

Aérosolthérapie au cours de l'assistance respiratoire non invasive

Aerosol Therapy during Noninvasive Ventilatory Support

F. Réminiac · L. Bodet-Contentin · L. Vecellio · P.-F. Dequin · S. Ehrmann

Reçu le 5 octobre 2015 ; accepté le 14 décembre 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé La ventilation non invasive (VNI), ainsi que les traitements par haut débit nasal humidifié (HDN), d'utilisation croissante en réanimation, s'adressent souvent à des patients nécessitant par ailleurs des traitements inhalés, principalement des bronchodilatateurs. Les principes établis pour l'aérosolthérapie chez le patient intubé s'appliquent en partie au cours de la VNI. L'aérosolthérapie peut néanmoins s'avérer plus difficile en raison du caractère spontané et non contrôlé de la ventilation et de par les interfaces non invasives utilisées. Les études sur banc ayant évalué l'aérosolthérapie au cours de la VNI rapportent, lors de l'utilisation de circuits monobranches, une meilleure efficacité quand le générateur d'aérosol est situé entre l'orifice de fuite et le patient. Les travaux sur banc au cours du HDN, principalement pédiatriques, sont encourageants, à condition que le générateur d'aérosol soit positionné au niveau de la chambre d'humidification. Les études cliniques, uniquement disponibles pour la VNI, montrent que des quantités significatives de médicament se déposent au niveau pulmonaire chez des volontaires sains. Chez des patients souffrant d'obstruction bronchique, un effet bronchodilatateur significatif a été observé après nébulisation de bronchodilatateurs dans le circuit de VNI. Il est donc possible de pratiquer l'aérosolthérapie par bronchodilatateurs au cours de la VNI. Certains travaux ont même suggéré un effet additif, voire synergique, des deux techniques. Si ces résultats se confirment, il pourra

être envisagé de mettre en place un support par VNI pour une meilleure efficacité thérapeutique du traitement inhalé. Les résultats sur banc au cours de l'HDN demandent à être confirmés en clinique.

Mots clés Nébulisation · Aérosol-doseurs · Ventilation non invasive · Oxygénothérapie

Abstract Noninvasive ventilation (NIV) and high flow nasal therapy (HFT) are increasingly used in intensive care units. Patients undergoing these respiratory supports often require inhaled therapies, mainly bronchodilators. The principles of aerosol practice in intubated patients in part apply to NIV. Aerosol therapy may nevertheless be challenging because of spontaneous non-controlled breathing and the noninvasive interfaces used.

Bench studies evaluating aerosol therapy during NIV show that, with single limb circuits, a greater amount of aerosol is delivered when the aerosol generator is placed between the leak port and the patient. Bench studies of HFT, mainly in pediatric models, show encouraging results, provided that the aerosol generator is positioned closed to the humidification chamber.

Clinical studies, only available for NIV, show that significant drug amounts are delivered to the lungs of healthy subject. In patients with obstructive lung disease, significant bronchodilation has been observed after bronchodilator nebulization in the NIV circuit. It is therefore feasible to practice aerosol therapy during NIV in the clinical setting. Some studies even suggested an additive or even synergistic effect of both therapies. If confirmed, those results may trigger specific NIV delivery in order to improve therapeutic efficacy of inhaled drugs. Bench results of aerosol therapy during HFT need to be confirmed in the clinical setting.

Keywords Metered dose inhaler · Nebulizers and vaporizers · Oxygen inhalation therapy · Artificial ventilation

F. Réminiac
Pôle d'anesthésie-réanimation,
département d'anesthésie-réanimation 1, hôpital Bretonneau,
CHRU de Tours, F-37044 Tours, France

F. Réminiac · L. Vecellio · S. Ehrmann (✉)
Centre d'étude des pathologies respiratoires, INSERM U1100,
aérosolthérapie et biomédicaments à visée respiratoire,
université François Rabelais, Faculté de médecine,
F-37032 Tours, France
e-mail : stephanehrmann@gmail.com

L. Bodet-Contentin · P.-F. Dequin · S. Ehrmann
Réanimation polyvalente, CHRU de Tours,
F-37044 Tours, France

Introduction

L'objet de ce chapitre est de proposer une mise au point sur les modalités d'administration d'aérosols médicamenteux aux patients soumis à un support ventilatoire non invasif. Dans l'optique, d'une mise en œuvre optimale, seront abordés pour différentes molécules, les indications potentielles, l'efficacité du traitement inhalé, les modalités d'optimisation éventuelles du traitement et la sécurité d'administration.

Essor de l'assistance ventilatoire non invasive

On assiste depuis plusieurs années au développement de l'assistance respiratoire non invasive. En premier lieu, la ventilation non invasive à un ou deux niveaux de pression, que ce soit à la phase aiguë, en réanimation ou au long cours, à domicile, chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique [1-5]. La ventilation non invasive a fait la preuve de son efficacité, en termes de réduction de mortalité, dans la prise en charge de l'exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive, situation dans laquelle l'administration de médicaments bronchodilatateurs sous forme d'aérosols constitue également une pierre angulaire du traitement [6,7]. Au cours de l'asthme aigu grave, autre situation amenant à l'administration inhalée de bronchodilatateurs, le recours à la ventilation non invasive, bien que moins évalué, a également été décrit [8,9]. Au-delà des bronchodilatateurs, d'autres classes thérapeutiques pourraient être concernées, comme l'antibiothérapie inhalée et les médicaments modulant la viscosité du mucus, dont le bénéfice est démontré pour la prise en charge des patients souffrant de mucoviscidose [10,11]. Compte tenu du développement de la ventilation non invasive chez ces patients, la question d'une antibiothérapie inhalée et de traitements mucolytiques inhalés au cours de la ventilation non invasive est soulevée [12,13]. Ainsi, la question des modalités optimales d'administration de traitements inhalés au cours de la ventilation non invasive pourrait se poser pour un nombre croissant de patients et de classes médicamenteuses. Dans un travail déclaratif, sur 854 répondants à un questionnaire électronique et travaillant en réanimation, 427 (50 %) rapportaient délivrer fréquemment ou habituellement des aérosols au cours de la ventilation non invasive [14]. Un travail prospectif récent a confirmé ces données en permettant d'observer que l'aérosolthérapie est certes fréquente chez les patients soumis à la ventilation non invasive, mais essentiellement pratiquée en ventilation spontanée entre les séances de support ventilatoire [15]. Au-delà de la ventilation non invasive à un niveau (CPAP : *continuous positive airway pressure*) ou à deux niveaux de pression, de nouvelles modalités de support ventilatoire non invasif sont apparues. Le traitement par haut débit nasal humidifié constitue un sup-

port ventilatoire en plein essor, en premier lieu chez les patients souffrant d'hypoxémie [16,17]. Des résultats favorables chez les patients souffrant de maladie pulmonaire obstructive et/ou hypercapnique laissent envisager un usage plus large [18-21]. La question des modalités d'administration de traitements inhalés anti-infectieux ou modulant les rapports ventilation-perfusion peut donc se poser pour les patients hypoxémiques, mais aussi celle des traitements bronchodilatateurs chez les patients obstructifs.

