

Mise au point

Nébulisation de médicaments sous ventilation mécanique

Inhalational therapy during mechanical ventilation

P.F. Dequin^{a,b,*}, E. Mercier^b

^a Inserm EMI-U 00-10, université François-Rabelais, 29, rue Pont-Volant, 37100 Tours, France

^b Service de réanimation médicale polyvalente, hôpital Pierre-Bretonneau, 2, boulevard Tonnelé, 37044 Tours cedex 1, France

Résumé

La nébulisation thérapeutique permet d'apporter directement le médicament à son site d'action. Sa bonne pratique sous ventilation mécanique suppose : [1] un minimum de connaissance des caractères physiques d'un aérosol médicamenteux ; [2] une approche raisonnée des dispositifs générant l'aérosol et de leur interaction avec le ventilateur et le circuit de ventilation, permettant d'en adapter le montage et les réglages pour une nébulisation optimale ; [3] une approche critique des données de la littérature fondant les indications possibles de cette voie thérapeutique, dominées par l'administration de bronchodilatateurs et peut-être d'anti-infectieux.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Nebulizing drugs is possible with small-volume nebulizers or metered-dose inhalers. Both required specific adaptations to be used during mechanical ventilation. Ventilator patterns have also to be adjusted to optimize the inhaled mass of drug. The best evidence favors the use of bronchodilator agents in COPD or asthmatic patients. More clinical studies are needed to determine indications for using anti-infectious.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Mots clés : Aérosols ; Antibiotiques ; Bronchodilatateurs ; Médicaments ; Nébulisation ; Ventilation mécanique

Keywords: Aerosol; Antibiotics; Bronchodilator agents; Drugs; Nebulization; Mechanical ventilation

La nébulisation permet d'apporter aux sites d'action une grande quantité de médicaments tout en limitant les effets systémiques. Une enquête par questionnaire réalisée auprès d'un échantillon de réanimateurs français il y a moins de 10 ans avait montré que son utilisation en ventilation mécanique (VM) était rare en fréquence et très hétérogène en modalités [1]. L'objectif de ce travail est de préciser les conditions techniques permettant d'optimiser cette thérapeutique et d'en définir les indications possibles. En introduction seront rappelés quelques principes généraux sur la nébulisation, dont la compréhension est nécessaire à une utilisation raisonnée.

1. Qu'est-ce qu'un aérosol médicamenteux ? Comment le caractériser ?

Un aérosol médicamenteux est un nuage de gouttelettes liquides ou solides dont le diamètre est suffisamment petit pour qu'elles restent en suspension dans un gaz. Il peut être généré à partir d'une solution ou d'une suspension comportant un principe actif, un solvant le plus souvent aqueux, et éventuellement un ou des excipients. La pharmacocinétique d'un aérosol peut être approchée lors d'une modélisation in vitro. Ses deux déterminants essentiels sont la masse inhalée et la granulométrie.

La fraction inhalée est définie par le pourcentage de la charge du nébuliseur effectivement inhalée par un sujet. La charge du nébuliseur est la masse ou l'activité chimique du produit actif placée dans le réservoir. La masse inhalée (*inhaled mass*) est le produit de la fraction inhalée et de la charge du nébuliseur [2]. In vitro, le terme de masse inhalable est

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : dequin@med.univ-tours.fr (P.F. Dequin).

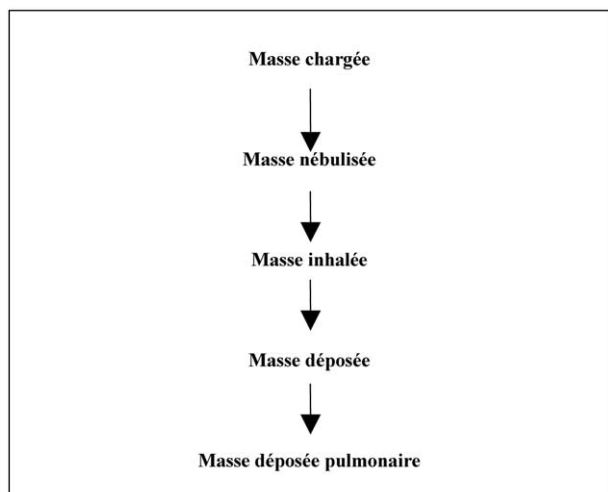


Fig. 1. Approche pharmacocinétique de la nébulisation.

plus exact. Sa détermination repose sur la filtration de l'aérosol puis par la quantification du principe actif par méthode chimique ou isotopique. Ces méthodes ont permis, en modélisant différents réglages et circuits de VM, de déterminer les conditions optimales pour une nébulisation en VM. Leur limite est pharmacodynamique : une relation dose-effet n'est en effet pas montrée dans la plupart des cas, ou, quand elle existe, elle n'est pas nécessairement linéaire, voire est caractérisée par un effet plateau. Par exemple, des études cliniques ont montré chez des patients ventilés pour décompensation de BPCO que la diminution de la résistance des voies aériennes était comparable en amplitude et durée, que le ou les broncho-dilatateurs soient délivrés par un nébuliseur ou un aérosol-doseur, alors même que la masse de médicament délivrée par les deux systèmes, mesurée *in vitro*, était très différente [3]. De plus, la masse inhalable est, pour ce qui nous intéresse, mesurée à la sortie de la sonde d'intubation. Une fraction est susceptible d'être exhalée lors de la phase expiratoire, donc sans effet thérapeutique. Lors d'une nébulisation sous ventilation non invasive (VNI), il faut également compter avec l'impaction pharyngée d'une partie de l'aérosol, généralement ensuite déglutit et éliminée par voie digestive. La Fig. 1 schématise cette approche pharmacocinétique de la nébulisation.

