoplanin concentration was linear and > 95%.

For concentration analysis, after thawing, the samples were homogenized for two hours in a deep-drawn ultrasonic tank (Fisher Scientific GmbH, 58239 Schwerte, Germany) at 9 kHz, with a temperature range of 25°C to 35°C. Teicoplanin concentrations were measured in serum samples and lung tissue with fluorescence polarization immunoassay (Seradyn Innofluor reagent set teicoplanin) on a TDX Abbott, IL.

For each group, the mean and standard deviation for teicoplanin concentrations in serum and lung tissue were calculated. Pharmacokinetic profiles were obtained in serum after IV administration, in serum after aerosol administration, in lung tissue after IV administration, and in lung tissue after aerosol administration.

Teicoplanin pharmacokinetics were analyzed using mean concentration values. A non-compartmental approach was used to estimate the following parameters:

- Maximum serum and lung concentrations (C_{max}) and time to maximum concentration (T_{max}) were determined by direct inspection of the data.

- Cmin serum or trough concentration was defined as the serum concentration at 24 hours after the dose administration.

- The terminal rate constant (λz, day^{-1}) toward the last non-zero concentration (Cz) was estimated by log-linear regression using the last concentrations; the elimination half-life (days) was deduced by $T½ = \ln 2/\lambda z$.

- The area under the concentration curve from zero to infinity was calculated as:

$AUC(0\text{-}\infty) = \Sigma[(C_i + C_{i+1}) / 2] \,.\, (t_{i+1} - t_i) + Cz/\lambda z$

- The area under the first-moment concentration curve from zero to infinity ($mg.day^2/L$) was calculated as: $AUMC(0\text{-}\infty) = \Sigma[(t_i.C_i + t_{i+1}.C_{i+1}) / 2] \,.\, (t_{i+1} - t_i) + (tz.Cz/\lambda z) + Cz/\lambda z$

- Absorbed Fraction of teicoplanin (FA), which represents the proportion of teicoplanin absorbed after aerosol administration, was calculated as the ratio of the amount of serum $AUC(0\text{-}\infty)$ obtained after aerosol administration divided by that obtained after IV administration.

- Mean residence time (MRT), which represents the mean duration of residence of a teicoplanin molecule in serum, was calculated as:

$MRT = AUMC(0\text{-}\infty)/AUC(0\text{-}\infty)$

MRT after both IV injection (MRT_{IV}) and aerosol administration (MRT_{Neb}) were calculated.

- Mean absorption time of teicoplanin, which represents the period during which 50% of teicoplanin amount is absorbed, was calculated as:

$MAT = MRT_{Neb} - MRT_{IV}$

- The fraction of teicoplanin distributed to the lung (FD) was calculated as the ratio of lung $AUC(0\text{-}\infty)$ obtained after IV to that obtained after aerosol administration.

Statistical analysis

Teicoplanin concentration was expressed as mean (standard deviation) and the teicoplanin dose administered and the trough were expressed as mean and 90% confidence interval [IC 90%]. The mean of each time point was used for comparison between serum and lung concentrations.

Variables were compared using the unpaired t-test (GraphPad Prism version 5.00, GraphPad Software, San Diego, California USA). The level of statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

Results

All rats received a single dose of teicoplanin and no clinical or behavioral modification was observed during the 24 hours after administration.

Lung concentration of teicoplanin

The mean (+/- SD) lung tissue achieved at 15 minutes was 1.94 +/- 1.33 mg/g in the nebulization group and 0.04 +/- 0.01 mg/g in the IV group and at 180 minutes was 3.87+/- 1.64 mg/g in the nebulization group and 0.10+/- 0.15 mg/g in the IV group. At each time point, mean lung tissue concentrations of teicoplanin in the aerosol group were significantly higher than those in the IV group ($p < 0.0001$) and were maintained during the 24 hours following nebulization (Figure 1). The mean AUC_{Lung} in the aerosol group was 67.4 mg $h^{-1}g^{-1}$ and 0.8 mg $h^{-1}g^{-1}$ in the IV group (Table 1). So, AUC_{Lung} after nebulization was 84 times higher than after intravenous bolus administration.

Serum pharmacokinetics

Mean serum concentrations of teicoplanin were significantly lower after aerosol delivery than after IV delivery during the first hour (15, 60 and 180 minutes) post-administration period ($p<0.0001$). After 180 minutes, mean serum concentrations were similar ($p= 0.2$) (Figure 2). Trough serum concentrations after aerosol administration were similar to those after intravenous bolus injection ($p=0.64$) (Table 1). The ratio of the mean AUC_{serum} in the aerosol group to the mean AUC_{serum} in the intravenous bolus group was 0.89. The AUC_{serum}/MIC ratio was, respectively after nebulization and IV administration, 605/2 and 682/2.

The absorbed fraction (FA) of teicoplanin after aerosol administration was 88% and the fraction distributed to the lung (FD) was 1% after intravenous administration.

The absorption rate expressed as the MAT was longer after aerosol administration than after intravenous bolus administration (0.91 h versus 0.06 h), and the average time teicoplanin remained in the body, expressed as the MRT, was longer after aerosol delivery than after intravenous bolus administration (6.52 h versus 5.61 h).

Renal function

There was no change in renal function during the 24-hour period in either the aerosol or the IV group. The plasma urea and creatinine concentrations at 24 hours were similar to those at 15 minutes.

Discussion

This study of rats with healthy lungs found that lung concentrations of aerosol delivered teicoplanin were in the range of 35 to 48 times higher at the sample time period 15 to 180

minutes and also greater than those obtained after intravenous bolus administration. This ratio increased respectively from 118 to 356 at 360 and 1440 minutes.

Lung and serum concentrations

The aerosol route of teicoplanin produced high lung tissue concentrations with levels in the range of the MIC of MRSA which is usually greater than 2 mg/l [23]. A single dose of teicoplanin aerosol produced serum concentrations similar to those obtained after intravenous bolus injection, but higher concentrations in lung tissue. Moreover, by assuming that the density of lung tissue after homogenization was close to the density of water (1 g/mL), the lung tissue concentration following aerosol delivery is 3.87 mg/mL or 3780 mg/L at 180 minutes that is far above the recommended MIC of 2 mg/L. These results confirm that aerosol administration of a single high dose of teicoplanin achieves higher concentrations in lung tissue with levels far above the MIC and similar concentrations in the serum to those obtained by intravenous bolus administration. Moreover, following administration of a single dose, the ratio of teicoplanin concentration in lung tissue between aerosol and intravenous bolus was superior by 30/1 in the first 3 hours and increased to 300/1 at 24 hours (Figure 1). These results show that aerosol delivery is more efficient than the intravenous route to achieve rapid high lung tissue concentrations of teicoplanin and to maintain these high concentrations over the following 24 hours. As in the study of Golstein *et al.* [9], our results support the hypothesis that it is possible to obtain high concentrations of antibiotics in the lungs using aerosol route.

Within the last decade, the guidelines for glycopeptides management have been modified, with a recommended increase in trough concentrations to above 15 or 20 mg/l to reach the target AUC_{serum}/MIC ratio at 400 [24, 25, 26]. This is unlikely to be achieved in clinical practice because increasing the serum trough concentration involves an increased risk of nephrotoxicity and ototoxicity [27, 12]. The present study demonstrates that aerosol administration of a high dose of teicoplanin can produce high lung tissue concentrations without toxic high serum concentrations. In fact, AUC_{lung} was higher after aerosol administration than after intravenous bolus administration (Table 1), which is an essential factor to consider to limit the risk of selecting resistant strains of MRSA.

Expression of pharmacokinetic curve

To determine total lung concentration after teicoplanin administration it was necessary to sacrifice the rats. Mean serum and lung concentrations were determined for each time point of the pharmacokinetic curve and calculated from a group of eight rats. This study design produced pharmacokinetic curves with a confidence interval of 90%.

Bacterial action

Teicoplanin has a time-dependent bactericidal activity and a post-antibiotic effect. Its effectiveness can be assessed with three relevant pharmacokinetic parameters: minimum or trough serum concentration /minimum inhibitory concentration (Cmin/MIC), the AUC, and AUC/MIC. Characteristics of teicoplanin required a C_{min} serum or C_{min} tissue higher than MIC, with C_{min} serum/MIC or C_{min} tissue/MIC greater than 5 to 8 [28, 29, 30]. In clinical practice, for severe infections, the trough serum or C_{min} serum has to be maintained between 20 to 30 mg/l to guarantee high concentration in infected tissue. In our study, throughout the 24-hour period and as soon as 15 minutes, the lung tissue concentrations after aerosol delivery, particularly C_{min} lung tissue, remained high. The Cmin lung tissue at 24 hours was 0.73 +/- 0.27 mg/g in aerosol group and was 0.002+/- 0.001 mg/g in IV group.

As a consequence, teicoplanin aerosol produces a high C_{min} in the target organ with the teicoplanin concentration having a very long duration above the MIC. The AUC_{24h} is another way to understand the effectiveness of teicoplanin. It is a specific indicator which reflects the total amount of antibiotic exposed to the organism. In the analysis, assuming linear pharmacokinetics, the $AUC_{0-\infty}$ following a single dose was equal to the steady-state AUC over the 24-hour period (0-24h). The present study found that $AUC_{24h\ serum}$ after aerosol administration was similar to $AUC_{24h\ serum}$ following intravenous bolus administration, whereas the $AUC_{24h\ lung}$ after aerosol administration was 84 times greater than after intravenous bolus administration. These results are comparable to those of Goldstein [20] who found that the AUC of amikacin lung concentration in healthy ventilated piglets was more than 15 times greater after nebulization than after intravenous bolus administration. Measurement of trough serum teicoplanin concentration could be used as a surrogate marker for AUC and represents the most practical bedside method for monitoring teicoplanin effectiveness [25]. Recently, several investigators have reported that the $AUC_{24h\ serum}$/MIC ratio is the main pharmacokinetic-pharmacodynamic parameter predicting the efficacy of teicoplanin with a target ratio of 400/1 or above to eradicate *Staphylococcus aureus* [30, 25]. In our study, $AUC_{24h\ serum}$/MIC ratio in the aerosol group and the IV group after a single dose of teicoplanin did not meet the recommended target to eradicate MRSA. However the $AUC_{24h\ lung}$ following IV bolus was lower than the $AUC_{24h\ lung}$ following aerosol delivery. Our results show that aerosol route achieves low $AUC_{24h\ serum}$ but high $AUC_{24h\ lung}$ and therefore achieves the target $AUC_{24h\ lung}$/MIC ratio. The $AUC_{24h\ lung}$/MIC ratio should be a better parameter than the $AUC_{24h\ serum}$/MIC ratio for monitoring antibiotic effectiveness. But since it is problematic

to measure AUC_{lung} with a non invasive method in humans, it represents the major limit of this parameter.

Systemic absorption

After aerosol administration, systemic absorption reflects what occurred in the capillary-alveolar membrane. After deposition in the lung, the drug follows two paths [31, 32]. The first is mucociliary clearance (elimination via the gastrointestinal tract), and the second is absorption in the distal lung where it passes into capillary blood. For teicoplanin, there was no gastrointestinal absorption [33]. Therefore, serum concentrations of teicoplanin were derived entirely from pulmonary absorption and reflect distal lung deposition.

Goldstein et al. [20] reported very high lung tissue concentration of amikacin with low plasma concentration after nebulization in ventilated piglets. Our study found similar results, with high lung tissue concentrations of teicoplanin after atomization and low plasma concentrations. Amikacin and teicoplanin have the same gastrointestinal absorption property, and for these antibiotic families serum concentrations reflect distal lung deposition. Erhmann et al. used this feature to express the pulmonary deposition of aerosolized amikacin in healthy volunteers using the serum pharmacokinetics of amikacin [10].

Teicoplanin and renal function

Measurements of serum creatinine at 15 minutes and 24 hours after teicoplanin administration revealed no temporal change between these two times and no difference between aerosol and intravenous groups. These results have some limitations. Serum creatinine was measured at sacrifice time and thus only 16 rats were monitored for the two times.

Administration sequence

The long half-life of teicoplanin allows a daily bolus injection following a loading dose. This property avoids having to administer several doses per day and therefore facilitates antibiotic administration. After a single dose of atomization, the serum trough concentration was equal to that after intravenous bolus administration. Our study did not evaluate the pharmacokinetics of repeated administration of teicoplanin.

Conclusion

Aerosol administration of a single dose of teicoplanin in a rat model with healthy lungs was associated with high lung tissue concentrations. The lung concentrations of aerosolized teicoplanin were more than 48 times higher than the lung concentrations following intravenous bolus administration which is relevant for this time-dependent antibiotic. Following aerosol delivery of teicoplanin, the AUC_{lung}/MIC met the recommended target to eradicate MRSA. The emergence of *Staphylococcus aureus* with high resistance to antibiotics adds a further challenge to the development of aerosol therapy of antibiotics in VAP.

Author Disclosure Statement

Emmanuelle Mercier, François Darrouzain, Antoine Guillon, Jerome Montharu, Patrice Diot, Gilles Paintaud declare that they have no conflict of interest.

Laurent Vecellio is employed by la Diffusion Technique Française (DTF).

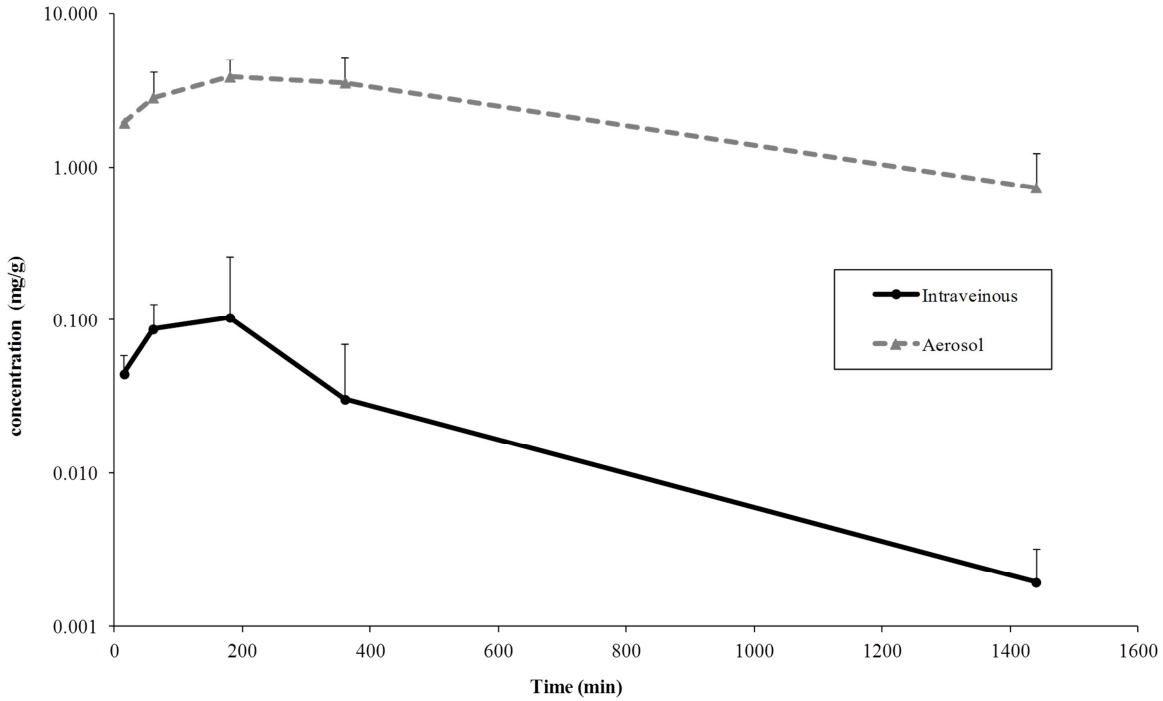
Table 1. Comparison of aerosol administration and intravenous bolus administration.

	Aerosol administration	Intravenous bolus
Dose (mg)	20.6 [17.9-23.3]	20.7 [17.7-23.8]
C_{min}, trough concentration(mg/l)*	2.55 [0.55-4.56]	3.03 [0-8.26]
C_{max} in serum (mg/L)	51.7	128.6
C_{max} in lung (mg/g)	3.9	0.1
T_{max} in serum (hour)	3	1
T_{max} in lung (hour)	3	3
Elimination half-life in lung (h)	3.67	1.75
Elimination half-life in blood (h)	2.06	2.79
MAT (h)	0.91	0.06
MRT (h)	6.52	5.61
AUC_{serum} (mg $h^{-1}l^{-1}$)	605.2	681.7
AUC_{lung}(mg $h^{-1}g^{-1}$)	67.4	0.8
FA (%)	88	100
FD (%)	100	1

Values are means [IC90%], Trough concentration or C_{min} (teicoplanin serum concentration at 24 hours), MAT (mean absorption time), MRT (mean residence time), AUC (area under the curve), FA (Absorbed Fraction), FD (Fraction distributed to the lung).

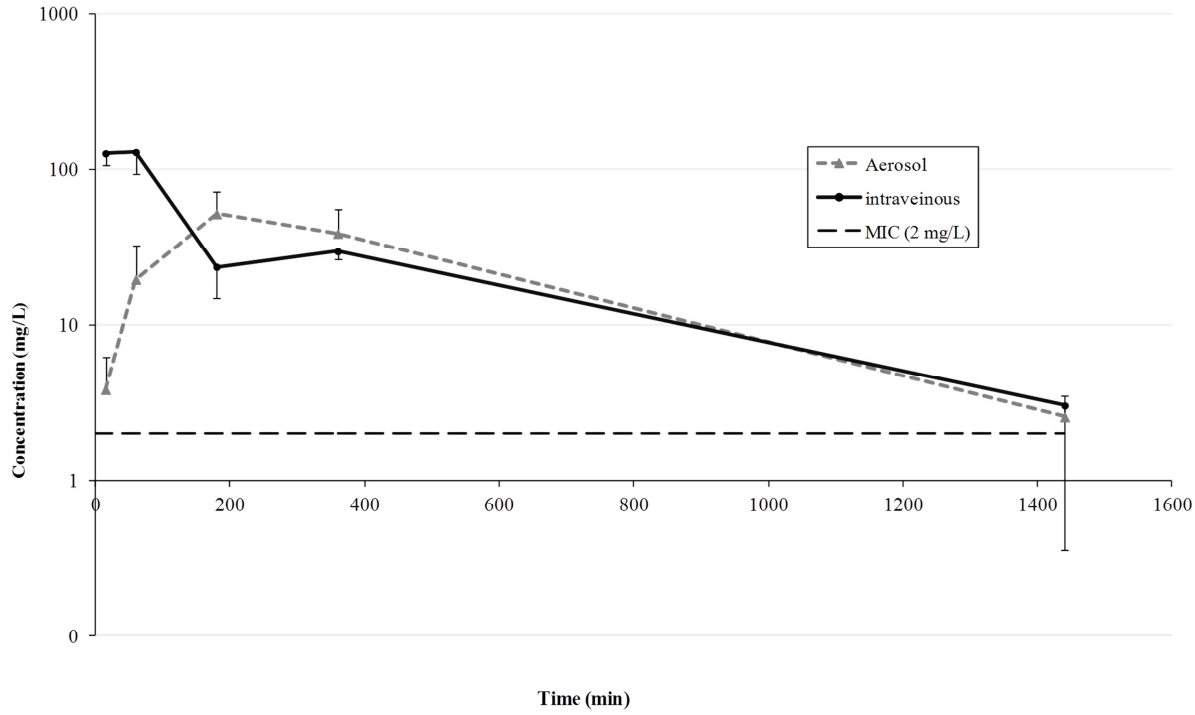
* The C_{min}, trough concentrations in the IV group and the aerosol group were similar (no statistically significant difference, p= 0.64).

Figure 1: Lung concentrations of teicoplanin after aerosol administration and intravenous bolus.



Values of lung concentrations are means (standard deviations). The mean lung concentration following aerosol administration was significantly higher ($p<0.0001$) than intravenous delivery.

Figure 2: Serum concentrations of teicoplanin after aerosol administration and intravenous bolus.



Values of serum concentrations are means (standard deviations), MIC (Minimum Inhibitory Concentration). The mean serum concentration following aerosol administration was significantly lower (p= 0.0001) for 15 and 60 minutes and (p= 0.01) for 180 minutes than intravenous delivery.

References

1. Chastre J, Fagon J: Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(7):867-903.

2. Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, Guyatt GH, Meade MO, Heyland DK, Kirby A, Tryba M: The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Crit Care. 2001;5(6):368-375.

3. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(4):388-416.

4. Torres A: The new American Thoracic Society/Infectious Disease Society of North America guidelines for the management of hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia: a current view and new complementary information. Curr Opin Crit Care. 2006;12(5):444-445.

5. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A: High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: efficacy and toxicity. Arch Intern Med. 2006; 166(19):2138-44.

6. Hahn-Ast C, Glasmacher A, Arns A, Mühling A, Orlopp K, Marklein G, Von Lilienfeld-Toal M: An audit of efficacy and toxicity of teicoplanin versus vancomycin in febrile neutropenia: is the different toxicity profile clinically relevant? Infection. 2008;36(1):54-58.

7. Wood MJ: Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. J Chemother. 2000;12 Suppl 5:21-25.

8. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, Franchini C, Concia E: Penetration of vancomycin into human lung tissue. J Antimicrob Chemother. 1996;38(5):865-869.

9. Goldstein I, Wallet F, Nicolas-Robin A, Ferrari F, Marquette CH, Rouby JJ: Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during Escherichia coli pneumonia in ventilated piglets. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(10):1375-1381.

10. Ehrmann S, Mercier E, Vecellio L, Ternant D, Paintaud G, Dequin PF: Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in mechanically ventilated healthy subjects. Intensive Care Med. 2008;34(4):755-762.

11. Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DD, Silva E: Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. Cochrane Database Syst Rev. 2010;6:CD007022.

12. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M: Comparative efficacy and safety of vancomycin versus

teicoplanin: systematic review and meta-analysis. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(10):4069-4079.

13. Inhaled vancomycin-induced allergic reaction in decontamination of respiratory tracts for allogeneic bone marrow transplantation. 1997. Available at: http://www.nature.com/bmt/journal/v20/n11/abs/1701007a.html.

14. Le Conte P, Potel G, Peltier P, Horeau D, Caillon J, Juvin ME, Kerguéris MF, Bugnon D, Baron D: Lung distribution and pharmacokinetics of aerosolized tobramycin. Am Rev Respir Dis. 1993;147(5):1279-1282.

15. Luyt CE, Clavel M, Guntupalli K, Johannigman J, Kennedy JI, Wood C, Corkery K, Gribben D, Chastre J: Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. Crit Care. 2009;13(6):R200.

16. Luyt C, Combes A, Nieszkowska A, Trouillet J, Chastre J: Aerosolized antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia. Curr Opin Infect Dis. 2009;22(2):154-158.

17. Lenoir G, Antypkin YG, Miano A, Moretti P, Zanda M, Varoli G, Monici Preti PA, Aryayev NL: Efficacy, safety, and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with Pseudomonas aeruginosa. Paediatr Drugs. 2007;9 Suppl 1:11-20.

18. Palmer LB: Aerosolized antibiotics in critically ill ventilated patients. Curr Opin Crit Care. 2009;15(5):413-418.

19. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, Varela M, Tempone AK, O'Riordan T, Daroowalla F, Richman P: Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. Crit Care Med. 2008;36(7):2008-2013.

20. Goldstein I, Wallet F, Robert J, Becquemin MH, Marquette CH, Rouby JJ: Lung tissue concentrations of nebulized amikacin during mechanical ventilation in piglets with healthy lungs. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(2):171-175.

21. Gagnadoux F, Le Pape A, Urban T, Montharu J, Vecellio L, Dubus JC, Leblond V, Diot P, Grimbert D, Racineux JL, Lemarié E: Safety of pulmonary administration of gemcitabine in rats. J Aerosol Med. 2005;18(2):198-206.

22. Regulation FDA Guidance, July 2005 *Guidance for Industry*: *Estimating the* Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. (http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM078932.pdf).

23. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, Alamo D, Ortega M, Lopez J, Mensa J: Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis. 2008;46(2):193-200.
24. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ: Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. Clin Infect Dis. 2011;52(8):975-981.
25. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC Jr, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP: Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy. 2009;29(11):1275-1279.
26. Kuti JL, Kiffer CRV, Mendes CMF, Nicolau DP: Pharmacodynamic comparison of linezolid, teicoplanin and vancomycin against clinical isolates of Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci collected from hospitals in Brazil. Clin Microbiol Infect. 2008;14(2):116-123.
27. Hermsen ED, Hanson M, Sankaranarayanan J, Stoner JA, Florescu MC, Rupp ME: Clinical outcomes and nephrotoxicity associated with vancomycin trough concentrations during treatment of deep-seated infections. Expert Opin Drug Saf. 2010;9(1):9-14.
28. Sato M, Chida K, Suda T, Muramatsu H, Suzuki Y, Hashiteicoplanin H, Gemma H, Nakamura H: Recommended initial loading dose of teicoplanin, established by therapeutic drug monitoring, and outcome in terms of optimal trough level. J Infect Chemother. 2006;12(4):185-189.
29. Brink AJ, Richards GA, Cummins RR, Lambson J: Recommendations to achieve rapid therapeutic teicoplanin plasma concentrations in adult hospitalised patients treated for sepsis. Int J Antimicrob Agents. 2008;32(5):455-458.
30. Niwa T, Imanishi Y, Ohmori T, Matsuura K, Murakami N, Itoh Y: Significance of individual adjustment of initial loading dosage of teicoplanin based on population pharmacokinetics. Int J Antimicrob Agents. 2010;35(5):507-510.
31. Dequin PF, Faurisson F, Lemarié E, Delatour F, Marchand S, Valat C, Boissinot E, de Gialluly C, Diot P: Urinary excretion reflects lung deposition of aminoglycoside aerosols in cystic fibrosis. Eur Respir J. 2001;18(2):316-322.
32. Derendorf H, Hochhaus G, Möllmann H: Evaluation of pulmonary absorption using

pharmacokinetic methods. J Aerosol Med. 2001;14 Suppl 1:S9-17.
33. Rowland M. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin.Clin Pharmacokinet. 1990;18(3):184-209.

Chapitre 3 : Évaluation des effets du nébuliseur sur les paramètres ventilatoires du patient et du respirateur.

1 Introduction.

Le choix de la nébulisation d'antibiotiques ne peut s'envisager que si l'administration par voie nébulisée est plus efficace que la voie intraveineuse en termes de concentration tissulaire pulmonaire et de résorption pulmonaire. Dans le chapitre précédent, nous avons démontré que l'administration de teicoplanine en aérosol chez le modèle de rat permettait d'obtenir des concentrations tissulaires supérieures à celles après injection intraveineuse et que la résorption pulmonaire de la teicoplanine était faible induisant des concentrations plasmatiques inférieures à celles obtenues après injection intraveineuse. Ces résultats ont conforté notre hypothèse initiale sur l'intérêt de la nébulisation de teicoplanine. Nous pouvions donc envisager l'étape suivante qui était la nébulisation de teicoplanine en ventilation mécanique.

Dans le premier chapitre, nous avons montré qu'il existe de nombreux facteurs qui affectent la qualité du dépôt pulmonaire en VM. Par exemple, Berlinki et coll. (Berlinki 2013) a montré que le nébuliseur à tamis vibrant avait des performances *in vitro* supérieures aux autres nébuliseurs testés dans l'étude. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude de Miller et coll. (Miller 2003) où la masse déposée dans les poumons variait selon le type de respirateur, le modèle de nébuliseur et l'utilisation ou non d'un humidificateur chauffant. Ainsi, il est clairement validé que le nébuliseur (performances, position sur le circuit) est un facteur primordial dans la qualité de la nébulisation en VM. Si les performances des nébuliseurs ont été beaucoup étudiées, il n'existe pas de travaux à notre connaissance qui ont étudié l'innocuité du nébuliseur sur les paramètres ventilatoires du respirateur. Nous avons donc décidé d'évaluer les effets potentiels du nébuliseur sur les paramètres ventilatoires du respirateur et d'en faire un critère de choix pour la sélection du nébuliseur dans notre étude. Les performances du nébuliseur sélectionné seront évaluées et présentées dans le chapitre 4.

L'objectif de notre étude était d'évaluer *in vitro* les effets de 4 nébuliseurs sur les paramètres ventilatoires du respirateur en fonction du modèle du respirateur et du mode de ventilation chez l'adulte.

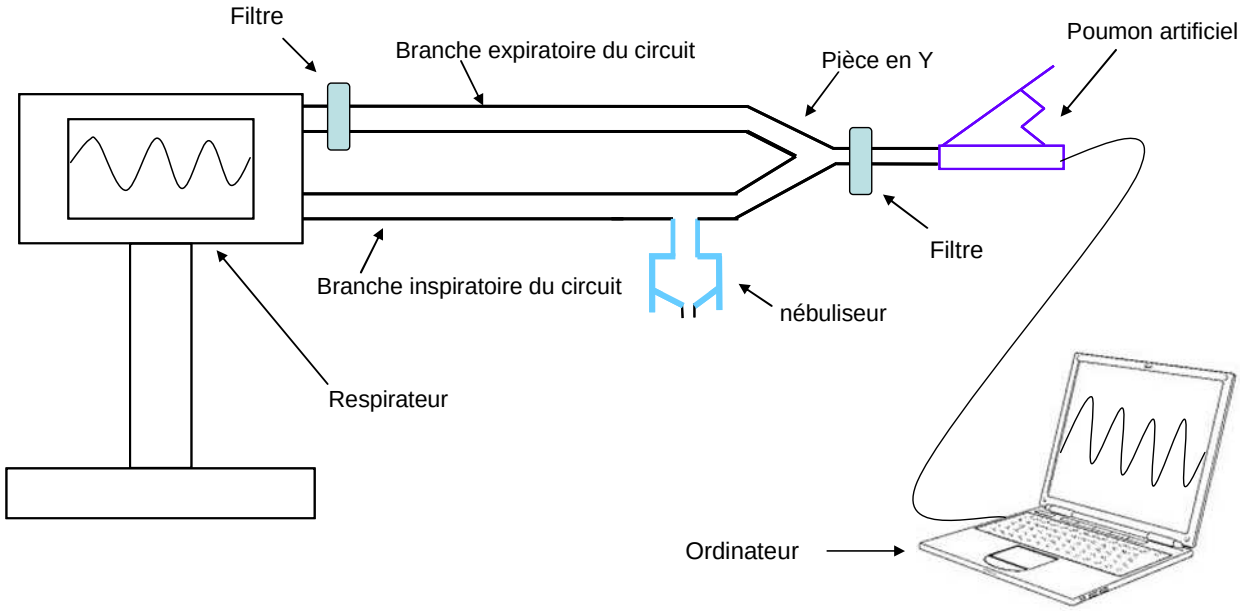
Une étude préliminaire a été conduite pour évaluer les propriétés intrinsèques des nébuliseurs et pour vérifier la similarité entre : le volume réglé sur le respirateur, celui mesuré sur le respirateur et le volume délivré au niveau du poumon artificiel.