Ce chapitre abordera en premier lieu l'aérosolthérapie au cours de la ventilation non invasive, pour laquelle, au-delà des études spécifiques in vitro et cliniques, un certain nombre de données issues de la ventilation artificielle invasive sont applicables. La question de l'administration d'aérosols au cours du traitement par haut débit nasal humidifié, pour laquelle un nombre limité de données in vitro sont disponibles, sera également abordée.

Principes généraux de l'aérosolthérapie au cours de la ventilation

Un nombre conséquent d'études in vitro et in vivo ont évalué l'aérosolthérapie au cours de la ventilation artificielle invasive. Un certain nombre de principes peuvent se transposer à la ventilation non invasive [22-24]. Différents générateurs d'aérosol peuvent être utilisés au cours de la ventilation artificielle : les nébuliseurs pneumatiques, ultrasoniques ou à membrane vibrante (également dénommés nébuliseur à grille perforée ou à tamis vibrant, *vibrating mesh nebulizers* en anglais), ainsi que les aérosols-doseurs (*metered dose inhalers* en anglais). Les nébuliseurs pneumatiques, de faible coût et jetables, présentent l'inconvénient de nécessiter un débit gazeux propre à leur fonctionnement, susceptible d'interférer avec le fonctionnement du ventilateur. Il est donc important de les utiliser uniquement couplés à un ventilateur présentant un système dédié de nébulisation pneumatique [25]. Les nébuliseurs ultrasoniques et à membrane vibrante, plus coûteux, présentent l'avantage majeur de ne pas interférer avec la ventilation. À noter que les nébuliseurs ultrasoniques, en provoquant un réchauffement de la solution médicamenteuse, sont susceptibles d'en altérer les propriétés pharmacologiques. Ce point a été documenté avec la domase alpha, peptide mucolytique, utilisée chez les patients souffrant de mucoviscidose. Enfin, les aérosols-doseurs ont été largement étudiés au cours de la ventilation artificielle et peuvent être utilisés couplés à une chambre d'inhalation placée dans le circuit pour les molécules disponibles sous cette forme (bronchodilatateurs et corticoïdes essentiellement) [22,23]. Il faut savoir que les tailles de particules d'aérosols produites par les différents types de générateurs sont globalement proches, entre 2 et 6 micromètres de diamètre médian, ces chiffres étant fortement influencés par les conditions de mesures, rarement

fournies avec précision par les fabricants. Quel que soit le générateur d'aérosol, l'aérosolthérapie au travers d'un circuit de ventilation présente un rendement global relativement faible, c'est-à-dire qu'une grande partie de la masse du médicament placée dans le nébuliseur n'est pas délivrée au patient. Ce faible rendement est lié au volume résiduel (quantité de médicament restant dans le nébuliseur en fin de nébulisation) particulièrement important pour les nébuliseurs pneumatiques, mais surtout au dépôt d'aérosol dans le circuit de ventilation (phénomène quantitativement prédominant) et à la perte partielle de l'aérosol générée durant l'expiration du patient. Le dépôt d'aérosol dans le circuit de ventilation est essentiellement secondaire à l'impaction inertielle des particules dans les parois du circuit. Ce phénomène est donc favorisé par la masse (taille) des particules et leur vitesse (débit de gaz vecteur). In fine, seuls 10 à 60 % de la masse de médicament placée dans un nébuliseur sont effectivement délivrés à un patient ventilé. Les principaux facteurs ventilatoires favorisant le rendement de l'aérosolthérapie au travers d'un circuit de ventilation sont la réduction du débit inspiratoire (minimisant l'impaction de l'aérosol dans le circuit) et l'allongement du temps inspiratoire (minimisant les pertes d'aérosol générées durant l'expiration). Néanmoins, la mise en œuvre de tels réglages peut être difficile en pratique clinique, mal tolérée et/ou nécessitant l'administration de sédatifs, difficilement envisageable dans le cadre de la ventilation non invasive. L'interruption de l'humidification active a également été associée à un meilleur rendement de nébulisation, mais elle fait courir un risque de sous-humidification en cas de nébulisation prolongée ; ce point n'a pas été spécifiquement évalué au cours de la ventilation non invasive. Du point de vue de l'efficacité thérapeutique, il est important de noter que les bronchodilatateurs (agonistes beta 2 adrénergiques et anticholinergiques) présentent un index thérapeutique très large. Ainsi, des quantités, même très faibles, de médicament induisent un effet thérapeutique. Le rendement faible de l'aérosolthérapie n'a donc pas d'impact clinique. Lors de l'administration d'agonistes beta 2 adrénergiques à l'aide d'un aérosol-doseur, des doses déposées aussi faibles que 40 µg de salbutamol induisent un effet bronchodilatateur significatif [26]. À l'inverse, les effets secondaires n'apparaissent que pour des doses très élevées. Le risque de surdosage est donc faible [27]. Le principal risque lié à l'aérosolthérapie au cours de la ventilation artificielle est une dysfonction du ventilateur secondaire au dépôt d'aérosol dans le circuit et/ou le ventilateur. De façon préventive, il est impératif de placer un filtre protégeant le ventilateur de l'aérosol, en particulier au niveau de la branche expiratoire de circuits bi-branches lorsqu'on utilise un nébuliseur. À noter qu'un tel filtre protecteur (il peut être fait usage de filtres échangeurs de chaleur et d'humidité ou de filtres simples moins onéreux) s'obstrue progressivement sous l'effet de l'impaction de l'aérosol et qu'il faut donc le changer à intervalles réguliers.

