

Place de l'administration des antibiotiques par aérosols dans le traitement des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).

JR Zahar et Y Goldstein, pour le Groupe Outcomerea.

Introduction :

L'administration des antibiotiques par aérosol au cours de la ventilation mécanique est proposée depuis plus de 30 ans et reste à ce jour peu documentée. Cette technique permettrait d'optimiser la pénétration tissulaire et de réduire les effets secondaires. Son intérêt semble important lors de l'utilisation d'antibiotiques à forte toxicité systémique ou lors de l'utilisation d'antibiotiques à faible diffusion tissulaire.

Ainsi on peut imaginer qu'une administration d'antibiotiques par aérosol lors de PAVM permettrait d'obtenir des concentrations intra parenchymateuses élevées. De telles concentrations ne pouvant être atteinte lors d'une administration par voie veineuse. Cette voie permettrait donc d'éviter deux conséquences majeures d'un sous ou surdosage antibiotique : la sélection de souches résistantes et la toxicité systémique.

Le rationnel d'une telle prescription repose sur la pharmacocinétique de la diffusion parenchymateuse des antibiotiques. En effet lors d'une prescription par voie intra veineuse, la pénétration dans le tissu pulmonaire dépend d'un gradient de concentration de part et d'autre de la membrane alvéolo capillaire. Rares sont les médicaments qui n'obéissent pas à cette règle et qui bénéficient d'un transport actif. Au vue de ces données une administration par aérosol aurait comme avantage une atteinte directe de l'alvéole et une inversion du gradient alvéolo capillaire. Cette attitude entraînerait un passage limité par voie systémique.

Les études pharmacocinétiques qui se sont intéressées à la biodisponibilité de la ceftazidime par aérosolisation ou par administration endo-trachéale ont mis en évidence une clairance rénale respective de 6,59% et de 33,5% comparée à une clairance rénale de 66% en cas d'administration par voie intra veineuse. Dans cette étude, les concentrations mesurées dans les sécrétions bronchiques après administration par voie locale étaient supérieures au CMI90 de la majeure partie des agents pathogènes étudiés (1). Pour l'amikacine les études récentes réalisées chez le porc ont permis de mettre en évidence des concentrations tissulaires d'antibiotiques 3 à 30 fois supérieures aux doses retrouvées en cas d'administration par voie intra veineuse. (2). Par ailleurs les auteurs notaient une répartition inhomogène en cas d'administration par aérosol au profit des zones saines, mais

les concentrations restaient supérieure à celles obtenues après administration intraveineuse même dans les zones les plus condensées. Ces concentrations étaient corrélées à une clairance bactérienne significativement plus élevée en cas d'administration par aérosol.

Aérosolisation en pratique :

Toutefois avant d'atteindre l'alvéole il existe plusieurs obstacles sur le chemin des particules. Nombreuses sont les questions à résoudre avant même toute prescription.

Pour optimiser la technique de nébulisation nous tenterons de répondre aux questions « techniques » suivantes:

Quelle dose faut il nébuliser ?

En effet une partie de la dose nébulisée ne sera jamais aérosolisée et ceci du fait des dépôts qui iront s'impacter dans la cuve et dans les circuits. Une fois ces « pertes » éliminées il persistera la dose inhalée dont une partie se déposera au niveau de la sonde d'intubation et de la trachée et une autre ira se déposer dans les poumons au niveau des bronches, des bronchioles ou de l'alvéole.

Une partie de cette dose sera absorbée et déversée dans le compartiment sanguin, et une partie du fait de la clairance muco-ciliaire sera ramenée dans les bronches et la trachée. De là une partie sera éliminée par les aspirations et une autre sera expirée. Une partie importante de la dose administrée sera expirée sans avoir jamais sédimenté.. Le but des différentes techniques de nébulisation est donc d'optimiser le rapport dose nébulisée dose disponible pour le poumon.

L'optimisation de la dose nébulisée passe alors par 5 étapes :

a- Optimisation de la technique de nébulisation :

a1- Adaptation de l'aérosol afin d'obtenir une granulométrie favorable (diamètre médian inférieur à 5μ) permettant un dépôt profond.

a2- Optimisation de l'appareil d'aérosolisation : Au cours de la ventilation deux procédés de nébulisation sont actuellement disponibles, les nébuliseurs pneumatiques et les nébuliseurs ultrasoniques.