2 Matériel et méthodes

2.1 Respirateur et modèle de poumon artificiel

Les respirateurs choisis pour l'étude sur banc d'essai étaient le respirateur Servo 300 (Siemens-Elema, Solna, Suède) et le respirateur Galileo (Hamilton medical AG, Bonaduz, Suisse). Le respirateur était connecté à un poumon artificiel (Michigan Instruments Adult Training Test Lung; Grands Rapids, États-Unis) pour simuler les propriétés mécaniques ventilatoires d'un patient adulte. La compliance du poumon artificiel a été réglée à 0.05 L/cm d'eau et la résistance a été réglée à 5 cm d'eau/L/sec. Pour éviter le risque de dépôt de l'aérosol dans le respirateur et dans le poumon artificiel, un premier filtre (Servo Duo Guard, Maquet critical care AB, Suède) a été connecté sur la branche expiratoire du circuit au niveau du respirateur et un second filtre a été connecté entre le poumon artificiel et la pièce en Y du circuit (figure 5).

Figure 5: Montage expérimental



Les deux modes ventilatoires testés étaient le volume assisté contrôlé (VAC) et le volume en pression contrôlée (VPC) avec une fraction en oxygène à 21%. Les réglages des paramètres du mode VAC étaient une fréquence respiratoire (FR) à 20/min, un volume courant à 450 ml, une pression expiratoire positive (PEP) à 5 cm d'eau, et un rapport entre le temps inspiratoire et le temps expiratoire (I/E) de à ½. Les réglages pour le mode VPC étaient une FR à 20/min, une pression inspiratoire à 10 cm d'eau, une PEP à 5 cm d'eau et un débit inspiratoire à 16L/min.

2.2 Nébuliseurs

Quatre nébuliseurs étaient préalablement choisis pour notre étude de part leur citations dans la littérature et leur utilisation en ventilation mécanique (Dubus 2005, Ferrari 2008, Harvey 1997, Rouby 2012) : les nébuliseurs pneumatiques Hudson Misty-Neb® (Allegiance Health Care Corporation, Etats-Unis) et Sidestream® (Medic-Aid; West Sussex, Angleterre), le nébuliseur à tamis vibrant Aeroneb Pro® (Aerogen, Galway, Ireland) et le nébuliseur ultrasonique Atomisor Megahertz® (AMGH®) (DTF, France). Afin de simuler les conditions les plus proches possibles de la nébulisation chez le patient ventilé, une solution de salbutamol 2,5 mg/5ml (Arrow Génériques SAS Lyon, France) était déposée dans le réservoir du nébuliseur. Le débit d'air mural réglé pour les nébuliseurs pneumatiques Misty-Neb® et Sidestream® était respectivement de 6 et 8 L/min. Le nébuliseur testé était connecté sur la voie inspiratoire juste à côté de la pièce en Y. Les 4 nébuliseurs sont présentés dans les figures 6, 7, 8 et 9.

Figure 6: Nébuliseur pneumatique Misty-Neb®.



Figure 7: Nébuliseur pneumatique Sidestream®.



Figure 8: Nébuliseur à tamis vibrant Aeroneb Pro®.

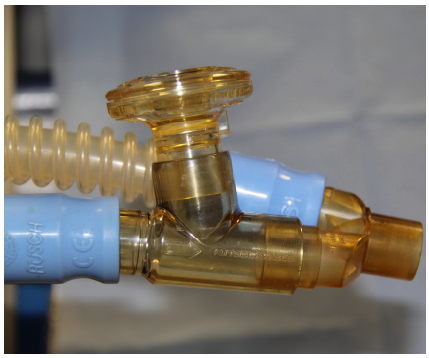


Figure 9: Nébuliseur ultrasonique AMGH®.



2.3 Méthode de mesures des paramètres ventilatoires.

Le logiciel Pneuview (Michigan instruments, États-Unis) de l'ordinateur connecté au modèle de poumon artificiel a été utilisé pour enregistrer les courbes de pressions et de débits gazeux sur 15 cycles ventilatoires. Les valeurs enregistrées sur le modèle de poumon artificiel étaient considérées comme les volumes et les pressions réellement reçus par le patient. Le débit inspiratoire, la pression inspiratoire de crête, la PEP, le temps inspiratoire et le volume courant inspiré étaient enregistrés à partir des valeurs fournies par le poumon artificiel et le respirateur.

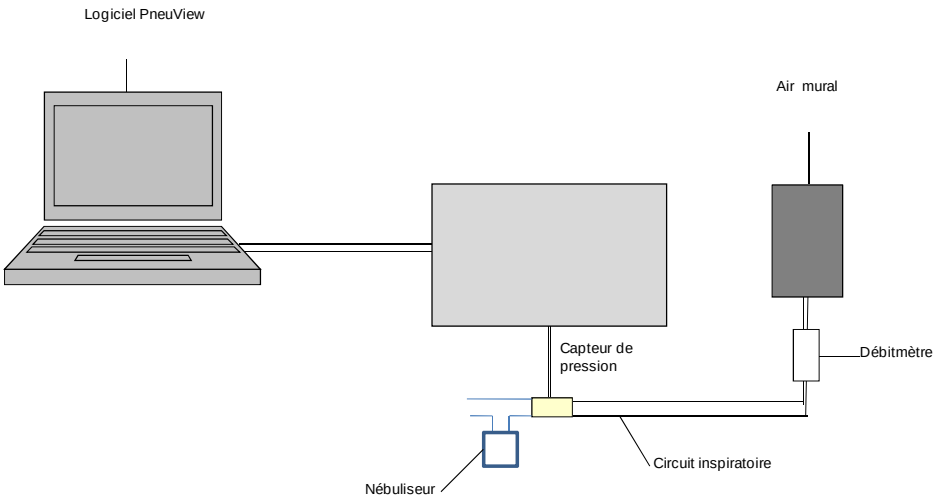
2.4 Déroulement de l'étude

2.4.1 Étude préliminaire

2.4.1.1 Évaluation des propriétés intrinsèques mécaniques des nébuliseurs.

Pour évaluer les propriétés intrinsèques mécaniques du nébuliseur, nous avons utilisé le capteur de pression du poumon artificiel comme matériel de mesure pour mesurer la résistance (cm d'eau/L/s) des nébuliseurs. Les nébuliseurs ont été connectés au circuit inspiratoire du respirateur et un débit d'air constant de 15L/min a été administré à travers le circuit inspiratoire. Un capteur de pression placé en amont du nébuliseur permettait la mesure de la pression. La résistance du nébuliseur était calculée comme le ratio de la pression et du débit (figure 10).

Figure 10 : Montage du circuit pour la mesure de la résistance intrinsèque du nébuliseur.



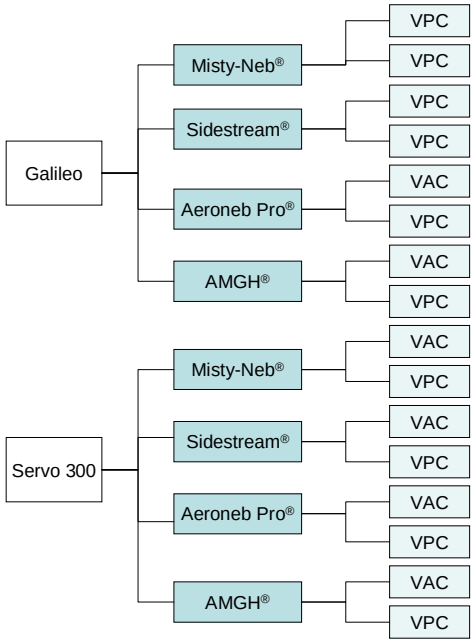
2.4.1.2 Contrôle du volume courant sur le poumon artificiel et le respirateur.

Nous avons réalisé un test préliminaire pour vérifier que les valeurs mesurées sur le respirateur et sur le poumon artificiel étaient similaires à celles réglées sur le respirateur. Pour cela, nous avons connecté le respirateur au poumon artificiel sans nébuliseur et nous avons recueilli les valeurs mesurées sur les deux systèmes.

2.4.2 Mesure des volumes et des pressions.

Chaque nébuliseur a été évalué selon deux modes de ventilation (VAC et VPC) et sur deux types de respirateurs (Galileo et Servo 300) (figure 11). Pour chaque nébuliseur, les paramètres mesurés sur le respirateur et ceux mesurés sur le poumon artificiel étaient enregistrés.

Figure 11: Schéma du protocole.



2.5 Analyse statistique

Les paramètres mesurés étaient le volume courant délivré, la pression inspiratoire de crête, la fréquence respiratoire et la PEP. Les valeurs étaient exprimées en moyenne ± écart type.

Chaque paramètre mesuré était la moyenne de la mesure de 15 cycles respiratoires.

Une différence inférieure à 5% entre les moyennes était considérée comme non significative.

3 Résultats

3.1 Étude préliminaire

3.1.1 Propriétés intrinsèques des nébuliseurs

Le débit gazeux et la résistance de chaque nébuliseur sont présentés dans le tableau 3. Les résultats montrent les débits gazeux externes respectifs des nébuliseurs pneumatiques et ils montrent que le nébuliseur ultrasonique AMGH possède une résistance intrinsèque importante. Seul le nébuliseur à tamis vibrant n'a pas de résistance ni de débit d'alimentation.

Tableau 3: Propriétés intrinsèques mécaniques des nébuliseurs.

	Débit d'alimentation en air (L/min)	**Résistance intrinsèque (cm d'eau/L/s)**
Misty-neb®(pneumatique)	6	0.02 ± 0.01
Sidestream®(pneumatique)	8	0.00 ± 0.00
Aeroneb Pro® (à tamis vibrant)	0	0.00 ± 0.00
AMGH® (ultrasonique)	0	10.72 ± 0.22

3.1.2 Mesure des paramètres ventilatoires sur le respirateur et le poumon artificiel sans nébuliseur.

Les volumes et les pressions recueillis sur le poumon artificiel étaient similaires à ceux réglés sur le respirateur (inférieur à 5% de différence) et ce quel que soit le mode de ventilation utilisé pour le respirateur SERVO 300. Pour le respirateur Galileo, les volumes mesurés sur le poumon artificiel étaient inférieurs à ceux mesurés et réglés sur le respirateur avec une différence de 46,5+/- 6,3 ml, soit environ 10 % de différence. Néanmoins, notre étude n'avait

pas pour objectif de vérifier la calibration de respirateur mais de mesurer les variations de mesure des volumes avec et sans nébuliseur. En conséquence, nous avons exprimés les résultats en pourcentage de variation du paramètre mesuré avec et sans le nébuliseur.

3.2 Comparaison des paramètres ventilatoires en ventilation mécanique avec et sans nébuliseur.

3.2.1 Nébuliseurs pneumatiques Misty-Neb® and Sidestream®

Fréquence respiratoire : Elle n'était pas modifiée par le mode ventilatoire ou le respirateur.

Volume courant mesuré sur le poumon artificiel:

En mode VAC, la nébulisation avec les nébuliseurs pneumatiques entraine une augmentation des volumes mesurés sur le poumon artificiel (figure 12). Elle est par exemple de 35% avec le Misty-Neb® et de 50% avec le nébuliseur Sidestream® sur le respirateur Galileo (tableau 4). En mode VPC, quel que soit le respirateur utilisé, le volume mesuré est identique à celui prescrit durant la nébulisation (tableaux 5 et 7).

Volume courant mesuré sur le respirateur:

Lorsque le test est conduit sur le respirateur Servo 300 en mode VAC avec le nébuliseur, le volume mesuré est inchangé sur le respirateur alors qu'il est augmenté sur le poumon artificiel (tableau 6). Par exemple, avec le nébuliseur Sidestream®, le volume mesuré est inchangé sur le respirateur alors qu'il augmente de 36% sur le poumon artificiel. Quand le mode VPC est testé sur le respirateur Servo 300, les volumes mesurés sur le poumon artificiel avec le nébuliseur pneumatique ne sont pas modifiés alors qu'ils sont diminués sur le respirateur (tableau 7).

Pressions mesurées sur le poumon artificiel :

En mode VAC avec nébuliseur, la pression de crête inspiratoire augmente de 20 ± 3% et la PEP augmente de 11 ± 5%. En mode VPC avec nébuliseur, la pression de pic inspiratoire augmente de 4±1% et la PEP augmente de 17±6%.

Débit inspiratoire mesuré sur le poumon artificiel :

L’utilisation des nébuliseurs pneumatiques (figure 14) induit une augmentation du débit inspiratoire en mode VAC.

Figure 12: Volume courant mesuré sur le poumon artificiel en mode VAC et VPC avec les respirateurs Galiléo et Servo 300 en fonction du type de nébuliseur utilisé.

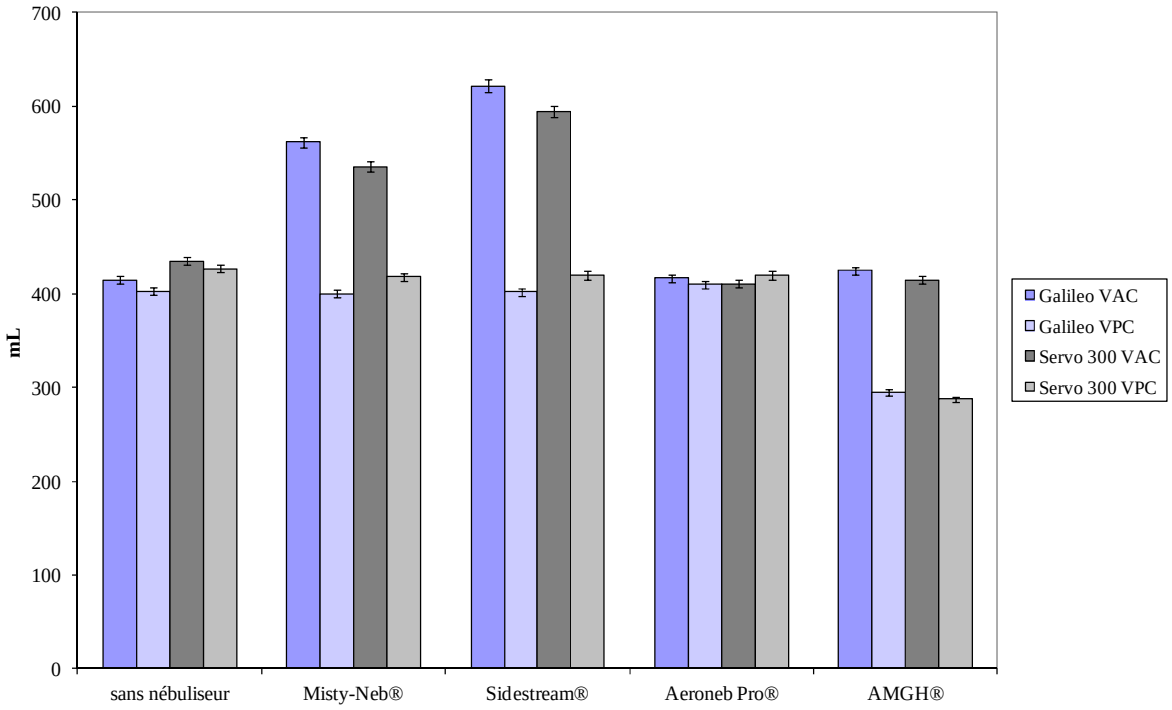


Figure 13: Volume courant mesuré sur le respirateur en mode VAC et VPC sur les respirateurs Galileo et Servo 300 en fonction du type de nébuliseur utilisé.

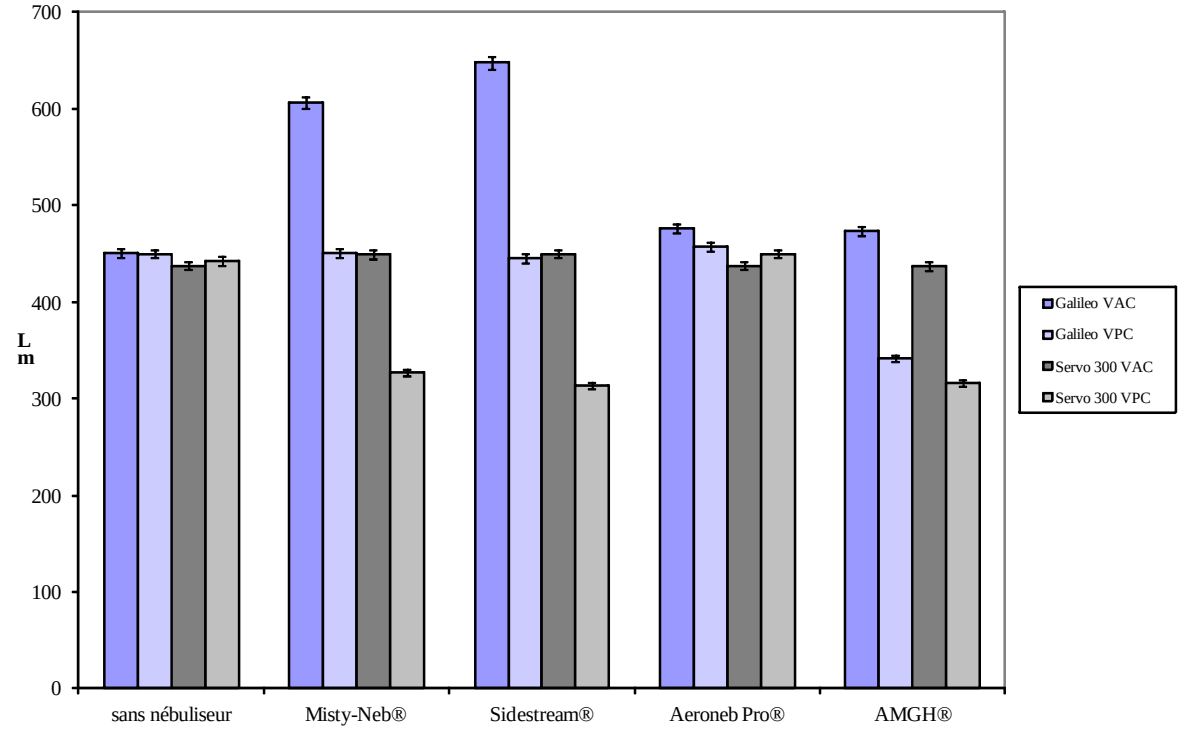
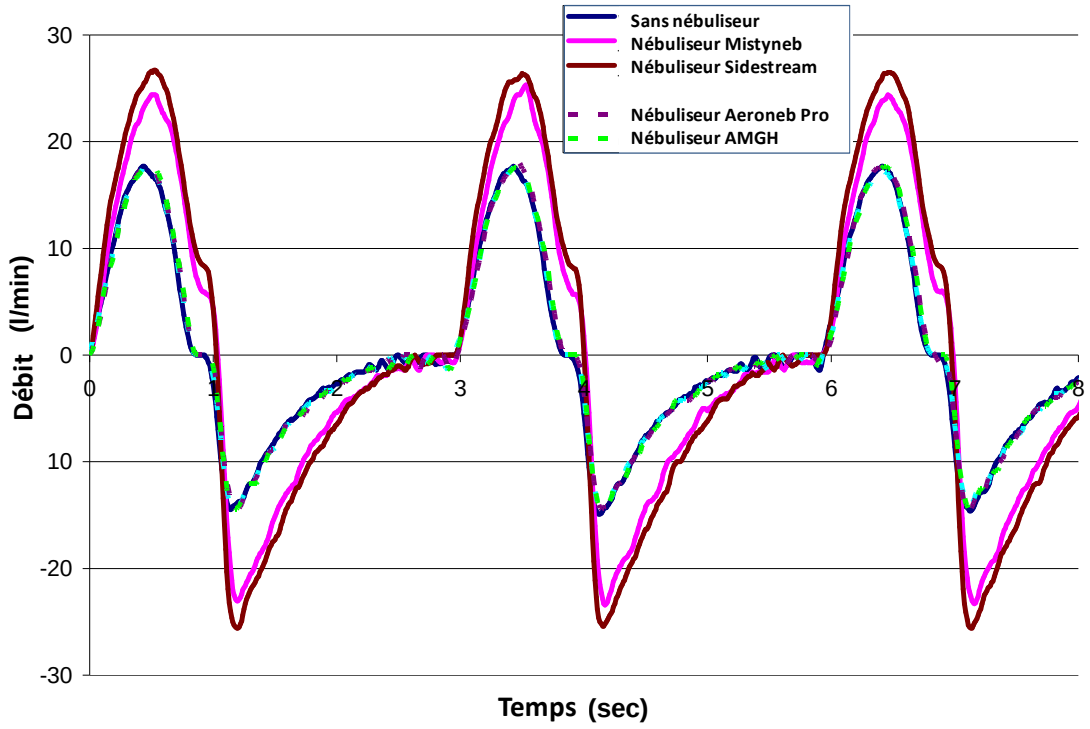


Figure 14: Courbe de débit au niveau du poumon artificiel en fonction du nébuliseur pour un réglage en VAC sur le respirateur Galileo.



3.2.2 Nébuliseur à tamis vibrant Aeroneb Pro®.

L'utilisation du nébuliseur Aeroneb Pro® n'a montré aucune modification de la fréquence respiratoire, des volumes et des pressions mesurés sur le poumon artificiel et sur le respirateur et ce quel que soit le mode ventilatoire et le type de respirateur.

3.2.3 Nébuliseur ultrasonique AMGH®.

La fréquence respiratoire n'est pas affectée par l'utilisation du nébuliseur AMGH® quel que soit le mode ventilatoire et le respirateur utilisés. Les volumes, les débits et les pressions mesurés sur le poumon artificiel et sur le respirateur en mode VAC sont identiques avec et sans nébuliseur AMGH® quel que soit le respirateur utilisé. En mode VPC, avec les deux respirateurs, le nébuliseur AMGH® entraine une diminution d'environ 30% des volumes mesurés sur le poumon artificiel et le respirateur par rapport aux volumes mesurés sans nébuliseur (tableaux 5 et 7).

Les pressions et les débits mesurés sur le poumon artificiel en mode VPC montrent que l'utilisation du nébuliseur AMGH® induit une diminution des pressions de crête et de PEP de 15+/- 3 %.

Tableau 4: Pourcentage de variation du volume délivré avec nébuliseur par rapport au volume délivré sans nébuliseur avec le respirateur Galileo en mode VAC.

	Mesure effectuée sur le poumon artificiel	**Mesure effectuée sur le respirateur**
Misty-neb® (pneumatique)	**+ 35%**	**+ 34%**
Sidestream® (pneumatique)	**+ 50%**	**+ 49%**
Aeroneb Pro® (tamis vibrant)	< 5%	< 5%
AMGH® (ultrasonique)	< 5%	< 5%

Tableau 5: Pourcentage de variation du volume délivré avec nébuliseur par rapport au volume délivré sans nébuliseur avec le respirateur Galileo en mode VPC.

	Mesure effectuée sur le poumon artificiel	**Mesure effectuée sur le respirateur**
Misty-neb® (pneumatique)	<5 %	<5 %
Sidestream® (pneumatique)	<5 %	<5 %
Aeroneb Pro® (tamis vibrant)	< 5%	< 5%
AMGH® (ultrasonique)	**-27%**	**- 25%**

Tableau 6: Pourcentage de variation du volume délivré avec nébuliseur par rapport au volume délivré sans nébuliseur avec le respirateur Servo 300 en mode VAC.

	Mesure effectuée sur le poumon artificiel	**Mesure effectuée sur le respirateur**
Misty-neb® (pneumatique)	**+ 23 %**	**+ 2%**
Sidestream® (pneumatique)	**+ 36%**	**+ 3%**
Aeroneb Pro® (tamis vibrant)	< 5%	< 5%
AMGH® (ultrasonique)	< 5%	< 5%

Tableau 7 : Pourcentage de variation du volume délivré avec nébuliseur par rapport au volume délivré sans nébuliseur avec le respirateur Servo 300 en mode VPC.

	Mesure effectuée sur le poumon artificiel	**Mesure effectuée sur le respirateur**
Misty-neb® (pneumatique)	<5 %	**-26 %**
Sidestream® (pneumatique)	<5 %	**-30 %**
Aeroneb Pro® (tamis vibrant)	< 5%	< 5%
AMGH® (ultrasonique)	**-29%**	**- 32%**

4 Discussion

La ventilation mécanique est reconnue comme un facteur limitant majeur dans l'administration d'un aérosol (Ari 2012, Dhand 2003, Fink 2013, Smaldone 2005). Par ailleurs, la connaissance des règles d'administration de l'aérosol en ventilation mécanique doit être parfaitement maitrisée pour pouvoir réaliser cette méthode d'administration en toute sécurité chez le patient. En effet les volumes, les débits et les pressions peuvent être affectées par des interactions entre le nébuliseur et le respirateur ou le nébuliseur et le mode ventilatoire. Cet élément nous a paru primordial et notre étude avait pour objectif de vérifier l'innocuité du nébuliseur sur les paramètres ventilatoires du respirateur.

Caractéristiques intrinsèques physiques du nébuliseur :

Chaque nébuliseur a ses propres propriétés physiques définies par le débit gazeux et la résistance interne qui sont à l'origine des modifications des paramètres ventilatoires pour un mode de ventilation et un type de respirateur donné. Par ailleurs, les nébuliseurs d'une même catégorie peuvent avoir des propriétés internes différentes comme c'est le cas pour les deux nébuliseurs pneumatiques de notre étude. Pour le nébuliseur ultrasonique AMGH®, il existe une pièce interne qui a un diamètre inférieur à celui du circuit du respirateur et cette pièce se comporte comme un obstacle qui induit une augmentation de la pression dont la conséquence est une diminution du volume par rapport au volume prescrit. Le petit diamètre de la pièce interne du nébuliseur explique la résistance interne élevée ce nébuliseur. Nos résultats permettent de mieux comprendre les modifications des paramètres ventilatoires et sont un élément fondamental pour mieux appréhender les réglages de la nébulisation en ventilation mécanique dans des conditions de sécurité optimales.

Théoriquement, les propriétés intrinsèques du nébuliseur nécessiteraient de définir le mode ventilatoire le plus adapté en terme de sécurité sur un respirateur donné pour un nébuliseur donné. Par exemple, le mode VAC serait le mode ventilatoire le plus adapté pour le nébuliseur ultrasonique AMHG® en ventilation mécanique et le mode VPC serait le plus adapté pour les nébuliseurs pneumatiques utilisant une source d'air extérieure au respirateur. Ainsi, pour chaque type de nébuliseur, il peut exister une interaction spécifique avec le

respirateur et le mode ventilatoire. Parmi les nébuliseurs testés, seul le nébuliseur à tamis vibrant Aerogen Pro®, qui n'a pas de débit gazeux ni de résistance interne, peut être utilisé en ventilation mécanique sans réglages préalables sur le mode ventilatoire ou sur le choix du respirateur.

Les nébuliseurs pneumatiques

En réanimation, les nébuliseurs pneumatiques sont les plus utilisés en raison de leur faible coût, leur utilisation facile et leur utilisation à usage unique. Ehrmann et collaborateur (Ehrmann 2013) a montré que le nébuliseur pneumatique était utilisé en VM dans 55% des cas et avec une source externe de gaz dans 40%. Or l'utilisation d'une source externe de gaz perturbe les paramètres ventilatoires du respirateur et elle oblige le médecin à modifier ses réglages durant la période de nébulisation ce qui n'est pas sans risque pour le patient (oubli, retard de changement des réglages avant ou après la nébulisation…). De plus, ces modifications sont d'autant plus dangereuses pour le patient qu'elles ne sont pas directement détectables par le médecin à la lecture des valeurs sur le respirateur. Ainsi, les réelles modifications enregistrées sur le poumon artificiel (le patient) ne sont pas visualisées sur le respirateur ce qui est source de mauvais réglage d'adaptation du respirateur par le médecin lors de la nébulisation. Cependant, peu d'auteurs se sont intéressés à ces modifications. C'est pourquoi il nous semblait intéressant d'évaluer les effets des nébuliseurs sur les paramètres ventilatoires en ventilation mécanique. Notre étude a montré que les nébuliseurs pneumatiques, qui fonctionnent avec un gaz externe ont induit une augmentation importante du volume distribué au patient avec des valeurs oscillant entre 34% et 50% en mode VAC et ce, quel que soit le respirateur utilisé. Or ces variations volumétriques durant la nébulisation peuvent être délétères avec un risque de barotraumatisme et de désordres acido-basiques. En effet, la majoration du volume distribué au patient modifie son équilibre acido-basique conduisant à une alcalose respiratoire. Enfin, la ventilation mécanique par ses propres effets sur le parenchyme pulmonaire et le terrain sous jacent (syndrome obstructif, pneumonie ou syndrome de détresse respiratoire aigu) altèrent la compliance pulmonaire et par conséquent exposent au risque de barotraumatisme. L'utilisation de nébuliseurs pneumatiques à gaz externe en mode VAC en VM majore encore plus ce risque de barotraumatisme. Les résultats obtenus en mode VPC rapportent des conclusions différentes. Si les volumes délivrés au patient ne sont pas perturbés par les nébuliseurs pneumatiques, ce sont les pressions qui sont modifiées par le mode VPC avec des valeurs de PEP qui ont augmenté de 11 à 23% durant la

nébulisation. Or la PEP est aussi une source de barotraumatisme ce qui signifie que l'effet du nébuliseur pneumatique en VPC pourrait induire un risque supplémentaire de barotraumatisme.

En conséquence, les nébuliseurs pneumatiques avec une source gaz externe exposent au risque de barotraumatisme par une augmentation du volume distribué au patient en mode VAC ou par une augmentation de la PEP en mode VPC. Ainsi, les arguments très souvent avancés sur les bénéfices du nébuliseur pneumatique ne doivent pas faire oublier cet inconvénient majeur. Aux vues de nos résultats, il serait donc licite de préconiser l'utilisation de nébuliseur pneumatique uniquement avec un système de gaz intégré au respirateur pour contrôler le volume délivré au patient. Néanmoins, il est à noter qu'aucune étude validant le concept de nébulisation pneumatique synchronisé n'a tété réalisée pour démontrer l'absence d'influence de cette technique sur les paramètres ventilatoires du respirateur.