Spécificités de la ventilation non invasive

Une modalité discontinue

Une particularité fondamentale de la ventilation non invasive par rapport à la ventilation sur sonde d'intubation est son caractère, en général, intermittent. Hormis les patients les plus graves, relevant d'une assistance continue, la plupart des patients sont soumis à plusieurs séances de ventilation non invasive durant quelques heures au cours du nyctémère. Ainsi, pour la majorité des patients, il est possible de délivrer des traitements inhalés entre les séances de ventilation (c'est-à-dire de façon conventionnelle en ventilation spontanée), plutôt qu'au cours de la ventilation non invasive (c'est-à-dire au sein du circuit de ventilation), ces interruptions étant bien tolérées [28]. Ainsi l'intérêt et/ou le bénéfice de l'administration d'aérosols au cours de la ventilation non invasive peut s'envisager sous trois angles distincts : 1) sa simple faisabilité, indispensable pour administrer un traitement inhalé aux patients les plus graves ne pouvant interrompre la ventilation. Il s'agit d'observer une supériorité de l'aérosol sous ventilation, par comparaison au placebo inhalé ; 2) un caractère additif des deux techniques, c'est-à-dire l'absence d'influence positive ou négative de la ventilation sur l'aérosolthérapie et inversement. Il s'agit d'observer une équivalence, que l'aérosol soit délivré au cours de la ventilation non invasive ou en ventilation spontanée ; 3) un éventuel effet synergique, c'est-à-dire la potentialisation d'une technique par l'autre. Il s'agit d'observer une supériorité de l'aérosol délivré au cours de la ventilation non invasive par comparaison à l'aérosolthérapie en ventilation spontanée et à la ventilation non invasive seules. L'hypothèse d'un effet synergique est physiologiquement envisageable. En effet, le transport d'un médicament inhalé est tributaire des ventilations pulmonaires régionales, avec un dépôt faible dans les zones peu ventilées [29,30]. Ainsi, la ventilation non invasive en pression positive est susceptible d'induire un recrutement alvéolaire de zones préalablement peu ventilées, ces territoires pulmonaires devenant alors accessibles au traitement inhalé. À l'inverse, un traitement bronchodilatateur, en réduisant les résistances expiratoires pulmonaires, réduit la constante de temps du système respiratoire et potentiellement l'hyperinflation dynamique d'un patient obstructif, ce qui est susceptible d'améliorer l'efficacité de la ventilation non invasive en réduisant, par exemple, les asynchronies patient-ventilateur [31].

Une assistance partielle de patients éveillés

La seconde particularité de la ventilation non invasive est l'utilisation prépondérante de modes ventilatoires spontanés et/ou régulés en pression (aide inspiratoire, pression

contrôlée, pression positive continue...). Au cours de la mise en œuvre clinique de ces modes ventilatoire, les débits et volumes respiratoires, ainsi que la durée de l'inspiration pour les modes spontanés, sont très largement dépendants de l'effort inspiratoire du patient. Il en résulte que ces facteurs, qui ont un impact important sur le rendement de l'aérosolthérapie (impaction de l'aérosol dans le circuit, pertes expiratoires), ne peuvent être contrôlés. L'interprétation de la pertinence de résultats d'études in vitro menées avec ces modes ventilatoires est donc rendue difficile. Certains ventilateurs proposent des modes dédiés à la ventilation non invasive, mais leur impact sur l'aérosolthérapie n'a pas fait, à notre connaissance, l'objet d'une évaluation.

Interface avec les voies aériennes supérieures

Bien entendu, l'interface entre le ventilateur et le patient constitue la différence principale entre la ventilation artificielle invasive et non invasive. Contrairement au patient intubé, situation où l'aérosol en sortie de sonde d'intubation est directement délivré au niveau pulmonaire, au cours de l'assistance ventilatoire non invasive, quelle que soit l'interface, l'aérosol est en partie filtré par les voies aériennes supérieures. Ainsi, l'assistance ventilatoire non invasive combine les limites induites par l'utilisation d'un circuit de ventilation, siège d'un dépôt d'aérosol perdu pour le patient, de façon similaire à la ventilation invasive [22,23], mais aussi, comme observé en ventilation spontanée, le dépôt nasal, oral et pharyngé de l'aérosol [32]. Les voies aériennes supérieures constituent en effet un filtre naturel non spécifique prévenant l'inhalation de particules d'aérosols environnementaux, ce qui est physiologiquement indispensable, mais également efficace pour retenir les aérosols médicamenteux. Ce point est particulièrement important dans le cas d'interfaces exclusivement nasales, comme au cours du traitement inhalé par haut débit nasal humidifié [33]. Deux types de circuits de ventilation sont utilisés au cours de la ventilation non invasive ; si la problématique posée par les circuits à deux branches utilisés sur les ventilateurs de réanimation est similaire au cas des traitements inhalés délivrés aux patients intubés, les circuits monobranches réalisant une ventilation à fuite, utilisés au domicile mais également en contexte hospitalier, posent des difficultés spécifiques (perte d'aérosol en raison de la ventilation à fuite, variable selon l'emplacement de la valve de fuite entre autres).

L'ensemble de ces spécificités ont fait l'objet d'études in vitro et in vivo tendant à montrer la faisabilité de l'administration d'aérosols médicamenteux au cours des différents modes d'assistance ventilatoire non invasive et permettant parfois d'identifier un certain nombre de facteurs d'optimisation potentielle.