-Le nébuliseur pneumatique peut être généré par un compresseur indépendant fonctionnant en continu ou asservi à la phase inspiratoire. S'il est utilisé en continu il devra être inséré à distance de la pièce en Y afin d'éviter un passage direct dans le circuit expiratoire pendant l'expiration. Il entraîne des modifications des volumes courants et des débits inspiratoires.

Certains ventilateurs possèdent une fonction nébuliseur qui permet d'injecter pendant l'inspiration un gaz moteur. Il existe un risque d'impaction des grosses particules du fait de pressions qui peuvent s'avérer insuffisantes (3). Ces nébuliseurs possèdent par ailleurs des cuves de capacité réduite de l'ordre de 5 à 10 ml, qui du fait des pertes extrapulmonaires et des résidus en fond de cuves les rendent peu performant avec une quantité disponible variant de 1 à 15% de la dose nominale (4).

-Les nébuliseurs ultrasoniques : ils génèrent en continu un aérosol sans nécessiter de gaz moteur et donc n'interfèrent pas avec les constantes ventilatoires. La granulométrie est définie par le constructeur. Leur avantage vient du fait qu'ils génèrent un aérosol en continu indépendamment du flux inspiratoire ce qui permet un stockage en aval de l'aérosol et donc des bolus en début d'inspiration. La capacité de la cuve peut être modifiée afin de diminuer les pertes liées aux résidus.

Les données in vitro (5) et in vivo recueillies au cours de la ventilation mécanique sont en faveur des nébuliseurs ultrasoniques.

Pour optimiser la nébulisation, il faudra éviter tout angle à 90°, interrompre l'humidification, placer le nébuliseur à 40 cm de la pièce en Y, disposer d'une cuve à stockage élevé, optimiser les constantes ventilatoires.

b- Optimisation des constantes ventilatoires :

Afin de réduire les dépôts extrapulmonaires des particules aérosolisées, il semble nécessaire de modifier les constantes ventilatoires au moment de la mise en route des aérosols. Les études réalisées à l'aide de particules radioactives et sur des modèles de poumon mécanique ont permis de mettre en évidence l'intérêt de la réduction des débits inspiratoires (6). La réduction de la ventilation minute, de la fréquence respiratoire et une augmentation du rapport I/E à 50% (5) ainsi que l'utilisation de la ventilation contrôlée avec débit inspiratoire décélérant, permettent une meilleure diffusion des particules avec une optimisation du dépôt des particules en distalité.

c- Optimisation des gaz utilisés :

Certains gaz vecteurs moins visqueux entraînent à débit constant moins de zones de turbulences au sein de l'arbre bronchique. Cet effet permet une meilleure diffusion dans le tissu pulmonaire. Ainsi l'utilisation de l'hélium comme gaz vecteur, a montré son efficacité dans les études in vitro (7) et plus récemment in vivo. Son utilisation dans un modèle animal a permis une augmentation du dépôt tissulaire de ceftazidime de 33% (8).

En respectant ces différentes mesures, la quantité d'antibiotique délivrée en distalité peut être largement augmentée, atteignant dans certains travaux 40% (9) de la dose placée dans le nébuliseur .

Pharmacocinétique pulmonaire des antibiotiques par nébulisation:

Données chez l'homme :

Peu d'études se sont intéressées à l'efficacité des antibiotiques par voies inhalée dans le traitement des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. Toutefois nombreuses sont les études réalisées chez les patients atteints de mucoviscidose. En réanimation l'utilisation d'aérosols antibiotiques a démontré son intérêt en prévention de l'apparition de bronchopneumonie à *Pseudomonas aeruginosa* et de bacilles à gram négatif (6, 10,11). Toutefois les études cliniques restent rares. Seule une étude (12) réalisée en ouvert a permis de mettre en évidence, une diminution du volume des sécrétions, l'éradication bactérienne et la diminution des cytokines dosées dans le LBA en cas de bronchite purulente à bactéries multirésistantes.

La majeure partie des études cliniques se sont essentiellement intéressées aux données pharmacocinétiques chez l'homme. Ainsi les études basées sur l'administration d'un aérosol radiomarqué ont permis de mettre en évidence un taux de fixation pulmonaire aux alentours de $2,9 \pm 0,7\%$ de la dose nébulisée (13). L'optimisation des conditions de l'administration des aérosols a depuis permis une nette amélioration des performances. Ainsi l'utilisation des aérosols pneumatiques (14) dans une étude a permis l'obtention d'une fixation atteignant $15,3 \pm 9,5 \%$ de la dose nébulisée. Les études isotopiques mettent en évidence une fixation inhomogène au cours de la ventilation mécanique comparativement à la ventilation spontanée. En effet au cours de la ventilation mécanique on note un gradient allant du hile vers la périphérie, et une diminution de la distribution vers l'apex. Dans une étude nantaise réalisée chez les patients en ventilation spontanée,

Leconte et al retrouvait des concentrations tissulaires de tobramycine élevée atteignant $5,57 \pm 5,52 \mu\text{g/g}$ (15).