Le respirateur

En pratique clinique, le seul moyen dont dispose le médecin pour évaluer le volume délivré au patient est le volume mesuré sur le respirateur. Or cette mesure peut être altérée par certains nébuliseurs. Pour pouvoir mesurer de façon juste le volume délivré au patient, on peut utiliser le poumon artificiel dans une étude *in vitro*. Le volume réellement délivré au patient est mesuré sur le poumon artificiel et il peut être comparé au volume mesuré sur le respirateur pour en vérifier ses qualités de mesure. Dans notre étude, nous avons donc considéré que le volume réellement délivré au patient était celui mesuré par le poumon artificiel. Lorsque les nébuliseurs pneumatiques ont été testés, le respirateur Galileo reflétait la variation de volume délivré au patient et ce quel que soit le mode choisi. Par conte, lorsqu'ils ont été testés sur le respirateur Servo 300, ce dernier affichait des volumes erronés. Par exemple, en mode VAC, le respirateur Servo 300 affichait des volumes identiques à ceux prescrits alors que les volumes réellement délivrés au patient étaient beaucoup plus importants (augmentation de 23 à 36%). Cette incohérence de mesure était aussi notée en mode VPC où le respirateur affichait une diminution des volumes de 26 à 30% alors que le volume délivré était sensiblement celui prescrit.

Ainsi, l'utilisation de nébuliseurs pneumatiques n'affecte pas la qualité de mesure du respirateur Galileo puisqu'il affiche un volume mesuré cohérent avec le volume délivré au patient alors que le Servo 300 affiche des volumes erronés quel que soit le mode choisi. Cette

défaillance de mesure est potentiellement dangereuse puisque le médecin peut être amené à modifier les réglages au regard des valeurs affichées sur le respirateur alors qu'elles ne reflètent pas le réel volume délivré. En conséquence, selon le respirateur utilisé, l'utilisation de nébuliseur pneumatique avec débit gazeux externe est potentiellement dangereuse pour le patient et elle ne peut s'envisager qu'après un test sur banc qui aura vérifié la cohérence du volume affiché sur le respirateur avec le volume délivré au patient.

Ces résultats nous incitent à proposer une nouvelle démarche dans le choix d'un nébuliseur en VM. La première étape serait de définir pour un nébuliseur donné la combinaison optimale entre ce nébuliseur, le mode ventilatoire et le respirateur qui permette une administration de l'aérosol en toute sécurité. Cette première étape pourrait s'appuyer sur de nouveaux outils comme les propriétés intrinsèques du nébuliseur. La seconde serait d'évaluer les facteurs qui influencent la qualité du dépôt pulmonaire en VM pour en définir les réglages optimaux.

Au final, les nébuliseurs pneumatiques avec une source de gaz externe et le nébuliseur ultrasonique testé peuvent induire des modifications des paramètres ventilatoires du respirateur et par conséquent du patient. Seules les nouvelles générations de nébuliseurs, comme le nébuliseur Aeroneb Pro®, n'affectent pas les paramètres ventilatoires du respirateur et peuvent donc être utilisées en toute sécurité avec n'importe quel respirateur et mode ventilatoire. En conséquence, notre choix de dispositif s'est porté sur le nébuliseur Aeroneb pour la suite de notre travail.

Chapitre 4 : Nébulisation de teicoplanine en ventilation mécanique chez l’animal.

La nébulisation de teicoplanine a montré chez le modèle de rat qu'elle permettait d'obtenir de fortes concentrations tissulaires pulmonaires tout en ayant une diffusion systémique faible ou équivalente à une injection intraveineuse. Par ailleurs, les résultats de pharmacocinétique sanguine de la teicoplanine sont similaires à ceux obtenus avec d'autres classes d'antibiotiques (amikacine) sur d'autres modèles animaux et chez l'Homme.

Les résultats du chapitre précédent montrent que les nébuliseurs pneumatiques et le nébuliseur ultrasonique affectent les paramètres ventilatoires du respirateur que ce soit sur le volume délivré au patient ou sur les pressions ventilatoires. Seul, le nébuliseur à tamis vibrant Aeroneb Pro ne perturbe pas les paramètres ventilatoires réglés sur le respirateur. Par ailleurs, le nébuliseur Aeroneb Pro® possède un très bon rendement en ventilation mécanique (Berlinki 2013, Dubus 2005, Ferrari 2008). Ainsi, nous avons choisi l'Aeroneb Pro® en raison de la preuve de son innocuité sur les paramètres ventilatoires du respirateur et de ses performances en ventilation mécanique.

Dans l'étude présentée ci après, nous avons tout d'abord évalué les performances du nébuliseur Aeroneb Pro® avec la teicoplanine pour vérifier qu'il n'altérait pas les propriétés antibactériennes après nébulisation et qu'il assurait un rendement suffisant en termes de masse administrée pour assurer un effet thérapeutique et une taille de particule adaptée au dépôt pulmonaire. Nous avons ensuite étudié l'effet cytotoxique potentiel de fortes doses de teicoplanine sur un modèle de parenchyme pulmonaire afin de s'assurer que les doses théoriques administrées dans les poumons étaient inferieures au seuil de toxicité. Enfin, après ces vérifications, nous avons quantifié le dépôt pulmonaire de la teicoplanine par imagerie scintigraphique chez un modèle animal ayant un volume et une architecture pulmonaires proches de ceux de l'Homme en ventilation mécanique. En parallèle de l'analyse du dépôt pulmonaire, des dosages sanguins ont été pratiqués pour réaliser la pharmacocinétique plasmatique de l'antibiotique.

Ce travail a fait l'objet d'une soumission au journal *Anesthesiology* et est présenté ci-après.

Title page

1. Article Title:

Aerosol route to administer teicoplanin in mechanical ventilation: *in vitro* study, lung deposition and pharmacokinetic analyses in piglets

2. Authors and institutional affiliations:

Antoine Guillon, M.D., affiliations (1, 2, 3)☯

Emmanuelle Mercier, M.D., affiliations (1, 2, 3)☯

Philippe Lanotte, Ph.D., affiliations (4, 5, 6)

Eve Haguenoer, M.D., affiliations (4, 6)

François Darrouzain, M.D., affiliation (7)

Céline Barc, Ph.D., affiliation (8)

Pierre Sarradin, Ph. D., affiliation (8)

Mustapha Si-Tahar, Ph.D., affiliations (1,2)

Nathalie Heuzé-Vourc'h, Ph.D., affiliations (1, 2)

Patrice Diot, affiliations, M.D. Ph.D., (1, 2)

Laurent Vecellio, Ph.D., affiliations (1,9)

1. Université François Rabelais de Tours, EA 6305, F-37032 Tours, France
2. INSERM, Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires, UMR 1100/EA6305, F-37032 Tours, France
3. CHRU de Tours, Service de Réanimation Médicale, F-37000 Tours, France
4. Université François Rabelais de Tours, UMR1282 ISP, Faculté de Médecine, F-37032 Tours, France
5. INRA, UMR 1282 ISP, F-37380 Nouzilly, France

6. CHRU de Tours, Service de Bactériologie-Virologie, F-37044 Tours, France

7. CHRU de Tours, Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, F-37044 Tours, France

8. INRA, UE1277, Plate-Forme d'infectiologie Expérimentale, F-37380 Nouzilly, France

9. Aerodrug, Université François Rabelais - Faculté de Médecine, Tours, France

☯. These authors contributed equally to this work.

3. Corresponding author:

Dr Antoine Guillon, Service de Réanimation Médicale, CHRU Bretonneau, 2 Bd Tonnellé, F-37044 Tours Cedex 9, France.

Phone: 0033247471322; Fax: 0033247396536; antoine.guillon@univ-tours.fr

4. Institution:

The work was performed in the institution INSERM, Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires, UMR 1100/EA6305, F-37032 Tours, France

5. Source of support:

There is no source of support (grants, gift, equipment or drugs) to declare. In particularly, we do not have source of support to declare from the pharmaceutical company which sell teicoplanin. We do not have source of support to declare from National Institutes of Health (NIH), Wellcome Trust, Howard Hughes Medical Institute (HHMI). L Vecellio is an employee of "Diffusion Technique Française". DTF is a manufacturer of nebulizers.

6. Acknowledgments

We kindly thank Valérie Leblond (Université François Rabelais de Tours, F-37032 Tours, France) for her contribution to the cell culture tests, and Jérémy Pezant and Alexis Pleau (INRA, UE1277, Plate-Forme d'infectiologie Expérimentale, F-37380 Nouzilly, France) for their contributions to *in vivo* experimentation.

7. Number of Words:

Abstract: 250 words, Introduction: 341 words, and Discussion: 1087 words

8. Abbreviated Title:

Aerosol Route To Administer Teicoplanin

Abstract

Background: Glycopeptides given intravenously achieve low airway concentrations. Nebulization of teicoplanin may therefore be an efficient way of delivering a high concentration of this antibiotic to the lung. This study assessed the feasibility of teicoplanin nebulization during mechanical ventilation by evaluating: (1) its aerosol characteristics; (2) the stability of its antibiotic effect; (3) its *in vitro* tolerance; (4) its lung deposition and blood absorption in mechanically ventilated piglets.

Methods: (1) Particle diameters and inhalable mass were measured *in vitro.* (2) Nebulized and non-nebulized teicoplanin activity was tested on *Staphylococcus aureus* cultures. (3) The cytotoxic effect of teicoplanin on respiratory epithelial cells was assessed by measuring lactate dehydrogenase activity released, overall metabolic activity, and transepithelial electrical resistance. (4) The deposited mass of teicoplanin nebulized with a vibrating mesh nebulizer in ventilated piglets was assessed by scintigraphy. Blood pharmacokinetics of teicoplanin administered either intravenously or by nebulization was compared.

Results: No decrease of antibiotic activity was observed after nebulization. *In vitro* cytotoxicity of teicoplanin was only observed with 1000 times the dose recommended for intravenous administration. Of the initial nebulizer charge of teicoplanin, 24 ± 7% was present in the lungs of ventilated piglets after the nebulization. Amount absorbed was low (3.4% ± 0.9%) after nebulization, and blood stream elimination half-life value was 25.4 h.

Conclusions: Teicoplanin was administered efficiently by nebulization during mechanical ventilation, without any effect on its pharmacological properties or any cytotoxicity. Pharmacokinetic parameters are particularly consistent with its time-dependent killing process and emphasize the potential of airways delivery of teicoplanin.

Text Material

Introduction

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most common nosocomial infection in critically ill patients. *Staphylococcus aureus* is isolated in 20% of cases of VAP and in over half these cases it is Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).[1] Glycopeptide antibiotics such as vancomycin and teicoplanin were developed more than 50 years ago and have been the mainstay of treatment for a variety of infections, including pneumonia. However, there is growing evidence of clinical failure of VAP treatment by intravenous vancomycin.[2] Poor penetration of vancomycin into lung tissue may contribute to its clinical failure.[3] Other concerns about vancomycin include adverse reactions, especially renal toxicity with high doses.[4] Aerosol delivery of glycopeptides offers the theoretical advantage of high concentrations of antibiotics at the site of infection together with low systemic absorption, resulting in reduced systemic toxicity. It could thus improve the outcome of MRSA pneumonia without the inconveniences mentioned above. Despite increasing data on aerosolized antibiotics in VAP caused by gram-negative bacteria,[5–7] there is little information about nebulized treatment for gram-positive nosocomial pneumonia. Encouraging results have been obtained in a prospective study of patients with ventilator-associated tracheobronchitis: nebulization of vancomycin reduced the signs of respiratory infection on the five patients treated.[8] However, some concern regarding the tolerance of vancomycin nebulization have been raised. [9,10] In contrast, the spontaneous tonus of human bronchus and lung parenchyma were not influenced by teicoplanin.[10] Moreover, teicoplanin penetrates tissue better than vancomycin, particularly lung tissue, and causes significantly less renal toxicity or adverse drug reaction (skin rash).[3,11] We thus selected teicoplanin rather than vancomycin for a glycopeptide aerosol delivery.

The aims of this study were to evaluate the potential of teicoplanin to be administered by aerosol during mechanical ventilation by: (1) characterizing the physical characteristics of the aerosol; (2) assessing the stability of the antibiotic effect after the nebulization process; (3) assessing *in vitro* tolerance of human respiratory epithelial cells to high doses of teicoplanin; (4) measuring the lung deposition of nebulized teicoplanin using a scintigraphic method in ventilated piglets, and comparing pharmacokinetics of teicoplanin administered either intravenously or by nebulization.

Materials and Methods

Determination of Particle Diameters and Inhalable Mass

Particle Size. Teicoplanin (800 mg in 6.4 ml of 0.9% NaCl, Targocid® Sanofi-Aventis, Paris, France) was nebulized with the Aeroneb® Professional Nebulizer System (Aeroneb® Pro, Aerogen Ltd., Galway, Ireland) under conditions modeling invasive mechanical ventilation: volume controlled mode, tidal volume of 400 ml, respiratory rate of 15 breath.mn-1, oxygen inspiratory fraction of 0.5, end expiratory pressure of 5 cmH_2O (Servo™ 900D, Siemens-Elema, Stockholm, Sweden). Particle size was measured by laser diffraction (Spraytec® Malvern Instrument, Worcestershire, UK) at the distal tip of the endotracheal tube and expressed in Volume Median Diameter of particles (VMD).

Radiolabeling process. Teicoplanin (800 mg) was reconstituted with 2 mCi of ^{99m}Tc-diethylenetriamine-pentaacetic acid (DTPA) in 3 mL of 0.9% NaCl, plus 3.4 mL of 0.9% NaCl. The radiolabeled teicoplanin solution was nebulized through a cascade impactor (NGI™ Copley Scientific, Nottingham, United Kingdom, see Supplemental Digital Content Figure S1). For each stage of the cascade impactor filter, we then measured: (1) the activity, with an Orbiter 75 gamma camera (Siemens, Munich, Germany) taking into account background radiation and the radioactive decay, and (2) the mass of teicoplanin, with the residual gravimetric method previously described.[12] Finally, we calculated the teicoplanin mass / ^{99m}Tc-DTPA activity relationship. Particle size distributions of nebulized teicoplanin with and without ^{99m}Tc-DTPA were also compared to verify the absence of effect of ^{99m}Tc-DTPA on physical characteristics of the aerosolized teicoplanin.

In vitro assessment of Inhalable Mass. The mass of nebulized teicoplanin available for the lung (inhalable mass) during invasive mechanical ventilation was assessed using a filtering method with a radioactive tracer (^{99m}Tc-DTPA). A lung model was ventilated through an endotracheal tube (7.0 mm of internal diameter) with previously described

settings. Teicoplanin, labeled with ^{99m}Tc-DTPA as described earlier, was nebulized using the Aeroneb® Pro nebulizer. A large pleated filter (BB50 Filter, Pall Corporation, New York, USA) was connected between the distal extremity of the endotracheal tube and the lung model to collect the inhalable mass of teicoplanin. The activity of the respiratory circuit components was measured at the end of nebulization, and the mass of teicoplanin was calculated taking into account background radiation, radioactive decay and the previously calculated teicoplanin mass/ ^{99m}Tc-DTPA activity relationship. We thus calculated the inhalable mass of teicoplanin using the mass balance technique.[13]

Stability of Teicoplanin Activity after Nebulization

Solution of teicoplanin were reconstituted at 62.5 mg/ml (200 mg in 3.2 ml of 0.9% NaCl), then nebulized and collected. To determine the antibiotic activity of these nebulized and non-nebulized teicoplanin, we performed the microbroth dilution tests on the CIP 6525 *Staphylococcus aureus* strain. These solutions were diluted at 1/1000, and then a 96 wells microplate was filled with 100 µL of serial two-fold dilutions. The CIP 6525 *S. aureus* strain inoculum was adjusted to obtain an OD_{600}=0.1. The bacterial inoculum was then inoculated into the wells of a microplate and incubated at 37°C overnight. A blind observer determined the minimal inhibitory dilutions (MID) of the nebulized and non-nebulized antibiotic solutions. The minimal inhibitory concentration (MIC) for each solution was then calculated by the ratio: Concentration/MID. The MIC of teicoplanin on the *S. aureus* CIP 6525 strain had been previously determined both by the E-test method (bioMérieux, Craponne, France) and by microbroth dilution method using the teicoplanin powder. The result obtained by both methods was: 2mg/l. Finally, the post nebulization MIC was compared to the reference MIC of 2mg/l. A difference of less than two dilutions between nebulized and non-nebulized solutions was considered to be nonsignificant.

In Vitro Cytotoxicity Study

Cell Culture. Human bronchial (16HBE14o-) and alveolar (A549) epithelial cell lines were cultured. The dose of teicoplanin to which the cell cultures were exposed was calculated on the basis of: 1) a human alveolar surface area of 80 m^2; 2) a dose of intravenous teicoplanin used to treat VAP of 400 mg; 3) a lung deposition between 20 – 30 % of the nebulizer charge (we previously observed an inhalable mass of 34% of the nebulizer charge *in vitro* under mechanical ventilation conditions – *see Results: Aerosol Characteristics* -, and approximately 10% of the nebulizer charge should be exhaled *in vivo).*[14] Accordingly, 1 cm^2 of alveolar surface should be exposed approximately to 0.125 µg of teicoplanin after nebulization of 400 mg of teicoplanin with a lung deposition of 25%. Cell cultures were treated for seven days with 0.125 $\mu g.cm^{-2}$, 1.25 $\mu g.cm^{-2}$, 12.5 $\mu g.cm^{-2}$, 125 $\mu g.cm^{-2}$, and 1250 $\mu g.cm^{-2}$ of teicoplanin (corresponding to concentrations of 0.25 10^{-6} g/mL, 2.5 10^{-6} g/mL, 25 10^{-6} g/mL, 250 10^{-6} g/mL, and 2500 10^{-6} g/mL of teicoplanin in 500 µL)

Cytotoxicity Assessment. We assessed cytotoxicity by measuring lactate dehydrogenase (LDH) activity released from the damaged cells (Roche Applied Science, Mannheim, Germany), and by assessing the barrier properties of the 16HBE14o- cells by measuring transepithelial electrical resistance (TEER). Lastly, we assessed the viability of the cells after incubation with teicoplanin at non cytotoxicity doses (according to previous LDH test), by measuring the mitochondrial reduction of the yellow MTT tetrazolium salt to a blue MTT formazan product (Sigma-Aldrich Co, St Louis, MO, USA).

In Vivo study design

Animal preparation. Six Large White piglets (43.2 ± 3.5 kg) were studied according to the guidelines of the Council Directive No. 86/609/EEC of 24th November 1986 and after approval by the Comité d'Éthique Val de Loire – France. Animals were anesthetized, orotracheally intubated (probe of 6.5 mm of internal diameter for weights 30 – 40 kg and 7.0 mm of internal diameter for weights superior than 40 kg), and mechanically ventilated in

prone position, with a Servo™ Ventilator 900D. Ventilator settings were as following: volume controlled mode, tidal volume of 8-10 $ml.kg^{-1}$, positive end-expiratory pressure of 5 cmH2O, respiratory rate 15 $breath.min^{-1}$, inspiratory/expiratory ration of 0.5, fraction of inspiratory oxygen 0.5. The internal jugular vein was cannulated for drug administration and repeated blood sample.

Teicoplanin administration. The six piglets received an aerosol of 24 $mg.kg^{-1}$ of teicoplanin (reconstituted solution of teicoplanin at 125 mg/L, final volume of nebulization of 8.2 ± 1.6 ml) labeled with 2 mCi of ^{99m}Tc-DTPA with the Aeroneb® Pro nebulizer inserted into the inspiratory limb. As explained previously, we expected a lung deposition of 20-30% of the nebulizer charge. Indeed, approximately 6 $mg.kg^{-1}$ of nebulized teicoplanin should be deposited in the lung. After a wash-out period of two weeks following the nebulization of teicoplanin, each piglet received an intravenous infusion of teicoplanin (6 $mg.kg^{-1}$in 30 min) under the identical conditions of animal preparation, anesthesia and ventilation.

Scintigraphic assessment of deposition. Lung deposition was measured using the mass balance technique.[13] Lung radioactivity deposition was calculated by the difference between the nebulizer charge of radioactivity, and the amount of radioactivity counted in the circuit components at the end of the nebulization process. Static acquisitions (1 min, 128 X 128 matrix) were performed using an Orbiter 75 gamma camera. The deposited mass of teicoplanin was calculated taking into account background radiation, radioactive decay and the previously calculated teicoplanin mass / ^{99m}Tc-DTPA activity relationship. For scintigraphy of aerosol deposition, the animals were scanned immediately after the end of the radiolabeled nebulization, with the Orbiter 75 gamma camera. Region of interest (ROI) were drawn over the lung and central airways outlined by a perfusion scintigraphy (I.V. injection of 1ml of ^{99m}Tc-DTPA) performed for each animal. We defined central and peripheral images and superimposed the ROI on the ^{99m}Tc-DTPA deposition images. The overall aerosol

deposition pattern can be analyzed and represented by the ratio of the central aerosol activity divided by the peripheral aerosol activity (C/P ratio). By convention, the central lung region was set to 33% of the total lung area on the perfusion scintigraphy.[13,15]

Pharmacokinetic analysis. Blood samples were collected before teicoplanin administration and 30 min, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 24 h after the administration. Blood samples were also collected 36 and 48 h after teicoplanin nebulization in 3 piglets. Serum teicoplanin concentrations were measured using fluorescence polarization immunoassay with the TDX-FLX® analyzer (Abbott Laboratories, North Chicago, U.S.A) and BMD reagent (Biomedical Diagnostics, Croissy-Beaubourg, France). The pharmacokinetics of teicoplanin was described using compartmental models and a population approach. Briefly, this method allows the estimation of pharmacokinetic parameter distribution among treated animals and then the estimation of individual parameters. Among tested models, a two-compartment model with first order absorption rate for the pulmonary route gave the best description of both i.v and nebulized pharmacokinetic data (to note that there is no gastrointestinal absorption for teicoplanin). Maximum concentration (Cmax), time of Cmax (Tmax) and area under the concentration *versus* time curve (AUC) were deducted for pharmacokinetic parameters. AUC was calculated from zero to infinity. Pharmacokinetic data were analyzed using WinNonMix Professional 2.0.1 (Pharsight, Mountain View, USA).

Statistical Analysis

All *in vitro* experiments were performed in triplicate, in three independent experiments. Results were expressed as medians and interquartile ranges or mean and standard deviation (SD). Nonparametric data were analyzed with Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests. Normally distributed data were analyzed by analysis of variance and Bonferroni post-test. Relationships between variables were characterized with the Pearson's correlation

test. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism® 5. A p value of < 0.05 was considered as statistically significant.

Results

Aerosol Characteristics

Particle size was measured by laser diffraction under *in vitro* conditions modeling mechanical ventilation. A VMD of 2.5 ± 0.1 µm was measured at the tip of the endotracheal tube; 95 ± 2 % of the particles had a diameter between 1 and 5 µm. Comparison of teicoplanin mass and ^{99m}Tc activity measurement showed a significant correlation ($r=0.999$: $p<0.0001$). The teicoplanin mass (y) / ^{99m}Tc-DTPA activity (x) relationship was $y = 0.89x – 0.05$. There was no significant difference between the particle size distribution for labeled and unlabeled teicoplanin validating the radioactivity labeling of teicoplanin (Figure 1). Of the initial amount of teicoplanin loaded in the nebulizer, 27 ± 4 % was retained in the nebulizer chamber plus Y-piece and T-piece, 20 ± 12 % in the respiratory circuit (inspiratory/expiratory limbs and expiratory filter), and 20 ± 5 % in the endotracheal tube. Thus, the inhalable mass was 34 ± 11% of the nebulizer charge (results expressed in mean ± SD).

Teicoplanin Antibiotic Activity after Nebulization

Teicoplanin antibiotic activity was compared before and after nebulization to evaluate the consequences of nebulization on its antibiotic properties. We did not observe a difference in minimal inhibitory dilution (MID) for nebulized or non-nebulized teicoplanin solutions. The ratios between concentrations and the corresponding MID provided a post nebulization minimal inhibitory concentration (MIC) of 1.95 $mg.l^{-1}$ *versus* a MIC of 2 $mg.l^{-1}$ MIC for teicoplanin on the *S. aureus* CIP 6525 reference strain determined by broth dilution.

Tolerance of Human Respiratory Epithelial Cells to High Doses of Teicoplanin

Direct cytotoxicity measured via LDH release was observed 24h after treatment with 125 $µg.cm^{-2}$ and 1250 $µg.cm^{-2}$ of teicoplanin for both A549 and 16HBE14o- cell lines. No

cytotoxicity was detected for cells treated with 0.125 µg.cm^{-2}, 1.25 µg.cm^{-2} or 12.5 µg.cm^{-2} throughout the study period (Figure 2). The TEER of 16HBE14o- cells was above 200 Ω.cm^{-2} after 12 days of culture. The TEER of 16HBE14o- cells exposed to 125 µg.cm^{-2} and 1250 µg.cm^{-2} of teicoplanin decreased significantly from the first day and up to the end of the study period (Figure 3). Consistently, we did not observe a decrease of viability with a MTT assay for A549 and 16HBE14o- cells after 7 days of treatment with 0.125 µg.cm^{-2}, 1.25 µg.cm^{-2} or 12.5 µg.cm^{-2} of teicoplanin (Figure 4).

Lung Deposition and Blood PK Profile of Teicoplanin

The deposition of ^{99m}Tc-teicoplanin in the lung of the piglets was assessed by scintigraphy. The duration of nebulization was 47 ± 8 min. No adverse event due to the nebulization was observed. Of the initial amount of mass of teicoplanin loaded in the nebulizer, 13 ± 4 % was retained in the nebulizer chamber plus Y-piece and T-piece, 32 ± 12% in respiratory circuit (inspiratory and expiratory limbs), 13 ± 5% in the endotracheal tube, and 19 ± 5% in the expiratory filter. Thus, 23 ± 7% of the nebulizer charge was actually deposited in the pig's lungs (Table 1). Scintigraphic images at the end of nebulization of ^{99m}Tc-teicoplanin showed homogeneous deposition in the lung areas, except for one animal (Pig 5) where a hot spot was detected (Figure 5). The aerosol deposition was mainly peripheral as showed by the C/P ratio equal to 0.5 ± 0.1 (individual values are given in Table 1).

Six hours after nebulization, mean blood concentration of teicoplanin reached a plateau (approximately 2.0 mg.l^{-1}), which lasted 30 h after the end of the nebulization, and then decrease to 1.1 ± 0.1 mg.l^{-1} at 48 h (3piglets). The pharmacokinetic profiles in blood of Teicoplanin administered either intravenously or by nebulization are in the Figure 6 (See Supplemental Digital Content Figure S2 for individual values). The absorption of teicoplanin after nebulization was slow with a time of maximum concentration (Tmax) at 16.8 ± 1.2 h. In

addition, the area under the concentration versus time curve (AUC) estimated by the compartmental model was 117 ± 23 mg.h/l after aerosol delivery and 953 ± 341 mg.h/l after i.v. injection. The fraction absorbed into the blood after airways delivery was low: 3.4% ± 0.9% (individual values are given in Table 1). The residual blood concentrations at 24 h were 12.9 ± 5.5 after intravenous infusion and 1.9 ± 0.2 $mg.l^{-1}$ after nebulization. Elimination half-live values for teicoplanin were 25.4 h after nebulization and 16.0 h after intravenous route.

Discussion

Nebulization of teicoplanin appeared to be an efficient way of delivering a high concentration of this antibiotic into the lung. No limiting factors for this route of antibiotic administration were observed in the *in vitro* studies. The characteristics of the aerosol of teicoplanin were indeed suitable for nebulization administration. Neither a decrease in antibiotic activity secondary to the nebulization, nor cytotoxic effect of teicoplanin on respiratory epithelial cells, were observed. The lung deposition was 23% of the nebulizer charge and was mainly in the peripheral lung, in mechanically ventilated piglets. Interestingly, we both observed a very long elimination half-life value (25.4h) and a low blood concentration (Cmax = 2.0 ± 0.3 $mg.l^{-1}$) after the nebulization of teicoplanin. These results support the feasibility of nebulizing teicoplanin in clinical practice.

Despite the increasing use of nebulized antibiotics in lung infections, few studies have compared their pharmacological properties after nebulization. For example, nebulization of streptomycin with a jet nebulizer has been found to alter its bacteriostatic properties.[16] The relationship between the clinical efficacy and the lung concentration of aerosolized antibiotics has often been suggested but not confirmed. Here, the antibiotic activity of teicoplanin did not change after nebulization with a vibrating mesh device (Aeroneb® Pro). This result should be verified before being generalized to other nebulizers.

The aim of aerosol antibiotic delivery for pneumonia is to reach the distal lung and alveolar cells, but, depending on the physical characteristics of the aerosol, some of the drug is deposited in the bronchial tree. The tolerance of teicoplanin was thus assessed on both alveolar and bronchial cells. Furthermore, aerosol is not always homogeneously distributed (as illustrated by Pig 5), leading to an over-exposure of some lung area to the antibiotic. The tolerance of the respiratory epithelia cells to teicoplanin was therefore be assessed over a broad range of concentrations. Cytotoxicity was only detected with 1000 times the teicoplanin

i.v. dose, which is well above the concentrations expected to be used for aerosol administration in future clinical practice. In spite of the encouraging results obtained with cell cultures, it is certainly necessary to be aware of some limitations connected to their use. Even if the cell lines used in this study (16HBE14o- and A549) have been widely validated as models for assessing drug toxicity, [17–19] one has to remember that some cell lines sometimes show atypical phenotypes. Secondly, such a model is perhaps not able to imitate the complexity of the native tissue organ and is less representative of the target organ. Thus, results obtained are very useful to avoid unnecessary animal testing, but the extrapolation of in vitro data to the in vivo situation should be examined with caution.

We further assessed lung deposition of nebulized teicoplanin with a scintigraphic method in ventilated piglets, and compared blood concentration of antibiotic after nebulization with the classical intravenous route of administration. This approach has several potential advantages, including assessing the actual dose delivered by nebulization and imaging the regional distribution. Aerosol particle size is one of the key factors influencing lung deposition. Optimization of antibiotic nebulization during mechanical ventilation requires a particle size of 1 to 5 µm.[20] The VMD of 2.5 µm that we observed is consistent with the peripheral distribution of particles assessed by lung scintigraphy, and quantified by the 0.5 ± 0.1 C/P ratio. In the present study, the ventilator setting and component were not totally optimized for aerosol delivery.[21] We chose to use usual ventilator settings in order to avoid iterative ventilator setting modifications, and simplified the nebulization process for future clinical practice. Under these conditions, we observed a lung deposition slightly lower than previously reported with other antibiotics, but nevertheless consistent for clinical application.