Études sur banc

Les études évaluant l'aérosolthérapie dans des modèles sur banc de ventilation non invasive ont utilisé des ventilateurs de domicile monobranche et se sont en premier lieu intéressées à l'influence de la position du générateur d'aérosol dans le circuit, relativement au masque, au ventilateur et à l'emplacement de l'orifice de fuite calibrée. Avec des montages de circuit plaçant l'orifice de fuite calibrée relativement à proximité du patient et éloigné du ventilateur, plusieurs études retrouvent un rendement faible lorsque le générateur d'aérosol est placé à la sortie du ventilateur [34-36]. Dans la même configuration, le placement du générateur d'aérosol à proximité du patient est associé à un meilleur rendement de l'aérosolthérapie [34-36]. Les études comparatives retrouvent un meilleur rendement lorsque le générateur d'aérosol est placé entre l'orifice de fuite calibrée et le masque de ventilation [37,38], voire directement sur le masque de ventilation, à l'aide de systèmes dédiés [39]. Sur la foi de ces études in vitro, il est habituellement recommandé de placer le générateur d'aérosol entre l'orifice de fuite calibrée et le patient, lorsqu'on utilise un circuit monobranche de ventilation à fuites. Néanmoins, comme déjà évoqué, avec les modes ventilatoires régulés en pression, les débits et volumes, tant inspiratoires qu'expiratoires au sein du circuit monobranche, au travers de l'orifice de fuite calibrée et délivrés au patient sont la résultante d'interactions très complexes entre les réglages du ventilateur (pression inspiratoire et expiratoire), les caractéristiques de l'orifice de fuite calibrée et les efforts respiratoires du patient [40,41]. Il n'est donc pas certain que ces résultats de positionnement in vitro du générateur d'aérosol puissent se transposer de façon directe à tous les patients et à toutes les situations cliniques. Avec les limites mentionnées, il semblerait que le rendement de l'aérosolthérapie soit meilleur avec une pression inspiratoire plus élevée et moindre avec une pression expiratoire élevée [34,41]. Globalement, l'ensemble de ces études sur banc, évaluant tant des nébuliseurs pneumatiques qu'à membrane vibrante ainsi que des aérosol-doseurs, montrent que selon les conditions expérimentales entre 3 % et 50 % de la masse de médicament est délivrée au niveau de l'interface avec le patient [34-41]. Ainsi, dans la majorité des cas, on peut envisager l'administration efficace d'une quantité suffisante de médicament bronchodilatateur au cours de la ventilation non invasive au travers d'un masque bucco-nasal pour induire un effet clinique.

Plusieurs travaux sur banc ont évalué l'administration d'aérosols au cours du traitement par haut débit nasal humidifié. Ces travaux ont d'abord porté sur des modèles pédiatriques, dans la mesure où la respiration nasale est particulièrement prédominante dans cette population et où l'administration d'aérosols à l'aide d'un masque facial est

souvent mal acceptée par les enfants, source d'un mauvais rendement, l'interface par lunettes nasales pouvant être mieux tolérée. Quatre travaux ont évalué sur modèle pédiatrique (canules *Infant* destinées aux enfants en bas âge et canules pédiatriques standard, débit de gaz faible) la quantité d'aérosol susceptible d'être inhalée par le patient. Avec un débit de gaz de 3 L/min et en plaçant le nébuliseur dans le circuit au niveau de l'humidificateur chauffant, les mesures montrent que 10 % à 25 % de la masse de médicament placé dans un nébuliseur à membrane vibrante sont délivrés à l'extrémité des canules nasales [42,43]. La taille des particules mesurée aux alentours de 2 µm à la sortie des canules était compatible avec un dépôt pulmonaire de l'aérosol. Ce rendement de nébulisation, dans l'optique de l'administration de bronchodilatateurs, est susceptible d'induire un effet clinique mais le dépôt d'aérosol au sein du filtre physiologique nasal, réduisant potentiellement de façon importante la quantité de médicament délivrée au niveau pulmonaire, n'a pas été évalué dans ces études. Une seule étude, menée sur un modèle tridimensionnel de l'anatomie nasale d'un nouveau-né prématuré, a évalué l'importance du filtre nasal dans le cadre de traitement par haut débit nasal humidifié pédiatrique [44]. Avec un débit de gaz à 3 L/min et un positionnement du nébuliseur en amont de la chambre d'humidification, seuls 1,3 % de la masse de médicament chargée dans le nébuliseur étaient délivrées en aval du modèle nasal. Néanmoins, ce chiffre était similaire pour d'autres modes d'administration de l'aérosol (dans un circuit de CPAP ou de ventilation non invasive), pourtant utilisés en pratique clinique dans ce contexte très spécifique du nouveau-né prématuré. Les études ayant évalué des débits de gaz plus élevés (jusqu'à 10 L/min), mais toujours avec des circuits pédiatriques et/ou le positionnement distal du nébuliseur, c'est-à-dire proche des canules et du patient, ont observé un rendement très faible de la nébulisation, avec seulement 1 %, voire une quantité nulle de médicament délivrée à l'extrémité des canules [43,45]. Ces résultats pédiatriques sont à mettre en parallèle avec le rendement globalement très faible (inférieur à 5 %) de l'aérosolthérapie pédiatrique avec les techniques habituelles utilisées en clinique et doivent donc être considérés comme encourageants [46]. Dans un modèle de thérapie nasale par haut débit humidifié adulte, des résultats favorables ont également été observés [47]. En plaçant un nébuliseur à membrane vibrante en amont de la chambre d'humidification avec un débit de gaz de 30 L/min, 26 % de la masse de salbutamol chargée dans le nébuliseur était délivrée à l'extrémité des canules de taille adulte *medium*. Dans ces conditions, en aval d'un modèle anatomique adulte des voies aériennes supérieures, 7 % de la masse chargée était délivrée aux poumons. Cette quantité était plus faible pour des débits de gaz plus élevés : 3,5 % et 3 % pour 45 L/min et 60 L/min, respectivement [47]. Ces résultats étaient obtenus en simulant une respiration de repos du patient (volume cou-

rant 500 mL, fréquence respiratoire 15 cycles/min, débit inspiratoire moyen de 15 L/min). De façon intéressante, lors de la simulation d'une commande respiratoire plus intense (volume courant 750 mL, fréquence respiratoire 30 cycles/min, débit inspiratoire moyen de 45 L/min), la proportion de médicament délivrée en aval du modèle anatomique était plus élevée : 5 %, 7 % et 10 % de la masse chargée dans le nébuliseur pour des débits de gaz de 60, 45 et 30 L/min, respectivement. Ainsi, chez l'adulte, des quantités significative d'aérosol sont susceptibles d'être délivrées à des patients sous traitement par haut débit nasal humidifié, y compris probablement en cas de détresse respiratoire. Ces données *in vitro* n'ont pas à notre connaissance été évaluées en clinique, contrairement à la ventilation non invasive, pour laquelle un certain nombre de travaux sont disponibles.