Un aérosol est constitué de gouttelettes de formes et de tailles variables. Leur forme est généralement assimilée à une sphère. Le diamètre de ces sphères est un paramètre essentiel de leur devenir dans les voies aériennes. Leur étude définit la granulométrie, ou distribution aérodynamique des particules. Schématiquement, les particules $> 5 \mu\text{m}$ se déposent par impaction dans le circuit du ventilateur, notamment au niveau des coudes, et dans la sonde d'intubation (et en VNI, dans l'oropharynx). Les particules entre 1 et $5 \mu\text{m}$ se déposent par sédimentation, sous l'effet de la pesanteur, dans les voies aériennes. Un dépôt alvéolaire ne peut être obtenu que pour des particules entre 1 et $3 \mu\text{m}$. Une respiration calme (flux laminaires) et une pause télé-inspiratoire facilitent cette sédimentation. Les particules de plus faible diamètre

($< 1 \mu\text{m}$) diffusent sous l'effet de mouvements browniens, et ne se déposent qu'à la suite de collision entre elles. En majorité, elles sont exhalées sans s'être déposées.

La taille des particules étant variable au sein d'un aérosol, on rend compte de leur distribution par le diamètre aérodynamique massique médian (généralement abrégé en MMAD pour *mass median aerodynamic diameter*) qui divise la masse de l'aérosol en deux moitiés, l'une faite d'un grand nombre de particules de diamètre inférieur au MMAD, l'autre d'un plus petit nombre de particules de diamètre supérieur. On peut y associer un indice de dispersion qui est la déviation géométrique standard (σ_g). En ventilation spontanée, on considère généralement qu'un aérosol médicamenteux est adapté à un dépôt dans les petites voies aériennes et les alvéoles quand son MMAD est entre 1 et $5 \mu\text{m}$. En VM, du fait des régimes d'écoulement gazeux différents, le MMAD optimal serait entre 1 et $3 \mu\text{m}$ [4]. L'étude de la dispersion aérodynamique des particules repose sur la méthode de référence de l'impaction en cascade. Cette méthode est longue et difficile à mettre en œuvre. La granulométrie des aérosols est donc malheureusement le plus souvent non mentionnée dans les travaux portant sur la nébulisation en VM. La diffraction laser, d'utilisation plus simple, a été récemment validée par comparaison à la méthode de référence [5].

Les deux paramètres essentiels-masse inhalable et granulométrie-peuvent être combinés par le concept de masse respirable : produit de la masse inhalable par le pourcentage de particules de diamètre compris entre les bornes choisies-ici 1 à $3 \mu\text{m}$.

2. Comment générer un aérosol médicamenteux ?

Il existe deux possibilités : utiliser un aérosol dans un conditionnement prêt à l'emploi, ou fabriquer l'aérosol au moyen d'un nébuliseur.

2.1. Les aérosols prêts à l'emploi

Le prototype en est l'aérosol doseur ou *metered dose inhaler* (MDI), parfois appelé aussi spray-doseur. Il est formé d'un embout buccal, d'une cartouche métallique contenant le médicament dans une solution ou une suspension pressurisée par un gaz propulseur, d'une valve permettant de contrôler la dose délivrée. Le gaz propulseur était classiquement un chloro-fluoro-carbone (CFC). Depuis le mémorandum de Montréal sur la protection de la couche d'ozone, il est de plus en plus substitué par un hydrofluoro-alkane (HFA). En plus de leur intérêt écologique, les HFA diminuent considérablement la vitesse des particules à la sortie de l'aérosol doseur, et donc leur impaction dans l'oropharynx. L'utilisation d'un aérosol doseur suppose une bonne coordination main bouche. L'utilisation d'une chambre d'inhalation ou *spacer* facilite sa bonne utilisation et augmente la quantité de médicament délivré à son site d'action. Le système Autohaler® permet, lui, de s'affranchir des difficultés de coordination,

Tableau 1
Médicaments ayant une AMM pour la nébulisation

DCI	Nom commercial	Remarques
Bronchodilatateurs		
Salbutamol	Ventoline®	réservé à l'usage hospitalier
Terbutaline	Bricanyl®	réservé à l'usage hospitalier
Ipratropium	Atrovent®	réservé à l'usage hospitalier
Anti-inflammatoires		
Budésonide	Pulmicort®	suspension → nébuliseur pneumatique
Cromoglycate	Lomudal®	
Antiinfectieux		
Pentamidine	Pentacarinat®	nocif pour l'entourage
Tobramycine	Tobi®	réservé à la mucoviscidose
Mucomodificateurs		
rhDNase I	Pulmozyme®	thermosensible
Produits d'indications ORL		
Essence végétale	Gomenol®	risque de pneumopathie huileuse
Huiles essentielles	Aromasol®	risque de pneumopathie huileuse
Huile thiophénique	Tiupon®	risque de pneumopathie huileuse

l'ouverture de la valve étant déclenchée par l'inspiration du patient. Il n'est donc pas adapté à la nébulisation en VM.

D'autres dispositifs ont été imaginés pour résoudre les difficultés de coordination main-bouche. Dans les inhalateurs de poudre sèche ou *dry-powder inhalers* (DPI), le produit actif est une poudre contenue dans une gélule ou dans un disque multidose. Cette poudre est aspirée lors de l'effort inspiratoire du patient. Il n'y a donc pas de gaz vecteur. Là encore, ce système n'est pas adapté à la nébulisation en VM.

2.2. Les aérosols à préparer

Ils sont générés par un nébuliseur pneumatique (*jet nebulizer*) ou ultrasonique (*US nebulizer*). Avec les nébuliseurs pneumatiques, la génération de l'aérosol résulte d'un effet Bernoulli induit par un courant de gaz à haute vitesse. Ce gaz peut être produit par un compresseur (air), provenir d'une bouteille ou des fluides muraux (air ou oxygène), ou d'un circuit de ventilateur (mélange air-oxygène). Avec les nébuliseurs ultrasoniques, la génération de l'aérosol résulte de l'atomisation de la solution sous l'effet d'un cristal piézo-électrique. La solution à nébuliser est disposée dans une coupelle mise au contact du cristal soit directement, soit par l'intermédiaire d'eau. L'ultrasonication peut altérer les propriétés physicochimiques de certaines molécules.