We speculated that lung deposition will be between 20 – 30 % of the nebulizer charge, and eventually observed a pulmonary deposition of 23 ± 7% of the initial nebulizer charge.

Thus, with a nebulizer charge of 24 $mg.kg^{-1}$, approximately 6 $mg.kg^{-1}$of teicoplanin were administered. Blood pharmacokinetics revealed a unique behavior of teicoplanin contrasting with previous reports with nebulized antibiotic.[22] These unusual pharmacokinetic properties of nebulized teicoplanin are promising for two major considerations. First, the low fraction absorbed after airways delivery (3.4 ± 0.9%) and the lack of peak plasma concentrations after nebulization very likely tended to restrict the issue deposition in organs other than the lungs. A lower renal toxicity may be expected. Second, teicoplanin is a time-dependent antibiotic on gram positive bacteria; its bactericidal activity depends on the duration of exposure to effective concentrations. The particularly long duration of the plateau concentration (30 h) we observed in our study also supports the hypothesis that the high lung concentration of teicoplanin is maintained many hours after nebulization, which is relevant for the time-dependent killing process of teicoplanin. However, the absence of information on teicoplanin concentrations in lung tissue after aerosol administration is a limitation of the study that we have to emphasize. It would have been valuable to have actual measured concentrations of teicoplanin at different times to describe the pharmacokinetics of the antibiotic in the lungs. For technical reasons, it was not possible to sacrifice the number of pigs that the pharmacokinetic analysis in the lungs would have required. Nevertheless, we previously reported the lung pharmacokinetics of teicoplanin after nebulization in rats, a model more easily used for such studies.[23] In that study, we administered teicoplanin by nebulization or intravenously and found that teicoplanin concentration in the lung was higher and maintained over a 24 hours periods in the lungs after airways delivery. These preliminary results in rats were thus consistent with the serum pharmacokinetic parameters we observed in ventilated piglets. Therefore, both a high concentration of teicoplanin, and a long time level above the minimal inhibitory concentration should be obtained in the lung with the nebulization route.

Besides, we studied mechanically ventilated piglets with healthy lungs and thus cannot extrapolate our results of drug deposition, in infected lungs with significant airflow heterogeneity.[21] Our experimental conditions of ventilation are closer to ventilator associated tracheobonchitis (VAT) in critically ill patients, where no pulmonary consolidation is observed by definition. The most important predisposing factor for VAT is the presence of the endotracheal tube with its rapid colonization and developing biofilm; this process facilitates the distal progression of infection to VAP. The effect of systemic antibiotic treatment on endotracheal tube biofilm development is insufficient. For instance, vancomycin concentration in the biofilm was consistently below or close to the vancomycin minimum inhibitory concentration in mechanically ventilated pigs with severe MRSA induced pneumonia.[24] We observed that, of the initial amount of mass of teicoplanin loaded in the nebulizer, 13 ± 5% was retained in the endotracheal tube. Therefore, this route of administration could be an interesting solution to treat or prevent biofilm development and thus VAP, with a reduce exposure to systemic antibiotic.

In conclusion, we characterized a teicoplanin aerosol produced with a vibrating mesh nebulizer *in vitro* and *in vivo* under mechanical ventilation conditions. No harmful effect of teicoplanin on the human respiratory epithelia model was observed at the dose expected to be obtained after nebulization. Antibiotic activity was unaffected by nebulization. In mechanically ventilated piglets, the lung tissue concentration measured by scintigraphy and the low blood concentration of teicoplanin obtained after nebulization suggest that teicoplanin can be developed for use by nebulization. Because this study concerns lungs without airflow limitations, the main clinical implication may be the treatment of MRSA tracheobronchitis. However, further studies should also be encouraged to investigate the efficacy of nebulized teicoplanin, particularly in impaired aerated lung due to parenchymal infection.

References

1. Chastre J, Fagon JY: Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:867–903
2. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG: Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. Intensive Care Med 2004; 30:388–94
3. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, Franchini C, Concia E: Penetration of vancomycin into human lung tissue. J Antimicrob Chemother 1996; 38:865–9
4. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A: High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: efficacy and toxicity. Arch Intern Med 2006; 166:2138–44
5. Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutierrez C, Aymard G, Rouby J-J: Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa. Am. J. Respir. Crit. Care Med 2011; 184:106–15
6. Luyt C-E, Eldon MA, Stass H, Gribben D, Corkery K, Chastre J: 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 2011; 24:183–90
7. Luyt C-E, Clavel M, Guntupalli K, Johannigman J, Kennedy JI, Wood C, Corkery K, Gribben D, Chastre J: Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. Crit Care 2009; 13:R200
8. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, Varela M, Tempone AK, O'Riordan T, Daroowalla F, Richman P: Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. Crit. Care Med 2008; 36:2008–13
9. Kahata K, Hashino S, Imamura M, Mori A, Kobayashi S, Asaka M: Inhaled vancomycin-induced allergic reaction in decontamination of respiratory tracts for allogeneic bone marrow transplantation. Bone marrow transplant 1997; 20:1001–3
10. Nabe T, Yamamura H, Hatanaka M, Shinoda N, Shimizu K, Mizutani N, Yamashita K, Horiba M, Kohno S: Ability of teicoplanin and vancomycin to induce contraction of, and histamine release from, pulmonary tissue of humans, monkeys and guinea pigs. J Antimicrob Chemother 1999; 43:233–42
11. Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DD, Silva E: Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD007022doi:10.1002/14651858.CD007022.pub2
12. Vecellio None L, Grimbert D, Bordenave J, Benoit G, Furet Y, Fauroux B, Boissinot E, Monte M De, Lemarié E, Diot P: Residual gravimetric method to measure nebulizer output. J Aerosol Med 2004; 17:63–71
13. Smaldone GC, Fuhrer J, Steigbigel RT, McPeck M: Factors determining pulmonary deposition of aerosolized pentamidine in patients with human immunodeficiency virus infection. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143:727–37
14. O'Riordan TG, Palmer LB, Smaldone GC: Aerosol deposition in mechanically ventilated patients. Optimizing nebulizer delivery. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:214–9
15. Magnant J, Vecellio L, Monte M de, Grimbert D, Valat C, Boissinot E, Guilloteau D, Lemarié E, Diot P: Comparative analysis of different scintigraphic approaches to assess pulmonary ventilation. J Aerosol Med 2006; 19:148–59

16. Todisco T, Eslami A, Baglioni S, Sposini T, Tascini C, Sommer E, Knoch M: Basis for nebulized antibiotics: droplet characterization and in vitro antimicrobial activity versus Staphylococcus aureus, Escherichia coli, and Pseudomonas aeruginosa. J Aerosol Med 2000; 13:11–6
17. Forbes B, Hashmi N, Martin GP, Lansley AB: Formulation of inhaled medicines: effect of delivery vehicle on immortalized epithelial cells. J Aerosol Med 2000; 13:281–8
18. Steimer A, Haltner E, Lehr CM: Cell culture models of the respiratory tract relevant to pulmonary drug delivery. J Aerosol Med 2005; 18:137–82
19. Forbes B, Ehrhardt C: Human respiratory epithelial cell culture for drug delivery applications. Eur J Pharm Biopharm 2005; 60:193–205
20. Dhand R: Basic techniques for aerosol delivery during mechanical ventilation. Respir Care 2004; 49:611–22
21. Rouby J-J, Bouhemad B, Monsel A, Brisson H, Arbelot C, Lu Q, Nebulized Antibiotics Study Group: Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: lessons from experimental studies. Anesthesiology 2012; 117:1364–80
22. Goldstein I, Wallet F, Robert J, Becquemin MH, Marquette CH, Rouby JJ: Lung tissue concentrations of nebulized amikacin during mechanical ventilation in piglets with healthy lungs. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:171–5
23. Mercier E, Darrouzain F, Montharu J, Guillon A, Diot P, Paintaud G, Vecellio L: Lung and serum teicoplanin concentration after aerosol and intravenous administration in a rat model. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2013; In Press
24. Fernández-Barat L, Ferrer M, Sierra JM, Soy D, Guerrero L, Vila J, Bassi GL, Cortadellas N, Martínez-Olondris P, Rigol M, Esperatti M, Luque N, Saucedo LM, Agustí C, Torres A: Linezolid limits burden of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in biofilm of tracheal tubes. Critical Care Medicine 2012; 40:2385–9

Figures

Figure 1: Correlation between mass of teicoplanin and ^{99m}Tc-DTPA activity from radiolabeled teicoplanin aerosols captured via cascade impaction (r=0.999, p<0.0001). All data are expressed as a percentage of the total amount sampled. Each point represents the material removed from a single stage of the cascade impactor and analyzed for mass of teicoplanin and activity by scintillation counting.

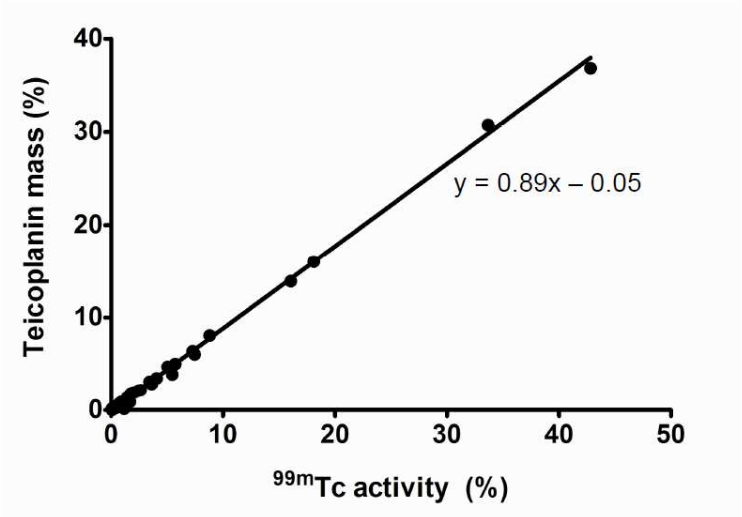


Figure 2: Cytotoxicity assessed by lactate dehydrogenase release after 24h of treatment with teicoplanin on A549 (A) and 16HBE14o- (B) cells. Results were compared to an equivalent volume of 0.9% NaCl added to the medium but without teicoplanin (Kruskal-Wallis test). Three independent experiments were performed in triplicate for each cell line. Results are expressed in medians with interquartile ranges. *for $p < 0.05$.

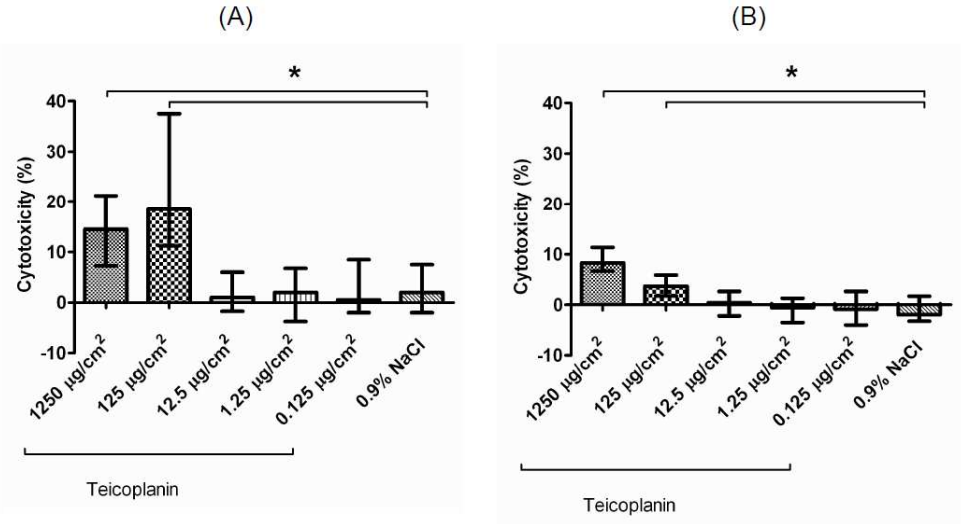


Figure 3: Transepithelial electrical resistance (TEER) after 7 days of treatment with different concentrations of teicoplanin on 16HBE14o- cells. Results were expressed in medians with interquartile ranges of the percentage of TEER compared to a negative control (equivalent volume of 0.9% NaCl added to the medium but without teicoplanin). The cell culture medium was changed daily and fresh antibiotic added. Three independent experiments were performed in triplicate. Results are expressed in medians with interquartile ranges. Comparisons were made by a two-way ANOVA and Bonferroni post-test. *for $p < 0.05$.

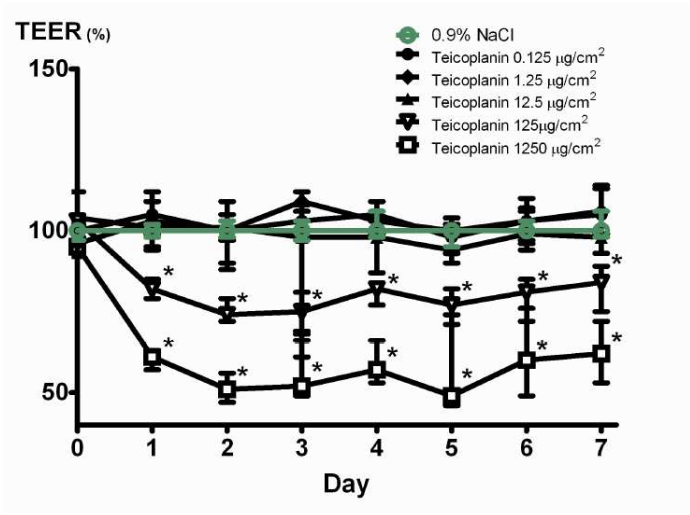


Figure 4: Viability assessed by an MMT assay after 7 days of treatment with teicoplanin on A549 (A) and 16HBE14o- (B) cells. The viability of the cells was assessed after incubation with teicoplanin at non cytotoxicity doses (according to previous LDH and TEER tests). No decrease of viability was assessed after 7 days of treatment with 0.125 $\mu g.cm^{-2}$, 1.25 $\mu g.cm^{-2}$ or 12.5 $\mu g.cm^{-2}$ of teicoplanin compared to an equivalent volume of 0.9% NaCl (Kruskal-Wallis test). The cell culture medium was changed daily and fresh antibiotic added. Three independent experiments were performed in triplicate for each cell line. Results are expressed in medians with interquartile ranges. *for $p < 0.05$

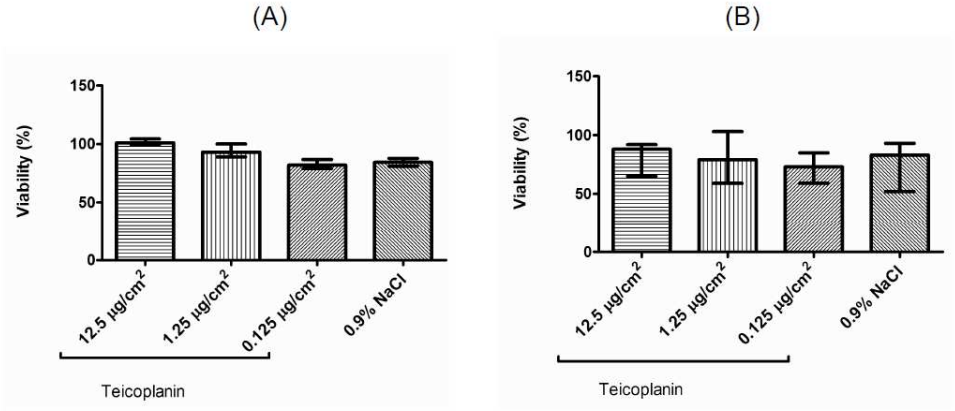


Figure 5. Static scintigraphic acquisition (anterior and posterior) of lung deposition of radiolabeled and nebulized teicoplanin in ventilated pig. Pigs were anesthetized, and mechanically ventilated, then were administered 24 mg.kg^{-1} of radiolabeled teicoplanin with a vibrating plate nebulizer. Scintigraphic acquisitions were recording at the end of the nebulization process.

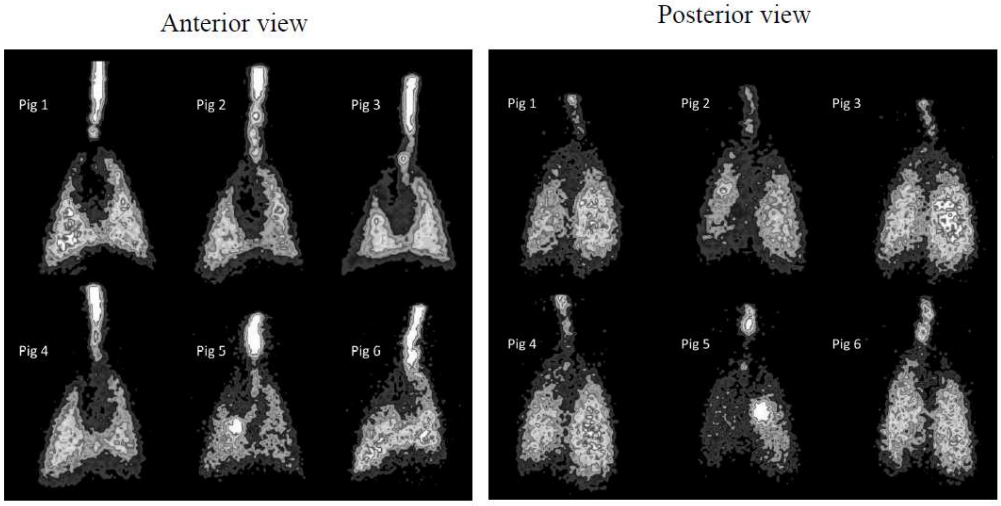
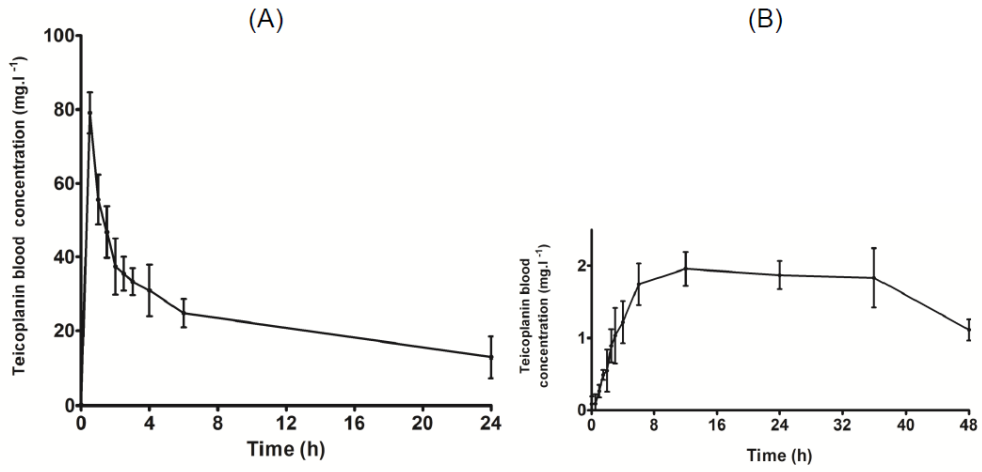


Figure 6: Comparison of time profiles of mean teicoplanin serum concentration (A) in the intravenous group (continuous infusion of 6 mg.kg^{-1} in 30 min) and (B) in the nebulized group (24 mg.kg^{-1} loaded in the nebulizer, approximately 6 mg.kg^{-1} available in the lungs). Six anesthetized and mechanically ventilated pigs per group, results are mean ± SD.



Online Data Supplement

Experimental Evidences To Consider Nebulized Teicoplanin As A Therapeutic Option

Materials and Methods

In Vitro Cytotoxicity Study

*Cell Culture***.** Human alveolar epithelial A549 cell linesand human bronchial epithelial 16HBE14o- cell lines were cultured respectively in 12-well plates (Costar® Corning, New York, USA) and on insertsin 12-well plates(Transwell® Corning, New York, USA), in humidified 5% CO_2 and 95% air at 37°C. We used 16HBE14o- cells for experimentation when the cells were confluent, assessed by transepithelial electrical resistance (TEER) of cells above 200 $\Omega.cm^{-2}$. TEER was measured daily using an epithelial volt-ohm-meter equipped with an STX2 electrode (World Precision Instrument, Stevenage, UK) and corrected for background resistance. We measured TEER only in the 16HBE14o- cell line, because A549 cells have nil TEER when confluent[1]. All cell cultures were mycoplasmafree.

Treatment of Cell Cultures with Teicoplanin. The dose of teicoplanin(Targocid® Sanofi-Aventis, Paris, France) to which the cell cultures were exposed was calculated on the basis of: 1) a human alveolar surface area of 80 m^2; 2) a dose of intravenous teicoplanin used to treat VAP of 400 mg; 3) a lung deposition between 20 – 30 % of the nebulizer charge (we previously observed an inhalable mass of 36%of the nebulizer charge *in vitro*under mechanical ventilation conditions – *see* supplementary data Inhalable Mass -, and approximately 10% of the nebulizer charge should be exhaled *in vivo*[2]). Accordingly, 1 $cm^2$of alveolar surface should be exposed to 0.125 µg of teicoplanin after nebulization of 400 mg of teicoplanin. Cell cultures were treated for seven days with 0.125 $\mu g.cm^{-2}$, 1.25 $\mu g.cm^{-2}$, 12.5 $\mu g.cm^{-2}$, 125 $\mu g.cm^{-2}$, and 1250 $\mu g.cm^{-2}$ of teicoplanin. The teicoplanin solution was obtained by reconstituting the dried powder in 0.9% NaCl. Different concentrations of teicoplanin solution,at an equivalent volume, were then added to the cell culture medium. Cell culture

incubated with medium and 0.9% NaCl served as negative control. The cell-culture medium was changed daily with extemporaneously prepared antibiotic.

Cytotoxicity Assessment.We assessed teicoplanin cytotoxicity by measuring the lactate dehydrogenase (LDH) activity released from the cytosol of damaged cells (Cytotoxicity Detection Kit Roche Applied Science, Mannheim, Germany). The percentage of cytotoxicity was calculated as the quotient of released LDH/total LDH. We assessed the viability of the cells after incubation with teicoplanin at non cytotoxicity doses (according to previous LDH test), by measuring the mitochondrial reduction of the yellow MTT tetrazolium salt to a blue MTT formazan product (MMT assaySigma-Aldrich Co, St Louis, MO, USA). The percentage of viability was calculated as the quotient of experimental / negative control values. We evaluated the barrier properties and the cell-cell contacts of the 16HBE14o- cell monolayer by measuring TEER daily. We observed cell cultures daily using an Inverted Phase Contrast Tissue Culture Microscope (Nikon Eclipse T100).

Stability of Teicoplanin Activity after Nebulization

Microbroth Dilution Method. Solution of teicoplanin were reconstituted at 62.5 mg/ml, then nebulized or not. To determine the antibiotic activity of these solutions of antibiotic, we applied the microbroth dilution tests on the CIP 6525 *Staphylococcus aureus* strain. These solutions were diluted at 1/1000, and then a 96 wells microplate was filled with 100 µL of serial two-fold dilutions. An inoculum suspension of *S. aureus* strain and standardization was done according to McFarland standard. The bacterial inoculum was then inoculated into the wells and incubated at 37°C overnight. A blind observer determined the minimal inhibitory dilutions (MID) of the nebulized and non-nebulized antibiotic solutions. The MIC for each solution was then calculated by the ratio: Concentration/MID. The minimal inhibitory concentration (MIC) of teicoplanin on the CIP 6525 *S.aureus* strain had been previously calculated by agar diffusion method: 2mg/l. Finally, the post nebulization MIC

was compared to the reference MIC of 2mg/l. A difference of less than two dilutions between nebulized and non-nebulized solutions was considered to be nonsignificant.

Disc Diffusion Method. Teicoplanin was nebulized with the Aeroneb® Professional Nebulizer (Aerogen, Dangan, Ireland). The concentration of teicoplanin solution recovered after nebulization was measured by Fluorescence Polarization Immunoassay with aTDX®analyzer (Abbot Laboratories, Illinois, USA) and SeradynInnofluor reagent set teicoplanin (Seradyn, Indianapolis, USA). Twenty µl of teicoplanin solution obtained after nebulization, or extemporaneously prepared (not nebulized) at the same concentration, were deposited on sterile filter-paper discs. MRSA (MRSA CIP 6525, Collection Institut Pasteur, Paris, France) were inoculated on Mueller-Hinton agar plates (10^6UFC/ml of MRSA suspension). Discs containing 20 µl of teicoplanin were applied to the surface of the inoculated agar plates. Plates were incubated for 20h in ambient air at 37°C. The zones of inhibition of each disc after incubation were measured by two blind observers and the diameters for nebulized and non-nebulized teicoplanin were compared.

Physical Characteristicsof the Aerosol

Particle Size. Volume Median Diameter of particles (VMD) was measured under conditions modeling mechanical ventilation (Servo™ 900D, Siemens-Elema, Stockholm, Sweden) with the usual respiratory circuit components and ventilator settings: volume controlled mode using a constant inspiratory flow, tidal volume of 400 ml, respiratory rate of 15 breath.mn-1, oxygen inspiratory fraction of 0.5, end expiratory pressure of 5 cmH2O, inspiratory to expiratory time ratio of 0.5, and no heat and moisture exchanger. Teicoplanin was nebulized with the Aeroneb® Professional Nebulizer placed in front of the T-piece. The endotracheal tube (7.0 mm) was connected to a lung model (Intersurgical® Reservoir Bag, Berkshire, UK). Particle size was measured by laser diffraction (Spraytec® Malvern Instrument, Worcestershire, UK) at the distal tip of the endotracheal tube.

*Radiolabeling process.*Teicoplanin powder (800 mg) was reconstituted with 2 mCi of 99mTc-diethylenetriamino-pentaacetic acid (DTPA) dissolved in 0.9%NaCl. The radiolabeled teicoplanin solution was inserted into the chamber of the Aeroneb® Nebulizer, and then nebulized through a cascade impactor (NGI™ Copley Scientific, Nottingham, United Kingdom, Figure S1) operating at 15 $L.min^{-1}$. Filters (filter A/B, Gellmane, Ann Arbor, USA) were positioned in each plate of the cascade impactor in order to collect the radiolabeled teicoplanin solution at different sizes of particles during the nebulization process. For each filter, we then measured: (1) the activity, with an Orbiter 75 gamma camera (Siemens, Munich, Germany) taking into account background radiation and the radioactive decay, and (2) the mass of teicoplanin, with the residual gravimetric method previously described [3]. Finally, we calculated the teicoplanin mass / ^{99m}Tc-DTPA activity relationship. Particle size distributions of nebulized teicoplanin with and without ^{99m}Tc-DTPA were also compared to verify the absence of effect of ^{99m}Tc-DTPA on physical characteristics of the aerosolized teicoplanin.

In Vivo study design

Animal preparation. Six Large White piglets (43.2 ± 3.5 kg) were studied according to the guidelines of the Council Directive No. 86/609/EEC of 24th November 1986 and after approval by the Comité d'Éthique Val de Loire – France. Animals were anesthetized, orotracheally intubated (probe of 6.5 ID mm for weights 30 – 40 kg and 7.0 ID mm for weights superior than 40 kg), and mechanically ventilated with a Servo™ Ventilator 900D. Ventilator settings were as following: volume controlled mode, tidal volume of 10 $ml.kg^{-1}$, positive end-expiratory pressure of 5 cmH2O, respiratory rate 15 $breath.min^{-1}$, inspiratory/expiratory ration of 0.5, fraction of inspiratory oxygen 0.5. The internal jugular vein was cannulated for drug administration and repeated blood sample.

Teicoplanin administration. The six piglets received an aerosol of 24 $mg.kg^{-1}$ of teicoplanin labeled with 2 mCi of ^{99m}Tc-DTPA with the Aeroneb® Professional Nebulizer positioned before the Y-piece (we speculated 25% of lung deposition, thus 6 $mg.kg^{-1}$ should be deposited in the lung). A large pleated filter (Filter BB50, Pall Corporation, New York, USA) was positioned on the expiratory limb. After a wash-out period of two weeks following the nebulization of teicoplanin, each piglet received an intravenous infusion of teicoplanin (6 $mg.kg^{-1}$in 30 min) under the identical conditions of animal preparation, anesthesia and ventilation.

Scintigraphic assessment of deposition. We chose to use a mass balance technique to measure lung deposition [4]. Lung radioactivity deposition was calculated by the difference between the nebulizer charge of radioactivity, and the amount of radioactivity counted in the circuit components (inspiratoty limbs, nebulizer and T-piece, Y-piece, endotracheal tube, expiratory limbs and expiratory filter) at the end of the nebulization process.Static acquisitions (1 min, 128 X 128matrix) were performed using an Orbiter 75 gamma camera. The deposited mass of teicoplanin was calculated taking into account background radiation, radioactive decay and the previously calculated teicoplanin mass/ ^{99m}Tc-DTPA activity relationship. For scintigraphy of aerosol deposition, the animals were scanned immediately after the end of the radiolabeled nebulization, with the Orbiter 75 gamma camera. Region of interest (ROI) were drawn over the lung and central airways outlined by a perfusion scintigraphy (I.V. injection of 1ml of ^{99m}Tc-DTPA) performed for each animal. We defined central and peripheral images and superimposed the ROI on the ^{99m}Tc-DTPA deposition images. The overall aerosol deposition pattern can be analyzed and represented by the ratio of the central aerosol activity divided by the peripheral aerosol activity (C/P ratio). By convention, the central lung region was set to 33% of the total lung area on the perfusion scintigraphy [4,5].

Pharmacokinetic analysis. Blood samples were collected before teicoplanin administration and 30 min, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 24 h after the administration. Blood samples were also collected 36 and 48 h after teicoplanin nebulization in 3 piglets. Serum teicoplanin concentrations were measured using fluorescence polarization immunoassay with the TDX-FLX® analyzer (Abbott Laboratories, North Chicago, U.S.A) and BMD reagent (Biomedical Diagnostics, Croissy-Beaubourg, France). The pharmacokinetics of teicoplanin (figure S2) was described using compartmental models and a population approach. Briefly, this method allows the estimation of pharmacokinetic parameter distribution among treated animals and then the estimation of individual parameters. Among tested models, a two-compatment model with first order absorption rate for the pulmonary route gave the best description of both i.v and nebulized pharmacokinetic data. Maximum concentration (Cmax), time of Cmax (Tmax) and area under the concentration *versus* time curve (AUC) were deducted for pharmacokinetic parameters. Pharmacokinetic data were analyzed using WinNonMix Professional 2.0.1 (Pharsight, Mountain View, USA).

