

**AÉROSOLTHÉRAPIE CHEZ LE
MALADE VENTILÉ**

Pr Ag Ahlem TRIFI
Rabta, 09/03/23

Introduction/Définition

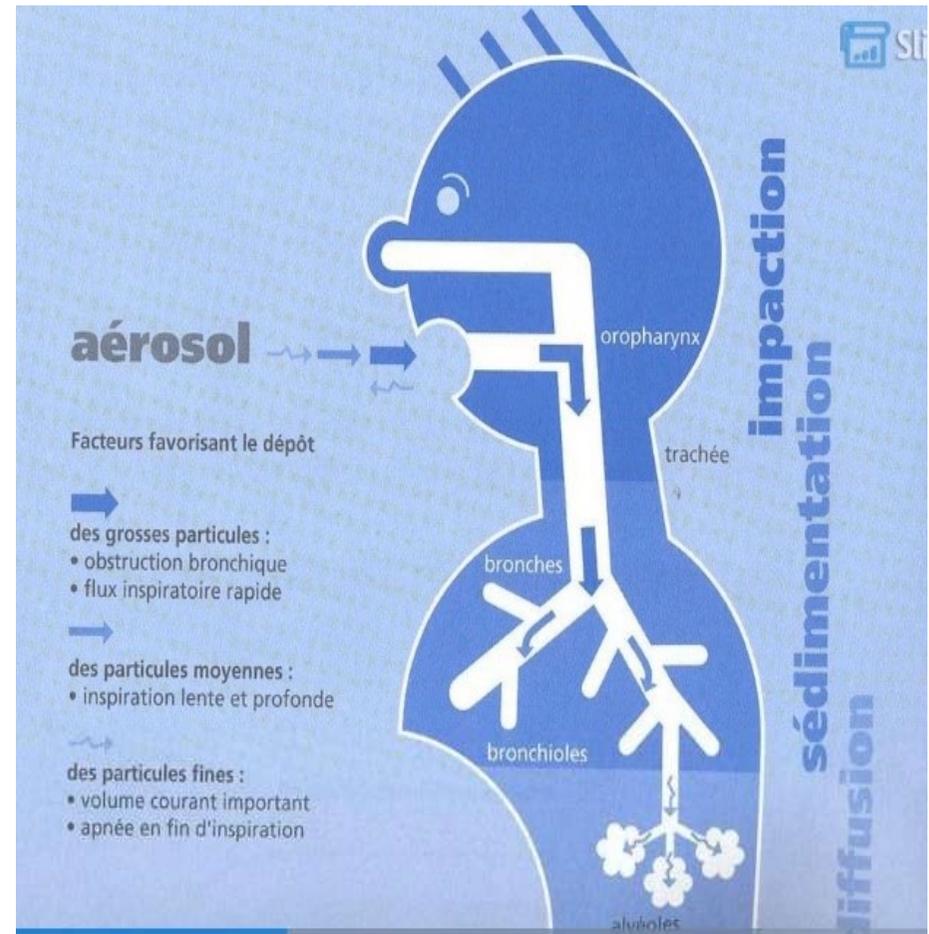
Aérosolthérapie = thérapie par **Nébulisation**

Administrer au sein du système resp profond:

- Micro-brouillard / vapeur aqueuse
- Présentes dans un aérosol
- Créé par un générateur électrique
- Absorbée par l'arbre respiratoire (inspi+)

Nébulisation: transformation d'un liquide en un aérosol

Aérosol: suspension stable dans 1 gaz composé de particules de petite dimension



RATIONNEL THEORIQUE:

- Quantité optimale au niveau du site d'action
- **Rapidité d'action** (> voie injectable)
- Plus grande efficacité: **Atteinte directe** de l'organe cible
- Peu d'effets secondaires (faible exposition systémique)

Introduction/Définition

Usage dvp en VS++

Chez les patients ventilés mécaniquement :

Nombreux progrès:

1990-2000: expérim....
Au-delà : études cliq..