Des recommandations en langue française ont été publiées quant au bon usage de cette forme de nébulisation [6,7]. Le Tableau 1 regroupe les médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché pour la nébulisation en France. La nébulisation d'autres produits est possible sous la responsabilité du praticien, après évaluation du rapport bénéfice/risque de la prescription. Elle gagne à s'appuyer sur les données publiées quand elles existent. Ne doivent pas être utilisées les solutions hypo-osmolaires (eau distillée), acides (vancomycine) ou alcalines et si possible, celles contenant des sulfites.

3. Comment optimiser la nébulisation d'un médicament en ventilation mécanique ?

Les conditions sont clairement définies [4,8–13], à la suite d'études réalisées tant in vivo qu'in vitro, sur des modèles de ventilation mécanique. Sont à prendre en compte : le ventilateur (mode et réglages), le circuit, l'interface circuit patient, le système de nébulisation, le médicament nébulisé. Le Tableau 2 résume les règles permettant d'optimiser la nébulisation pendant la VM.

3.1. Le ventilateur : mode de ventilation et réglages

Le mode de ventilation utilisé dans la littérature a essentiellement été le volume contrôlé, sauf chez l'enfant où la pression contrôlée a également été utilisée [8]. Des études réalisées en aide inspiratoire seraient utiles, la nébulisation de bronchodilatateurs notamment gardant sa place pendant la phase de sevrage. Lors de la nébulisation en VS, un grand volume courant et un faible flux inspiratoire augmentent le dépôt d'un aérosol. En VM, la limitation du débit d'insufflation peut être obtenue par augmentation du rapport I/E. Cette augmentation diminue l'impaction dans la prothèse trachéale et augmente le temps de présence pulmonaire de l'aérosol inhalé. L'augmentation du rapport I/E est un facteur clé d'augmentation de la masse d'aérosol délivrée [11,14]. L'utilisation d'un grand volume courant est souhaitable [4]. Ces réglages ne sont toutefois pas applicables en cas de syndrome obstructif sévère, puisqu'ils tendent à augmenter l'hyperinflation dynamique et le barotraumatisme [15].

3.2. Le circuit

Le système de nébulisation choisi doit être placé entre 10 et idéalement 30 cm du raccord en Y, une localisation plus rapprochée diminuant la masse de médicament délivrée ; le circuit ne doit pas être humidifié [11,14,16], le réchauffe-

Tableau 2

Optimisation de l'utilisation des nébuliseurs et des aérosols doseurs en ventilation mécanique. Certaines de ces modalités ne doivent être appliquées que si les conditions ventilatoires du patient le permettent. Adapté d'après [4,9–13].

Placer le nébuliseur ou l'aérosol-doseur en série sur la ligne inspiratoire entre 10 et 30 cm du raccord en Y

Avec un aérosol-doseur, utiliser un adaptateur et une chambre cylindrique

Si possible, ne pas utiliser d'humidificateur chauffant

* ni pendant la nébulisation

* ni dans les minutes précédentes

Ne pas utiliser d'échangeur de chaleur et d'humidité

Placer un filtre de basse résistance sur la ligne expiratoire (pour éviter de noyer le capteur de débit)

Si possible, choisir un volume courant = 500 ml (adulte)

T_f/T_{tot} doit être = 0,3 et (ou) le débit inspiratoire diminué (30 à 50 l/min)

La PEP et la FiO_2 n'ont pas à être modifiées

Avec un nébuliseur, utiliser le volume de remplissage de la cuve indiqué par le fabricant, en règle entre 2 et 6 ml. En l'absence de précision choisir 5 ml

Si le débit de gaz du nébuliseur pneumatique est réglable, choisir 8 l/min, le cas échéant ajuster la ventilation-minute, la sensibilité du trigger et les alarmes pour compenser le débit additionnel du nébuliseur pneumatique. Supprimer le système de *flow-by* ou le mode débit continu du ventilateur

Si possible, synchroniser avec l'insufflation. Observer la formation du nuage d'aérosol adéquat

Agiter l'aérosol-doseur (si le gaz propulseur est un CFC), puis l'activer juste avant le flux inspiratoire, et respecter un délai d'au moins 30 s entre deux bouffées

Surveiller très attentivement l'état clinique, la saturation transcutanée en O_2 et les paramètres de ventilation pendant la nébulisation

En fin de nébulisation, revenir au circuit et aux réglages de ventilateur antérieurs. Retirer le nébuliseur et le mettre à l'abri de toute contamination

ment et l'humidification diminuant le dépôt de l'aérosol. Certains auteurs prennent en compte la durée de la nébulisation, préférant laisser l'humidificateur chauffant en cas de nébulisation longue [4]. Les échangeurs de chaleur et d'humidité ne peuvent évidemment pas être utilisés pendant la nébulisation. Avec les aérosols doseurs, l'utilisation d'une chambre d'inhalation placée sur le circuit inspiratoire du ventilateur augmente considérablement la masse de médicament délivrée [17,18]. On trouvera dans la littérature une description et les références [8,9] des principales chambres utilisables. Il est également possible de connecter l'embout de l'aérosol-doseur à un fin cathéter glissé dans la prothèse endotrachéale, ce qui, *in vitro*, augmente considérablement la masse de médicament arrivant dans la trachée [19,20]. La rareté des données cliniques et surtout l'existence dans un modèle animal de lésions sévères de la muqueuse trachéale à l'extrémité du cathéter, d'origine mécanique mais peut-être liées aussi à la toxicité des fréons [8] ne permettent pas de conseiller cette solution.