Statistical Analysis

All *in vitro*experiments were performed in triplicate, in three independent experiments and expressed as medians and interquartile ranges. Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were performed to compare two or more groups, except for between-group comparisons of TEER for which a two-way ANOVA and Bonferroni post-test were used. Pearson's correlation exact test was used to characterize the correlation between teicoplanin mass measurements and ^{99m}Tc activity, and mass distribution for labeled and unlabeled teicoplanin aerosol. *In vivo* data were expressed as mean and standard deviation (SD). Statistical analysis was performed using GraphPad Prism® 5. A p value of < 0.05 was considered as significant.

References

1. Winton, H. L. *et al.* Cell lines of pulmonary and non-pulmonary origin as tools to study the effects of house dust mite proteinases on the regulation of epithelial permeability. *Clin Exp Allergy* 1998.28:1273–85.

2. O'Riordan, T. G., Palmer, L. B. & Smaldone, G. C. Aerosol deposition in mechanically ventilated patients. Optimizing nebulizer delivery. *Am J Respir Crit Care Med* 1994.149:214–9.

3. Vecellio None, L. *et al.* Residual gravimetric method to measure nebulizer output. *J Aerosol Med* 2004.17:63–71.

4. Smaldone, G. C., Fuhrer, J., Steigbigel, R. T. & McPeck, M. Factors determining pulmonary deposition of aerosolized pentamidine in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991.143:727–737.

5. Magnant, J. *et al.* Comparative analysis of different scintigraphic approaches to assess pulmonary ventilation. *J Aerosol Med* 2006.19:148–159.

Figure S1. Cascade Impactor (NGI™ Copley Scientific, Nottingham, United Kingdom)

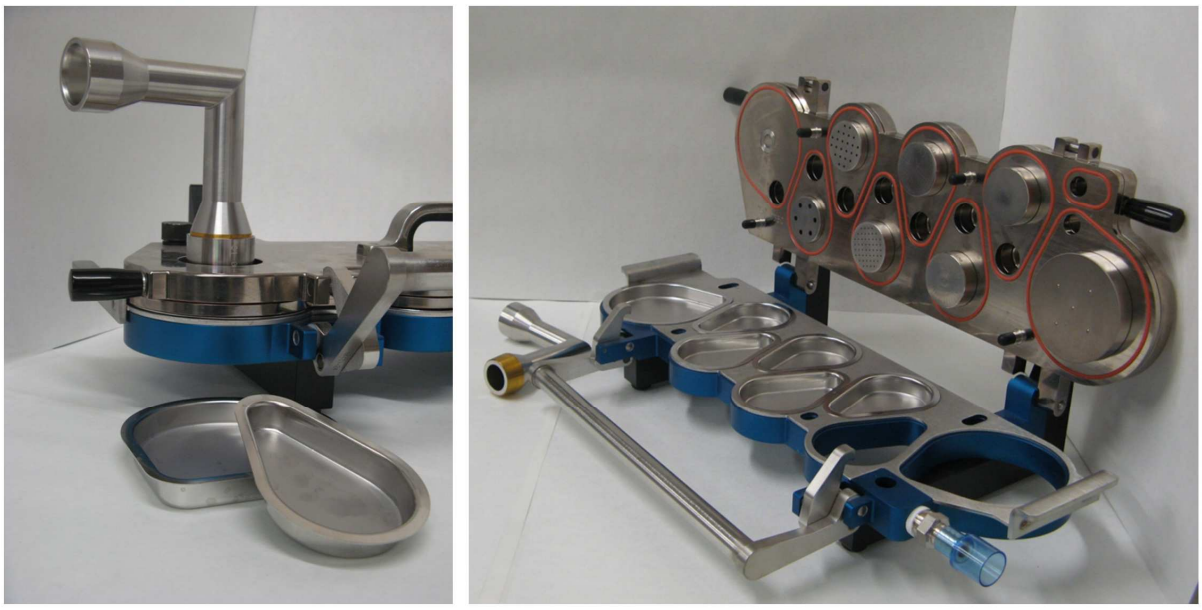
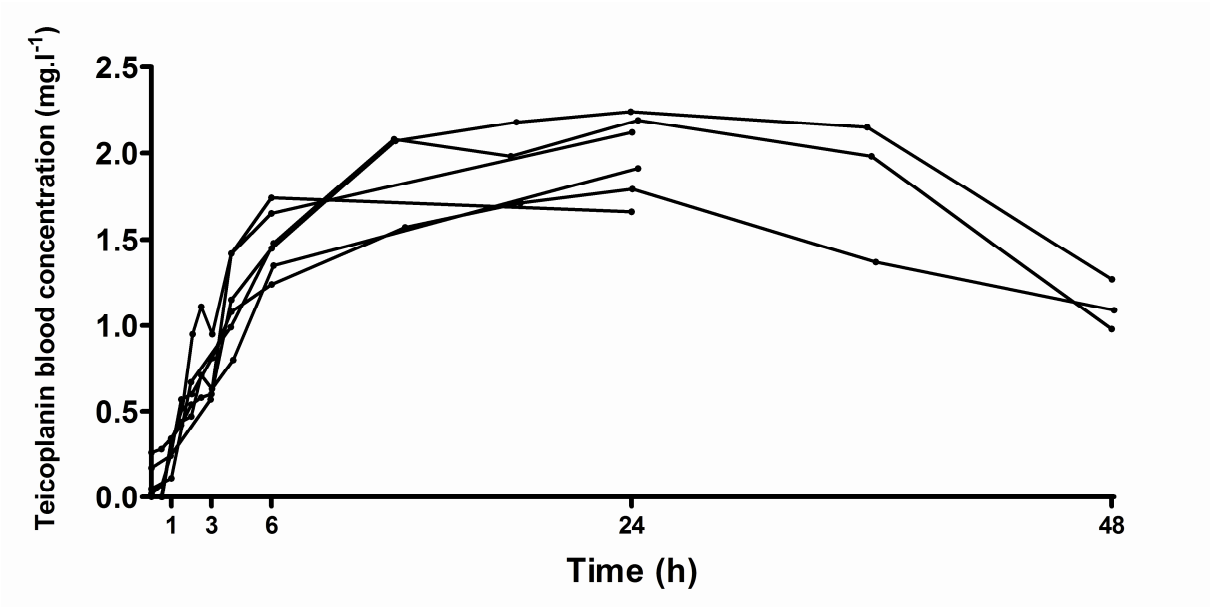


Figure S2. Detailed teicoplanin serum concentrations after nebulization of teicoplanin for each animal (blood samples were collected at 36 and 48 h after nebulization in 3 piglets).



References

1. Chastre J, Fagon JY: Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:867–903

2. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG: Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. Intensive Care Med 2004; 30:388–94

3. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, Franchini C, Concia E: Penetration of vancomycin into human lung tissue. J Antimicrob Chemother 1996; 38:865–9

4. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A: High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: efficacy and toxicity. Arch Intern Med 2006; 166:2138–44

5. Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutierrez C, Aymard G, Rouby J-J: Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa. Am. J. Respir. Crit. Care Med 2011; 184:106–15

6. Luyt C-E, Eldon MA, Stass H, Gribben D, Corkery K, Chastre J: 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 2011; 24:183–90

7. Luyt C-E, Clavel M, Guntupalli K, Johannigman J, Kennedy JI, Wood C, Corkery K, Gribben D, Chastre J: Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. Crit Care 2009; 13:R200

8. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, Varela M, Tempone AK, O'Riordan T, Daroowalla F, Richman P: Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. Crit. Care Med 2008; 36:2008–13

9. Kahata K, Hashino S, Imamura M, Mori A, Kobayashi S, Asaka M: Inhaled vancomycin-induced allergic reaction in decontamination of respiratory tracts for allogeneic bone marrow transplantation. Bone marrow transplant 1997; 20:1001–3

10. Nabe T, Yamamura H, Hatanaka M, Shinoda N, Shimizu K, Mizutani N, Yamashita K, Horiba M, Kohno S: Ability of teicoplanin and vancomycin to induce contraction of, and histamine release from, pulmonary tissue of humans, monkeys and guinea pigs. J Antimicrob Chemother 1999; 43:233–42

11. Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DD, Silva E: Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD007022doi:10.1002/14651858.CD007022.pub2

12. Vecellio None L, Grimbert D, Bordenave J, Benoit G, Furet Y, Fauroux B, Boissinot E, Monte M De, Lemarié E, Diot P: Residual gravimetric method to measure nebulizer output. J Aerosol Med 2004; 17:63–71

13. Smaldone GC, Fuhrer J, Steigbigel RT, McPeck M: Factors determining pulmonary deposition of aerosolized pentamidine in patients with human immunodeficiency virus infection. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143:727–37

14. O'Riordan TG, Palmer LB, Smaldone GC: Aerosol deposition in mechanically ventilated patients. Optimizing nebulizer delivery. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:214–9

15. Magnant J, Vecellio L, Monte M de, Grimbert D, Valat C, Boissinot E, Guilloteau D, Lemarié E, Diot P: Comparative analysis of different scintigraphic approaches to assess pulmonary ventilation. J Aerosol Med 2006; 19:148–59

16. Todisco T, Eslami A, Baglioni S, Sposini T, Tascini C, Sommer E, Knoch M: Basis for nebulized antibiotics: droplet characterization and in vitro antimicrobial activity versus Staphylococcus aureus, Escherichia coli, and Pseudomonas aeruginosa. J Aerosol Med 2000; 13:11–6

17. Forbes B, Hashmi N, Martin GP, Lansley AB: Formulation of inhaled medicines: effect of delivery vehicle on immortalized epithelial cells. J Aerosol Med 2000; 13:281–8

18. Steimer A, Haltner E, Lehr CM: Cell culture models of the respiratory tract relevant to pulmonary drug delivery. J Aerosol Med 2005; 18:137–82

19. Forbes B, Ehrhardt C: Human respiratory epithelial cell culture for drug delivery applications. Eur J Pharm Biopharm 2005; 60:193–205

20. Dhand R: Basic techniques for aerosol delivery during mechanical ventilation. Respir Care 2004; 49:611–22

21. Rouby J-J, Bouhemad B, Monsel A, Brisson H, Arbelot C, Lu Q, Nebulized Antibiotics Study Group: Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: lessons from experimental studies. Anesthesiology 2012; 117:1364–80

22. Goldstein I, Wallet F, Robert J, Becquemin MH, Marquette CH, Rouby JJ: Lung tissue concentrations of nebulized amikacin during mechanical ventilation in piglets with healthy lungs. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:171–5

23. Mercier E, Darrouzain F, Montharu J, Guillon A, Diot P, Paintaud G, Vecellio L: Lung and serum teicoplanin concentration after aerosol and intravenous administration in a rat model. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2013; In Press

24. Fernández-Barat L, Ferrer M, Sierra JM, Soy D, Guerrero L, Vila J, Bassi GL, Cortadellas N, Martínez-Olondris P, Rigol M, Esperatti M, Luque N, Saucedo LM, Agustí C, Torres A: Linezolid limits burden of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in biofilm of tracheal tubes. Critical Care Medicine 2012; 40:2385–9

Conclusion

L'objectif de notre thèse était d'évaluer l'intérêt de la voie aérosol en comparaison de la voie intraveineuse pour l'administration d'antibiotique en VM dans le traitement des PAVM.

Pour cela, le choix de la teicoplanine dans la famille des glycopeptides s'est appuyé sur les données de la littérature (effets secondaires moindres avec la teicoplanine, cas rapportés de bronchospasme avec la vancomycine) et sur ses propriétés pharmacologiques. Elle a en effet une demi-vie longue qui permet d'envisager un schéma d'administration simplifié avec une seule administration quotidienne. Enfin, la faible diffusion pulmonaire (20 à 25%) des glycopeptides est un argument supplémentaire pour choisir la voie nébulisée par rapport à la voie intraveineuse.

Après avoir sélectionné l'antibiotique, nous avons effectué une recherche bibliographique sur les connaissances et les contraintes de la nébulisation en VM et de façon plus ciblée sur la nébulisation d'antibiotiques en VM. Ces travaux confortent l'hypothèse que la nébulisation peut être une voie d'administration adaptée à la problématique de l'infection pulmonaire où l'antibiotique doit être en concentration élevée pour assurer une efficacité clinique. Nous avons donc conduit une étude chez l'animal pour vérifier l'intérêt de la nébulisation de la teicoplanine par rapport à la voie intraveineuse. Après administration de 50 mg/kg de teicoplanine chez un modèle de rat (équivalent à une dose de 6 mg/kg chez l'homme) nous avons montré que les concentrations tissulaires pulmonaires après nébulisation étaient 30 à 300 fois plus élevées qu'après injection intraveineuse et que les concentrations plasmatiques sanguines étaient inférieures ou équivalentes à celles après injection intraveineuse. Par ailleurs, nos résultats chez le rat permettent de répondre aux objectifs souhaités pour une antibiothérapie par glycopeptides avec un rapport Cmin/CMI >5-8 et un rapport ASC_{poumon}/CMI > 400. Après avoir démontré que la teicoplanine permettait d'obtenir une forte concentration tissulaire pulmonaire, nous devions confirmer ces résultats en VM. Or, la VM est une situation particulière qui nécessite une parfaite maitrise et connaissance des facteurs qui peuvent affecter la qualité du dépôt et la sécurité du patient. Nous avons donc conduit une étude sur banc qui avait pour objectif d'évaluer les effets potentiels de 4 nébuliseurs (pneumatique, ultrasonique et à tamis vibrant) sur le respirateur en fonction du mode ventilatoire et du type de respirateur. Cette étape devait nous permettre de sélectionner le nébuliseur le plus sûr en teme d'inocuité sur les paramètres ventilatoires du respirateur. Sur les 4 nébuliseurs testés, nos résultats ont montré que seul l'Aeroneb Pro® n'avait aucune

incidence sur les paramètres ventilatoires du respirateur et du patient (poumon artificiel) quelque soit le mode de ventilation et le type de respirateur.

Après avoir vérifié et validé la sécurité de l'emploi du nébuliseur Aeroneb Pro® sur le respirateur, nous avons étudié les caractéristiques physiques et les propriétés microbiologiques de l'aérosol de teicoplanine produit par l'Aeroneb Pro®. L'aérosol de teicoplanine avait un diamètre aérodynamique massique médian de 4,9µm compatible avec un dépôt pulmonaire. L'activité antibactérienne de la teicoplanine n'était pas altérée après nébulisation et aucune cytotoxicité n'a été retrouvée sur les deux modèles d'épithélium pulmonaire après exposition des cellules à de fortes doses de teicoplanine (1000 fois celles utilisées en pratique clinique par voie intraveineuse). Cette étape validée, nous avons quantifié le dépôt pulmonaire et la pharmacocinétique plasmatique d'un aérosol de teicoplanine chez le modèle porcin à poumons sains en VM afin de modéliser l'administration de teicoplanine chez le patient intubé et ventilé. Le dépôt pulmonaire était de 18,1% [16,3-27,0] de la dose chargée, soit une dose délivrée au niveau pulmonaire de 6mg/kg. Nous avons constaté que les concentrations plasmatiques après nébulisation étaient très inférieures à celles après injection intraveineuse sur les 48 heures suivant l'administration ce qui suppose une faible diffusion de la teicoplanine du poumon vers le secteur plasmatique et donc un risque de toxicité systémique faible.

Au final, notre thèse nous permet de conclure que l'administration de la teicoplanine sous forme nébulisée est réalisable en ventilation mécanique et qu'elle permet d'obtenir une meilleure concentration pulmonaire en comparaison de la voie intraveineuse.

Nos travaux présentent cependant des limites pour pouvoir extrapoler nos résultats chez l'Homme. En premier lieu, nos travaux ne nous permettent pas de définir la dose optimale à administrer chez l'Homme en nébulisation. Nous n'avons testé qu'une dose unique de 24 mg/kg (soit 6 mg/kg dans les poumons) chez le modèle de porc qui correspond à la dose habituellement administrée chez l'Homme par voie intraveineuse.

La deuxième limite de nos travaux est l'interprétation de la pharmacocinétique chez nos deux modèles animaux et la transposition de ces résultats chez l'Homme. En effet, lorsque l'on compare les ASC_{plasma} obtenues après nébulisation chez le modèle de rat, on constate que les ASC_{plasma} après nébulisation ou injection intraveineuse sont très proches (605 versus 681 mg/h/L) alors que chez le modèle de porc, les ASC_{plasma} sont très différentes (117 mg/h/L

après nébulisation versus 953 mg/h/L après injection intraveineuse) démontrant une diffusion pulmonaire différente selon le modèle animal utilisé.

Enfin, nous n'avons pas évalué le dépôt pulmonaire et les effets systémiques d'une administration répétée de teicoplanine. En effet, l'effet potentiel d'une nébulisation répétée d'antibiotiques est l'accumulation de l'antibiotique au niveau tissulaire avec un risque de cytotoxicité du médicament sur l'épithélium respiratoire. Nos travaux ont montré que les effets cytotoxiques de la teicoplanine sont retrouvés pour des doses 1000 fois supérieures à celles utilisées en intraveineux, ce qui laisse supposer qu'il existe peu de risque d'atteindre de telles concentrations. Cependant, l'extrapolation de ces résultats à l'épithélium respiratoire *in vivo* doit etre prise avec précaution et il serait notamment important de confirmer ces résultats sur des cultures primaires d'épithélium respiratoire. Par ailleurs, l'accumulation d'antibiotique dans le parenchyme pulmonaire peut conduire à une augmentation de la diffusion systémique elle-même responsable d'effets toxiques systémiques de l'antibiotique. Cependant, cette diffusion systémique est probablement nécessaire dans le traitement de la PAVM car il existe parfois un passage systémique du germe responsable de la PAVM (Rosenthal 2012). Ainsi, la diffusion de l'antibiotique au niveau sanguin est un moyen de contrôler cette bactériémie. Enfin, l'utilisation de la voie nébulisée peut permettre un dépôt au niveau de la sonde d'intubation qui est elle-même un foyer potentiel de germes. On peut ainsi représenter la nébulisation d'antibiotique comme une voie d'administration ayant un trajet similaire au trajet du germe responsable de la PAVM : passage par les voies aériennes pour atteindre les alvéoles avec parfois un passage au niveau sanguin.

La dernière limite à notre travail concerne l'absence d'étude sur un modèle animal infecté pouvant diminuer le dépôt pulmonaire et modifier la diffusion systémique dans les territoires pulmonaires infectés. Néanmoins, malgré un dépôt pulmonaire inhomogène aux dépends des territoires infectés les conclusions sur l'intérêt de la nébulisation en comparaison de la voie intraveineuse chez le modèle animal à poumons sains ou à poumons infectés étaient en faveur de l'utilisation de la voie nébulisée pour réduire les effets secondaires et augmenter la concentration pulmonaire d'antibiotique (Golstein 2002).

En conclusion, la thèse montre, avec les limites exposées ci-dessus, que la nébulisation de teicoplanine en ventilation mécanique pourrait être un outil supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique de la pneumonie acquise sous ventilation mécanique.

Bibliographie

American Thoracic Society, Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 May;153(5):1711–25.

American Thoracic Society, Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 15;171(4):388–416.

Ari A, Fink JB, Dhand R. Inhalation therapy in patients receiving mechanical ventilation: an update. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012 Dec;25(6):319–32.

Berlinski A, Willis JR. Albuterol delivery by 4 different nebulizers placed in 4 different positions in a pediatric ventilator in vitro model. *Respir Care*. 2013 Jul;58(7):1124–33.

Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DD, Silva E. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Cochrane Database Syst Rev Online*. 2010;6:CD007022.

Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med. 2002* Apr 1;165(7):867–903.

Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *J Am Med Assoc*. 2003 Nov 19;290(19):2588–98.

Corbridge TC, Hall JB. The assessment and management of adults with status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 May;151(5):1296–316.

Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother*. 1996 Nov;38(5):865–9.

Dequin PF, Mercier E: Inhalational therapy during mechanical ventilation. *Réanimation* 2003, 12:62-70.

Dhand R, Mercier E. Effective inhaled drug administration to mechanically ventilated patients. *Expert Opin Drug Deliv*. 2007 Jan;4(1):47–61.

Dhand R. Maximizing aerosol delivery during mechanical ventilation: go with the flow and go slow. *Intensive Care Med*. 2003 Jul;29(7):1041–2.

Dhand R. Inhalation therapy with metered-dose inhalers and dry powder inhalers in mechanically ventilated patients. *Respir Care.* 2005 Oct;50(10):1331–1334; discussion 1344–1345.

Dubus JC, Vecellio L, De Monte M, Fink JB, Grimbert D, Montharu J, et al. Aerosol deposition in neonatal ventilation. *Pediatr Res*. 2005 Jul;58(1):10–4.

Ehrmann S, Mercier E, Vecellio L, Ternant D, Paintaud G, Dequin P-F. Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in mechanically ventilated healthy subjects. *Intensive Care Med.* 2008 Apr;34(4):755–62.

Ehrmann S, Roche-Campo F, Sferrazza Papa GF, Isabey D, Brochard L, Apiou-Sbirlea G, et al. Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Intensive Care Med.* 2013 Jun;39(6):1048–56.

Ehrmann S. Aerosol therapy in the intensive care unit: a two week cross sectional study. *European Society of Intensive Care Medicine, Paris, 5-9 octobre 2013*.

Fabbri L, Pauwels RA, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary updated 2003. *COPD*. 2004 Apr;1(1):105–141; discussion 103–104.

Ferrari F, Goldstein I, Nieszkowszka A, Elman M, Marquette C-H, Rouby J-J. Lack of lung tissue and systemic accumulation after consecutive daily aerosols of amikacin in ventilated piglets with healthy lungs. *Anesthesiology*. 2003 Apr;98(4):1016–9

Ferrari F, Liu Z-H, Lu Q, Becquemin M-H, Louchahi K, Aymard G, et al. Comparison of lung tissue concentrations of nebulized ceftazidime in ventilated piglets: ultrasonic versus vibrating plate nebulizers. *Intensive Care Med*. 2008 Sep;34(9):1718–23.

Ferrari F, Lu Q, Girardi C, Petitjean O, Marquette C-H, Wallet F, et al. Nebulized ceftazidime in experimental pneumonia caused by partially resistant Pseudomonas aeruginosa. Intensive

Care Med. 2009 Oct;35(10):1792–800. Fink J, Ari A. Aerosol delivery to intubated patients. *Expert Opin Drug Deliv*. 2013 Aug;10(8):1077–93.

Georges H, Leroy O, Alfandari S, Guery B, Roussel-Delvallez M, Dhennain C, et al. Pulmonary disposition of vancomycin in critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997 May;16(5):385–8.

Guerin C, Fassier T, Bayle F, Lemasson S, Richard J-C. Inhaled bronchodilator administration during mechanical ventilation: how to optimize it, and for which clinical benefit? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2008 Mar;21(1):85–96.

Gold PM. The 2007 GOLD Guidelines: a comprehensive care framework. *Respir Care*. 2009 Aug;54(8):1040–9.

Goldstein I, Wallet F, Robert J, Becquemin M-H, Marquette C-H, Rouby J-J. Lung tissue concentrations of nebulized amikacin during mechanical ventilation in piglets with healthy lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jan 15;165(2):171–5.

Goldstein I, Wallet F, Nicolas-Robin A, Ferrari F, Marquette C-H, Rouby J-J. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during Escherichia coli pneumonia in ventilated piglets. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Nov 15;166(10):1375–81.

Griese M, Eismann C, Börner G, Denk O, Schierholz JM, Keller M, et al. A Pharmacokinetics and Safety Comparison of a Highly Concentrated Tobramycin Solution with TOBI. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2013 Jun 22;

Harvey CJ, O'Doherty MJ, Page CJ, Thomas SH, Nunan TO, Treacher DF. Comparison of jet and ultrasonic nebulizer pulmonary aerosol deposition during mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 1997 Apr;10(4):905–9.

Hoo GW, Hakimian N, Santiago SM. Hypercapnic respiratory failure in COPD patients: response to therapy. *Chest*. 2000 Jan;117(1):169–77.

Kahata K, Hashino S, Imamura M, Mori A, Kobayashi S, Asaka M. Inhaled vancomycin-induced allergic reaction in decontamination of respiratory tracts for allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1997 Dec;20(11):1001–3.

Kallel H, Hergafi L, Bahloul M, Hakim A, Dammak H, Chelly H, et al. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Intensive Care Med*. 2007 Jul;33(7):1162–7.

Lamer C, de Beco V, Soler P, Calvat S, Fagon JY, Dombret MC, et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 Feb;37(2):281–6.

Lipworth BJ. Treatment of acute asthma. Lancet. 1997 Oct;350 Suppl 2:SII18–23.

Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006 Feb;27(2):397–412.

Lu Q, Girardi C, Zhang M, Bouhemad B, Louchahi K, Petitjean O, Wallet F, Becquemin MH, Le Naour G, Marquette CH, Rouby JJ. Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa. *Intensive Care Med.* 2010 Jul;36(7):1147-55.

Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutierrez C, Aymard G, Rouby J-J. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jul 1;184(1):106–15.

Luyt C-E, Combes A, Nieszkowska A, Trouillet J-L, Chastre J. Aerosolized antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Apr;22(2):154–8.

Malliotakis P, Linardakis M, Gavriilidis G, Georgopoulos D. Duration of salmeterol-induced bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease patients: a prospective clinical study. *Crit Care Lond Engl*. 2008;12(6):R140.

Miller DD, Amin MM, Palmer LB, Shah AR, Smaldone GC. Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: in vitro/in vivo evaluation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Nov 15;168(10):1205–9.

Mimoz O, Rolland D, Adoun M, Marchand S, Breilh D, Brumpt I, et al. Steady-state trough serum and epithelial lining fluid concentrations of teicoplanin 12 mg/kg per day in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med. 2006*;32(5):775–9.

Mukhopadhyay S, Singh M, Cater JI, Ogston S, Franklin M, Olver RE. Nebulised antipseudomonal antibiotic therapy in cystic fibrosis: a meta-analysis of benefits and risks. *Thorax.* 1996 Apr;51(4):364–8.

Nabe T, Yamamura H, Hatanaka M, Shinoda N, Shimizu K, Mizutani N, et al. Ability of teicoplanin and vancomycin to induce contraction of, and histamine release from, pulmonary tissue of humans, monkeys and guinea pigs. *J Antimicrob Chemother*. 1999 Feb;43(2):233–42.

Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008 Jul;36(7):2008–13.

Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan 7;340(1):23–30.

Rivera-Fernández R, Navarrete-Navarro P, Fernández-Mondejar E, Rodriguez-Elvira M, Guerrero-López F, Vázquez-Mata G, et al. Six-year mortality and quality of life in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 2006 Sep;34(9):2317–24.

Rouby J-J, Bouhemad B, Monsel A, Brisson H, Arbelot C, Lu Q, et al. Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: lessons from experimental studies. *Anesthesiology*. 2012 Dec;117(6):1364–80.

Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2009 Nov;29(11):1275–9.

Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2009 Aug 1;49(3):325–7.

Salmeron S, Brochard L, Mal H, Tenaillon A, Henry-Amar M, Renon D, et al. Nebulized versus intravenous albuterol in hypercapnic acute asthma. A multicenter, double-blind, randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Jun;149(6):1466–70.

Scheetz MH, Wunderink RG, Postelnick MJ, Noskin GA. Potential impact of vancomycin pulmonary distribution on treatment outcomes in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia. *Pharmacotherapy*. 2006 Apr;26(4):539–50.

Smaldone GC. Assessing new technologies: patient-device interactions and deposition. *Respir Care*. 2005 Sep;50(9):1151–60.

Touw DJ, Jacobs FA, Brimicombe RW, Heijerman HG, Bakker W, Briemer DD. Pharmacokinetics of aerosolized tobramycin in adult patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 Jan;41(1):184–7.

Vieira SRR, Nieszkowska A, Lu Q, Elman M, Sartorius A, Rouby J-J. Low spatial resolution computed tomography underestimates lung overinflation resulting from positive pressure ventilation. *Crit Care Med*. 2005 Apr;33(4):741–9.

Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *J Am Med Assoc*. 1995 Aug 23;274(8):639–44.

Wildman MJ, Sanderson CFB, Groves J, Reeves BC, Ayres JG, Harrison D, et al. Survival and quality of life for patients with COPD or asthma admitted to intensive care in a UK multicentre cohort: the COPD and Asthma Outcome Study (CAOS). *Thorax*. 2009 Feb;64(2):128–32.

Wildman MJ, Sanderson C, Groves J, Reeves BC, Ayres J, Harrison D, et al. Implications of prognostic pessimism in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma admitted to intensive care in the UK within the COPD and asthma outcome study (CAOS): multicentre observational cohort study. *BMJ*. 2007 Dec 1;335(7630):1132.

Wilson AP. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Sep;39(3):167–83.

Sites web consultés

ivns.sante.fr. [2 septembre 2013], http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Surveillance-des-infections-nosocomiales-en-reanimation-adulte.

Annexes

Annexe 1: E Mercier, L Vecellio. Major key topics about basic models for aerosol delivery control during mechanical ventilation. Yearbook respiratory care clinics and applied technologies. Edited by Dr Antonio Esquinas. Tipographia San Francisco, SA. 113-118.

Major key topics about basic models for aerosol delivery control during mechanical ventilation

Emmanuelle Mercier and Laurent Vecellio

INSERM U-618, Faculty of medicine, Bretonneau hospital, 37044 Tours, France

Introduction

Aerosols are widely used in medicine to deliver drugs into the respiratory tract. In mechanically ventilated patients, the aerosol is transported throughout a complex circuit consisting of an inspiratory line, a connection for the aerosol generator, an interface (endotracheal tube) to the patient and an expiratory line. This complex circuit decreases aerosol delivery to the patient because part of the aerosol produced by the aerosol generator is lost into the circuit. On the other hand, nebulization during mechanical ventilation in intubated patients offers the advantage, compared to aerosol delivery in spontaneously ventilated patients, of preventing aerosol deposition in the extrathoracic region and to control the ventilatory pattern during aerosol delivery.
The aim of this text book is to give major key to optimize and control the aerosol drug delivery into the lung with a complex circuit such as in mechanical ventilation.