Compréhension et l'optimisation de chaque étape du processus

génération de
l'aérosol



cheminement
dans le circuit
de ventilation



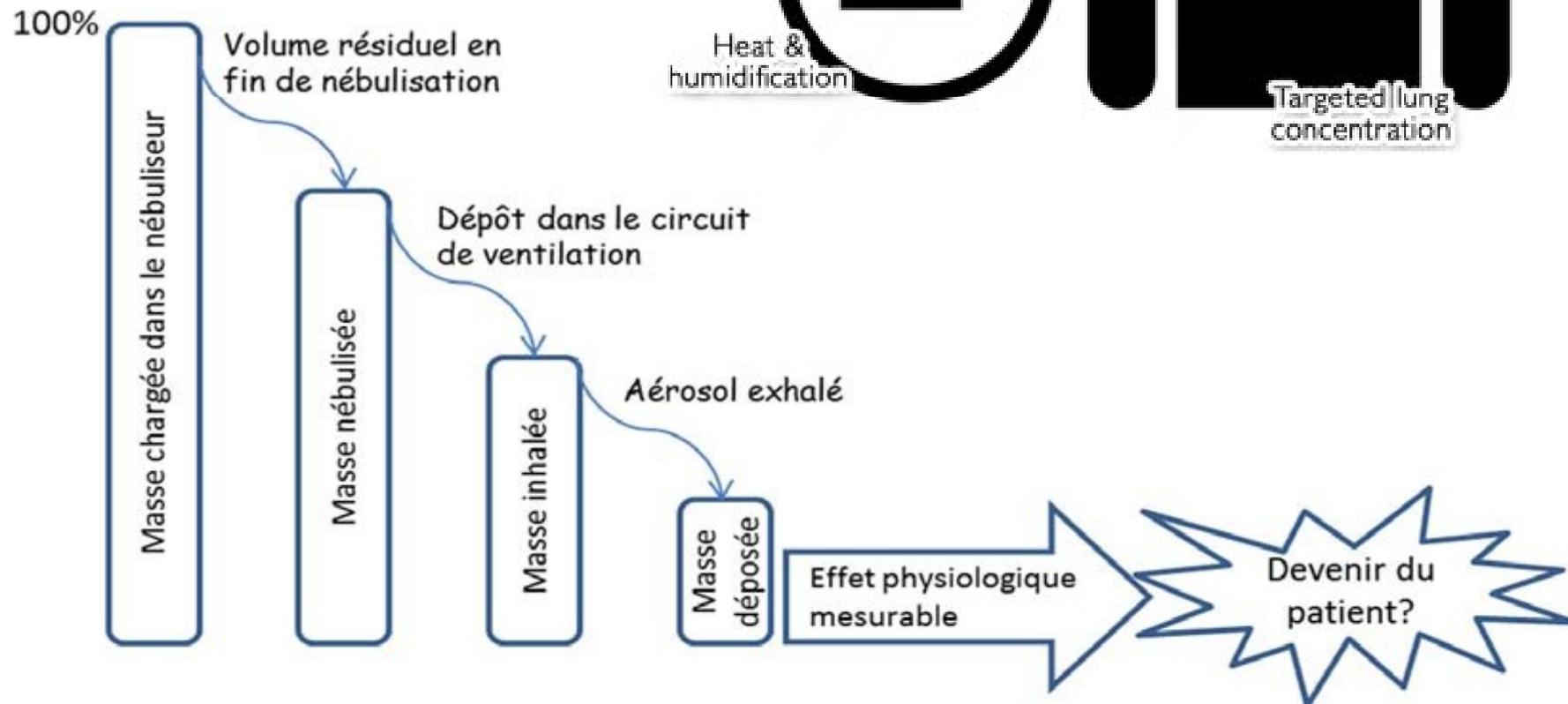
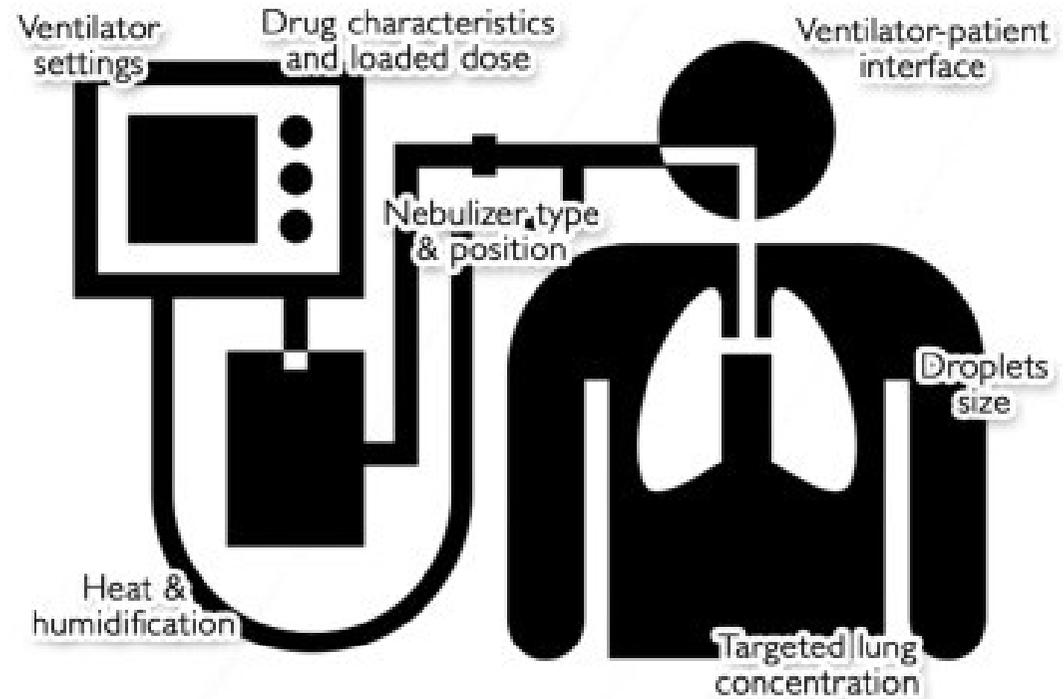
dépôt dans
les structures
pulmonaires



FACTEURS DÉTERMINANT LE RENDEMENT DE L'AÉROSOLTHÉRAPIE SOUS VM

Interaction complexe entre certains facteurs

Rendement = Masse active = masse déposée / masse placée dans le nébuliseur (20%-60% selon les études)



Facteurs déterminants du rendement de l'aérosolthérapie sous VM

1~Génération d'aérosol:

- Débit de gaz
- Densité
- Pression de fonctionnement

Dispositifs générant des aérosols :

■ Sources d'air comprimé ou d'oxygène

- Pression motrice: ≥ 50 psi

■ Ventilateur: flux d'air généré peut être utilisé pour alimenter le nébuliseur pendant l'inspiration (fonctionnement intermittent).