3.3. L'interface circuit-patient

Du fait de son faible diamètre par rapport à la trachée, la prothèse endotrachéale est responsable de turbulences et donc de phénomènes d'impaction. Il ne semble cependant pas y avoir de différence notable en terme de nébulisation entre des sondes de 7 et 9 mm de diamètre [14]. Chez l'enfant par contre, les sondes de diamètre < 4 mm diminuent nettement la masse délivrée [8]. Il est également possible de réaliser une nébulisation de bronchodilatateurs chez des patients nécessitant une ventilation non invasive (VNI) avec un masque facial [21] ; les données publiées restent cependant très fragmentaires. Il semble que la VNI puisse également par elle-même être un moyen d'augmenter la masse déposée d'un aérosol, comme cela a été montré chez des adultes ayant un bronchospasme aigu [22] et chez des enfants atteints de mucoviscidose [23].

3.4. Le système de nébulisation

Les aérosols doseurs doivent être activés précisément lors du début de l'insufflation. Une pause télé-inspiratoire de 3 à 5 s était souvent préconisée par analogie avec la ventilation spontanée [10] ; il a récemment été montré qu'elle n'apportait pas de bénéfice en VM [24]. Un intervalle de 30 s entre deux bouffées est recommandé [10].

Les nébuliseurs. Certains ventilateurs incluent, souvent en option, un système de nébulisation, reposant habituellement sur un nébuliseur pneumatique, plus rarement sur un nébuliseur ultrasonique. Il est également possible d'intercaler sur le circuit inspiratoire un nébuliseur non spécifiquement dédié à la ventilation mécanique. Avec les nébuliseurs pneumatiques, l'aérosol est en partie mobilisé par le flux gazeux l'ayant produit. Si le nébuliseur pneumatique fonctionne en continu, l'aérosol produit et propulsé en phase expiratoire est perdu pour le patient. Quand le dispositif est adapté aux ventilateurs, l'apport de gaz comprimé et donc la génération de l'aérosol est asservie aux mouvements du ventilateur, limitée à la phase inspiratoire, évitant ainsi la perte de médicament en phase expiratoire. Tous les ventilateurs ne prennent pas en compte dans la ventilation globale le volume et le débit de gaz nécessaires pour la nébulisation, ce qui peut nécessiter des corrections (en partie empiriques). Avec les nébuliseurs ultrasoniques, l'aérosol est initialement statique, dans la cuve de nébulisation, sa mobilisation nécessitant un débit gazeux, en pratique celui du ventilateur. L'aérosol n'est donc délivré qu'en phase inspiratoire sans nécessiter de système externe de synchronisation, même si le nébuliseur n'est pas spécifiquement dédié à la VM [25]. Les rares études comparatives plaident plutôt en faveur des dispositifs ultrasoniques qui permettraient d'obtenir des masses inhalées plus élevées [26,27], mais en toute rigueur ceci n'est vrai que pour les nébuliseurs qui ont fait l'objet de ces études. Les nébuliseurs ultrasoniques offrent l'avantage de ne pas avoir à

intégrer dans les réglages du ventilateur le débit de gaz nécessaire pour générer l'aérosol. Quel que soit le type de nébuliseur, il convient de porter attention au volume de remplissage de la chambre de nébulisation, en règle 2 à 6 ml, selon les recommandations du constructeur, sachant qu'un volume plutôt élevé tend à augmenter la masse de médicament délivrée [11]. Contrairement aux aérosols-doseurs, l'adjonction d'une chambre d'inhalation est rarement utilisée et n'augmente que marginalement la masse délivrée [28]. Dans le cas des nébuliseurs pneumatiques, un débit gazeux élevé (8 l min versus 5 l min) pour générer l'aérosol tend à augmenter la masse délivrée ; la synchronisation sur l'insufflation également, au prix d'une augmentation de la durée de nébulisation [14].

Nébuliseurs ou aérosols doseurs ? Il est vraisemblable que le respect des règles énoncées ci-dessus (Tableau 1) est plus important que le choix du système de nébulisation *per se* [16].

Deux études ont comparé les deux systèmes pour la nébulisation de bronchodilatateurs chez des patients ventilés pour BPCO. Dans la première, 200 µg de fénotérol et 80 mg de bromure d'ipratropium administrés par un aérosol-doseur étaient comparés à 1250 µg de fénotérol et 500 mg de bromure d'ipratropium administrés par un nébuliseur pneumatique [3]. Dans la deuxième, 0,4 ou 1 mg d'albutérol administrés par un AD étaient comparés à 2,5 mg d'albutérol administrés par un nébuliseur pneumatique [29]. La diminution de la résistance des voies aériennes était dans les deux cas d'amplitude et de durée comparables, alors même que la masse de médicament délivrée *in vitro* était plus élevée avec le nébuliseur [3]. Un travail plus ancien avait suggéré une meilleure efficacité clinique avec le nébuliseur, mais les conditions d'emploi de l'aérosol-doseur étaient inadéquates [30]. Le coût et la charge de travail infirmier sont souvent considérés comme plus élevés avec les nébuliseurs, mais ceci mériterait d'être évalué précisément. Il existe un risque de contamination bactérienne des nébuliseurs, source potentielle de pneumopathies nosocomiales [31]. Au bénéfice de la simplicité d'emploi, on peut raisonnablement recommander l'utilisation des aérosol-doseurs pour l'administration de bronchodilatateurs [13].