Études cliniques

Volontaires avec poumons sains

Plusieurs travaux ont documenté chez l'homme le dépôt d'aérosols délivrés au sein d'un circuit de ventilation non invasive, soit par quantification directe d'aérosols radioactifs par scintigraphie pulmonaire, soit par quantification sérique ou urinaire du médicament absorbé. França et al. ont administré des aérosols de technétium radiomarqué à 13 volontaires sains, soit en ventilation spontanée, soit au cours d'une séance de ventilation non invasive [48]. Le dépôt pulmonaire d'aérosol était significativement moindre au cours de la ventilation non invasive (réduction d'environ 50 %). Maccari et al. ont randomisé l'ordre d'administration d'un aérosol de technétium, soit en ventilation spontanée, soit en CPAP, soit en ventilation non invasive à deux niveaux de pression [49]. Le dépôt pulmonaire et trachéal était similaire entre les trois modes d'administration de l'aérosol. Reycheler et al. ont comparé l'administration d'un aérosol d'amikacine en ventilation spontanée ou au cours d'une séance de CPAP (système Boussignac) et estimé le dépôt pulmonaire par quantification urinaire [50]. Une administration sous CPAP était associée à une excrétion urinaire d'amikacine deux fois moindre que lors d'une administration en ventilation spontanée. Ehrmann et al. ont administré de l'amikacine inhalée à six volontaires sains au cours de la ventilation non invasive en aide inspiratoire au travers d'un embout buccal [51]. Un passage systémique significatif était observé pour toutes les administrations nébulisées d'amikacine, témoignant d'un dépôt pulmonaire conséquent (l'amikacine n'étant pas absorbée par voie digestive). Comparativement à l'administration intraveineuse de 20 mg/kg, les concentrations sériques d'amikacine étaient très inférieures après nébulisation et ce jusqu'à une dose de 60 mg/kg. Enfin, Galindo-Filho et al. ont administré des aérosols de

technétium à dix volontaires sains soumis à la ventilation non invasive à l'aide d'un nébuliseur, soit pneumatique, soit à membrane vibrante [52]. De façon attendue, en raison d'un volume résiduel nettement plus important pour le nébuliseur pneumatique, le dépôt pulmonaire était significativement moindre comparativement à celui du nébuliseur à membrane vibrante (2 % vs 5 % de la masse chargée dans le nébuliseur).

Ces travaux montrent que l'administration d'aérosols au travers d'un circuit de ventilation non invasive est faisable en pratique et associée à un dépôt pulmonaire, certes potentiellement inférieur à la ventilation spontanée, mais susceptible, dans le cas des bronchodilatateurs d'induire un effet clinique satisfaisant. Pour d'autres classes médicamenteuses, comme les antibiotiques, ce moindre rendement peut être source d'une efficacité thérapeutique moindre.

Maladies pulmonaires obstructives

À l'état stable

Une étude a été menée chez dix patients asthmatiques en dehors de toute crise, en administrant du salbutamol à l'aide d'un nébuliseur pneumatique à des doses de 0,25 à 1 mg pour un total de 2 mg, soit au sein d'un circuit de CPAP, soit en ventilation spontanée afin de comparer l'effet dose-réponse [53]. L'effet bronchodilatateur, mesuré par l'augmentation du volume expiré maximum en une seconde (VEMS), était similaire dans les deux conditions d'administration. Cette étude documente l'efficacité de l'administration d'agonistes beta 2 adrénergiques dans un circuit de CPAP, mais ne met pas en évidence d'effet additif ou a fortiori synergique. De façon intéressante, les auteurs ont par ailleurs observé dans un modèle sur banc que l'administration dans le circuit de CPAP réduisait d'un facteur 6 la quantité de médicament délivrée. Ces résultats illustrent le large intervalle thérapeutique des bronchodilatateurs inhalés. Chez 18 patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive, en dehors de toute exacerbation, Nava et al. ont évalué l'efficacité de l'administration de salbutamol à l'aide d'un aérosol-doseur et d'une chambre d'inhalation placée dans un circuit de ventilation non invasive comparativement à l'inhalation de placebo et à l'inhalation en ventilation spontanée [54]. Un effet bronchodilatateur significatif était observé quel que soit la modalité d'administration du salbutamol, avec néanmoins une augmentation un peu moindre du VEMS en cas d'aérosol sous ventilation non invasive comparée à la ventilation spontanée. Cette étude montre donc la faisabilité de la combinaison de la ventilation non invasive et de l'aérosolthérapie par l'intermédiaire d'un aérosol-doseur sans objectiver d'effet additif ou synergique.

Ainsi il apparaît, que ce soit chez des volontaires sains sans atteinte pulmonaire ou chez des patients souffrant de

maladie pulmonaire obstructive mais stable, sans exacerbation, que l'administration d'aérosols, en particulier de bronchodilatateurs, au cours de la ventilation non invasive est faisable sans qu'un effet additif ou synergique soit observé.

En exacerbation aiguë

Pollack et al. ont comparé l'effet bronchodilatateur du salbutamol administré par un nébuliseur à 40 patients en ventilation spontanée et à 60 patients sous ventilation non invasive, admis aux urgences pour une crise d'asthme [55]. L'augmentation du débit expiratoire de pointe était significativement plus importante chez les patients recevant l'aérosol sous ventilation non invasive. Ces résultats sont en faveur d'un effet additif des deux techniques, sans que l'on puisse conclure quant à une éventuelle synergie en raison de l'absence d'un bras évaluant la ventilation non invasive seule. Brandao et al. ont inclus 36 patients souffrant d'asthme aigu grave et comparé l'administration de bronchodilatateurs en ventilation spontanée ou avec deux niveaux de pression expiratoire positive au cours de la ventilation non invasive [56]. Les patients recevant l'aérosol sous ventilation non invasive voyaient leurs paramètres spirométriques augmenter de façon significativement plus importante que les patients traités en ventilation spontanée, suggérant à nouveau un effet au moins additif. Chez des patients ayant souffert d'une exacerbation d'insuffisance respiratoire chronique hypercapnique, Thille et al. n'ont pas retrouvé d'effet additif entre la nébulisation de bronchodilatateurs et le traitement par CPAP sur la réduction du travail respiratoire après nébulisation de bronchodilatateurs. Néanmoins, ce travail évaluait un critère physiologique dur, à savoir le travail respiratoire avant et après traitement bronchodilatateur et non les effets spirométriques potentiellement plus sensibles [57]. Galindo-Filho et al. ont mené une étude lourde combinant évaluation scintigraphique du dépôt pulmonaire et mesures spirométriques chez onze patients recevant des bronchodilatateurs inhalés en ventilation spontanée et dix sous ventilation non invasive au cours d'une crise d'asthme [58]. L'amélioration des paramètres spirométriques était significativement plus importante dans le groupe traité au cours de la ventilation non invasive, suggérant un effet au moins additif des deux techniques. De façon intéressante, le dépôt scintigraphique de médicament au niveau pulmonaire n'était pas quantitativement différent entre les deux conditions d'administration. Ce résultat suggère une synergie entre les deux thérapeutiques.