1. Devices to generate aerosols in mechanical ventilation

1.1 Pressurised metered-dose inhalers (pMDIs)

Treatment of airway obstruction in out-patient includes usually bronchodilator aerosol administered by a pMDIs. The properties and efficiency of pMDIs allow using it in mechanical ventilation.
pMDI contains several components which propellants, surfactants and active drug. The pressurised mixture is delivered through an actuator boot which is composed by a metering

valve and stem actuator. Each formulation of drug requires a specific actuator boot that performs an optimal delivery aerosol.

In mechanical ventilation, administration drug via a pMDIs require to remove the canister from the actuator boot and connect it to a spacer chamber. Dhand and al (ref) had shown that cylindrical spacers improved drug delivery efficiency compared to connectors directly connected to the endotracheal tube. The combination canister-spacer chamber is setting on inspiratory limb next.the Y piece. Before the actuation, suction endotracheal tube is realized and the heat and moisture exchanger is removed The canister is shake before each actuation. Improvement of delivery drug is obtained by synchronization between the actuation and the onset of the inspiratory airflow of the ventilator. Actuation is repeated every 15 seconds.

Most pMDIs work with chlorofluorocarbon (CFC) propellants. Last recommendations in USA claim the replacement CFC propellants by Hydrofluoroalkan (HFA) from the year 2008. This regulation requires creating new formulation of pMDIs. These changing conduce to control the suitable size matching between the new HFA pMDIs and actuator in mechanical ventilation.

Regarding these setting cares, drug delivery efficiency in lower respiratory tract with a pMDI is obtained if particle size is under 3µm.

1.2 Nebulizers

Nebulisers can deliver high aerosol volumes and can be used with different drugs. A nebuliser is defined as a device that can convert a liquid into aerosol droplets, which must be loaded with the medication before each treatment. There are three types of nebulisers: jet nebulisers, which can nebulise all drugs and can be disposable; ultrasonic nebulisers, which are silent but can only nebulise aqueous solutions and may heat the drug; and mesh nebulisers, which can be used to nebulise aqueous solutions, but can be less efficient in nebulising suspensions.

Jet nebulisation was the first technical operation developed for aerosol production. It uses gas flow either from a central air supply. The aerosol is generated by the atomisation method and large droplets are selected to be recycled in liquid form in a reservoir. Jet nebulisers nebulise all types of liquid (solutions, suspensions, oils, *etc.*). The residual mass is ~50% of the drug mass loaded into the nebuliser. Jet nebulisation can partially destroy brittle active drug compounds (*e.g.* liposomes, adenovirus), due to the mechanical stress of atomisation. They can modify the ventilation parameters during mechanical ventilation due to its gas operation. To avoid this effect, any respirators like Horus ventilator (Taema, france) have included the

nebulization operation into ventilation process. Pressure and flow rate modify the nebulizer performances. An increasing of flow rate decreases particle size and the duration of nebulization but increases the aerosol lost during exhalation phase. Jet nebulizers require a minimum of liquid volume to limit the residual mass. Based on a recent study, 2ml seems to be the minimum volume but an increasing of a volume by dilution allows an increasing of drug delivery and duration of nebulization. Nebulizers operating continuously, produce an aerosol during exhalation phase. This aerosol is transported by its gas source to the expiratory circuit and it is loose. Nebulizers synchronized with the inhalation phase produce the aerosol only during the patient inhalation phase and thus limit the aerosol lost in exhalation circuit. The most convenient of this, it is a long nebulization time in comparison with continuous nebulization (until one hour to nebulize 4ml).

Ultrasonic nebulisers use the vibration of a piezo-electric crystal to generate the aerosol. Vibrations are transmitted to a liquid drug, generating an aerosol. Like the jet nebuliser, some residual mass is trapped in the nebuliser, but there is no aerosol lost during the exhalation phase since there is no gas source to transport the aerosol out of the nebuliser during exhalation. Ultrasonic nebulisers do not nebulise suspensions or liquids with high viscosity or a high surface tension, the residual mass is often >50% of the drug mass loaded in the nebuliser and the aerosol is heated. Ultrasonic nebulisers are silent, but can often be bulky and cannot disposable.

Vibrating mesh nebuliser (Aeroneb Pro, Nektar therapeutics, USA) uses mesh deformation or vibration to push the liquid drug through the mesh. An annular piezo element, which is in contact with the mesh, is used to produce vibration around the mesh, and the liquid drug is in direct contact with the mesh. Holes in the mesh have a conical structure, with the largest cross-section of the cone in contact with the liquid drug. The mesh deforms into the liquid side, thus pumping and loading the holes with liquid. This deformation on the other side of the liquid-drug reservoir ejects droplets through the holes. Aeroneb® Pro is characterized by its residual mass close to zero. In order to obtain the best performance, it is recommended to connect the Aeroneb® Pro in the inspiratory circuit, but not necessarily near the Y piece. It has been tested with amikacin in mechanical ventilation on patients with purulent excretion. Amikacin was assayed in urinary excretion after 24 h, since this reflects the dose delivered to the lungs. It was found that the Aeroneb® Pro delivered twice as much drug mass to patients' lungs as the conventional MistyNeb® jet nebuliser (CardinalHealth, Toronto, ON, Canada).

2. Keys to control aerosol delivery

2.1 Circuit

2.1.1 Heat and humidity

Heating and humidification in the circuit is realized to prevent patient airways drying but humidification of the air containing the aerosol result of an increasing of particle size and lost of drug into the circuit. Based on in-vitro studies, the humidification decreases the aerosol delivery by MDI and nebulizers into the lower airways until a factor 2 (Diot et al). Also we recommend to stop the humidification during the aerosol. Moreover, theoretically, when a nebulization is realized in a dry air, liquid aerosol evaporates and humidifies the air. Thus, a nebulization in a dry air could operate like a humidification system.

2.1.2 Gas density

Gas density modifies the gas kinetic. A less dense gas decreases the gas turbulence and could decrease the aerosol deposition in the circuit due to impaction and allows a better aerosol penetration in the periphery lung. Studies showed that a mixture of 80/20 helium/oxygen (heliox) used in the respirator increased up 50% the aerosol delivered into the lung in comparison with oxygen. But others studies showed that the use of heliox as gas source to operate the nebulizer decreases the aerosol output and the aerosol mass. Heliox must not be used to operate the jet nebulizer.

2.1.3 Circuit geometry

A number of studies have been performed to characterize and optimize aerosol delivery to the patient during mechanical ventilation.

The circuit aspect is the easiest part of the problem as it can be standardized and optimized for any patient’s condition. Reducing endotracheal tube (ETT) diameter to less than 7 mm results in decreasing aerosol delivery due to particle impaction in the ETT, and this is particularly true with paediatric ETT. Connecting the continuous jet nebulizer to the inspiratory circuit 10 to 30 cm above the ETT or a spacer increases aerosol delivery. Concerning the synchronized jet nebulizer, no study has been performed about the nebulizer position. Connecting the ultrasonic nebulizer to the inspiratory circuit to 50 cm above the Y increases aerosol delivery (Goldstein) and connecting the Aeroneb Pro to the inspiratory circuit 20cm to 50 cm above

the Y increases aerosol delivery. For MDI, a spacer device placed on the inspiratory circuit is preferred against a MDI on ETT.

2.2 Ventilator parameters

Several factors influence aerosol delivery during mechanical ventilation. A better knowledge of these factors is essential to optimize and control the efficiency and reliability of aerosol delivery.

2.2.1 Ventilation mode

The more important ventilation mode used for nebulization during mechanical ventilation is volume ventilation. Recent bench study had shown albuterol delivery similar with a pMDI during pressure ventilation and volume ventilation. Also, there is a better albuterol delivery with a pneumatic nebuliser during volume ventilation than pressure ventilation.

2.2.2 Tidal volume and respiratory rate (RR)

High respiratory rate could improve aerosol delivery. Bench study had compared a RR of 20 with 10 in non invasive positive pressure ventilation and albuterol delivery was improved with a RR of 20. Moreover a high tidal volume, more than 500 ml, improved drug delivery.

2.2.3 Duty cycle

Aerosol delivery is improved with a longer inspiratory time and a lower inspiratory flow. A longer duty cycle T_I/T_{tot} decreases the deposition on the endotracheal tube. Study had shown a great correlation between duty cycle and the output.

2.2.4 Pressure setting

The pressure settings influence aerosol delivery. In non invasive positive pressure, output is improved when a higher inspiratory pressure and a lower expiratory pressure are selected.
Other studies are necessary to confirm these results in invasive mechanical ventilation.

3. Model to control drug delivery

This basic model (Vecellio et al) can be apply only for a nebulization synchronized with the inhalation phase The aim is to determine the nebulization time (the targeted nebulization time

or TNT) to administer a certain mass of drug (the targeted drug mass) for any given ventilatory condition.

The model was based on the 2 following equations:

targeted nebulization time = targeted drug mass/ drug output flow rate (1)

targeted nebulization time ≤ total nebulization time (2)

Drug output flow rate is a linear function of the ratio (Ti/Ttot) and the ventilator flow rate V'.

Drug output flow rate = A (Ti/Ttot) / V', with A is a constant depending on the circuit geometry, particle size and aerosol nebulizer output.

Model of the total nebulization time (TNT) was obtained as follows:

For a nebulization lasting until the end of aerosol production, the duration of the aerosol generation (Tgeneration) is the product of TNT and Ti/Ttot (Tgeneration = TNT(Ti/Ttot)), thus TNT = Tgeneration / (Ti/Ttot). For a jet nebulizer, the aerosol drug flow output of the nebulizer (Qneb) is the ratio between the drug mass produced (Mdrug) and Tgeneration (Qneb = Mdrug / Tgeneration) thus Tgeneration = Mdrug/Qneb. For a nebulization lasting until the end of aerosol production, Mdrug is the difference between nebulizer charge (Mcharge) and the residual mass in the nebulizer (Mresidual) (Mdrug = Mcharge – Mresidual). Thus TNT in mechanical ventilation can be calculated with this equation

TNT = [(Mcharge – Mresidual) / Qneb] x [1/(Ti/Ttot)] (3)

For example, Qneb given by the manufacturer of the ATOMISOR NL9M jet nebulizer (VMD=3.9µm and output rate=0.26ml/min for operating continuously at

6l/min) amounted to 0.65mg of terbutaline/min. Mresidual for 10mg/4ml terbutaline nebulizer charge measured by spectrophotometry amounted to 3.3 mg. The numerical application to calculate TNT was, therefore, TNT =10.3 / (Ti/Ttot).

Thus the relation between the targeted nebulization time or TNT and the targeted drug mass is :

Targeted nebulization time = targeted drug mass / (A (Ti/Ttot) / V') (3)

Targeted nebulization time < [(Mcharge – Mresidual) / Qneb] x [1/(Ti/Ttot)] (4)

For example, to control the drug mass administered into the patient, you can choose the nebulization time (3) on your respirator with the condition (4).

Conclusion

Lot of in vitro studies has been performed to optimize and understand the aerosol mechanism during ventilation but only few in vivo study have been done to confirm these in vitro results. In vitro studies have allowed to improve the clinical practice and the treatment for the patients. New nebulization system like Aeroneb Pro and synchronized nebulization allow to increase the efficiency of aerosol delivery into the lung. MDI with new formulation have not yet study in the mechanical ventilation. Device performance increase but they are developed in the first step for the ambulatory patient. In the future, specific aerosol device could be design for the mechanical ventilation.

Parameters	Optimal parameters to control aerosol delivery
Device	- MDI : use with a chamber placed on the inspiratory circuit - Continuous jet nebulizer : on the inspiratory circuit, 10 to 30 cm above the Y piece - Ultrasonic nebulizer : on the inspiratory circuit, 50 cm above the Y piece - Mesh nebulizer : on the inspiratory circuit, 20 to 50 cm above the Y piece
Ventilation	-Controlled volume -High volume -High inspiratory time -Constant PEP
Humidification	Off
Circuit	Reconnect HME

Table 1: Optimized parameters to increase the aerosol delivery in mechanical ventilation

References:

Dhand R. Principle and practice of mechanical ventilation. In: Bronchodilator Therapy, 2nd edn. Tobin M (Ed.), McGraw Hill. New York, NY, USA.

Miller DD, Amin MM, Palmer LB, Shah AR, Smaldone GC. Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: in vitro/in vivo evaluation. Am J Respir Crit Care Med; 2003 168:1205-1209.

Vecellio L, Guérin C, Grimbert D, de Monte M, Diot P. In vitro and semi empirical model for aerosol delivery control during mechanical ventilation. Intensive Care Medicine; 2005 6:871-876

Goldstein I, Wallet F, Robert J, Becquemin MH, Marquette CH, Rouby JJ. Lung tissue concentrations of nebulized amikacin during mechanical ventilation in piglets with healthy lungs. Am J Respir Crit Care Med ; 2002 15:171-5

Diot P, Morra L, Smaldone GC. Albuterol delivery in a model of mechanical ventilation. Comparison of metered-dose inhaler and nebulizer efficiency. Am J Respir Crit Care Med. 1995 152 :1391-4

Annexe 2 : S Ehrmann, A Guillon, E Mercier, L Vecellio, PF Dequin. Administration d’aérosols médicamenteux eau cours de la ventilation mécanique. *Réanimation* 2012, 21 :42-54

Réanimation (2012) 21:42-54
DOI 10.1007/s13546-011-0338-8

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 1er 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

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,

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

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).

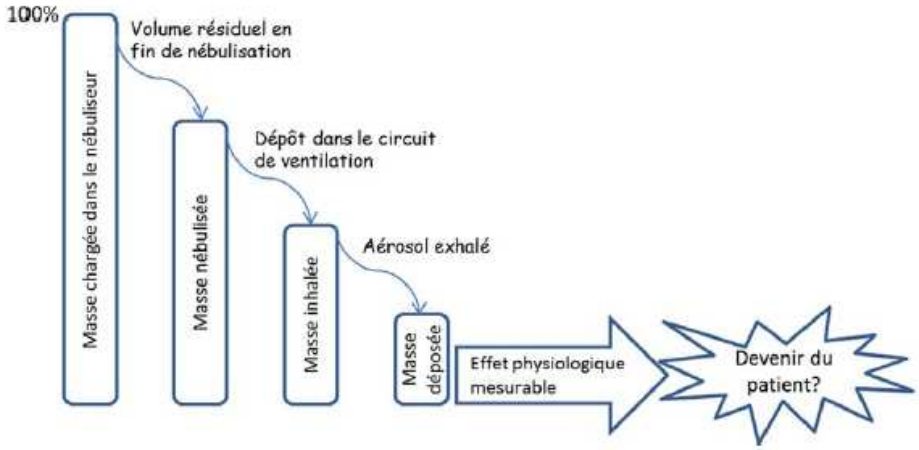


Fig. 1 Rendement de l'administration d'un aérosol au cours de la ventilation mécanique L'ensemble du volume placé dans un nébuliseur n'est pas nébulisé en raison d'un volume résiduel en fin de nébulisation (ce volume est plus faible en proportion pour les nébuliseurs à large volume de remplissage [> 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.

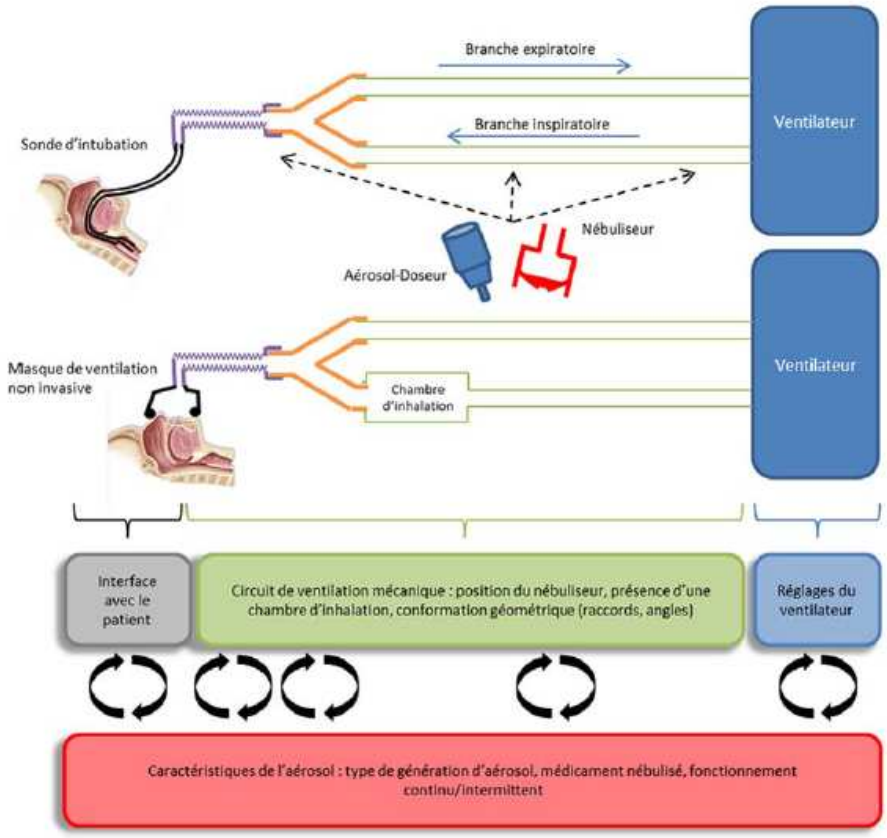


Fig. 2 Différents niveaux d'interaction entre l'aérosolthérapie et la ventilation mécanique À cette interaction complexe entre les variables liées à l'aérosolisation et la ventilation mécanique, il faut ajouter les facteurs liés au patient (localisation de la maladie alvéolaire ou bronchique, mécanique 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® 840™, 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	*Aérosols-doseurs :* 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	*Aérosols-doseurs :* Atimos®, Formoair®	12 µg par bouffée	Action prolongée, non évaluée en ventilation mécanique
Salmétérol	*Aérosols-doseurs :* Serevent®	25 µg par bouffée	
Corticoïdes			
Fluticasone	*Aérosols-doseurs :* Flixotide®	50, 125, 250 µg par bouffée	Non évalué au cours de la ventilation mécanique
Beclometasone	*Aérosols-doseurs :* Becotide®, Beclometasone Teva®, Beclojet®, Beclospray®, Ecobec®, Qvar autohaler®	50, 100, 250 µg par bouffée	
Budesonide	*Nébuliseur*	1,5–2 mg × 4/j[a]	Non évalué au cours de la ventilation mécanique
Antibiotiques			
Colistine	*Nébuliseur*	1–2 millions d'UI × 4/j	Associer un traitement par colistine intraveineuse
Amikacine	*Nébuliseur*	25 mg/kg × 1/j	Dosages plasmatiques : pic (h3) et résiduel
Gentamycine	*Nébuliseur*	80 mg × 3/j	
Vancomycine	*Nébuliseur*	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 :

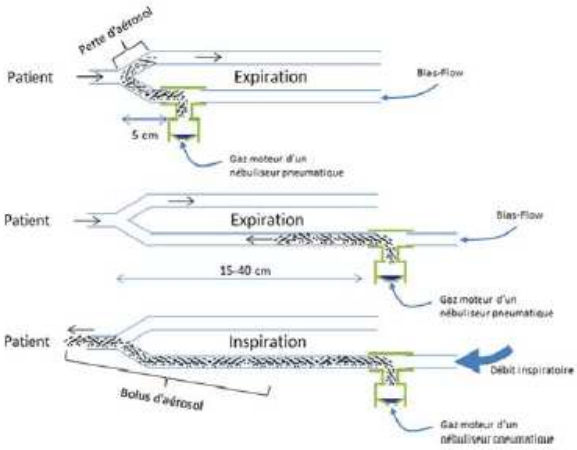


Fig. 3 Position du nébuliseur continu et bolus inspiratoire d'aérosol. La génération continue d'aérosol au cours du cycle respiratoire est source d'une perte d'aérosol au cours de l'expiration (figure du haut). En plaçant le nébuliseur 15–40 cm en amont de la pièce en Y (figure du milieu et du bas), 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 $\dot{V}_i$ semble être le facteur prédominant permettant d'améliorer le rendement de l'aérosolthérapie, le potentiel bénéfice 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 $\dot{V}_i$, 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 augmentation 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 × 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 × 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 certains 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 (≈ 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, imipenème, 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'_i 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 Med159:63–8
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 Med25:1215–21
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: β2-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 β2-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 colistinin the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 41:754–7
53. Michalopoulos A, Fotakis D, Virtzili 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, Lorsutthitham 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 asadjunctive to intravenous colistin for the treatment of microbiologicallydocumented 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

Annexe 3: R Dhand, E Mercier. Effective inhaled drug administration to mechanically ventilated patients. *Expert Opin. Drug deliv*. 2007, 4(1):47-61.

Expert Opinion

1. Introduction
2. Goals of inhalation therapy
3. Aerosol-generating devices
4. Clinical aspects of aerosol therapy in mechanically ventilated patients
5. Expert opinion

Effective inhaled drug administration to mechanically ventilated patients

Rajiv Dhand† & Emmanuelle Mercier
†*University of Missouri-Columbia, Division of Pulmonary, Critical Care and Environmental Medicine, MA-421 Health Sciences Center; DC043.00; 1 Hospital Drive, Columbia, MO 65212, USA*

Inhaled therapy is commonly employed in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. The efficacy of inhaled drugs is comparable to that achieved with systemic routes of administration, but the dose of drug required to achieve a therapeutic effect is generally much smaller. Moreover, limited systemic absorption of inhaled drugs minimises systemic side effects. Aerosol administration to ventilated patients differs from that in ambulatory patients in several respects. Optimal techniques for using pressurised metered-dose inhalers and nebulisers in ventilator circuits have been developed. With these techniques, the efficiency of inhaled drug delivery in mechanically ventilated patients is now comparable to that in ambulatory patients. Pressurised metered-dose inhalers are chiefly used to deliver bronchodilator and corticosteroid aerosols, and are more efficient and convenient to use than nebulisers for routine therapy in ventilated patients. However, nebulisers are more versatile and are employed to generate aerosols of bronchodilators, corticosteroids, antibiotics, prostaglandins, surfactant and mucolytic agents. Improvements in drug formulations and the design and efficiency of aerosol generating devices have led to increasing application of inhaled therapies in mechanically ventilated patients.

Keywords: aerosol, bronchodilator, inhalation therapy, mechanical ventilation, metered-dose inhaler, nebuliser, prostanoid, surfactant

Expert Opin. Drug Deliv. (2007) 4(1):47-61

1. Introduction

Inhaled drug therapy is routinely employed in ventilated patients, especially in those with acute exacerbations of asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In addition to bronchodilator and corticosteroid aerosols, prostanoids, surfactant, mucolytics and antibiotics are administered to mechanically ventilated patients by the inhalation route. In ambulatory patients, pressurised metered-dose inhalers (pMDIs), nebulisers and dry powder inhalers are the aerosol-generating devices of choice for inhalation therapy. As in ambulatory patients, aerosol delivery during mechanical ventilation also depends to a great extent on the type of aerosol-generating device employed; however, only pMDIs and nebulisers have been adapted for clinical use during mechanical ventilation. Inhaled drug delivery in ventilated patients is complicated by deposition of the aerosol particles in the ventilator circuit and endotracheal tube (**Figure 1**). Moreover, several factors governing pulmonary deposition of aerosol in ventilated patients differ from those in spontaneously breathing patients. Nevertheless, when a proper administration technique is employed, inhaled drug therapy is safe, convenient and effective in patients receiving mechanical ventilation [1].

informa
healthcare

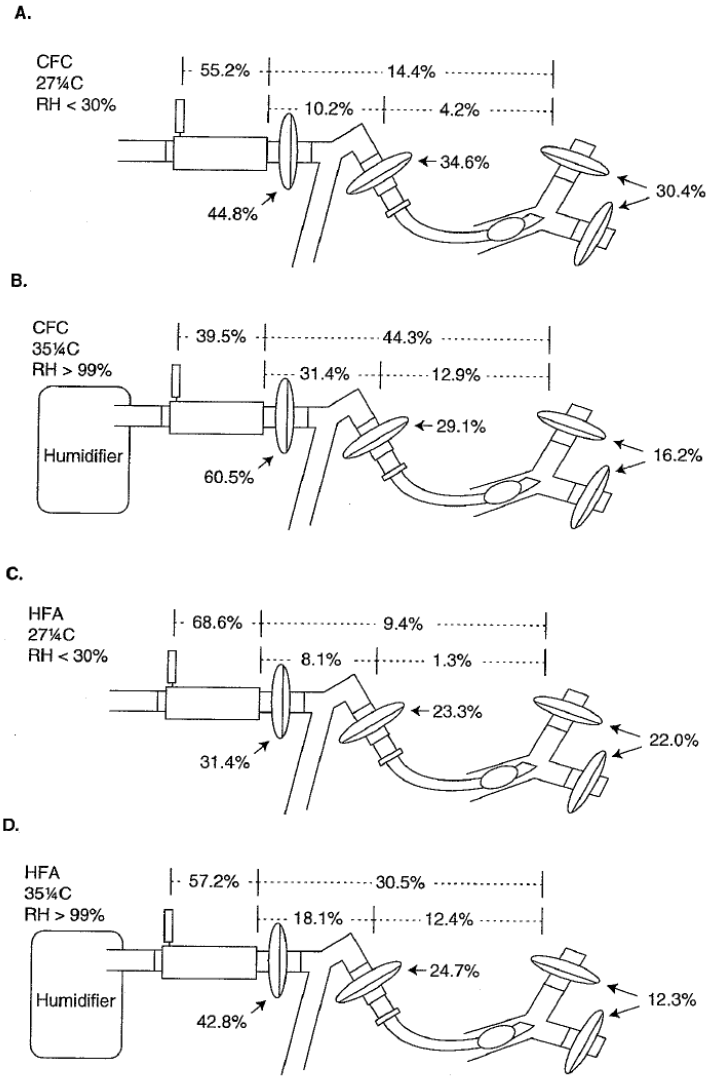


Figure 1. Drug deposition, expressed as a percentage of nominal dose of albuterol from a CFC-propelled pMDI, in the spacer chamber, the ventilator circuit, the endotracheal tube and on filters at the bronchi under dry and humidified conditions during controlled mechanical ventilation. A. Under dry conditions, 30.4% of the dose from a CFC-pMDI was deposited at the bronchi. **B.** The presence of humidity in the circuit reduced the delivery at the same site to 16.2%. **C.** With an albuterol HFA-propelled pMDI under dry conditions, 22.0% of the drug was delivered at the bronchi. **D.** The presence of humidity in the circuit reduced the delivery at the same site to 12.3%. Under both dry and humidified conditions drug delivery to the bronchi with the albuterol HFA-propelled pMDI was lower than that with the CFC-propelled pMDI.

Reproduced with permission from FINK JB, DHAND R, GRYCHOWSKI J, FAHEY PJ, TOBIN MJ: Reconciling in-vitro and in-vivo measurements of aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation, and defining efficiency enhancing factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (1999) **159**:63-68.
CFC: Chlorofluorocarbon; HFA: Hydrofluoroalkane; pMDI: Pressurised metered-dose inhaler; RH: Relative humidity.

Box 1. Inhaled medications during mechanical ventilation.

- Bronchodilator
  - β-agonist (albuterol, metaproteronol, fenoterol)
  - Anticholinergic (ipratropium bromide)
- Prostaglandin (alprostadil, prostacyclin, iloprost, treprostonil)
- Mucolytics (acetylcysteine)
- Proteins (dornase α)
- Surfactant (colfosceril palmitate)
- Antibiotics
  - Antibacterial (aminoglycosides)
  - Antiviral (ribavirin)
  - Antifungal (amphotericin)
- Miscellaneous
- Corticosteroids (beclomethasone, budesonide)

2. Goals of inhalation therapy

The response to an inhaled drug depends on the amount of drug deposition in the lower respiratory tract [1,2]. Adequate amounts of the drug need to deposit in the lung to produce clinical effects. In addition, the precision, reliability and consistency of dosing are other important factors that influence the response to treatment. For precision of lung dosing, drug losses in the upper respiratory tract, or ventilator tubing and endotracheal tube in mechanically ventilated patients should be minimised, and drug deposition targeted to specific regions of the respiratory tract (e.g., larger airways versus more peripheral airways and lung parenchyma). For drug dosing to be reliable, uniform amounts of drug should be deposited in the lung under a variety of conditions (e.g., in various age groups, smokers and patients with airways obstruction). Consistency of dosing requires uniformity in drug deposition across the life of a device (multi-dose pMDI or dry powder inhaler). Adequate understanding of the factors governing lung deposition of aerosols is essential to achieve these goals. In recent years, remarkable progress has been made towards increasing the efficiency of drug delivery to the lung due to the impressive gains in our knowledge and understanding of aerosol deposition in the lung, and with the availability of modern aerosolised drug delivery devices [1,3].

A variety of drugs are administered as aerosols in mechanically ventilated patients (**Box 1**). Among them, bronchodilator drugs are the most commonly employed, and several key issues regarding inhalation therapy have been elucidated with bronchodilator aerosols. However, the underlying scientific principles are also applicable to therapy with other aerosolised drugs.

3. Aerosol-generating devices

3.1 Pressurised metered-dose inhalers

The pMDI canister contains a pressurised mixture of propellants, surfactants, preservatives, flavouring agents and active drug; the latter comprising ~ 1% of the total contents [4]. This mixture is released from the canister through a metering valve and stem, which fits into an actuator boot, designed and extensively tested by the manufacturer to work with that specific formulation. Previously, most pMDIs used chlorofluorocarbon (CFC) propellants, but newer-generation pMDIs contain hydrofluoroalkane (HFA) propellants [5]. In the US, CFC-pMDIs will be phased out by the year 2008. The formulation, metering-valve and actuator design of HFA-pMDIs differ from those in CFC-pMDIs [3,5]. For a pMDI to be connected in the ventilator circuit, the canister must be removed from the plastic actuator. A variety of adapters and spacers allow the canister to be connected in-line during mechanical ventilation (**Figure 2**). The cylindrical spacers have been shown to have a higher efficiency of drug delivery than connectors that attach directly to the endotracheal tube [6].

Aerosol particle size has a major influence on the quantity and site of drug deposition within the lung. A higher proportion of drug particles in the 1 – 5 μm range (respirable fraction) deposits in the lung, compared with particles with a size of 0.1 – 1.0 μm or those > 10 μm. The particle size of the aerosol produced by a pMDI depends on the vapour pressure of the propellant mixture, ambient temperature, design of the valve stem and actuator orifices, and drug concentration [7,8]. High vapour pressure propellants produce finer aerosol sprays, whereas increasing the drug concentration increases aerosol particle size.