3.5. Le gaz alimentant le ventilateur (et le cas échéant le nébuliseur)

Les nébuliseurs pneumatiques sont habituellement alimentés par le mélange gazeux sortant du ventilateur. L'utilisation d'un mélange hélium-oxygène (Héliox) pour alimenter le ventilateur pourrait en théorie augmenter la masse inhalable d'un aérosol, peut-être en limitant l'impaction dans le circuit, et faciliter le dépôt périphérique du médicament. Un travail *in vitro* récent a comparé la masse déposée d'un aérosol d'albutérol généré par un aérosol-doseur dans un modèle de ventilation mécanique alimenté soit par un mélange air-oxygène, soit par de l'Héliox®, et a montré une augmentation de cette masse au bénéfice de l'hélium [32]. Un résultat semblable a été montré, également *in vitro*, avec

Tableau 3

Niveaux de preuve justifiant la nébulisation de médicaments chez les patients en ventilation mécanique. D'après [35]. Voir le texte pour une actualisation des données relatives à certaines indications

Indications	Médicaments
Grade B (utilité probable)	
bronchospasme, asthme	β2 agonistes, anticholinergiques
Grade C (utilité possible)	
infection à VRS de l'enfant	ribavirine
dysplasie bronchopulmonaire de l'enfant	cortisoniques
SDRA	surfactant
Infections bronchopulmonaires	antibiotiques
HTAP	prostacycline

un aérosol d'albutérol généré soit par un aérosol doseur, soit par un nébuliseur pneumatique [33]. L'intérêt potentiel de l'Héliox® en VM ne réside toutefois pas dans l'augmentation de la masse de β-2-mimétique délivré par la nébulisation ; ces travaux montrent simplement que la nébulisation reste possible lors de ventilation à l'Héliox®. Il n'est par contre par souhaitable d'utiliser ce gaz pour alimenter un nébuliseur pneumatique. Hess a en effet comparé l'air et l'Héliox® pour générer un aérosol d'albutérol dans différentes conditions expérimentales et a montré qu'à débit gazeux identique, ce gaz tendait à diminuer la masse inhalable et à augmenter la durée de nébulisation [34].

4. Indications thérapeutiques de la nébulisation en VM

Si l'on gradue de A à C le niveau de pertinence scientifique des recommandations sur la nébulisation en VM, seule la nébulisation de bronchodilatateurs en cas de bronchospasme atteint le grade B (utilité « probable »), les autres indications ne justifiant que du grade C (utilité « possible ») [35] (Tableau 3).

4.1. Nébulisation de bronchodilatateurs

Les études cliniques sur lesquelles se fondent ces recommandations ont essentiellement concernés des patients ventilés pour décompensation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), chez qui il a été montré que la nébulisation de bronchodilatateurs entraînait une diminution des résistances inspiratoires des voies aériennes [3,29,36–41], ou des populations hétérogènes de patients considérés comme nécessitant un traitement bronchodilatateur, incluant parfois quelques patients asthmatiques [42–45]. Il n'y a pas d'étude chez des patients ventilés pour asthme aigu grave. Il ne s'agit que d'études à court terme, aucune n'a évalué l'utilité clinique des bronchodilatateurs nébulisés sur des critères de jugement tels que l'hématose, la durée de ventilation, le délai d'instauration du sevrage. L'effet des bronchodilatateurs a été essentiellement évalué par la méthode de l'occlusion des voies aériennes à débit constant [40].

La plupart de ces études ont porté sur la nébulisation de β-2-mimétiques, quelques-unes seulement sur celle d'anti-

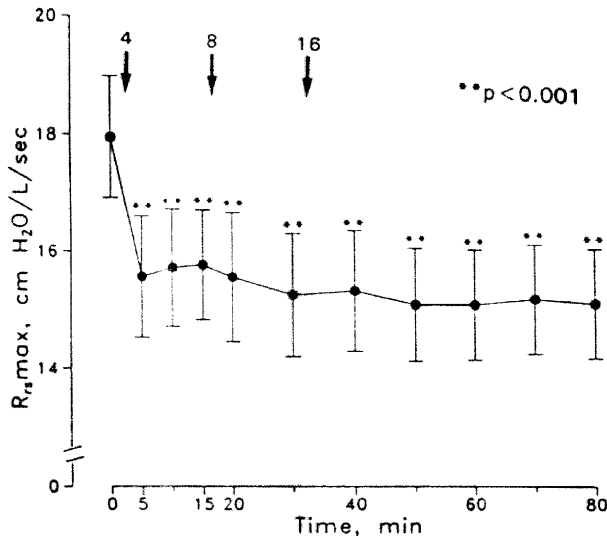


Fig. 2. Effet bronchodilatateur obtenu par la nébulisation de salbutamol avec un aérosol-doseur. Relation dose réponse avec 4, 8 et 16 bouffées de 80 µg. D'après [46].

cholinergiques, seuls [39] ou en association aux β -2-mimétiques [3,38]. Une étude a comparé, en double insu, le bromure d'ipratropium seul à son association au fénotérol, et a conclu à un effet significativement plus marqué de l'association [38]. Il n'existe pas en VM d'étude ayant comparé un β -2-mimétique à un autre ou à un anticholinergique.

Chez des patients ventilés pour décompensation de BPCO, une relation dose-réponse a été établie pour le salbutamol administré avec un nébuliseur, avec un effet plateau obtenu pour une masse placée dans la cuve de nébulisation de 7,5 mg [30], une posologie plus élevée entraînant des effets systémiques (nausées, tremblements, arythmies) sans bénéfice supplémentaire. Une relation dose-réponse a également pu être établie avec un aérosol doseur de salbutamol, montrant un effet plateau pour quatre bouffées (soit 360 µg), l'effet sur les résistances persistant au bout d'une heure [46] (Fig. 2). La différence entre les deux masses tient en partie à la rentabilité intrinsèquement supérieure des aérosols-doseurs, un pourcentage plus important du médicament administré arrivant réellement à son site d'action [3,13].

Il n'existe pas d'étude sur la nébulisation d'épinéphrine en VM. Toutefois il n'en existe pas de forme commercialisée destinée à la nébulisation, et les formes parentérales utilisées contiennent des sulfites susceptibles d'induire un bronchospasme.

Une étude à court terme chez des patients ventilés pour SDRA a montré qu'une nébulisation de salbutamol permettait d'obtenir une diminution de la résistance mais aussi des pressions des voies aériennes [47].

La nébulisation d'albutérol a été récemment comparée avec succès au placebo pour normaliser la kaliémie de nouveaux-nés ventilés en hyperkaliémie [48].