Ainsi, contrairement aux volontaires sains ou aux patients obstructifs à l'état stable, il semblerait qu'on observe un bénéfice à administrer des bronchodilatateurs au cours de la ventilation non invasive chez les patients au cours d'exacerbations aiguës, l'interaction entre les deux modalités étant additive et possiblement synergique.

Tableau 1 Études cliniques ayant évalué l'aérosolthérapie au cours de la ventilation non invasive

Référence	Situation clinique / molécule	Type de nébuliseur	Position du nébuliseur	Interface	Ventilation	Efficacité
França 2006 [48]	Volontaires sains / Te99m	Nébuliseur pneumatique	Non précisé	Masque bucconasal Circuit monobranché	Pression inspiratoire 12 cmH ₂ O, expiratoire 5 cmH ₂ O Ventilation spontanée	Dépôt significativement moindre en VNI
Maccari 2014 [49]	Volontaires sains / Te99m	Nébuliseur pneumatique	Entre l'orifice de fuite calibrée et le masque	Masque bucconasal Circuit monobranché	Pression inspiratoire 15 cmH ₂ O, pression expiratoire 5 cmH ₂ O CPAP 10 cmH ₂ O Ventilation spontanée	Dépôt similaire entre les modes d'administration
Reychler 2007 [50]	Volontaires sains / amikacine	Nébuliseur pneumatique	Entre système Boussignac et embout buccal	Embout buccal	CPAP Boussignac 6 cmH ₂ O Ventilation spontanée	Dépôt pulmonaire significativement moindre sous CPAP
Ehrmann 2008 [51]	Volontaires sains / amikacine	Nébuliseur à membrane vibrante	Chambre d'inhalation verticale placée 20 cm avant la pièce en Y	Embout buccal Circuit bi-branché	Aide inspiratoire, pression expiratoire à 0 cmH ₂ O	Concentrations sériques inférieures après nébulisation comparée à la voie intraveineuse
Galindo-Filho 2015 [52]	Volontaires sains / Te99m	Nébuliseur à membrane vibrante et pneumatique	Entre l'orifice de fuite calibrée et le masque	Masque bucco-nasal Circuit monobranché	Pression inspiratoire 12 cmH ₂ O, pression expiratoire 5 cmH ₂ O	Dépôt pulmonaire significativement plus important avec le nébuliseur à membrane vibrante comparé au pneumatique
Parkes 1997 [53]	Asthme stable / salbutamol	Nébuliseur pneumatique	Orifice de fuite calibrée sur le masque, nébuliseur placé un peu en amont	Masque bucco-nasal Circuit monobranché	CPAP 10 cmH ₂ O Ventilation spontanée	Effet bronchodilatateur significatif et similaire dans les deux conditions d'administration
Nava 2001 [54]	BPCO stable / salbutamol	Aérosol-doseur	Chambre placée immédiatement en amont de la pièce en Y, au sein de la branche inspiratoire	Masque facial Circuit bi-branché	Aide inspiratoire 14 cmH ₂ O Ventilation spontanée	Effet bronchodilatateur similaire entre deux conditions d'administration
Pollack 1995 [55]	Asthme aigu / salbutamol	Nébuliseur pneumatique	Non précisé	Masque nasal Circuit monobranché	Aide inspiratoire à 5 cmH ₂ O et pression expiratoire à 5 cmH ₂ O Ventilation spontanée	Meilleure efficacité au cours de la VNI Effet additif

(Suite page suivante)

Tableau 1 (suite)

Référence	Situation clinique / molécule	Type de nébuliseur	Position du nébuliseur	Interface	Ventilation	Efficacité
Brandao 2009 [56]	Asthme aigu / fenoterol + ipratropium	Nébuliseur pneumatique	Non précisé	Masque bucco-nasal Circuit monobranché	Pression inspiratoire de 15 cmH ₂ O, pression expiratoire de 5 ou 10 cmH ₂ O Ventilation spontanée	Meilleure efficacité au cours de la VNI Effet additif
Thille 2011 [57]	BPCO exacerbé / terbutaline	Nébuliseur pneumatique	Entre système Bousignac et masque	Masque bucco-nasal	CPAP Bousignac 5 cmH ₂ O Ventilation spontanée	Réduction similaire du travail respiratoire
Galindo-Filho 2013 [58]	Asthme aigu / Tc99m	Nébuliseur pneumatique	Entre l'orifice de fuite calibrée et le masque	Masque bucco-nasal Circuit monobranché	Pression inspiratoire 12 cmH ₂ O, pression expiratoire 5 cmH ₂ O Ventilation spontanée	Meilleure efficacité au cours de la VNI à dépôt identique Possible effet synergique
Fauroux 2000 [59]	Mucoviscidose stable / Tc99m	Nébuliseur pneumatique synchronisé	Entre la pièce en Y et l'embout buccal	Embout buccal	Aide inspiratoire Ventilation spontanée	Meilleur dépôt en VNI Effet additif

VNI : ventilation non invasive ; CPAP : pression expiratoire positive continue (*continuous positive airway pressure*) ; Tc99m : technétium 99 radioactif

Mucoviscidose

Fauroux et al. ont étudié 18 patients souffrant de mucoviscidose à l'état stable. Chaque patient a reçu un aérosol radiomarqué en ventilation spontanée ou en ventilation non invasive [59]. La quantification scintigraphique du dépôt pulmonaire montrait un dépôt significativement supérieur en ventilation non invasive, le gain étant de l'ordre de 30 % de masse de médicament placée initialement dans le nébuliseur. On peut donc conclure à un effet au moins additif dans ce contexte.

L'ensemble de ces études cliniques permet d'affirmer la faisabilité de l'aérosolthérapie au cours de la ventilation non invasive, que ce soit avec différents types de nébuliseurs ou des aérosol-doseurs (Tableau 1). Ainsi, chez les patients les plus graves, susceptibles de mal tolérer une interruption de la ventilation non invasive, il semble pertinent d'administrer les aérosols, en particulier des bronchodilatateurs dans le circuit de ventilation. L'effet additif ou synergique entre l'aérosolthérapie et la ventilation non invasive n'est pas clairement démontré et n'apparaît qu'au sein de collectifs limités de patients. Les arguments peuvent donc être considérés comme insuffisants à l'heure actuelle pour administrer des aérosols au cours de la ventilation non invasive avec l'objectif d'une meilleure efficacité. Néanmoins, chez les patients obstructifs en exacerbation ou ceux souffrant de mucoviscidose, on peut faire l'hypothèse d'une meilleure aération pulmonaire sous ventilation non invasive, avec la levée de bouchons muqueux bronchiques et d'un recrutement à même de permettre une efficacité accrue du traitement inhalé, hypothèse validée par l'observation d'un effet additif des traitements dans ces populations de patients.