- Pression motrice: < 15 psi

Facteurs déterminants du rendement de l'aérosolthérapie sous VM

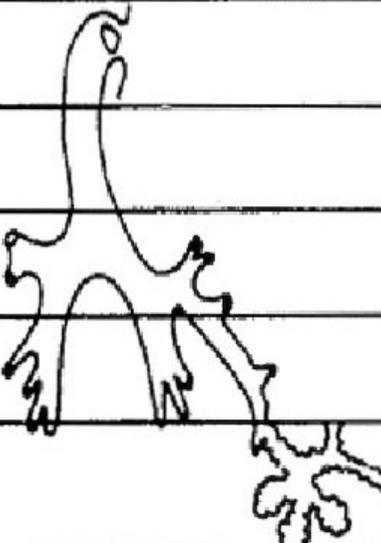
2-Taille des particules

Granulométrie de l'aérosol:

MMAD (mean mass aerodynamic diameter).

En VM, MMAD optimale: 1-3 μm pr depot alv

Diamètre des particules aérosolisées	Niveau de la pénétration maximum
> 30 μm	Fosses nasales Pharynx, Larynx
20 à 30 μm	Trachée
10 à 20 μm	Bronches et bronchioles
3 à 5 μm	Bronchioles terminales
< 2 μm	Canal alvéolaire puis alvéoles pulmonaires



Site de dépôt de l'aérosol en fonction du Diamètre Aérodynamique Massique Médian

Dépôt des particules dans les voies aériennes selon le MMD



ORL



DÉPÔT PAR IMPACTION

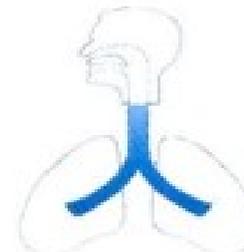
Grosses particules
 $\varnothing \geq 7 \mu\text{m}$

- MMD $\geq 7 \mu\text{m}$: pour cibler la sphère ORL, la trachée ainsi que les grosses bronches.

Plus la particule est grosse, plus sa vitesse est grande, et plus elle risque de percuter l'arbre bronchique et de s'impacter dans l'oropharynx.

C'est le phénomène d'impaction.

BRONCHES



DÉPÔT PAR SÉDIMENTATION

Particules fines
 $\varnothing 1 \text{ à } 5 \mu\text{m}$

- MMD compris entre 1 et 5 μm : pour cibler les bronches.

Les particules, soumises à l'effet de la pesanteur, vont être entraînées vers l'épithélium bronchique.

C'est le phénomène de sédimentation, favorisé par une respiration calme et une pause respiratoire en fin d'inspiration.

POUMON PROFOND



DÉPÔT PAR DIFFUSION

Particules fines
 $\varnothing 1 \text{ à } 2 \mu\text{m}$

- MMD entre 1 et 2 μm : pour cibler le poumon profond.

C'est le phénomène physique de diffusion qui permet le dépôt des particules de petite taille dans le poumon profond. La quantité d'aérosol déposée par la diffusion est faible, et 80 % de ces particules sont éliminées lors de l'expiration.

Facteurs déterminants du rendement de l'aérosolthérapie sous VM

3~Type de Dispositifs

Techniques permettant de fournir l'énergie nécessaire pour vaincre la tension de surface du liquide et produire les gouttelettes

•Aérosol doseur:

Pulvérisation du jet/chambre d'inhalation

Nébuliseur pneumatique

principe basé sur l'effet Bernoulli, adapté à tous les médicaments nébulisés

Nébuliseur ultrasonique

principe basé sur la vibration d'un quartz piézoélectrique, adapté à certains médicaments selon leur viscosité

•Nébuliseurs à grille perforée

Tamis générateur d'aérosol

principe basé sur le passage du médicament au travers d'un tamis perforé de multiples trous

~Aérosols~doseurs~

(Jet Nebulizer)

- Le médicament placé dans un solvant
- aérosolisé par un gaz propulseur sous pression
- le plus adapté pour **bêta 2 +/- AC en VM**
- 5 %: Exhalé et 10 %: raccords
- Avec une chambre d'inhalation: dépôt pulm 4-6 >>>

Avantages

- Coût réduit
- Fiabilité du dosage
- Facilité d'administration
- Moins de temps pour le personnel
- Absence de contamination
- Le circuit du ventilateur n'a pas besoin d'être déconnecté

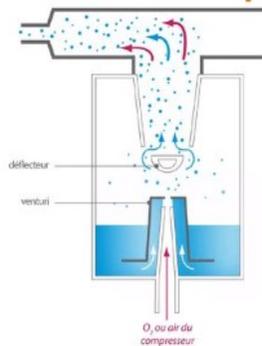


~Nébuliseurs pneumatiques intégrés au ventilateur ~

- À jet continu+
- le 1^{er} mode de production d'un aérosol
- le plus répandu,
- coût le + faible