4.2. Nébulisation d'anti-infectieux

Bien que la nébulisation d'antibiotiques semble utilisée assez régulièrement en réanimation [1], très peu de travaux cliniques lui ont été consacrés. Il faut en exclure ceux qui se sont intéressés à l'instillation intratrachéale d'antibiotiques. La démonstration de l'utilité clinique de la nébulisation d'antibiotiques n'a été faite qu'en VS et pour la tobramycine chez des patients atteints de mucoviscidose, donc dans une situation d'infection des bronches et non du parenchyme pulmonaire. On a suffisamment de recul dans cette indication pour conclure à la bonne tolérance locale et générale (fonctions rénale et vestibulo-cochléaire) des aminoglycosides nébulisés. En VM, une étude chez six patients contaminés par des bactéries à Gram négatif a montré que la nébulisation d'aminoglycosides pendant 14 à 21 j permettait d'obtenir dans les sécrétions respiratoires des concentrations extrêmement élevées, les concentrations sériques restant indosables sauf chez un patient atteint d'insuffisance rénale [49]. Le volume des sécrétions et leur concentration en IL-1 β diminuaient en cours de traitement, de même que le nombre de bactéries, celui-ci revenant toutefois à l'état basal après la fin du traitement. L'efficacité clinique réelle de ce type de traitement reste à évaluer. S'il est vraisemblable que la nébulisation d'antibiotiques permet de réduire la contamination bronchique habituelle chez le patient ventilé, il est loin d'être certain que cela permette de prévenir les pneumopathies nosocomiales et il est possible que cela facilite l'émergence de bactéries résistantes. Quant à la place de la nébulisation d'antibiotiques dans le traitement curatif des pneumopathies, elle est sans doute restreinte, d'une part pour des problèmes de diffusion au sein du parenchyme, d'autre part car l'antibiothérapie intraveineuse nécessaire fait appel à des molécules diffusant bien dans le parenchyme pulmonaire et présentant un index thérapeutique large (β -lactamines) ou une toxicité maîtrisable (aminoglycosides en cure courte avec surveillance des concentrations plasmatiques). Toutefois, des études récentes chez des petits cochons soumis à la VM ont montré que la nébulisation permet d'obtenir des concentrations intraparenchymateuses d'amikacine supérieures à la voie veineuse, d'un facteur 10 pour des poumons sains [50] et dans un modèle d'infection bronchopulmonaire, d'un facteur variable entre 3 et 30, dépendant de l'aération du segment pulmonaire considéré [51].

La place de la nébulisation de colimycine mériterait sans doute d'être évaluée pour le traitement de pneumopathies à certains bacilles à Gram négatif résistants, notamment les sérotypes multirésistants de pyocyanique. Bien qu'il s'agisse d'une molécule fragile, il a été montré que ses propriétés antibactériennes n'étaient pas altérées par une nébulisation ultrasonore [52].

Des posologies d'antibiotiques sont proposées dans le Tableau 4. Il faut souligner que leur détermination est empirique et dérive le plus souvent d'études réalisées en VS. La surveillance des concentrations plasmatiques d'aminoglycosides, en règle en-deçà de la limite de détermination, n'a

Tableau 4
Propositions de posologies pour la nébulisation d'antibiotiques en VM

Nom	Présentation	Posologie journalière
Colistine	Ampoules d'1 million d'unités	1–2 million(s) × 2
Tobramycine	Ampoule de 75 et 300 mg	300 mg × 2
Amikacine	Ampoules de 250 et 500 mg	500 mg × 2 ou 1000–1500 mg × 1

d'intérêt potentiel qu'en cas d'insuffisance rénale sévère [49]. Le monitoring de leur excrétion urinaire est conceptuellement intéressant [53], mais n'est pas validé à ce jour en VM. Cette faible diffusion systémique autorise sans doute l'usage de posologies supérieures à celles proposées. Seule la tobramycine est autorisée pour la nébulisation en France, et uniquement dans la mucoviscidose.

Un essai randomisé en double insu ayant inclus 42 patients a conclu à l'absence de bénéfice de la nébulisation de ribavarine chez des enfants ventilés pour une bronchiolite due au virus respiratoire syncytial [54], pratique jusque récemment courante dans les unités de réanimation pédiatrique [1].

La nébulisation d'antifongiques n'a pas été évaluée en VM. Des aérosols d'amphotéricine B pourraient être utilisés en cas d'aspergillose pulmonaire, ou ont été proposés en prévention de l'aspergillose chez les patients neutropéniques [55]. Le développement des formes lipidiques d'amphotéricine B et celui de nouveaux antifongiques limitent probablement l'intérêt de cette voie.

4.3. Surfactant

Chez le nouveau-né, l'administration de surfactant par instillation a amélioré le pronostic de la maladie des membranes hyalines. La nébulisation s'est montrée moins efficace dans une étude comparative chez l'animal, avec comme seule avantage un moindre retentissement hémodynamique [56]. Il est possible que les difficultés rencontrées pour nébuliser le surfactant expliquent en partie l'absence de bénéfice observée dans un essai consacré au SDRA de l'adulte [57]. Il semble nécessaire d'améliorer la qualité de cette nébulisation, l'instillation paraissant mal adaptée pour l'adulte.

4.4. Prostacycline

Son administration par aérosol chez des patients ventilés pour SDRA a montré un effet bénéfique sur l'oxygénation artérielle, sans différence en terme d'efficacité ou de tolérance avec l'inhalation de monoxyde d'azote (iNO) à laquelle elle était comparée [58,59]. Cependant, comme pour l'iNO, aucun effet bénéfique n'a pu à ce jour être montré en terme de morbidité.

4.5. Mucolytiques

Aucun essai clinique n'en a évalué la nébulisation en VM. L'administration de rhDNase a été ponctuellement utilisée

avec succès chez deux patients ayant des atélectasies persistantes sous VM [60]. La N-acétyl-cystéine ne doit pas être utilisée car elle peut induire un bronchospasme.