3.2 Nebulisers

Nebulisers convert liquids into small droplets that can be inhaled into the lower respiratory tract [9]. Two types of nebulisers: jet and ultrasonic, are employed for inhalation therapy in ventilated patients.

3.2.1 Jet nebulisers

A jet of compressed air or oxygen under high pressure passes through a narrow opening near the tip of a capillary tube whose base is immersed in the drug solution to be nebulised [9,10]. The low pressure created by the expansion of the jet draws the liquid up the capillary tube. The shearing force of the jet stream produces a liquid film that breaks up into small droplets secondary to surface-tension forces. Larger particles deposit on a baffle placed upstream of the aerosol stream and on the walls of the nebuliser, whereas the smallest droplets leave the nebuliser. Droplet splashing from the primary and secondary baffles in a jet nebuliser also contributes to their splitting into smaller droplets that are more likely to penetrate deeper into the respiratory tract after inhalation by the patient [11].

Nebuliser design, solution characteristics (density, viscosity, surface tension), volume, gas pressure, flow, baffle design, and ratio of liquid to gas flow influence aerosol particle size [12-14]. Droplet size decreases when gas flow increases, whereas droplet size increases with the ratio of liquid to gas flow. A certain volume of solution (dead or residual volume) cannot be nebulised in jet nebulisers. The residual volume varies between 1 and 3 ml; it can be reduced by using a nebuliser with a conical

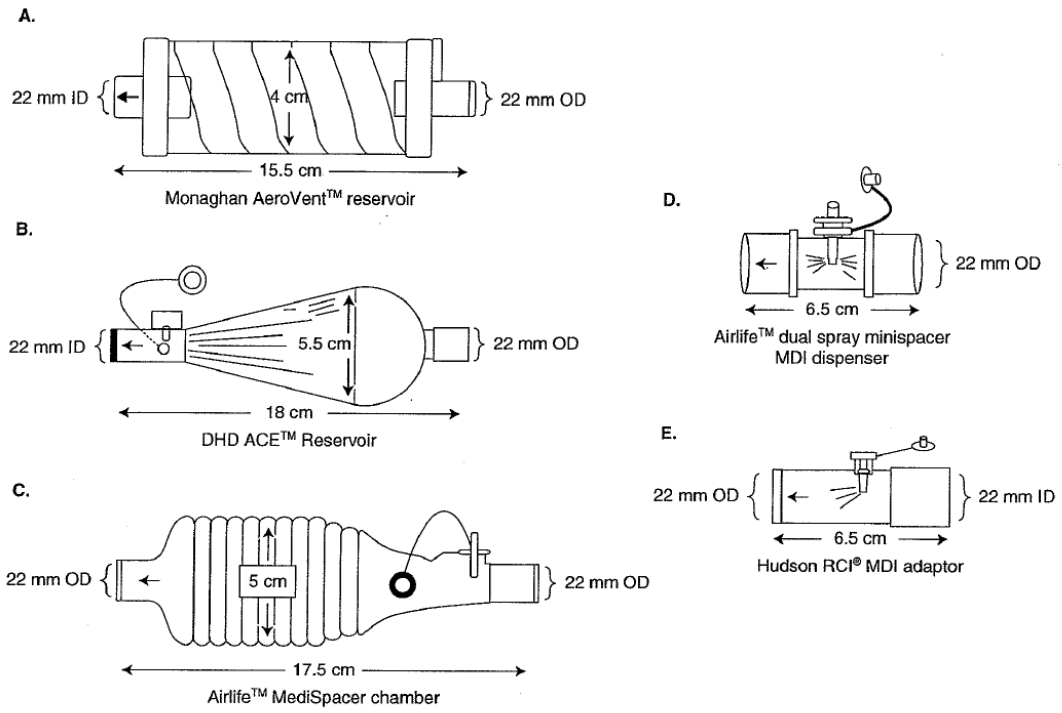


Figure 2. Commercially available spacers/adapters that are used to connect a metered-dose inhaler canister in the ventilator circuit. A. Collapsible spacer chamber. **B.** Aerosol cloud enhancer, wherein the aerosol flume is directed away from the patient. **C.** Non-collapsible spacer chamber. **D.** Bidirectional actuator (mini spacer). **E.** In-line adapter.
Reproduced with permission from RAU JL, DUNLEVY CL, HILL RL: A comparison of inline MDI actuators for delivery of a beta agonist and a corticosteroid with a mechanically-ventilated lung model. *Respir. Care* (1998) **43**:705-712.
ID: Inner diameter; MDI: Metered-dose inhaler; OD: Outer diameter.

shape, improving the wetness of the plastic surfaces, and reducing the internal surface area of the nebuliser [9,10].

During operation of a jet nebuliser, the solution concentration increases and its temperature decreases secondary to evaporative losses. The increased solution concentration and cooling both influence nebuliser output and particle size [9-13]. Moreover, nebuliser drug output markedly decreases after it starts sputtering. Significant disadvantages of jet nebulisers are the requirement for a power source, inconveniently long treatment time, need for equipment set up and cleaning, and significant variations in the performance of various nebulisers, both within the same brand and across different brands [15].

3.2.2 *Ultrasonic nebulisers*

These devices transmit sound waves generated by vibrating a piezo-electric crystal at high frequency (> 1 MHz) to the surface of the drug solution. Standing waves are created and droplets breaking free from the crest of these waves produce an aerosol [9,16]. Baffles remove larger droplets within the aerosol and a fan blows the aerosol to the patient. The source and flow of the gas used to carry the aerosol to the patient can influence droplet size and drug concentration. Low flow rates produce smaller particles and higher concentration of aerosols, whereas high flow rates yield larger droplets and lower aerosol concentrations. In some ultrasonic nebulisers, the solution to be nebulised is placed directly over the transducer, whereas in others, there is a water couplant chamber between the transducer and the medication chamber [16]. In ultrasonic nebulisers, the aerosol particle size is inversely proportional to the piezo-electric crystal vibration frequency, and drug output is directly proportional to amplitude of crystal vibration [9,16]. Similar to jet nebulisers, the drug solution becomes more concentrated during operation; however, in contrast to jet nebulisers the solution temperature increases by 10 – 15°C after 10 min of ultrasonic nebulisation [13,17]. Most ultrasonic nebulisers have a higher rate of nebulisation and require a shorter time of operation than jet nebulisers. Generally, the aerosol particle size is larger with ultrasonic nebulisers compared with jet nebulisers. The cost and bulk of ultrasonic nebulisers and their relative inefficiency in nebulising drug

suspensions are major limitations to their use, although smaller ultrasonic nebulisers have been employed during mechanical ventilation [18].

3.2.3 Methods to assess efficiency of aerosol-generators during mechanical ventilation

In the past, the efficiency of drug delivered during mechanical ventilation was reported to vary widely: for pMDIs, it varied between 0.3 and 97.5%, and for nebulisers between 0 and 42% [6]. These variations in drug delivery underscore the need for optimising the techniques of administration with each device. Both *in vitro* and *in vivo* studies have helped in understanding the complex factors governing aerosol delivery during mechanical ventilation (**Figure 3**), and these have been extensively reviewed in previous publications [1,2,6,19]. Several factors, such as the type of ventilator, the ventilatory parameters, the type of ventilator circuit, the configuration and position of the device in the ventilator circuit, that influence aerosol delivery during mechanical ventilation differ from those influencing delivery of aerosols in the ambulatory setting.

Bench studies with simulated models of mechanical ventilation, scintigraphy with radiolabelled aerosols, and pharmacokinetic studies in patients have been employed to optimise techniques of administration with various aerosol generators. With a standardised administration technique, ~ 11% of the nominal dose from a pMDI and spacer chamber deposits in the lower respiratory tract of ventilated patients [20]. This value is remarkably close to values observed with the optimal use of a pMDI without a spacer (10 – 14%) in ambulatory patients [21].

Drug delivery from nebulisers also shows discrepancy between values obtained with bench models versus those obtained by gamma scintigraphy. Miller *et al.* found that accounting for circuit humidity and breath-actuated nebulisation could reconcile most observed differences [22]. With an optimal administration technique, an estimated 6 – 10% of the nominal dose placed in the nebuliser would be inhaled by a patient breathing through a humidified ventilator circuit [22]. A significant proportion of the inhaled mass deposits in the endotracheal tube and a smaller proportion is exhaled. Thus, the efficiency of drug deposition in the lower respiratory tract of ventilated patients is lower with nebulisers than with pMDIs. Higher drug doses are employed with nebulisers to offset their reduced efficiency. The total amount of drug depositing in the lower respiratory tract with jet nebulisers is probably comparable to that achieved with smaller drug doses employed with a pMDI.

4. Clinical aspects of aerosol therapy in mechanically ventilated patients

4.1 Bronchodilators

4.1.1 Indications

Bronchodilators are among the most commonly used drugs in ventilator-supported patients with asthma or COPD. Patients with acute exacerbations of asthma or COPD account for 12 – 13% of patients receiving mechanical ventilation [23,24]. As shown in **Box 2**, ventilator-supported patients with a variety of illnesses could benefit from bronchodilator administration [25,26]. The goals of bronchodilator therapy are to reverse bronchoconstriction, decrease the work of breathing, and/or relieve dyspnoea. A response to bronchodilator administration has been observed after administration of either aerosolised β-adrenergic [27,28] or anti-cholinergic bronchodilators [29] (**Table 1**). The combination of fenoterol and ipratropium bromide was more effective than ipratropium alone in a group of ventilator-supported patients with COPD [30].

4.1.2 Bronchodilator efficacy

Most mechanically ventilated patients with COPD demonstrate an improvement in respiratory mechanics following bronchodilator administration with a pMDI or a nebuliser [27,28]. A fall in inspiratory resistance or intrinsic positive end-expiratory pressure follows bronchodilator administration, and such reductions are often used to determine bronchodilator responsiveness in stable, mechanically ventilated patients [1,6,27,28,30]. In more acutely bronchoconstricted patients, clinical effects such as improvement in wheezing and reductions in tachycardia and tachypnoea are noted after bronchodilator administration. The use of a spacer with a pMDI and synchronisation with the onset of inspiration are important to obtain the best results with bronchodilator therapy in ventilator-supported patients [1,6,31]. With careful attention to the administration technique, a bronchodilator response can be expected in most mechanically ventilated patients with asthma or COPD.

4.1.3 Bronchodilator dosing

In mechanically ventilated patients, significant bronchodilator effects occur after administration of albuterol with a standard nebuliser [28,31] or four puffs (400 μg) with a pMDI [27,28] (**Figure 4**). Minimal therapeutic advantage was gained by administering higher doses, whereas the potential for side effects was increased [27,31]. In certain clinical settings, higher doses of bronchodilators may be needed in patients with severe airway obstruction or if the administration technique is not optimal. With a carefully executed administration technique, most stable, mechanically ventilated patients with COPD achieve near maximal bronchodilation following administration of four puffs of albuterol with a pMDI or 2.5 mg with a nebuliser [27,28] (**Figure 4**).

4.1.4 Duration of effect

The duration of bronchodilator response in stable, mechanically ventilated patients with COPD seems to be shorter than that in ambulatory patients (2 – 3 h versus 4 – 6 h, respectively) [28,32]. Thus, ventilated patients require scheduled administration of short-acting β-agonist bronchodilator (albuterol) every 3 – 4 h.

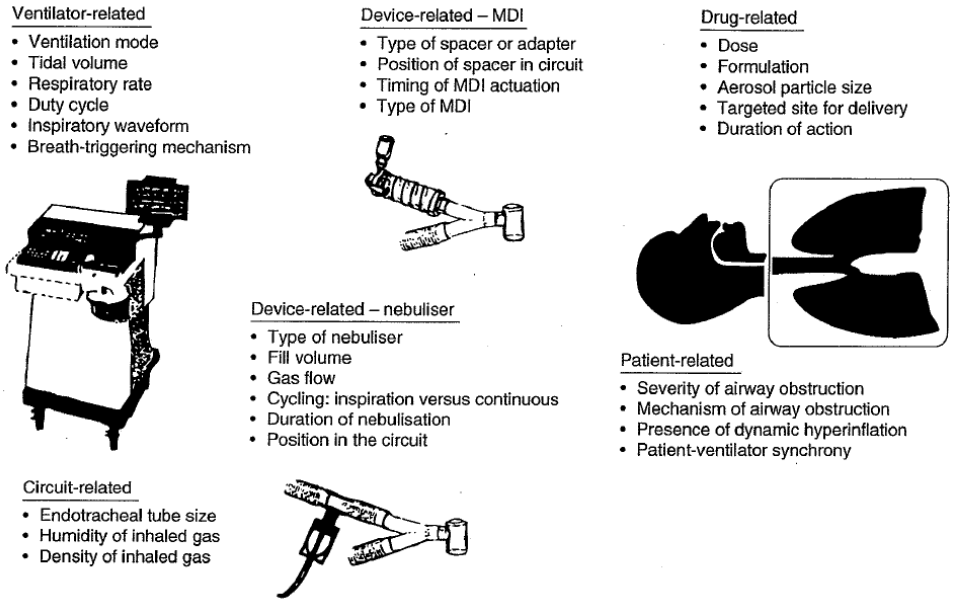


Figure 3. Factors influencing aerosol delivery in mechanically ventilated patients.
Reproduced with permission from DHAND R: Basic techniques in aerosol delivery during mechanical ventilation. *Respir. Care* (2004) **49**:611-622.
MDI: Metered-dose inhaler.

4.1.5 Toxicity

Administration of higher doses of β-agonists is associated with an increased risk of serious arrhythmias and hypokalaemia, but no serious adverse effects have been reported after bronchodilator administration in ventilator-supported patients. Episodes of supraventricular tachycardia and ventricular ectopy have occurred following administration of 3- to 6-times the normal nebulised dose of albuterol [31], but no arrhythmias were observed following administration of 4 to 10 puffs of albuterol with a pMDI [27]. When pMDIs are used in very high doses, or when pMDI aerosol is delivered directly beyond the endotracheal tube by attaching a catheter to the canister nozzle, propellants in the pMDI formulation could cause local ulceration and they may precipitate serious cardiac arrhythmias [33,34].

A variety of agents, such as prostanoids, surfactant, antibiotics, mucolytic agents and corticosteroids, are administered by inhalation to ventilated patients.

4.2 Prostanoids

In contrast to intravenous administration [35,36], aerosolised vasodilators selectively increase blood flow to well-ventilated, but poorly perfused lung regions in mechanically ventilated patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), thereby improving oxygenation while decreasing pulmonary artery pressures [37]. Inhaled prostacyclin and prostaglandin E_1 are selective pulmonary vasodilators at doses < 10 ng/kg/min, but higher doses produce systemic vasodilation. In ventilator-supported patients with ARDS, inhaled prostacyclin and prostaglandin E_1 are as effective as nitric oxide in improving oxygenation and haemodynamics [38-40]. Likewise, in patients with severe pneumonia requiring mechanical ventilation, inhaled prostacyclin produces significant improvement in oxygenation and pulmonary haemodynamics in those patients without prior interstitial lung disease [41]. In mechanically ventilated patients, lower doses (< 10 ng/kg/min) of prostacyclin are well tolerated, but bronchospasm has been reported with higher doses.

Iloprost, a stable analogue of prostacyclin, has a longer half-life than prostacyclin (20 – 30 min versus ~ 3 min), and it produces pulmonary vasodilatation for 30 – 90 min. Haemodynamic effects of inhaled iloprost are similar to those of inhaled NO and inhaled prostacyclin [42-44]. Inhaled iloprost was recently approved for use in the US for treatment of patients with chronic pulmonary hypertension. In ambulatory patients, the drug is delivered by either of two pulmonary drug delivery devices: I-neb™ Adaptive Aerosol Delivery (AAD®; Respironics) system or the Prodose® AAD system (Respironics). The dose of inhaled iloprost is 2.5 – 5.0 mg, administered six to nine times daily during waking hours, depending on the individual need and tolerability. The combination of inhaled iloprost with oral sildenafil enhanced and prolonged the pulmonary vasodilator effect of iloprost, without affecting systemic arterial pressure or oxygenation [45].

Box 2. Indications for bronchodilator therapy in patients receiving mechanical ventilation.

- Asthma
- Chronic obstructive pulmonary disease
- Acute bronchospasm or wheezing
- Elevated airway resistance
- Dynamic hyperinflation
- Difficulty in weaning
- Chronic ventilator-dependence

Treprostonil – another prostacyclin analogue – is an effective pulmonary vasodilator when administered by inhalation to patients with chronic pulmonary hypertension. A single inhalation of the drug (15 mg) produced a prolonged vasodilator effect (> 180 min) [46]. The prolonged duration of action allowed the drug to be successfully used in two patients on a scheduled four-times-daily inhalation for over 3 months. Thus, inhaled iloprost or treprostonil could be employed for treatment of acute pulmonary hypertension in mechanically ventilated patients, without the need for continuous aerosolisation. Because the occurrence of pulmonary hypertension is an adverse prognostic factor in patients with ARDS [47], trials with inhaled prostanoids are needed to determine their influence on the outcomes of these critically ill patients. Before undertaking such trials, investigators will need to determine the efficiency of various aerosol generators to deliver inhaled prostanoids in ventilated patients.

4.3 Surfactant

Endogenous surfactant is a complex mixture of proteins and lipids that lines the alveolar surface and reduces alveolar surface tension, especially at low lung volumes. Alterations in endogenous lung surfactant contribute to abnormal respiratory mechanics in patients with ARDS [48]. Surfactant replacement therapy has been evaluated in an attempt to correct a deficiency of functional surfactant in neonates and adults with acute lung injury [48]. Exogenous surfactants employed for surfactant replacement therapy are mixtures of synthetic phospholipids alone (colfosceril palmitate) or lipids and peptides (e.g., sinapultide). Modified natural surfactants are obtained from minced animal lung or alveolar lavage extracts, and they consist of phospholipids combined with surfactant proteins B and C (e.g., beractant), or they are based on recombinant surfactant protein C (e.g., lusupultide). These exogenous surfactants lack surfactant protein A and D and differ from natural surfactants with respect to their functional and morphological properties [49].

Current techniques of exogenous surfactant delivery include liquid bolus instillation through the endotracheal tube, followed by a brief period of manual ventilation [50], instillation via a bronchoscope [51], instillation via an intratracheal catheter [52] or by aerosol delivery using a nebuliser system [53,54]. Aerosolised surfactant produces fewer bolus effects and more uniform dispersion in the lung compared with bolus instillation. Delivery of smaller quantities of surfactant to the parenchyma may be sufficient to lower surface tension and improve lung function when it is administered as an aerosol, compared with bolus instillation. However, the viscosity of exogenous surfactants makes them difficult to aerosolise, and they tend to foam and form stable bubbles during nebulisation. As a result, nebuliser delivery of surfactant to the lower respiratory tract is inefficient and most of the aerosol is lost in the delivery system and the ventilator circuit. Moreover, exhaled aerosol may deposit and interfere with the function of valves and monitoring devices of the ventilator. This complication can be avoided by placing filters in the expiratory limb of the circuit to trap any aerosol before it reaches the ventilator.

Inhaled surfactant administered to animals with non-homogenous lung injury is preferentially deposited in well ventilated and less injured lung regions [55]. As the pattern of injury in ARDS is not uniform, the more severely affected lung regions may not receive adequate amounts of surfactant. Two prospective multi-centre randomised trials evaluated the efficacy of inhaled surfactant (colfosceril palmitate) in patients with sepsis-induced ARDS [53,54]. In both trials, there were no improvements in oxygenation, duration of mechanical ventilation, length of stay in the intensive care unit or survival [53,54]. Improvements in the design of exogenous surfactants and better delivery systems are needed for aerosolised surfactant to become an effective treatment for ARDS.

4.4 Antibiotics

Inhalation of aerosolised antibiotics is appealing because it allows administration of a greater antibiotic concentration to the airways than could be achieved by other routes of delivery, whilst maintaining a low incidence of systemic side effects and toxicity.

In spontaneously breathing patients with cystic fibrosis, inhaled aminoglycosides improve pulmonary function, reduce symptoms and decrease the frequency of pulmonary infections so that fewer hospitalisations are needed [56]. Inhaled tobramycin is now routinely employed by patients with cystic fibrosis [57]. In contrast, the efficacy of inhaled antibiotic therapy in mechanically ventilated patients is controversial and less well defined [58,59]. Feeley *et al.* observed an increase in mortality after administration of inhaled polymyxin to patients admitted to the ICU, associated with a greater incidence of polymyxin-resistance organisms [58]. Antibiotic resistant isolates disappeared following discontinuation of inhaled therapy [58]. Since the publication of this study, there has been a great deal of skepticism regarding the role of inhaled antibiotic therapy. However, more recent work suggests that aerosolised aminoglycosides could be used in a select group of mechanically ventilated patients. The use of aerosolised antibiotics should be reserved for treatment of patients with multiresistant organisms, in patients with severe pneumonia not responding to conventional therapy, or in patients who develop tracheo-bronchitis following long-term mechanical ventilation [59].

Table 1. Bronchodilators administered by pressurised metered-dose inhaler in mechanically ventilated patients*.

Bronchodilator	Formulation	Dose (µg)	Recommended dose and frequency‡
β-adrenergic			
Albuterol	CFC	100	4 – 6 puffs every 3 – 4 h
Albuterol sulfate	HFA	100	4 – 6 puffs every 3 – 4 h
Levalbuterol tartarate	HFA	59	2 – 4 puffs every 3 – 4 h§
Anti-cholinergic			
Ipratropium bromide	CFC	18	4 – 6 puffs every 4 – 6 h
Combination			
Albuterol sulfate + ipratropium bromide	CFC	100/18	4 – 6 puffs every 4 – 6 h

*Commonly employed bronchodilator aerosols administered by pMDI to mechanically ventilated patients in the US are shown.
‡The doses indicated are those employed in stable, mechanically ventilated patients. Higher doses may be required for patients experiencing episodes of acute bronchoconstriction. Additional doses may be needed for breakthrough symptoms.
§The efficacy of levalbuterol pMDI has not been determined in ventilated patients.
CFC: Chlorofluorocarbon; HFA: Hydrofluoroalkane; pMPI: Pressurised metered-dose inhaler.

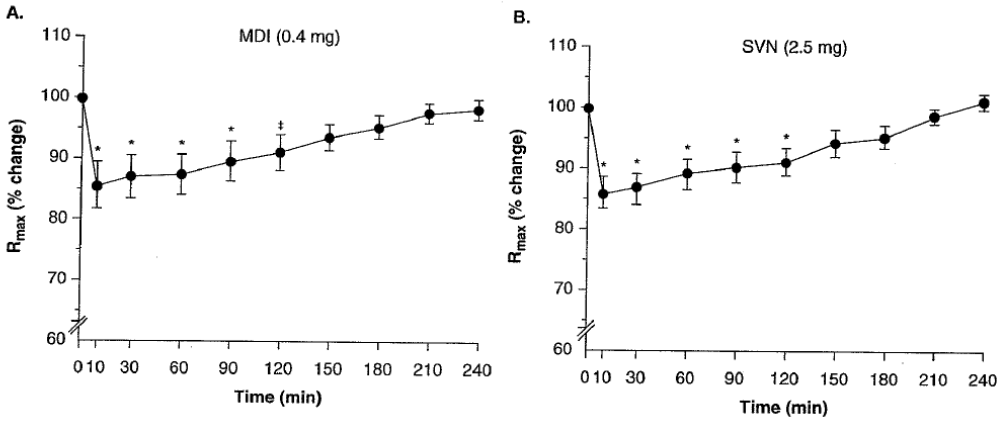


Figure 4. Effect of albuterol on maximum inspiratory airway resistance in stable, mechanically ventilated patients with COPD. There was a decrease in airway resistance from baseline values within 10 min of albuterol administration. **A.** Change in airway resistance from baseline (time 0) after four doses of albuterol from a pMDI. **B.** Change in airway resistance from baseline (time 0) after albuterol 2.5 mg given by nebuliser. Significant reductions in airway resistance were sustained for 2 h and returned to baseline by 4 h. The response to albuterol administered by pMDI (0.4 mg) was comparable to that achieved with 2.5 mg administered by nebuliser. Bars represent s.e.m.
Adapted with permission from DUARTE AG, MOMII K, BIDANI A: Bronchodilator therapy with metered-dose inhaler and spacer versus nebulizer in mechanically-ventilated patients: comparison of magnitude and duration of response. *Respir. Care* (2000) **45**:817-823.
*$p < 0.01$; ‡$p < 0.05$.
COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; MDI: Metered-dose inhaler; R_{max}: Maximum inspiratory airway resistance; SVN: Small volume nebuliser.

In mechanically ventilated neonates and infants with respiratory syncytial virus infection, delivery of aerosolised ribavirin for up to 7 days resulted in a decrease in the duration of mechanical ventilation [60]. However, special precautions are needed to avoid crystallisation of the drug in respiratory equipment.

Inhaled antibiotic therapy in the mechanically ventilated patient seems promising, but must still be regarded as investigational, pending further studies examining inhaled versus intravenous routes of delivery, drug distribution within the respiratory tract, emergence of antibiotic resistance and local toxicity.

4.5 Mucolytics

Retention of airway secretions is associated with a high risk of pneumonia. Mechanical suctioning – the currently employed

method to clear secretions in mechanically ventilated patients – is painful and could lead to tracheal injury. Acetylcysteine is often employed to enhance secretion clearance by reducing sputum viscosity. The occurrence of an increase in inspiratory airway resistance after administration of mucolytic agents by aerosol [61] or bolus instillation [62] is a problem with the routine use of these agents. Recombinant human DNase was shown to improve mucus clearance in ventilator-supported patients with spinal cord injury and recurrent atelectasis refractory to conventional treatment [63]. Due to cost constraints, dornase α (a solution of recombinant human DNase) cannot be recommended for routine use in the management of ventilator-dependent patients with inspissated secretions. To the authors' current knowledge, systematic investigations of the use of mucolytic agents given by aerosol during mechanical ventilation have not been reported, but there may be a role for mucolytic agents in preventing lung collapse and hypoxaemia in ventilated patients with thick inspissated secretions who are refractory to other forms of treatment.

4.6 Miscellaneous

The use of inhaled corticosteroids has been recommended for use in neonates and infants with bronchopulmonary dysplasia [64]. However, aerosolised budenoside did not reduce the duration of mechanical ventilation in preterm babies, compared with infants receiving placebo inhalation [64]. Similarly, inhaled beclomethasone did not decrease the frequency of bronchopulmonary dysplasia compared with placebo in mechanically ventilated premature infants [65]. Inhaled corticosteroids probably have a limited role in the treatment of ventilator-supported premature infants.

The inhaled route of drug delivery is also being evaluated for a variety of anti-inflammatory and immuno-regulatory agents, and for gene therapy. In the near future, some of these therapies may be employed for treatment of patients receiving mechanical ventilation.

5. Expert opinion

5.1 Administration technique

The variations in the efficiency of pMDIs and nebulisers to deliver aerosol to the lung in mechanically ventilated patients underscore the need for carefully controlling the administration technique. The recommended techniques of administration with pMDIs, and nebulisers are shown in **Boxes 3** and **4** [66], respectively. When using pMDIs, the key steps are to employ an in-line chamber spacer and to synchronise the actuation of the pMDI with onset of inspiratory airflow from the ventilator. When using nebulisers, a device that produces an aerosol with most of the drug contained in particles < 3 μm is ideal. Intermittent operation of the nebuliser and placement at a distance from the patient also enhance drug deposition in the lung [1,2,6,19].

5.1.1 Selection of aerosol delivery device

Traditionally, pMDIs have been prescribed for out-patient treatment of airway obstruction, whereas nebulisers have been widely used during in-hospital visits. This has led to the erroneous belief that nebulisers are preferred for bronchodilator delivery in critically ill patients. In fact, bronchodilator therapy with either pMDIs or nebulisers produces similar therapeutic effects in ventilator-supported patients [6,28,67,68].

pMDIs are preferred for routine bronchodilator therapy in ventilator-supported patients, due to several problems associated with the use of nebulisers. The rate of aerosol production, aerosol particle size and delivery efficiency vary considerably between different nebuliser brands and also among different batches of the same brand [15]. Moreover, nebuliser solutions can become contaminated and lead to nosocomial pneumonia [69]. In addition, the costs of routine bronchodilator therapy in ventilated patients could be reduced by employing pMDIs rather than nebulisers [70]. For routine bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients, pMDIs are now the aerosol-generators of choice. However, only a few drug formulations are available as pMDIs and nebulisers have the advantage that they could be employed for drug delivery in a variety of settings in ventilator-dependent patients.

5.1.2 Effect of pMDI formulation on drug delivery

In a mechanically ventilated lung model, Rau *et al.* found that the delivery of flunisolide from a CFC-pMDI was lower with all of the actuators tested compared with the values achieved with the albuterol pMDI [71]. These authors highlight the importance of matching the pMDI canister with a suitable adapter for optimal efficiency.

5.1.3 CFC versus HFA-pMDIs

Because HFA-propellants are not compatible with most surfactants, some of the HFA-pMDIs have been reformulated as solutions, resulting in a finer aerosol spray with greater peripheral lung deposition and improved efficacy compared with the CFC-pMDIs [72,73]. In bench models of mechanical ventilation, albuterol HFA-pMDIs employed with an Aerovent® spacer (Monaghan Medical) provide drug delivery that is lower than that with CFC-pMDIs [20]. Contrarily, beclomethasone HFA-pMDIs employed with an Aerochamber® HC MV spacer (Monaghan Medical) had a higher efficiency of drug delivery than the beclomethasone CFC-pMDI [74]. The differences in the results of the studies could be explained by differences in the pMDI formulation and types of spacers employed by the two groups of investigators. The beclomethasone HFA-pMDI is formulated as a solution and produces an extra fine aerosol (Mass Median Aerodynamic Diameter of 1.2 μm), whereas the albuterol HFA-pMDI is a suspension with aerosol particle size comparable to that of the albuterol CFC-pMDI. Moreover, the size of the canister stem is different for each pMDI, and the efficiency of drug delivery depends on how well the canister stem fits into the actuator. To

Box 3. Optimal technique for drug delivery by pressurised metered-dose inhaler in ventilated patients.

- Review order, identify patient, and assess need for bronchodilator
- Suction endotracheal tube and airway secretions
- Shake pMDI and warm to hand temperature
- Place pMDI in space chamber adapter in ventilator circuit
- Remove HME, do not disconnect humidifier
- Coordinate pMDI actuation with beginning of inspiration
- Wait at least 15 s between actuations; administer total dose
- Monitor for adverse response
- Reconnect HME
- Document clinical outcome

HME: Heat and moisture exchanger; pMDI: Pressurised metered-dose inhaler.