Le nébuliseur pneumatique

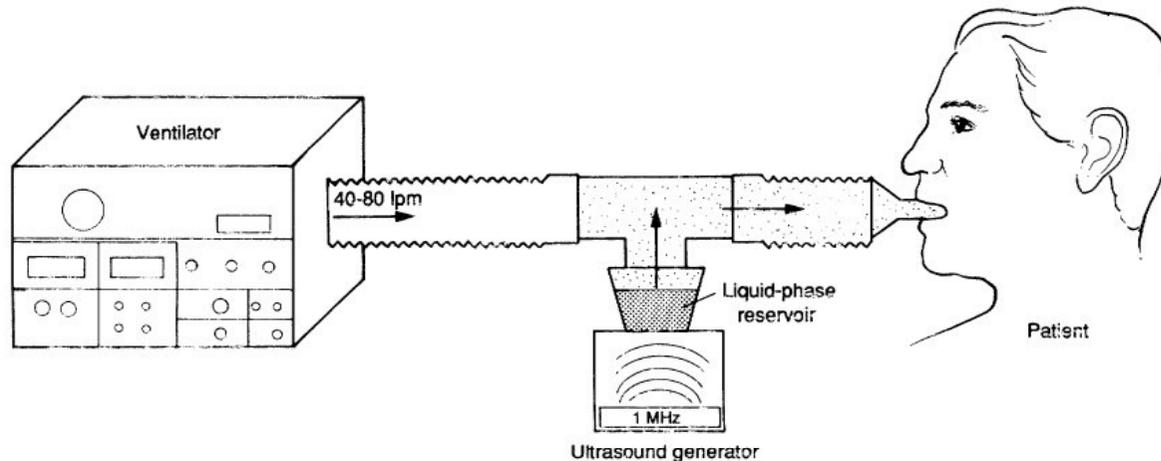


- Pression et/ou Débit du gaz comprimé à respecter (taille des particules)
- Couple compresseur-nébuliseur à ne pas dissocier
- Compatible avec tous les médicaments

Limites:

- granulométrie très variée : 0,1-30 μm
- vol résid important en fin de néb
- source d'un rendement faible
- peut interférer avec le VT

~ Nébulisation piézo-électrique ou ultrasonique ~



Principe: Un élément piézo-électrique génère une vibration à haute fréquence (1.2 et 2.4 MHz) \Rightarrow **débits élevés** (jusqu'à 1 ml/min)

Conçu pour la VM: système **synchronisé sur l'inspiration**



Intérêts:

- \nearrow [] medic in situ
- Durée courte
- Faible volume résiduel
- Simplicité d'utilisation

Inconvénients:

- coût élevé
- \nearrow T° du méd par les US
 - pt altérer les propriétés pharmaco
- décontamination après usage
- Pb avec solutions visqueuses
- Réglages vent+

~ Nébuliseurs à tamis vibrant ou à grille perforée~

Principe: microprocesseur de nébulisation au tt début du temps inspiratoire, ce qui augmente significativement les performances du nébuliseur

Avantages potentiels :

- assure le dépôt des particules de pt taille
- Conserve la température
- absence de volume résiduel significatif,
- pas de problèmes d'hygiène (usage unique)
- Pas besoin de modifier les réglages du ventilateur.

Inconvénients:

- coût plus élevé
- inadéquation de solutions concentrées et visqueuses.



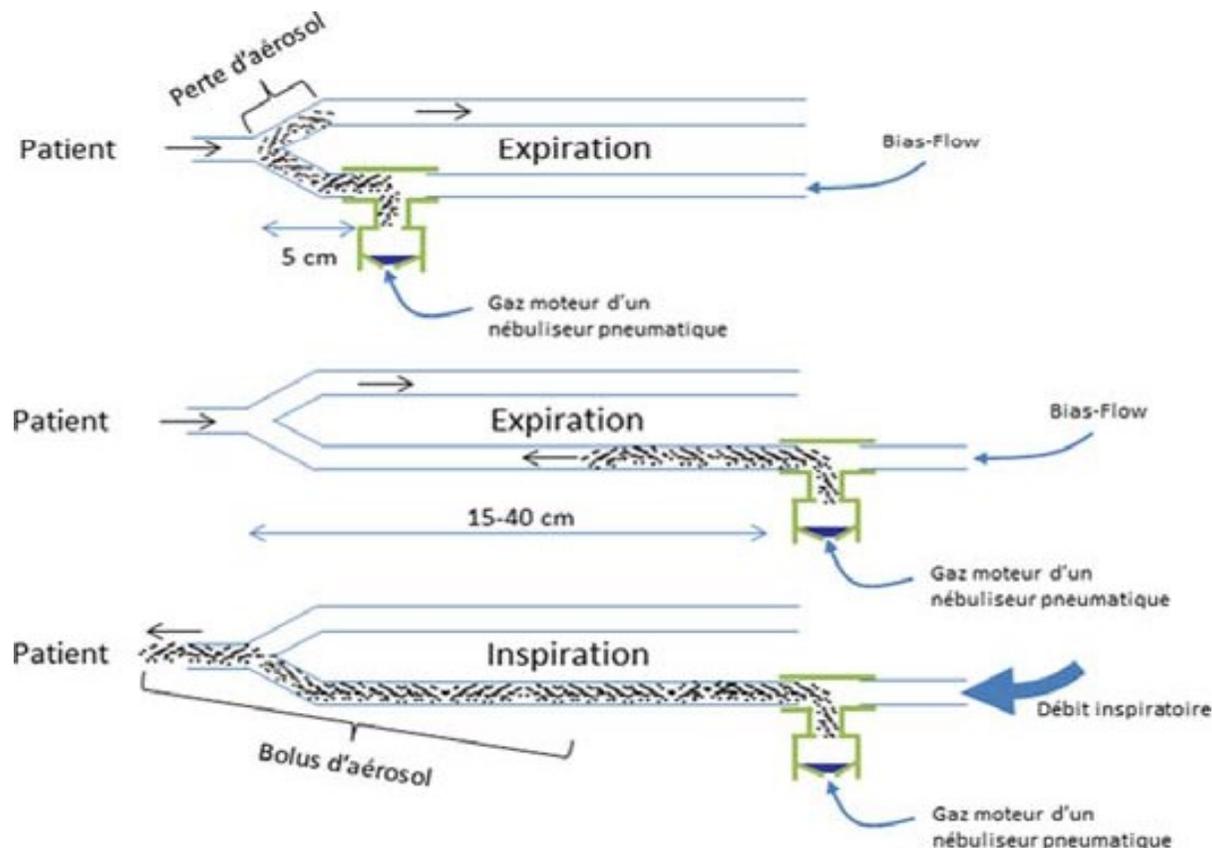
Aeroneb Solo® (Aerogen)