Données animales

Les études réalisées sur le porc ont permis de mettre en évidence que seul 38% de la dose nébulisée d'aminosides était disponible pour le poumon distal. Dans une étude réalisée chez le porc anesthésié recevant de l'amikacine et comparant une administration par voie veineuse à 15mg/kg versus une administration par aérosols à 45mg/kg, les auteurs ont mis en évidence des concentrations parenchymateuses pulmonaires en moyenne 17 fois plus élevée après nébulisation. Par ailleurs et contrairement aux données humaines il ne semblait ne pas exister de gradient du hile vers la périphérie (10).

La répartition de cette dose est homogène en cas de poumon sain, mais variable en cas de pneumopathie. En effet au cours de la pneumopathie il existe une perte d'aération du parenchyme pulmonaire liée aux obstructions bronchiolaires et à la condensation alvéolaire. Ainsi la pénétration antibiotique serait proportionnelle au degré d'aération du poumon. Les études réalisées sur des porcs ventilés et porteurs de pneumopathie expérimentale à *Escherichia coli* ont permis de mettre en évidence une pénétration variable des antibiotiques oscillant entre 3 à 30 fois supérieure aux doses administrée par voie intra veineuse (2). Une relation a été mise en évidence entre le degré d'aération du parenchyme pulmonaire et les taux d'antibiotiques. Les concentrations dans le tissu pulmonaire infecté semblent plus élevées que dans le poumon sain et ceci à concentration initiale délivrée équivalente.

Ces différentes études animales ont permis de confirmer l'importance de cette voie d'administration. Ainsi dans tous les modèles utilisés la concentration parenchymateuse des antibiotiques était significativement supérieures en cas d'administration par aérosol, ce qui permettait d'obtenir des concentrations largement supérieurs aux CMI de certaines espèces (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*), suggérant une efficacité thérapeutique.

Toutefois au vu de l'importance des concentrations pulmonaires, il était nécessaire de s'assurer de l'absence de résorption systémique et d'étudier la cinétique d'élimination des antibiotiques après administration par aérosol.

Dans l'étude réalisée par Goldstein et al (10) et corroborée par les données de Ferrari et al (16), les auteurs ont mesuré les taux plasmatiques et urinaire de l'antibiotique nébulisé. En effet au cours de l'administration de l'amikacine chez le porc sain, $52 \pm 19\%$ de la dose

administrée aux poumons était retrouvé dans les urines (2), alors qu'au cours de la pneumopathie expérimentale, cette quantité était significativement augmentée ($66 \pm 10\%$) et ceci probablement par augmentation de la perméabilité alvéolo-capillaire. Ainsi les taux résiduels plasmatiques semblent dépendre non seulement de la dose administrée mais de la pathologie pulmonaire sous jacente. En cas de pneumopathie la résorption semble plus forte chez l'animal infecté, mais les taux résiduels sont les mêmes. Les études réalisées in vivo chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'accumulation systémique et ceci après une administration de 45 mg/kg en monodose quotidienne et pendant 4 jours. D'autre part dans le travail de Leconte et al, aucune toxicité rénale n'a été notée au cours de l'administration de tobramycine inhalée (15).

Quels antibiotiques utiliser :

A ce jour les antibiotiques testés dans les modèles animaux sont essentiellement des antibiotiques doses dépendants, avec des résultats relativement intéressants.

En effet les études expérimentales permettent de confirmer la supériorité de cette voie d'administration en terme de concentration tissulaire d'antibiotique et de décroissance bactérienne dans le modèle de pneumopathie à *Escherichia coli* du porc (2).

Mais qu'en est il des antibiotiques temps dépendants ? Est il possible d'obtenir des concentrations tissulaires supérieures aux CMI et comment maintenir ces concentrations dans le temps ? La voie inhalée peut elle être aussi performante que la voie veineuse ?