Modalités d'optimisation et de sécurité

L'efficacité du traitement bronchodilatateur semblant bonne, quelles que soient les modalités d'administration, il ne semble pas nécessaire de recourir à des techniques d'optimisation. Les autres classes thérapeutiques, essentiellement l'amikacine inhalée, n'ont été que très peu étudiées. Compte tenu du moindre rendement de la nébulisation sous ventilation non invasive observé dans les études cliniques, certaines modalités d'optimisation pourraient s'envisager afin de tester l'efficacité clinique de cette modalité thérapeutique : utilisation de nébuliseurs à faible volume résiduel (ultrasoniques ou à membrane vibrante), positionnement optimal du nébuliseur dans le circuit. Les principaux risques liés à l'aérosolthérapie au cours de la ventilation non invasive sont l'obstruction du circuit et/ou des valves du ventilateur et leur dysfonction, mais les conséquences en sont moins graves qu'en ventilation invasive. Il n'a pas été rapporté d'effet secondaire significatif dans les nombreuses études cliniques.

Le placement d'un filtre pour protéger le bloc expiratoire du ventilateur est néanmoins souhaitable afin de prévenir toute dysfonction, ce filtre devant être changé régulièrement pour prévenir son obstruction. De façon superposable à la ventilation invasive, l'utilisation de nébuliseurs pneumatiques n'est pas recommandée en l'absence d'un système intégré au ventilateur, le recours aux gaz muraux exposant au danger d'un volume courant non contrôlé. Les interfaces larges, utilisées à visée de confort (masque facial, casque *helmet*), induisent une exposition oculaire à l'aérosol médicamenteux et ne peuvent donc pas être recommandées. Même avec des masques bucconasaux, les fuites peuvent induire des effets secondaires oculaires [60].

L'aérosolthérapie n'a pas à l'heure actuelle fait la preuve de son efficacité clinique au cours du traitement par haut débit nasal humidifié et ne peut donc pas être recommandée en pratique clinique.

Conclusion

L'administration d'aérosols médicamenteux au cours de la ventilation non invasive est faisable et probablement sans effets indésirables graves ou fréquents. Des quantités significatives de médicaments sont délivrées aux patients. L'efficacité du traitement bronchodilatateur dans ce contexte est relativement bien établie. La marge thérapeutique étant large, il n'y a pas lieu de recommander de modalité particulière d'optimisation en termes de positionnement du nébuliseur ou de réglages ventilatoires. En revanche, peu de données sont disponibles pour le traitement antibiotique et aucune pour d'autres classes thérapeutiques. L'effet additif de la ventilation non invasive et de l'aérosolthérapie n'est que suggéré indirectement par les études et reste donc à démontrer formellement. Des résultats sur banc encourageants laissent entrevoir que l'aérosolthérapie pourrait être efficace au cours du traitement par haut débit nasal humidifié.

Liens d'intérêts : Stéphane Ehrmann : Aerogen, Galway, Irlande ; Fisher & Paykel, Auckland, Nouvelle-Zélande ; Bayer Pharma AG, Berlin, Allemagne ; Axess Vision Technology, Tours, France ; La Diffusion technique française, Saint-Étienne, France ; Penn-Centry Inc, Wyndmoor, États-Unis.

Laurent Vecellio est un employé de La Diffusion technique française. Il déclare faire partie du board du laboratoire Aptalis et avoir reçu des bourses des laboratoires Aptar, Protec'som et Aerogen.

Pierre-François Dequin a bénéficié de prêt de matériel des sociétés DTF et Nektar pour la réalisation d'études cliniques.

François Réminiac déclare avoir reçu une rémunération de la société Fisher and Paykel healthcare.

Références

- Demoule A, Girou E, Richard JC, et al (2006) Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 32:1756–65
- Demoule A, Chevret S, Carlucci A, et al (2015) Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. *Intensive Care Med* [in press]
- Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, et al (2014) Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 69:826–34
- Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, et al (2014) Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respir Med* 108:329–37
- Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, et al (2014) Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2:698–705
- Cabrini L, Landoni G, Oriani A, et al (2015) Noninvasive ventilation and survival in acute care settings: a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 43:880–8
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2015) www.goldcopd.org (consulté le 28 septembre 2015)
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) (2015) www.ginasthma.org (consulté le 29 septembre 2015)
- Lim WJ, Mohammed Akram R, Carson KV, et al (2012) Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD004360
- Ryan G, Singh M, Dwan K (2011) Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane database syst rev* 3: CD001221
- Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, et al (2013) Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 187:680–9
- Fauroux B (2011) Why, when and how to propose noninvasive ventilation in cystic fibrosis. *Minerv Anesthesiol* 77:1108–14
- Moran F, Bradely JM, Piper AJ (2013) Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD002769
- Ehrmann S, Roche-Campo F, Sferrazza Papa GF, et al (2013) Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Intensive Care Med* 39:1048–56
- Ehrmann S, Roche-Campo F, Bodet-Contentin L, et al (2015) Aerosol therapy in intensive and intermediate care units: prospective observation of 2808 critically ill patients. *Intensive Care Med* [in press]
- Sztrymf B, Messika J, Mayot T, et al (2012) Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: a prospective observational study. *J Crit Care* 27:9–13
- Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372:2185–96
- Bräunlich J, Seyfarth HJ, Wirtz H (2015) Nasal High-flow versus non-invasive ventilation in stable hypercapnic COPD: a preliminary report. *Multidiscip Respir Med* 10:27
- Morgan SE, Mosakowski S, Solano P, et al (2015) High-Flow Nasal Cannula and Aerosolized β Agonists for Rescue Therapy in Children With Bronchiolitis: A Case Series. *Respir Care* 60:e161–5