4.6. Cortisoniques

Leur administration est possible par aérosols-doseurs ou nébuliseurs. Elle est utilisée en prévention ou en traitement de la dysplasie bronchopulmonaire du prématuré-atteinte respiratoire chronique associée à la prématurité et définie par la présence d'une oxygénodépendance à 36 semaines d'âge gestationnel. La méta-analyse récente de cinq études contrôlées menées chez des enfants de moins de 30 semaines d'aménorrhée en VM conclut qu'un traitement de 1 à 4 semaines par cortisoniques inhalés améliore le taux d'extubation de ces prématurés, sans augmenter le risque septique [61].

4.7. Furosémide

Chez des prématurés ventilés depuis plus de trois semaines, l'administration d'un aérosol d'1 mg⁻¹ kg⁻¹ de furosémide semble s'accompagner d'une amélioration à court terme de la mécanique respiratoire, sans que les effets à plus long terme n'aient été évalués, notamment sur l'hématose et le sevrage. Son utilisation ne peut être actuellement recommandée [62].

5. Conclusion

La VM impose des contraintes supplémentaires à la nébulisation mais permet également, par le contrôle parfait des conditions ventilatoires qu'elle autorise, d'en optimiser l'utilisation. La nébulisation de bronchodilatateurs bénéficie de la plus grande expérience clinique, et est efficace à court terme. La nébulisation d'anti-infectieux offre des perspectives intéressantes qui devront être validées par des essais randomisés. Les autres médicaments sont probablement d'indications plus limitées. Il est possible qu'émerge à l'avenir l'administration par aérosol de médicaments comme la cyclosporine A ou certains facteurs de croissance.

Références

- [1] Similowski T, Jourdain B, et le Groupe de Travail sur les Respirateurs de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Utilisation des aérosols au cours de la ventilation artificielle. Résultats d'une enquête du Groupe de Travail sur les Respirateurs de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. *Rean Urg* 1996;5:79–85.
- [2] Smaldone GC. Drug delivery via aerosol systems: concept of aerosol inhaled. *J Aerosol Med* 1991;4:229–35.
- [3] Guerin C, Chèvre A, Dessirier P, Poncet T, Becquemin MH, Dequin PF, et al. Inhaled fenoterol-ipratropium bromide in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1036–42.
- [4] Fink JB, Tobin MJ, Dhand R. Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. *Respir Care* 1999;44:53–69.

- [5] Vecellio None L, Grimbert D, Becquemin MH, Boissinot E, Le Pape A, Lemarie E, et al. Validation of laser diffraction method as a substitute for cascade impaction in the European Project for a Nebulizer Standard. *J Aerosol Med* 2001;14:107–14.
- [6] Propositions de bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation. *Rev Mal Respir* 1997;14:512–6.
- [7] Diot P, Zarka V, Lemarié E. Recommandations pour la pratique de la nébulisation. *Rev Mal Respir* 2002;19:87–9.
- [8] Coleman DM, Kelly HW, McWilliams BC. Therapeutic aerosol delivery during mechanical ventilation. *Ann Pharmacother* 1996;30:644–55.
- [9] Dhand R, Tobin MJ. Bronchodilator delivery with metered-dose inhalers in mechanically-ventilated patients. *Eur Respir J* 1996;9:585–95.
- [10] Dhand R, Tobin MJ. Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:3–10.
- [11] O'Doherty MJ, Thomas SHL, Page CJ, Treacher DF, Nunan TO. 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.
- [12] 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.
- [13] Dequin PF. La nébulisation en ventilation mécanique. In: Dautzenberg B, Diot P, le GAT, editors. *l'aérosolthérapie par nébulisation*. Paris: Margaux Orange; 2000. p. 133–42.
- [14] O'Riordan TG, Greco MJ, Perry RJ, Smaldone GC. Nebulizer function during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1117–22.
- [15] Tuxen DV. Permissive hypercapnic ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:870–4.
- [16] Diot P, Morra L, Smaldone GC. Abuterol delivery in a model of mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1391–4.
- [17] Fuller HD, Dolovich MB, Turpie FH, Newhouse MT. 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* 1994;105:214–8.
- [18] Rau JL, Harwood RF, Groff JL. Evaluation of a reservoir device for metered-dose bronchodilator delivery to intubated adults: an in vitro study. *Chest* 1992;102:924–30.
- [19] Taylor RH, Lerman J. High-efficiency delivery of salbutamol with a metered-dose inhaler in narrow tracheal tubes and catheters. *Anesthesiology* 1991;74:360–3.
- [20] Niven RW, Kacmarek RM, Brain JD, Peterfreund RA. Small bore nozzle extensions to improve the delivery efficiency of drugs from metered dose inhalers: laboratory evaluation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1590–4.
- [21] Parkers SN, Bersten AD. Aerosol kinetics and bronchodilator efficacy during continuous positive airway pressure delivered by face mask. *Thorax* 1997;52:171–5.
- [22] 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.
- [23] Fauroux B, Itti E, Pigeot J, Isabey D, Meignan M, Ferry G, et al. Optimization of aerosol deposition by pressure support in children with cystic fibrosis: an experimental and clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2265–71.
- [24] Mouloudi E, Katsanoulas K, Anastaki M, Askitopoulou E, Georgopoulos D. Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients: influence of end-inspiratory pause. *Eur Resp J* 1998;12:165–9.
- [25] Faurisson F. Nébulisation. In: Boles JM, Cardinaud JP, Gibert C, Jaeger A, Offenstadt G, Saulnier F, Tenailon A, Vachon F, le CNERM, editors. *Paris: Réanimation médicale Masson; 2001. p. 382–5.*
- [26] 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.
- [27] 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 Resp J* 1997;10:905–9.
- [28] Harvey CJ, O'Doherty MJ, Page CJ, Thomas SHL, Nunan TO, Treacher DF. Effect of a spacer on pulmonary aerosol deposition from a jet nebulizer during mechanical ventilation. *Thorax* 1995;50:50–3.
- [29] 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. *Resp Care* 2000;45:817–43.
- [30] Manthous CA, Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH. Metered-dose inhaler versus nebulizer albuterol in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1567–70.
- [31] Craven DE, Lichtenberg DA, Goularte TA, Make BJ, McCabe WR. Contaminated medication nebulizers in mechanical ventilator circuits. *Am J Med* 1984;77:834–8.
- [32] 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.
- [33] Goode ML, Fink JB, Dhand R, Tobin MJ. Improvement in aerosol delivery with helium-oxygen mixtures during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:109–14.
- [34] Hess DR, Acosta FL, Ritz RH, Kacmarek RM, Camargo CA. The effect of heliox on nebulizer function using a β -agonist bronchodilator. *Chest* 1999;115:184–9.
- [35] O'Doherty MJ, Thomas SHL. Nebulizer therapy in the intensive care unit. *Thorax* 1997;52:S56–9.
- [36] Fernandez A, Lazaro A, Garcia A, Aragon C, Cerda E. Bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease on mechanical ventilation: utilization of metered-dose inhalers. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:164–8.
- [37] Bernasconi M, Brandolese R, Poggi R, Manzin E, Rossi A. Dose response effects and time course of effects of inhaled fenoterol on respiratory mechanics and arterial oxygen tension in mechanically ventilated patients with chronic airflow obstruction. *Intensive Care Med* 1990;16:108–14.
- [38] Fernandez A, Munoz J, de la Calle B, Alia I, Ezpeleta A, de la Cal MA, Reyes A. Comparison of one versus two bronchodilators in ventilated COPD patients. *Intensive Care Med* 1994;20:199–202.
- [39] Yang SC, Yang SP, Lee TS. Nebulized ipratropium bromide in ventilator-assisted patients with chronic bronchitis. *Chest* 1994;105:1511–5.
- [40] Dhand R, Jubran A, Tobin MJ. Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1827–33.
- [41] Dhand R, Duarte AG, Jubran A, Jenne JW, Fink JB, Fahey PJ, Tobin MJ. Dose-response to bronchodilator delivered by metered-dose inhaler in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:388–93.
- [42] Gay PC, Patel HG, Nelson SB, Gilles B, Hubmayr RD. Metered dose inhalers for bronchodilator delivery in intubated, mechanically ventilated patients. *Chest* 1991;99:66–71.
- [43] Fuller HD, Dolovich MB, Turpie FH, Newhouse MT. 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* 1994;105:214–8.
- [44] Wollam PJ, Kasper CL, Bishop MJ, Pierson DJ. Prediction and assessment of bronchodilator response in mechanically ventilated patients. *Respir Care* 1994;39:730–5.
- [45] Manthous CA, Chatila W, Schmidt GA, Hall JB. Treatment of bronchospasm by metered-dose inhaler albuterol in mechanically ventilated patients. *Chest* 1995;107:210–3.