Des études s'intéressant à l'administration de fortum dans la pneumopathie expérimentale du porc à *Pseudomonas aeruginosa* sont en cours. En utilisant le mélange hélium oxygène, les auteurs ont comparés l'administration de fortum, par voie intra veineuse continue ou discontinu à la dose de 85 mg /kg/24h, à l'administration par nébulisation de la même dose équivalente soit 200 mg/kg (perte de 50% dans le circuit). Les résultats des concentrations au pic permettaient de mettre en évidence une nette supériorité de la voie inhalée comparée à la voie intra veineuse mais ces résultats demandent confirmation.

En conclusion :

Les études expérimentales permettent de confirmer la supériorité de cette voie d'administration en terme de concentration tissulaire d'antibiotique et de décroissance bactérienne (2). Les données pharmacocinétiques obtenues permettent d'envisager l'administration de produits à faible index thérapeutiques, sans aucune crainte de toxicité. Toutefois il persiste des questions concernant les antibiotiques temps dépendants. Les études récentes effectuées et l'amélioration des techniques de nébulisation sont dans ce domaine très encourageantes.

Même si à l'heure actuelle la maîtrise des antibiotiques temps dépendant reste incomplète, les données expérimentales plaident pour l'utilisation de cette voie d'administration et incitent à la réalisation d'études expérimentales chez l'homme.

Bibliographie :

1. Bressol F, De La Coussaye JE, Ayoub R, Fabre D, Gomeni R, Saissi G, Eledjam JJ, Galtier M. Endotracheal and aerosol administrations of ceftazidime in patients with nosocomial pneumonia : pharmacokinetics and absolute bioavailability. *AAC* 1992, 36, 1404-1411.
2. 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 Nov 15;166(10):1375-81.
3. Hess D, Fisher D, Williams P, Pooler S, Kacmarek RM. Medication nebulizer performance. Effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand. *Chest*. 1996 Aug;110(2):498-505.
4. Duarte AG, Fink JB, Dhand R. Inhalation therapy during mechanical ventilation. *Respir Care Clin N Am*. 2001 Jun;7(2):233-60, vi. Review.
5. O'Doherty MJ, Thomas SH, 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 of fill. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Aug;146(2):383-8.
6. Klick JM, du Moulin GC, Hedley-Whyte J, Teres D, Bushnell LS, Feingold DS. Prevention of gram-negative bacillary pneumonia using polymyxin aerosol as prophylaxis. II. Effect on the incidence of pneumonia in seriously ill patients. *J Clin Invest*. 1975 Mar;55(3):514-9.
7. 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 Jan;163(1):109-14
8. Tonnelier et al, *Réanimation* 2003 11, SP211, 158.
9. 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 Jan 15;165(2):171-175.
10. Greenfield S, Teres D, Bushnell LS, Hedley-Whyte J, Feingold DS. Prevention of gram-negative bacillary pneumonia using aerosol polymyxin as prophylaxis. I. Effect on the colonization pattern of the upper respiratory tract of seriously ill patients. *J Clin Invest*. 1973 Nov;52(11):2935-40. No abstract available.

11. Rouby JJ, Poete P, Martin de lassale E, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, Korinek AM, Viars P. Prevention of gram negative nosocomial bronchopneumonia by intratracheal colistin in critically ill patients. Histologic and bacteriologic study. *Intensive Care Med* 1994; 20(3): 187-192.
12. Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, O'Riordan TG, Cuccia A. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. *Crit Care Med*. 1998 Jan;26(1):31-9.
13. Macintyre NR, Silver RM, Miller CW, Schuller F, Coleman RE. Aerosol delivery in intubated, mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1985; 13 (2): 81-4.
14. O'Riordan TG, Palmer LB, Smaldone GC. Aerosol deposition in mechanically ventilated patients. Optimizing nebulizer delivery. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Jan;149(1):214
15. Le Conte P, Potel G, Peltier P, Horeau D, Caillon J, Juvin ME, Kergueris MF, Bugnon D, Baron D. Lung distribution and pharmacokinetics of aerosolized tobramycin. *Am Rev Respir Dis*. 1993 May;147(5):1279-82.
16. Ferrari F, Goldstein I, Nieszkowszka A, Elman M, Marquette CH, Rouby JJ; Experimental ICU Study Group. 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. No abstract available.
17. Le Conte P, Potel G, Clementi E, Legras A, Villers D, Bironneau E, Cousson J, Baron D. [Administration of tobramycin aerosols in patients with nosocomial pneumonia: a preliminary study] *Presse Med*. 2000 Jan 22;29(2):76-8. French.