Facteurs déterminants du rendement de l'aérosolthérapie sous VM

4~ Position du système de nébulisation sur le circuit

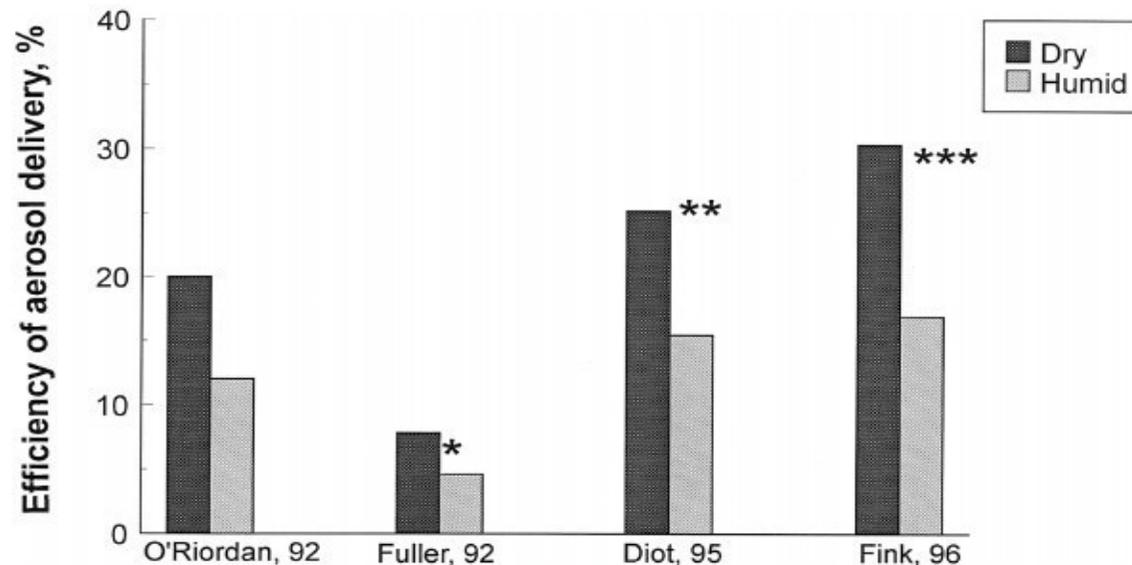
Éviter la perte d'aérosol au cours de l'expiration++

Placer le nébuliseur en série sur la ligne inspiratoire en amont de la pièce en Y (15 à 40 cm)



Facteurs déterminants du rendement de l'aérosolthérapie sous VM

5-Chaleur et humidité du circuit



- L'humidité : liée à une augmentation de la taille des particules
- Réduit dépôt alv de 40 %!!
- >>> **Ne pas utiliser d'humidificateur chauffant**

L'intérêt d'un montage sans humidificateur : réaliser une nébulisation dans un circuit avec une faible hygrométrie et donc un dépôt optimal.

Facteurs déterminants du rendement de l'aérosolthérapie sous VM

6- Composition des gaz inspirés

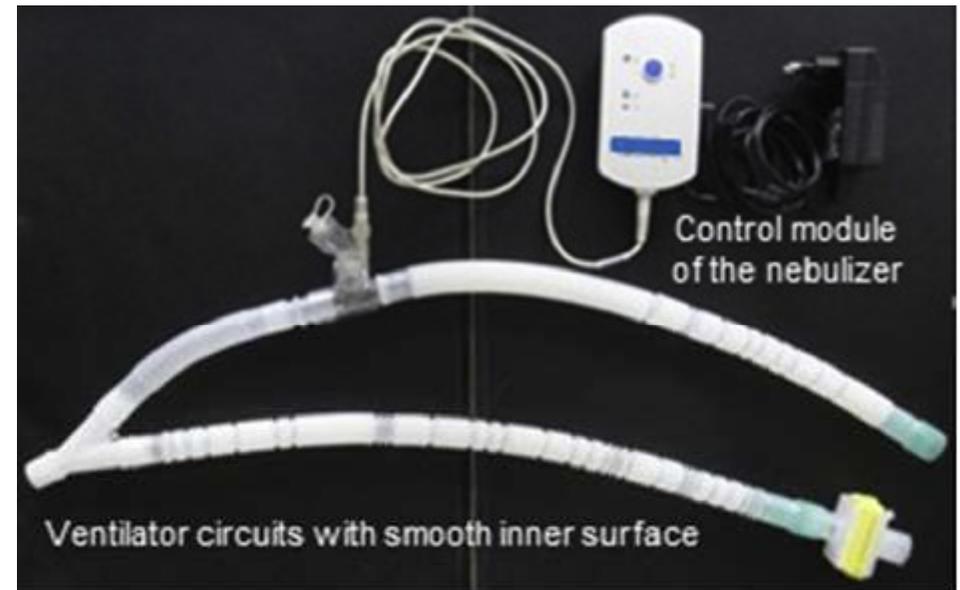
Hélium-O₂ [héliox] >> mélange Air-O₂ :

- Gaz moins dense
- ↘↘ turbulences dans le circuit
- ↗↗ débits inspiratoires donc la masse inhalable d'un aérosol pd la VM (jusqu'à 50%)
- ↘↘ dépôt extra pulm

He O



Circuit recommandé....