20. Millar J, Lutton S, O'Connor P (2014) The use of high-flow nasal oxygen therapy in the management of hypercarbic respiratory failure. *Ther Adv Respir Dis* 8:63–4
21. Bräunlich J, Beyer D, Mai D, et al (2013) Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration* 85:319–25
22. Ari A, Fink JB, Dhand R (2012) Inhalation therapy in patients receiving mechanical ventilation: an update. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 25:319–32
23. Ehrmann S, Guillon A, Mercier E, et al (2012) Administration d'aérosols médicamenteux au cours de la ventilation mécanique. *Réanimation* 21:42–54
24. Hess DR (2015) Aerosol Therapy During Noninvasive Ventilation or High-Flow Nasal Cannula. *Respir Care* 60:880–93
25. Ehrmann S, Lyazidi A, Louis B, et al (2014) Ventilator-integrated jet nebulization systems: tidal volume control and efficiency of synchronization. *Respir Care* 59:1508–16
26. Zainudin BM, Biddiscombe M, Tolfree SE, et al (1990) Comparison of bronchodilator responses and deposition patterns of salbutamol inhaled from a pressurized metered dose inhaler, as a dry powder, and as a nebulised solution. *Thorax* 45:469–73
27. Dhand R, Duarte AG, Jubran A (1996) Dose-response to bronchodilator delivered by metered-dose inhaler in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit Care Med* 154:388–93
28. Mukhopadhyay A, Dela Pena E, Wadden B (2009) Effects of inhalational bronchodilator treatment during noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Crit Care* 24:474.e1–5
29. Smaldone GC, Messina MS (1985) Enhancement of particle deposition by flow-limiting segments in humans. *J Appl Physiol* 59:509–14
30. Elman M, Goldstein I, Marquette CH, et al (2002) Influence of lung aeration on pulmonary concentration of nebulized and intravenous amikacin in ventilated piglets with severe bronchopneumonia. *Anesthesiology* 97:199–206
31. Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, et al (2009) Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med* 35:840–6
32. Everard ML, Hardy JG, Milner AD (1993) Comparison of nebulized aerosol deposition in the lungs of healthy adults following oral and nasal inhalation. *Thorax* 48:1045–6
33. El Taoum KK, Jinxiang X, Kim J, et al (2015) In Vitro Evaluation of Aerosols Delivered via the Nasal Route. *Respir Care* 60:1015–25
34. Chatmongkolchart S, Schettino GP, 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
35. Calvert LD, Jackson JM, White JA, et al (2006) Enhanced delivery of nebulized salbutamol during non-invasive ventilation. *J Pharm Pharmacol* 58:1553–7
36. White CC, Crotwell DN, Shen S, et al (2013) Bronchodilator delivery during simulated pediatric noninvasive ventilation. *Respir Care* 58:1459–66
37. Abdelrahim ME, Plant P, Chrystyn H (2010) In-vitro characterization of the nebulized dose during non-invasive ventilation. *J Pharm Pharmacol* 62:966–72
38. Michotte JB, Jossen E, Roeseler J, et al (2014) In vitro comparison of five nebulizers during noninvasive ventilation: analysis of inhaled and lost doses. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 27:430–40
39. Branconnier MP, Hess DR (2005) Albuterol delivery during noninvasive ventilation. *Respir Care* 50:1649–53
40. Dhand R (2012) Aerosol therapy in patients receiving noninvasive positive pressure ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 25:63–78
41. Dai B, Kang J, Sun LF, et al (2014) Influence of exhalation valve and nebulizer position on albuterol delivery during noninvasive positive pressure ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 27:125–32
42. Bhashyam AR, Wolf MT, Marcinkowski AL, et al (2008) Aerosol delivery through nasal cannulas: An in vitro study. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 21:181–8
43. Ari A, Harwood R, Sheard M, et al (2011) In vitro comparison of heliox and oxygen in aerosol delivery using pediatric high flow nasal cannula. *Pediatr Pulmonol* 46:795–801
44. Sunbul FS, Fink JB, Harwood R, et al (2015) Comparison of HFNC, bubble CPAP and SiPAP on aerosol delivery in neonates: An in-vitro study. *Pediatr Pulmonol* 50:1099–106
45. Perry SA, Kesser KC, Geller DE, et al (2013) Influence of cannula size and flow rate on aerosol drug delivery through the Vapotherm humidified high-flow nasal cannula system. *Pediatr Crit Care Med* 14:250–6
46. Fok TF, Monkman S, Dolovich M, et al (1996) Efficiency of aerosol medication delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 21:301–9
47. Réminiac F, Vecellio L, Heuzé-Vourc'h N, et al (2015) Aerosol Therapy in Adults Receiving High Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* [in press]
48. França EE, Dornelas de Andrade AF, Cabral G, et al (2006) Nebulization associated with bi-level noninvasive ventilation: analysis of pulmonary radioaerosol deposition. *Respir Med* 100:721–8
49. Maccari JG, Teixeira C, Savi A, et al (2014) Nebulization during spontaneous breathing, CPAP, and bi-level positive-pressure ventilation: a randomized analysis of pulmonary radioaerosol deposition. *Respir Care* 59:479–84
50. Reychler G, Leal T, Roeseler J, et al (2007) Effect of continuous positive airway pressure combined to nebulization on lung deposition measured by urinary excretion of amikacin. *Respir Med* 101 2051–5
51. 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
52. Galindo-Filho VC, Ramos ME, Rattes CS, et al (2015) Radioaerosol Pulmonary Deposition Using Mesh and Jet Nebulizers During Noninvasive Ventilation in Healthy Subjects. *Respir Care* 60:1238–46
53. Parkes SN, Bersten AD (1997) Aerosol kinetics and bronchodilator efficacy during continuous positive airway pressure delivered by face mask. *Thorax* 52:171–5
54. 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
55. Pollack CV, 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
56. Brandao DC, Lima VM, Galindo Filho V, et al (2009) Reversal of Bronchial Obstruction with Bi-level Positive Airway Pressure and Nebulization in Patients with Acute Asthma. *J Asthma* 46:356–61
57. Thille AW, Bertholon JF, Becquemin MH, et al (2011) Aerosol Delivery and Humidification With the Boussignac Continuous Positive Airway Pressure Device. *Respir Care* 56:1526–32
58. Galindo-Filho VC, Brandao DC, Ferreira RCS, et al (2013) Noninvasive Ventilation Coupled With Nebulization During Asthma Crisis: A Randomized Controlled Trial. *Respir Care* 58:241–9
59. 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
60. Iosson N (2006) Nebulizer-associated anisocoria. *N Engl J Med* 354:e8