- [46] Dhand R, Duarte AG, Jubran A, Jenne JW, Fink JB, Fahey PJ, Tobin MJ. Dose-response to bronchodilator delivered by metered-dose inhaler in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:388–93.
- [47] Morina P, Herrera M, Venegas J, Mora D, Rodriguez M, Pino E. Effects of nebulized salbutamol on respiratory mechanics in adult respiratory distress syndrome. *Intens Care Med* 1997;23:58–64.
- [48] Singh BS, Sadiq HF, Noguchi A, Keenan WJ. Efficacy of albuterol inhalation in treatment of hyperkalemia in premature neonates. *J Pediatr* 2002;141:16–20.
- [49] Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, O’Riordan TG, Cuccia C. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. *Crit Care Med* 1998;26:31–9.
- [50] Goldstein I, Wallez 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.
- [51] Elman M, Goldstein I, Marquette CH, Wallez F, Lenaour G, Rouby JJ, the Experimental ICU Study Group. Influence of lung aeration on pulmonary concentrations of nebulized and intravenous amikacin in ventilated piglets with severe bronchopneumonia. *Anesthesiology* 2002;97:1989–2206.
- [52] Diot P, Gagnadoux F, Martin C, Ellataoui H, Furet Y, Breteau M, et al. Nebulization and anti-Pseudomonas aeruginosa activity of colistin. *Eur Respir J* 1997;10:1995–8.
- [53] Dequin PF, Faurisson F, Lemarié E, Delatour F, Marchand S, Valat C, et al. Urinary excretion reflects lung deposition of aminoglycoside aerosols in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001;18:216–22.
- [54] Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel MH, Farrell CA, Lacroix J. Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:829–34.
- [55] O’Riordan TG. Inhaled antimicrobial therapy: from cystic fibrosis to the flu. *Resp Care* 2000;45:836–45.
- [56] Tashiro K, Yamada K, Li WZ, Matsumoto Y, Kobayashi T. Aerosolized and instilled surfactant therapies for acute lung injury caused by intracheal endotoxin in rats. *Crit Care Med* 1996;24:488–94.
- [57] Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, Weg JG, Wiedemann HP, Raventos AA, et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:1417–21.
- [58] Van Heerden PV, Blythe D, Webb SAR. Inhaled aerosolized prostacyclin and nitric oxide as selective pulmonary vasodilators in ARDS. A pilot study. *Anaesth Intens Care* 1996;24:564–8.
- [59] Walrath D, Schneider T, Schermuly R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W. Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:991–6.
- [60] Voelker KG, Chetty KG, Mahutte CK. Resolution of recurrent atelectasis in spinal cord injury patients with administration of recombinant human Dnase. *Intens Care Med* 1996;22:582–4.
- [61] Lister P, Iles R, Shaw B, Ducharme F. Inhaled steroids for neonatal chronic lung disease (Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue, 4. Oxford: Update Software; 2002.
- [62] Brion LP, Primhak RA, Yong W. Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease (Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue, 4. Oxford: Update Software; 2002.