- Délivrer un flux inspiratoire laminaire
- Éviter les angles vifs des différentes parties du circuit
- intérieur lisse des surfaces
- la pièce en Y doit être directement connectée à la partie proximale de la sonde IOT ou canule

éviter les turbulences qui favorisent les dépôts extrapulmo

Facteurs déterminants du rendement de l'aérosolthérapie

RÉGLAGES DU VENTILATEUR:

Privilégier le mode VAC

OBJECTIF: optimiser le dépôt alv

- Synchroniser l'aérosol avec le temps inspiratoire
- Haut volume courant
- Augmenter temps inspi
- Prolonger la pause téléinspi



Consensus statement

2017 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

Key considerations on nebulization of antimicrobial agents to mechanically ventilated patients

J. Rello ^{1,*,9}, J.J. Rouby ^{3,9}, C. Sole-Lleonart ⁵, J. Chastre ⁴, S. Blot ⁶, C.E. Luyt ⁴, J. Riera ², M.C. Vos ⁷, A. Monsel ³, J. Dhanani ⁸, J.A. Roberts ⁸

Nébuliseurs ultrasoniques (à membrane vibrante)



Table 2

Optimal ventilator modes and settings during the period of nebulization

Characteristic	Description
Ventilator mode	<ul style="list-style-type: none"> • Volume-controlled mode. • Constant inspiratory flow.
Ideal ventilator parameters	<ul style="list-style-type: none"> • Tidal volume 8 mL/kg. (Limitante: syndrome obstructif) ! • Respiratory frequency 12–15 breaths per minute. • Inspiratory to expiratory (I:E) ratio=1 • End-inspiratory pause of 20% of duty cycle. • Positive end expiratory pressure 5–10 cm H₂O.
Important considerations	<ul style="list-style-type: none"> • Avoid sharp angles and rough inner surfaces in ventilator's circuit. • Avoid asynchronies and triggering. • Increase level of sedation if necessary. • Remove heat and moisture exchanger during procedure (and replace immediately afterwards). • Stop heat humidifiers during nebulization. • Change expiratory filter after each nebulization (expired particles are collected there and can cause obstruction).



Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial

Affiliations + expand

PMID: 27033711 PMID: PMC4816935 DOI: 10.1186/s13613-016-0127-7

[Free PMC article](#)

Administration de la colistine en AS : mesures à prendre

Précautions d'usage de la colistine en aérosols (4 M diluée dans 4 ml de sérum salé isotonique sur 30 min toutes les 8 heures) :

- Utiliser un nébuliseur ultrasonique à plaques vibrantes « Aeroneb »
- Le nébuliseur est interposé sur la voie d'insufflation machine □ malade à 40 cm de la pièce en Y qui connecte les voies inspiratoires et expiratoires à la partie proximale de la sonde d'intubation.
- Le nez artificiel et le raccord annelé sont retirés au moment de chaque nébulisation
- La présence non négligeable du dépôt-extra-pulmonaire sur le filtre expiratoire impose la mise en place d'un filtre expiratoire au cours de chaque aérosol et son remplacement après chaque nébulisation pour éviter un accident obstructif du circuit expiratoire.
- Réglage spécifique du respirateur, pour limiter les turbulences du flux inspiratoire. Utiliser une VMC chez un patient bien sédaté:
 - $V_t \leq 8$ ml/kg
 - Fr : 12 c/min
 - Un flux inspiratoire constant à débit lent
 - I/E : 1/1
 - Pause télé-inspiratoire $\geq 20\%$ du temps inspiratoire

MÉDICAMENTS ADMINISTRÉS PAR AÉROSOLTHÉRAPIE SOUS VM

Bronchodilatateurs: B2+ / AC

CORTICOÏDES

- Pas d'influence des réglages du ventilateur sur l'efficacité des B2+ en VM
- Le système le plus simple et plus rapide: Aérosol doseur /chambre d'inhalation/Héliox®

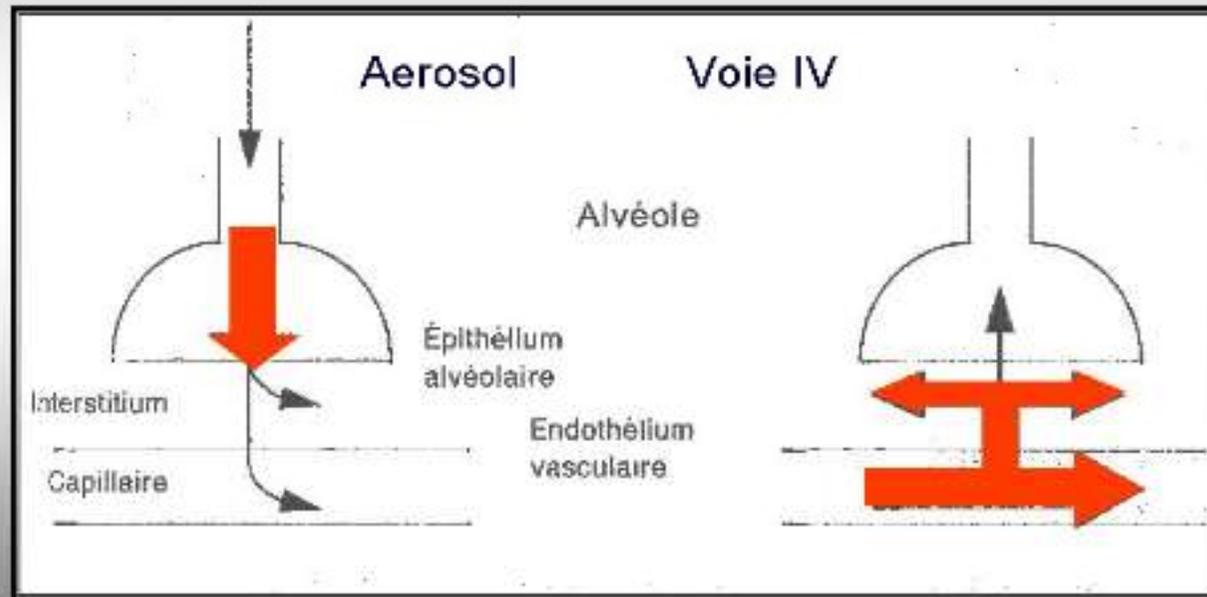
Tableau 2 Mise en œuvre pratique et doses pour l'aérosolthérapie au cours de la ventilation mécanique