Box 4. Optimal technique for drug delivery by jet nebuliser in ventilated patients.

- Review order, identify patient, and assess need for bronchodilator
- Suction endotracheal and airway secretions
- Place drug in nebuliser to fill volume of 4 – 6 ml
- Place nebuliser in the inspiratory line 46 cm from the patient wye connector
- Turn off flow-by or continuous flow during nebuliser operation
- Remove HME from circuit (do not disconnect humidifier)
- Set gas flow to nebuliser at 6 – 8 l/min; use a ventilator if it meets the nebuliser flow requirements and cycles on inspiration, or use continuous flow from external source
- Adjust ventilator volume or pressure limit to compensate for added flow
- Tap nebuliser periodically until nebuliser begins to sputter
- Remove nebuliser from circuit, rinse with sterile water and run dry, store in safe place
- Reconnect humidifier or HME, return ventilator settings and alarms to previous values
- Monitor patient for adverse response
- Assess outcome and document findings

HME: Heat and moisture exchanger.
Adapted from [66].

improve drug delivery with HFA-pMDIs in the setting of mechanical ventilation, the actuators required to connect them in ventilator circuits need to be matched to the size of the pMDI canister stem. No commercially available actuator is equally efficient with all pMDIs, and HFA-pMDIs will need to be matched with suitable actuators to optimise their efficiency during mechanical ventilation.

5.2 Humidity in the ventilator circuit

The gas in the ventilator circuit is heated and humidified to prevent drying of the airway mucosa. Humidification leads to an increased loss of aerosol in the ventilator circuit [1,6,22,75] and several investigators have found that drug delivery to the lower respiratory tract from both MDIs and nebulisers is reduced by ≥ 40% or more in a humidified compared with a dry circuit [1,6,22]. Humidity was thought to retard propellant evaporation in a humidified environment [6,75], such that the droplet size did not decrease as rapidly after discharge from a pMDI as it would in dry air. However, further investigations were unable to demonstrate a reduction in the rate of propellant evaporation in humid versus dry air [76]. An alternative hypothesis is that propellant evaporation produces a drop in temperature that allows condensation nuclei to form in a humid atmosphere, which leads to a transient increase in particle size. However, subsequent droplet evaporation occurs if the relative humidity in the surrounding air is < 100%, and the effects of the initial water condensation may be largely negated by this phenomenon [77]. These observations could explain the enhanced efficiency of drug delivery that occurs following the use of a cylindrical spacer with a pMDI and placement of the pMDI at a distance from the endotracheal tube [1,6]. Although circuit humidity reduces drug delivery, bypassing the humidifier is not recommended for routine inhalation therapy in ventilator-supported patients. Such a practice would require reconnecting the circuit for each treatment and waiting several minutes for the circuit to dry. Treatment with a MDI can be completed in a few minutes, whereas the treatment interval may be 45 – 60 min with some nebulisers, and inhaling dry gas for extended periods could have detrimental effects on the tracheal mucosa. Moreover, with careful attention to the administration technique, the impact of humidity on drug delivery can be overcome by delivering a somewhat higher drug dose [27,28,31,32]. A dry circuit could be employed for delivery of those agents that are very expensive or those agents for which the amount of drug deposition is critical (e.g., surfactant). When a dry circuit is employed, drug administration should be achieved within a short period (< 10 min) to minimise the effects of dry gas on the airway mucosa.

5.3 Newer aerosol generators

5.3.1 Vibrating mesh nebulisers

Newer-generation nebulisers employ a vibrating mesh or plate with multiple apertures to produce an aerosol [78]. These devices can be operated either with a battery pack or electrical source, and they are portable and less noisy than conventional jet nebulisers. Moreover, these devices have higher drug output because their residual volume is negligible. The Aeroneb Pro® (Aerogen) is specifically designed as an in-line nebuliser; a breath-synchronised version of the Aeroneb Pro (Pulmonary Drug Delivery System [PDDS]) has been developed (Figure 5). The control module of the PDDS is microprocessor driven and

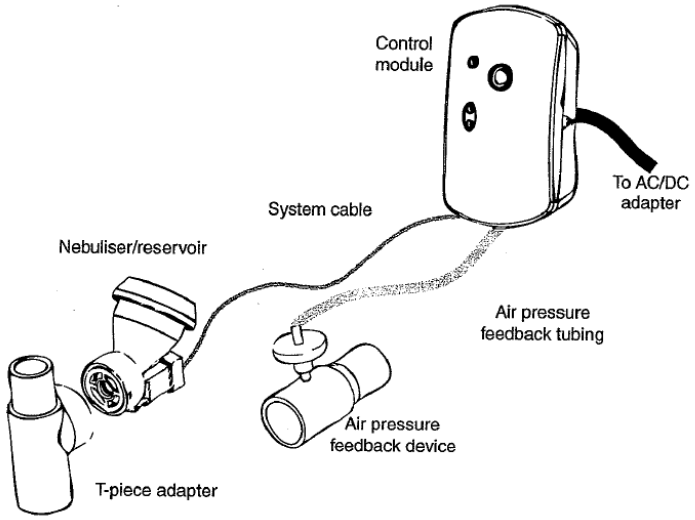


Figure 5. Components of the Pulmonary Drug Delivery System. The PDDS incorporates Aerogen's onQ™ Aerosol Generator. A pressure transducer monitors airway pressure and identifies inspiratory time. The control module of the PDDS is microprocessor driven.
Reprinted with permission from Nektar Therapeutics.
PDDS: Pulmonary Drug Delivery System.

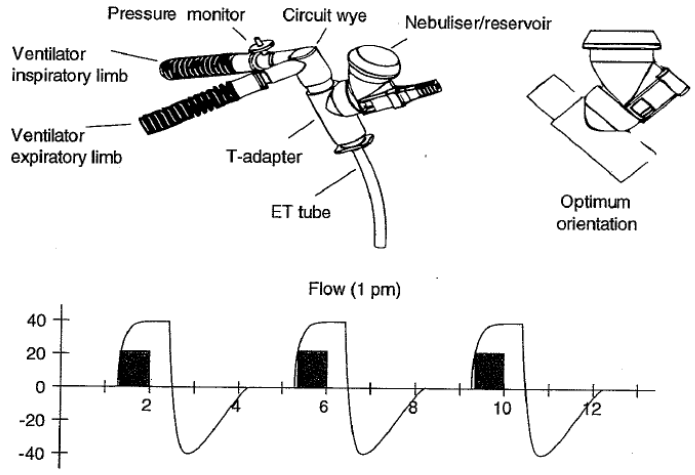


Figure 6. The Pulmonary Drug Delivery System device connected in a ventilator circuit is shown in the top panel. The aerosol generator connects to a low volume adapter that is, in turn, connected to the patient's airway between the circuit wye and endotracheal tube. The optimum orientation of the device is shown. The bottom panel shows that aerosol of a specific size is generated only during a specific portion, as indicated by the dark bar, of the inspiratory cycle. By these techniques, aerosol delivery to the lower respiratory tract can be optimised in mechanically ventilated patients.
Reprinted with permission from Nektar Therapeutics.
ET: Endotracheal; PDDS: Pulmonary Drug Delivery System.

utilises a pressure transducer to monitor changes in airway pressure and identify inspiratory time. The microprocessor delivers aerosol only during the first 75% of inspiration (Figure 6). The PDDS generates a fine particle aerosol that delivers inhaled amikacin with a high-efficiency (~ 60% of the nominal dose) in ventilated patients [79].

The vibrating mesh nebulisers have a high rate of nebulisation, and drug output is 2- to 3-times higher than with jet nebulisers [78]. Unlike ultrasonic nebulisers, the temperature of the solution does not change during operation of the vibrating mesh nebulisers, and proteins and peptides can be nebulised with minimal risk of denaturation. The vibrating mesh nebulisers have many advantages over jet nebulisers and they are likely to find increasing use for delivery of specific (non-bronchodilator) aerosols in ventilator-dependent patients.

5.3.2 *Intratracheal catheter*

The intracorporeal nebulising catheter (Aeroprobe®; Trudell Medical International) is a novel device that produces an aerosol in the trachea [80]. A central lumen transmits the solution to be nebulised and compressed gas is forced under high pressure (100 psi) at a variable flow rate (0.1 – 3.0 l/min) through several additional lumens that surround the central lumen. Droplets of drug solution form at the tip of the catheter and aerosol is formed by the pressurised gas breaking up the liquid droplets. The catheter produces an aerosol continuously or intermittently when a pulsed gas flow is employed. The pressure and flow rate of the gas determine the aerosol particle size. Preliminary data suggest that lung deposition is improved with the use of the catheter, compared with more conventional forms of aerosol administration [81]. The use of the intratracheal catheter holds considerable promise as a means of targeting inhalational delivery of a variety of therapeutic agents and genes in ventilated patients to the site of disease in the lung.

5.4 The future

The addition of dose counters with newer pMDIs could be a hindrance to their use in ventilated patients, because the dose counter would not permit removal of the canister from the actuator. For such pMDIs, the actuator itself would have to fit an adapter in order for the combination to be connected in the ventilator circuit. At present, the efficiency of such a delivery system is unknown. Alternatively, pMDIs for ventilated patients would have to be marketed without dose counters. However, the use of pMDIs in ventilated patients is only a small fraction of their total use, and it is unlikely that a separate pMDI for use in ventilated patients would be economically feasible.

Most nebulisers for use in ventilated patients have been stand-alone devices that were adapted for use during mechanical ventilation. Ventilators with in-built nebulisers are now available and their use will facilitate reproducible and consistent dosing with a variety of agents in ventilated patients.

5.5 Conclusion

Bronchodilator therapy with inhaled β-agonist and anticholinergic agents is commonly employed in mechanically ventilated patients. Inhaled bronchodilator therapy in patients receiving mechanical ventilation is complex: many factors influence the amount of drug de-position in the lower respiratory tract, and the administration technique needs to be carefully controlled. Optimal techniques for employing pMDIs and nebulisers have been developed as a result of a better understanding of the factors influencing aerosol delivery to the lower respiratory tract of ventilator-dependent patients. With a proper administration technique, drug deposition in the lower respiratory tract of ventilator-supported patients is comparable to that achieved in ambulatory patients. For routine therapy, a somewhat higher dose than that used in ambulatory patients is recommended in mechanically ventilated patients, to compensate for the effects of humidity in the ventilator circuit. Specific therapeutic applications require testing the efficiency of the delivery system under simulated conditions of clinical use, before they are employed in patients. There is a growing interest in the use of a variety of inhaled therapies in mechanically ventilated patients, and the availability of highly efficient delivery devices will lead to rapid progress in this field.

Bibliography

Papers of special note have been highlighted as either of interest (•) or of considerable interest (••) to readers.

1. DHAND R: Principles and practice of mechanical ventilation. In: *Bronchodilator Therapy, 2nd edn.* Tobin M (Ed.), McGraw Hill. New York, NY, USA (2006):1277-1310.

•• **A comprehensive review of all aspects of inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients.**

2. DHAND R: Inhalation therapy with metered-dose inhalers and dry powder inhalers in mechanically ventilated patients. *Respir. Care* (2005) 50:1331-1344.

• **This article provides an in-depth review of the factors influencing drug delivery from pMDIs in mechanically ventilated patients, and discusses the clinical use of these devices for bronchodilator therapy during invasive and noninvasive mechanical ventilation.**

3. LABIRIS NR, DOLOVICH MB: Pulmonary drug delivery. Part II: the role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (2003) 56:600-612.

4. O'CALLAGHAN C, WRIGHT P: The metered-dose inhaler. In: *Drug Delivery*

to the Lung. Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC (Eds), Marcel Dekker, New York, NY, USA (2002):337-370.

5. RUBIN BK, FINK JB: Optimizing aerosol delivery by pressurized metered-dose inhalers. *Respir. Care* (2005) 50:1191-1197.
6. DHAND R, TOBIN MJ: Inhaled drug therapy in mechanically-ventilated patients. (Pulmonary perspective). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (1997) 156:3-10.

• **A detailed review of inhaled bronchodilator therapy with metered-dose inhalers and nebulisers in mechanically ventilated patients.**

7. POLLI GP, GRIM WM, BACHER FA *et al.*: Influence of formulation on aerosol particle size. *J. Pharm. Sci.* (1969) 58:484-486.
8. KIM CS, TRUJILLO D, SACKNER MA: Size aspects of metered-dose inhaler aerosols. *Am. Rev. Respir. Dis.* (1985) 132:137-142.
9. RAU JL: Design principles of liquid nebulization devices currently in use. *Respir. Care* (2002) 47:1257-1275; discussion 1275-1278.
10. DALBY RN, TIANO SL, HICKEY AJ: Medical devices for the delivery of therapeutic aerosols to the lungs. In: *Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basis for Therapy, Lung Biology in Health and Disease (Vol. 94)*. Hickey AJ (Ed.), Marcel Dekker, New York, NY, USA (1996):441-473.
11. FINLAY WH: Jet nebulizers. In: *Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols*, Finlay WH (Ed.), Academic Press, New York, NY, USA (2001):175-220.
12. NIVEN RW: Atomization and nebulizers. In: *Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basis for Therapy*, Hickey AJ (Ed.), Marcel Dekker, New York, NY, USA (1996):273-312.
13. PHIPPS PR, GONDA I: Droplets produced by medical nebulizers. Some factors affecting their size and solute concentration. *Chest* (1990) 97:1327-1332.
14. STAPLETON KW, FINLAY WH: Determining solute concentration within aerosol droplets output by jet nebulizers. *J. Aerosol Sci.* (1995) 26:137-145.
15. HESS D, FISHER D, WILLIAMS P *et al.*: Medication nebulizer performance. Effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand. *Chest* (1996) 110:498-505.
16. GREENSPAN BJ: Ultrasonic and electrohydrodynamic methods for aerosol generation. In: *Inhalation Aerosols: Physical and Biologic Basis for Therapy. Lung Biology in Health and Disease (Vol. 94)*, Hickey AJ (Ed.), Marcel Dekker, New York, NY, USA (1996):313-335.
17. STECKEL H, ESKANDAR F: Factors affecting aerosol performance during nebulization with jet and ultrasonic nebulizers. *Eur. J. Pharm. Sci.* (2003) 19:443-455.
18. HARVEY CJ, O'DOHERTY MJ, PAGE CJ *et al.*: Comparison of jet and ultrasonic nebulizer pulmonary aerosol deposition during mechanical ventilation. *Eur. Respir. J.* (1997) 10:905-909.
19. DHAND R: Basic techniques in aerosol delivery during mechanical ventilation. *Respir. Care* (2004) 49:611-622.
20. FINK JB, DHAND R, GRYCHOWSKI J, FAHEY PJ, TOBIN MJ: Reconciling *in-vitro* and *in-vivo* measurements of aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation, and defining efficiency enhancing factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (1999) 159:63-68.
21. DOLOVICH M, RUFFIN RE, ROBERTS R *et al.*: Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers. *Chest* (1981) 80:911-915.
22. MILLER DD, AMIN MM, PALMER LB *et al.*: Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: *in vitro*/*in vivo* evaluation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2003) 168:1205-1209.

• **The authors determined the efficiency of drug delivery with nebulisers in a bench model of mechanical ventilation and studied the factors that produce differences in values of nebuliser efficiency determined *in vitro* and *in vivo*. Humidity in the circuit and breath-actuation of nebulisation were identified as the two major factors influencing the efficiency of drug delivery with a nebuliser.**

23. ESTEBAN A, ANZUETO A, ALIA I *et al.*: How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? an international utilization review. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2000) 161:1450-1458.
24. ESTEBAN A, ANZUETO A, FRUTOS F *et al.*: Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28 day international study. *JAMA* (2002) 287:345-355.
25. GAY PC, RODARTE JR, TAYYAB M *et al.*: Evaluation of bronchodilator responsiveness in mechanically ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* (1987) 136:880-885.
26. WRIGHT PE, CARMICHAEL LC, BERNARD GR: Effect of bronchodilators on lung mechanics in the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Chest* (1994) 106:1517-1523.
27. DHAND R, DUARTE AG, JUBRAN A *et al.*: Dose response to bronchodilator delivered by metered-dose inhaler in ventilator-supported patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (1996) 154:388-393.
28. DUARTE AG, MOMII K, BIDANI A: Bronchodilator therapy with metered-dose inhaler and spacer versus nebulizer in mechanically-ventilated patients: comparison of magnitude and duration of response. *Respir. Care* (2000) 45:817-823.

• **A carefully performed comparison of response to albuterol administration with metered-dose inhaler or nebuliser in mechanically ventilated patients with COPD. The bronchodilator effect observed after administration of albuterol 0.4 mg (four inhalations) with a pMDI was comparable to that obtained after administration of 2.5 mg with a nebuliser.**

29. YANG SC, YANG SP, LEE TS: Nebulized ipratropium bromide in ventilator-assisted patients with chronic bronchitis. *Chest* (1994) 105:1511-1515.
30. FERNANDEZ A, MUNOZ J, DE LA CALLE B *et al.*: Comparison of one versus two bronchodilators in ventilated COPD patients. *Intensive Care Med.* (1994) 20:199-202.
31. MANTHOUS CA, HALL JB, SCHMIDT GA *et al.*: Metered-dose inhaler versus nebulized albuterol in mechanically ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* (1993) 148:1567-1570.
32. MOULOUDI E, MALIOTAKIS C, KONDILI E *et al.*: Duration of salbutamol-induced bronchodilation delivered by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients. *Monaldi Arch. Chest Dis.* (2001) 56:189-194.
33. SPAHR-SCHOPFER IA, LERMAN J, CUTZ E *et al.*: Proximate delivery of a large experimental dose from salbutamol MDI induces epithelial airway lesions in intubated rabbits. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (1994) 150:790-794.
34. SILVERGLADE A: Cardiac toxicity of aerosol propellants. *JAMA* (1972) 222:872-879.

35. BIHARI D, SMITHIES M, GIMSON A, TINKER J: The effects of prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* (1997) 317:397-403.

36. RADERMACHER P, SANTAK B, WUST HJ, TARNOW J, FALKE KJ: Prostacyclin for the treatment of pulmonary hypertension in the adult respiratory distress syndrome: effects on pulmonary pressure and ventilation-perfusion distributions. *Anesthesiology* (1990) 72:238-244.

37. MEYER J, THEILMEIER G, VAN AKEN H *et al.*: Inhaled prostaglandin E1 for the treatment of acute lung injury in severe multiple organ failure. *Anesth. Analg.* (1998) 86:753-758.

38. PUTENSEN C, HORMANN C, KLEINSASSER A *et al.*: Cardiopulmonary effects of aerosolized prostaglandin E1 and nitric oxide inhalation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (1998) 157:1743-1747.

39. WALMRATH D, SCHNEIDER T, SCHERMULY R *et al.*: Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (1996) 153:991-996.

40. ZWISSLER B, KEMMING G, HABLER O *et al.*: Inhaled prostacyclin versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (1996) 154:1671-1677.

41. WALMRATH D, SCHNEIDER T, PILCH J *et al.*: Effects of aerosolized prostacyclin in severe pneumonia-impact of fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (1995) 151:724-730.

42. HOEPER MM,SCHWARZE M, EHLERDING S *et al.*: Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N. Engl. J. Med.* (2000) 342:1866-1870.

43. OLSCHEWSKI H, SIMMONNEAU G, GALIE N *et al.*: Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* (2002) 347:322-329.

44. LEUCHTE HH, SCHWAIBLMAIR M, BAUMGARTNER RA, NEUROHR CF, KOLBE T, BEHR J: Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest* (2004) 125:580-586.

45. GHOFRANI HA, WIEDEMANN R, ROSE F *et al.*: Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann. Intern. Med.* (2002) 136:515-522.

46. VOSWINCKEL R, GHOFRANI HA, GRIMMINGER F, SEEGER W, OLSCHEWSKI H: Inhaled treprostonil for treatment of chronic pulmonary arterial hypertension. *Ann. Intern. Med.* (2006) 144:149-150.

- **Administration of inhaled treprostinil 15 µg to three patients with severe pulmonary hypertension led to a significant reduction in pulmonary vascular resistance that was sustained for > 180 min. In two patients, inhaled treprostinil (four doses of 15 µg each) were continued in the long term with dramatic improvements in functional capacity.**

47. VILLAR J, BLAZQUEZ MA, LUBILLO S, QUINTANA J, MANZANO JL: Pulmonary hypertension in acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* (1989) 17:523-526.

48. LEWIS JF, JOBE AH: State of the art: surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* (1993) 147:218-233.

49. DAVIDSON WJ, DORSCHEID D, SPRAGG R, SCHULZER M, MAK E, AYAS NT: Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome: results of a meta-analysis. *Critical Care* (2006) 10:R41.

50. SPRAGG RG, GILLIARD N, RICHMAN P *et al.*: Acute effects of a single dose of porcine surfactant on patients with the ARDS. *Chest* (1995) 105:195-202.

51. WALMRATH D, GUNTHER A, HOSSEIN A *et al.*: Bronchoscopic surfactant administration in patients with severe adult respiratory distress syndrome and sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (1996) 154:57-62.

52. SPRAGG RG, LEWIS JF, WURST W *et al.*: Treatment of acute respiratory distress syndrome with recombinant surfactant protein C surfactant. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2003) 167:1562-1566.

53. ANZUETO A, BAUGHMAN RP, GUNTUPALLI K *et al.*: Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* (1996) 334:1417-1421.

54. WEG JG, BALK RA, THARRAT S *et al.*: Safety and potential efficacy of an aerosolized surfactant in human sepsis-induced adult respiratory distress syndrome. *JAMA* (1994) 272:1433-1438.

55. LEWIS JF, IKEGAMI M, JOBE AH *et al.*: Physiologic responses and distribution of aerosolized surfactant (Survanta) in a nonuniform pattern of lung injury. *Am. Rev. Respir. Dis* (1993) 147:1364-1370.

56. ACCP CONSENSUS CONFERENCE: Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest* (1999) 116:775-788.

57. RAMSEY BW, PEPE MS, QUAN JM *et al.*: Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* (1999) 340:23-30.

58. FEELEY TW, DU MOULIN GC, HEDLEY-WHYTE J, BUSHNELL LS, GILBERT JP, FEINGOLD DS: Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. *N. Engl. J. Med.* (1975) 293:471-475.

59. PALMER LB, SMALDONE GC, SIMON SR, O'RIORDAN TG, CUCCIA A: Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. *Crit. Care Med.* (1998) 26:31-39.

60. SMITH DW, FRANKEL LR, MATHERS LH *et al.*: A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N. Engl. J. Med.* (1991) 325:24-29.

61. ZANDSTRA DF, STOUTENBEEK CP, MIRANDA DR: The effect of mucolytic and bronchodilator aerosol therapy on airway resistance in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* (1985) 11:316-318.

62. FERNANDEZ R, SOLE J, BLANCH L *et al.*: The effect of short term instillation of a mucolytic agent (Mesna) on airway resistance in mechanically ventilated patients. *Chest* (1995) 107:1101-1106.

63. VOELKER KG, CHETTY KG, MAHUTTE CK: Resolution of recurrent atelactasis in spinal cord patients with administration of recombinant human DNase. *Intensive Care Med.* (1996) 22:582-584.

64. MERZ U, KUSENBACH G, HAUSLER M *et al.*: Inhaled budenoside in ventilator-dependent preterm infants: a randomized, double blind, pilot study. *Biol. Neonate* (1999) 75:46-53.

65. COLE CH, COLTON T, SHAH BL *et al.*: Early inhaled glucocorticoid therapy to

prevent bronchopulmonary dysplasia. *N. Engl. J. Med.* (1999) 340:1005-1010.

66. FINK J: Aerosol drug therapy. In: *Egan's Fundamentals of Respiratory Care (8th edn)*, Wilkins RL, Stoller JK, Scanlan CL (Eds), Mosby, St. Louis, MO, USA (2003):761-800.

67. GAY PC, PATEL HG, NELSON SB *et al.*: Metered dose inhalers for bronchodilator delivery in intubated, mechanically ventilated patients. *Chest* (1991) 99:66-71.

68. GUERIN C, CHEVRE A, DESSIRIER P *et al.*: Inhaled fenoterol-ipratropium bromide in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (1999) 159:1036-1042.

69. HAMILL RJ, HOUSTON ED, GEORGHIU PR *et al.*: An outbreak of Burkholderia (formerly *Pseudomonas*) cepacia respiratory tract colonization and infection associated with nebulized albuterol therapy. *Ann. Intern. Med.* (1995) 122:762-766.

70. BOWTON DL, GOLDSMITH WM, HAPONIK EF: Substitution of metered-dose inhalers for hand-held nebulizers: success and cost savings in a large, acute-care hospital. *Chest* (1992) 101:305-308.

71. RAU JL, DUNLEVY CL, HILL RL: A comparison of inline MDI actuators for delivery of a beta agonist and a corticosteroid with a mechanically-ventilated lung model. *Respir. Care* (1998) 43:705-712.

72. LEACH CL, DAVIDSON PJ, BOUDREAU RJ: Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with the CFC-beclomethasone. *Eur. Respir. J.* (1998) 12:1346-1353.

73. GROSS G, THOMPSON PJ, CHERVINSKY P, VANDENBURGT J: Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate, 400 microg, is as effective as chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate, 800 microg, for the treatment of moderate asthma. *Chest* (1999) 115:343-351.

74. MITCHELL JP, NAGEL MW, WIERSEMA KJ, DOYLE CC, MIGOUNOV VA: The delivery of chlorofluorocarbon-propelled versus hydrofluoroalkane-propelled beclomethasone dipropionate aerosol to the mechanically-ventilated patient: a laboratory study. *Respir. Care* (2003) 48:1025-1032.

75. LANGE CF, FINLAY WH: Overcoming the adverse effect of humidity in aerosol delivery via pressurized metered-dose inhalers during mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2000) 161:1614-1618.

76. MARTIN AR, KWOK DY, FINLAY, WH: Investigating the evaporation of metered-dose inhaler formulations in humid air: single droplet experiments. *J. Aerosol Med.* (2005) 18:218-224.

77. MARTIN AR, FINLAY WH: The effect of humidity on the size of particles delivered from metered-dose inhalers. *Aerosol Sci. Technol.* (2005) 39:283-289.

78. DHAND R: Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol. *Respir. Care* (2002) 47:1406-1416; discussion 1416-1418.

79. MERCIER E, VALAT A, FISHMAN RS *et al.*: Aerosol delivery of amikacin by three nebulizers of varying efficiency in patients on mechanical ventilators. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2004) 169:A657.

80. TRONDE A, BARAN G, EIREFELT S *et al.*: Miniaturized nebulization catheters: a new approach for delivery of defined aerosol doses to the rat lung. *J. Aerosol Med.* (2002) 15:283-296.

81. KOPING-HOGGARD M, ISSA MM, KOHLER T *et al.*: Miniaturized nebulization catheter for improved gene delivery to the mouse lung. *J. Gene Med.* (2005) 7:1215-1222.

Affiliation

Rajiv Dhand[†1,2] MD, FACP, FCCP, FAARC & Emmanuelle Mercier[3] MD
[†]Author for correspondence
[1]Professor of Medicine, University of Missouri-Columbia, Division of Pulmonary, Critical Care and Environmental Medicine, MA-421 Health Sciences Center; DC043.00; 1 Hospital Drive, Columbia, MO 65212, USA
Tel: +1 573 884 1819;
Fax: +1 573 884 4892;
E-mail: dhandr@health.missouri.edu
[2]Staff Physician, Harry S. Truman VA Hospital, Columbia, MO 65212, USA
[3]Research Fellow, University of Missouri-Columbia, Division of Pulmonary, Critical Care and Environmental Medicine, MA-421 Health Sciences Center; DC043.00; 1 Hospital Drive, Columbia, MO 65212, USA

Emmanuelle MERCIER

ÉTUDE DE LA NÉBULISATION DE TEICOPLANINE EN VENTILATION MÉCANIQUE

Résumé

La teicoplanine est utilisée par voie intraveineuse (IV) dans le traitement de la pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) à *Staphylocoque aureus méticilline résistant*. Nous avons évalué la faisabilité et les bénéfices de la nébulisation de teicoplanine en ventilation mécanique (VM) par rapport à la voie IV. L'administration d'un aérosol de teicoplanine chez le rat a permis d'obtenir des concentrations pulmonaires 48 fois supérieures à celles après IV et des concentrations plasmatiques inférieures à celles après IV. Après avoir mesuré l'influence des nébuliseurs sur les paramètres ventilatoires du respirateur, nous avons sélectionné le nébuliseur Aeroneb Pro®. Les propriétés bactériologiques de l'antibiotique ne sont pas altérées par le nébuliseur et l'exposition d'un modèle d'épithélium pulmonaire *in vitro* à des doses 100 fois supérieures à celles utilisées en IV n'a pas montré de cytotoxicité. L'étude réalisée sur la nébulisation de teicoplanine chez le porc en VM a montré un dépôt pulmonaire moyen de 18,1%. En conclusion, la nébulisation de teicoplanine pourrait etre envisagée comme une nouvelle arme thérapeutique dans la PAVM.

Mots-clés : Aérosolthérapie, Nébulisation, Antibiotique, Teicoplanine, Glycopeptides, Nébuliseur, Ventilation artificielle, Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, Pharmacocinétique.

Résumé en anglais

Nebulization of teicoplanin should be an alternative way of administration in Ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by *Methicillin-resistant staphylococcus aureus*. We assessed the faisibility and advantages of nebulization of teicoplanin in mechanical ventilation. After a nebulization of teicoplanin in a rat model, the lung concentrations were more than 48 times higher than the lung concentrations following intravenous administration. In the next study, we used an Aeroneb Pro® nebulizer selected according to its safe properties with ventilator which was evaluated in a bench study. Any cytotoxicity was observed with high doses of teicoplanin and nebulization did not affect its pharmacological properties. In mechanically ventilated piglets, teicoplanin was administered efficiently by nebulization wih an aerosol delivery of 18.1% [16.3-27.0]. Pharmacokinetic parameters are particularly consistent with this time-dependent antibiotic and emphasize the potential of airways delivery of teicoplanin. In conclusion, nebulization of teicoplanin adds a further challenge to the development of aerosol therapy of antibiotics in VAP.

Keywords: Aerosol therapy, Nebulisation, Antibiotic, Teicoplanin, Glycopeptide, Nebulizer, Mechanical ventilation, Ventilator associated Pneumonia, Pharmacokinetic.