Molécule	Générateur d'aérosol	Dose	Remarques
Bêta-2-mimétiques	<p>Table 6. Indications for Aerosolized Bronchodilator Therapy in Mechanically Ventilated Patients</p> <hr/> <ol style="list-style-type: none"> 1. Severe asthma 2. COPD 3. Acute bronchospasm or wheezing 4. Elevated airway resistance 5. Dynamic hyperinflation/intrinsic PEEP 6. Difficulty in weaning 7. Chronic ventilator dependence <hr/>		<p>utiliser une chambre d'inhalation, agiter l'aérosolisateur avant de l'activer au début d'inspiration et d'expiration prolongée, <u>non évaluée au cours de la ventilation mécanique</u></p>
Salbutamol			
Formotérol			
Salmétérol			
Corticoïdes			
Fluticasone			
Beclométasone			
Budesonide	<p>Beclojet[®], Beciospray[®], Ecobec[®], Qvar autohaler[®]</p> <p>Nébuliseur</p>	1,5–2 mg × 4/j ^a	<p><u>Non évalué au cours de la ventilation mécanique</u></p>

ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques nébulisés : rationnels

Diffusion alvéolo-capillaire des antibiotiques en fonction du mode d'administration :



- Livraison directe et plus rapide au site de l'infection
- Concentrations optimales dans les poumons
- Réduire l'exposition à des effets systémiques si administration IV
 - Microflore intestinale non altérée: ↘ ↘ ↘ émergence des souches MDR



New antibiotics for ventilator-associated pneumonia

Curr Opin Infect Dis 2018, 31:000–000

DOI:10.1097/QCO.0000000000000438

*Matteo Bassetti, Antonio Vena, Nadia Castaldo, Elda Righi,
and Maddalena Peghin*

Inhaled antibiotics used in mechanically ventilated patients for respiratory infection: off-label use and Food and Drug Administration approved

Amikacin

Amikacin proprietary preparation^a

Amikacin/fosfomicin proprietary preparation^b

Colistin

Colistin methanesulfonate^c

Ceftazidime

Gentamicin

Tobramycin

Tobramycin proprietary preparation^d

Sisomicin

Vancomycin

a Phase 3 enrolling patients. Delivered by Bayer Healthcare with proprietary pulmonary drug delivery system.

b Phase 1 completed. Delivered with Pari investigational eFlow inline nebulizer.

c Prodrug of colistin polymyxin E.

d FDA approved for spontaneous breathing patients with cystic fibrosis known to be colonized with *P aeruginosa*.

American guidelines 2016

Acinetobacter Species

1. In patients with HAP/VAP caused by *Acinetobacter* species, we suggest treatment with either a carbapenem or ampicillin/sulbactam if the isolate is susceptible to these agents (*weak recommendation, low-quality evidence*).
2. In patients with HAP/VAP caused by *Acinetobacter* species that is sensitive only to polymyxins, we recommend intravenous polymyxin (colistin or polymyxin B) (*strong recommendation, low-quality evidence*), and we suggest adjunctive inhaled colistin (*weak recommendation, low-quality evidence*).

OCS isolates

1. In patients with HAP/VAP caused by a carbapenem-resistant pathogen that is sensitive only to polymyxins, we recommend intravenous polymyxins (colistin or polymyxin B) (*strong recommendation, moderate-quality evidence*), and we suggest adjunctive inhaled colistin (*weak recommendation, low-quality evidence*).

Table 1 Most recommended treatment options for HAP, vHAP and VAP.

Antimicrobial	Characteristics	Use
Piperacillin-tazobactam	In patients with a low-risk for MDR gram-negative bacilli (e.g., ESBL-E, MDR <i>P. aeruginosa</i> , MDR <i>Acinetobacter</i> spp.)	Appropriate treatment for early-onset HAP and VAP, in patients with no risk factors for ESBL-E
Meropenem	Coverage to many pathogens, including ESBL-E and <i>P. aeruginosa</i> .	In patients at high-risk for MDR Gram-negative bacilli, is a good option. The recommended standard dose for VAP is 2 gr every 8 h. Prolonged infusions of meropenem can be considered for ventilated HAP and VAP
Ceftolozane/tazobactam (CFT/TAZ)	Various experts recommend this agent to treat <i>P. aeruginosa</i> infections	The ASPECT-NP trial demonstrated the non-inferiority of CFT/TAZ when compared with meropenem 1 g every 8 hours. The recommended dose for VAP is 3 g by intravenous infusion within 3 hours every 8 h [12]. The APEKS-NP trial demonstrated ceftiderocol was non-inferior to high-dose (2 g), extended-infusion meropenem in terms of all-cause mortality on day 14 in patients with Gram-negative nosocomial pneumonia [17]
Ceftazidime/avibactam (CAZ/AVI)	Third-generation cephalosporin with activity against serine-carbapenemase-producing <i>P. aeruginosa</i> , class A, C, and D (OXA-48) beta-lactamases. CAZ/AVI does not have activity against metallo- β -lactamases.	Treatment of infections caused by CPK-like carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i>
Cefiderocol	This antibiotic was recently approved by the FDA to treat urinary tract infections. Coverage to metallo- β -lactamases.	VAP: The CREDIBLE-CR trial found that the clinical and microbiological efficacy of cefiderocol was similar to the best available treatments in patients with infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria, including hospital-acquired pneumonia and VAP [13]
Adjunctive aerosolized antibiotics	Controversial, the best available evidence does not support their use. Intravenous colistin is not recommended	-VAP: IASIS and the INHALE trials, did not achieve their primary endpoints [14,15]. The MAGIC-BULLET trial was unable to demonstrate the non-inferiority of colistin compared to meropenem, both in combination with levofloxacin [11]. -VAP caused by MDR <i>A. baumannii</i> : aerosolized colistin may be an option as rescue therapy when other systemic treatments fail [16]
Linezolid	For patients admitted in units with a prevalence of MRSA of > 10-20%, or with known colonization by MRSA. Some studies show superior efficacy of linezolid than vancomycin, better lung tissue penetration, and lower incidence of nephrotoxicity	For HAP and VAP cases with known colonization with MRSA, MRSA prevalence > 20% or unknown.

VAP: ventilator-associated pneumonia, HAP: hospital-acquired pneumonia, vHAP: ventilated hospital-acquired pneumonia, ESBL-E : Extended spectrum beta-lactamase *Enterobacteriaceae*, MDR: multidrug-resistant, MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*.



Erika P. Pl
Ricard Fer

ommons

rd

lebron

erapia
2

D'autres médicaments.....

Médicaments pouvant être nébulisés en ventilation mécanique.

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

■ À ce jour, il n'y a pas de données PK / PD concernant antiviraux ou d'antifongiques aérosolisés sous VM

Trial of Inhaled Anti-viral (SNG001) for SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04385095

Recruitment Status ⓘ : Completed

First Posted ⓘ : May 12, 2020

Last Update Posted ⓘ : January 4, 2023

SNG001 est un médicament inhalé qui contient une protéine antivirale appelée interféron bêta (IFN-β).

ADMINISTRATION DE L'AEROSOLTHERAPIE
CHEZ LE MALADE VENTILE:

Précautions techniques

Règles générales:

- Conditions stériles++:
 - Entre les nébulisations pour le même patient : Rinçage à l'eau tiède et sécher à l'air
 - Entre les patients: Nettoyage avec alcool /chlore, usage unique++

- Préparation juste avant l'administration (colistiméthate sodium!)

- Aspiration adéquate avant chaque nébulisation :
 - éviter une obstruction
 - réduire le besoin d'aspiration pendant la nébulisation

- Synchronisation avec le ventilateur / sédation+

EFFETS INDESIRABLES?

Événements indésirables

- Hypoxémie sévère : dé recrutement alv
- Toux et bronchospasme
- Obstruction du filtre expiratoire
- Cas rares de pneumonite d'hypersensibilité (carbapenem)
- Contamination et VAP

•

Table 1 Toxicity related to aerosolized antibiotics	
Drug	Adverse Events
Aminoglycosides	Bronchial Constriction Renal toxicity ^a Tinnitus, vestibular Toxicity, hoarseness
Colistin	Nephrotoxicity ^b Bronchospasm ^b Neurologic toxicity
Aztreonam lysine	Cough, bronchoconstriction
Vancomycin	Not well described
Cefotaxime/ceftazidime	Not well described

Limites des antibiotiques inhalés:

- Les candidats idéaux pour recevoir ce ttt ne sont pas bien définis.
 - Les ATB nébulisés ne pvt pas être recommandés comme alternative à la voie IV
 - Limitée ds les vap à xdr-bgn uniquement colistine ou aminoglycosides s
 - ✓ Dépôt et l'efficacité des atb inhalés dans les zones mal aérées de consolidations pulmonaires (obstacle potentiel à une délivrance correcte):
risque d'échec thérapeutique?
-



Nouvelles approches et perspectives



Nouvelles approches et perspectives

Développement de:

1/ nvx dispositifs à haute performance: (nébuliseur à mailles)

2/ Thérapies anti-infectieuses inhalées:

- **Bactériophages:** Leur utilisation comme alternative aux antibiotiques ou dans le traitement des souches de PAV multirésistantes pourrait être envisagée à l'avenir.
- **Immunothérapie** est une autre voie à explorer: le panobacumab:Ac monoclonal IV dirigé contre *P. aeruginosa*.

*A. Guillon, J. Pardessus, G. L'Hostis, C. Fevre, C. Barc, E. Dalloneau, et al.
Inhaled bacteriophage therapy in a porcine model of pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa* during mechanical ventilation
Br J Pharmacol (2021),*

*Bacteriophages could be a potential game changer in the trajectory of coronavirus disease (COVID-19)
Phage, 1 (2020), pp. 60-65, [10.1089/phage.2020.0014](https://doi.org/10.1089/phage.2020.0014)*

T~H~M

Aérosolthérapie sous VM:

- ↳ Rationnel favorable
- ↳ Bonne voie pour les produits à absorption respiratoire (ATB ds PAVM à BMR)
- ↳ Exige une vigilance sur les règles d'administration
- ↳ L'utilisation actuelle doit être évaluée au cas par cas chez les patients atteints de PAV XDR.

- Nécessité de recherches supplémentaires pour atteindre des preuves de haute qualité
- Actualiser et standardiser les guidelines

