

PAVM : DOIT-ON SUIVRE LES RECOMMANDATIONS DE L'ATS?

Antoine Roquilly, Karim Asehnoune

Service d'anesthésie réanimation, CHU de Nantes, 1 place Alexis Ricordeau 44093 Nantes Cedex 1, France. Karim.asehnoune@chu-nantes.fr

INTRODUCTION

Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont l'une des premières causes de morbi-mortalité en réanimation, touchant entre 7 à 40 % des patients. Elles entraînent une augmentation considérable des coûts et de la durée d'hospitalisation. Les recommandations de l'American Thoracic Society (ATS) [1] sont extrêmement précises et font autorité pour la prise en charge des pneumopathies acquises à l'hôpital et dans la communauté. Elles ont été émises par un groupe d'expert sur la base d'études cliniques très variées mais souvent observationnelles. Dans ce cadre, il faut garder à l'esprit que ce texte est plus basé sur des recommandations d'expert que sur de « l'evidence-based medicine ».

1. RATIONNEL DES RECOMMANDATIONS

L'instauration d'une antibiothérapie probabiliste inadaptée s'accompagne d'une augmentation de la morbi-mortalité [2] et la modification de l'antibiothérapie sur les données de l'antibiogramme ne corrige pas cette tendance [3]. On observe par ailleurs d'année en année, une augmentation préoccupante du nombre de bactéries résistantes aux antibiotiques [4]. Une stratégie de prescription de l'antibiothérapie probabiliste basée sur ces seules considérations conduirait à la prescription systématique d'une antibiothérapie à large spectre couvrant les bactéries résistantes aux antibiotiques mais exposant au risque d'émergence de mutants résistants. Les recommandations de l'ATS (Figure 1) doivent permettre de guider le clinicien entre les 2 écueils que sont la surprescription de molécules à large spectre, d'une part et le risque de ne pas couvrir une espèce bactérienne responsable de l'infection d'autre part. Brièvement, ces recommandations indiquent que lorsque la pneumopathie survient avant le 5^{ème} jour d'hospitalisation et en l'absence de facteurs de risque de bactéries multirésistantes (BMR), un antibiotique à spectre étroit doit être utilisé en monothérapie. Lorsque la pneumopathie survient après J4 ou quel que soit le délai de survenue si le patient présente des facteurs de risque de BMR, une antibiothérapie à spectre

large doit être employée. Celle-ci comporte une molécule avec une activité anti *Pseudomonas aeruginosa* et un antibiotique avec une activité contre le *staphylococcus aureus résistant à la methicilline (SARM)*. La dernière mise à jour des recommandations de l'ATS date de 2005 [1].

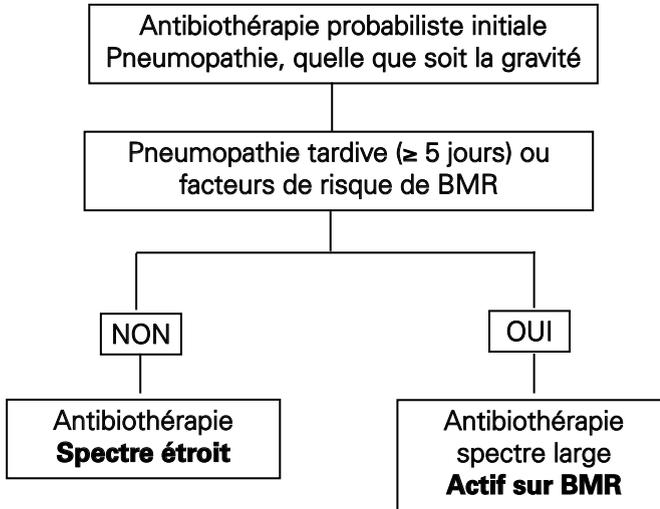


Figure 1 : Recommandations de l'american Thoracic Society pour la prescription de l'antibiothérapie probabiliste devant une pneumopathie

2. UNE NOUVELLE ENTITÉ : PNEUMOPATHIES LIÉES AUX SOINS ACQUISES DANS LA COMMUNAUTÉ

Les pneumopathies communautaires concernent des patients de plus en plus âgés ou présentant des facteurs de comorbidités importants et plus souvent institutionnalisés que par le passé [5]. Ces modifications reflètent de profonds changements sociétaux et sont en rapport avec l'augmentation constante de l'espérance de vie. Dans ce cadre, la principale nouveauté introduite dans la mise à jour des recommandations de l'ATS est la définition d'une nouvelle entité, les pneumopathies, liées aux soins, acquises dans la communauté (HCAP : Health-care-associated pneumonia). Avant 2005, ces pneumopathies étaient considérées comme des pneumopathies communautaires banales.

Les HCAP concernent les patients hospitalisés au moins 2 jours dans les 90 jours précédant l'épisode actuel, résidant dans des maisons de soins, maisons de retraite médicalisées, cliniques d'hémodialyse. Sont également concernés, les patients qui, dans les 30 jours précédant l'épisode actuel, ont reçu un traitement intraveineux (antibiotiques, chimiothérapie) ou des soins locaux postopératoires. Le concept d'HCAP repose sur des données issues d'une étude de cohorte, rétrospective, réalisée dans 59 hôpitaux américains sur 4543 patients non immunodéprimés atteints d'une pneumopathie bactérienne [6]. Trois messages principaux peuvent être tirés de ce travail.

- L'HCAP est une pathologie fréquente (988 patients soit 21,9 % de l'effectif global).
- L'incidence des bactéries résistantes est élevée (26,5 % de SARM, 25,3 % de *Pseudomonas aeruginosa*).
- Le taux de mortalité est très élevé, 19,8 % pour les HCAP contre 10 % pour les pneumopathies communautaires.

De plus, la durée de séjour et les surcoûts engendrés par cette pathologie étaient bien plus importants que ceux des pneumopathies communautaires classiques. La conclusion de cette étude est que l'entité HCAP doit être considérée comme une nouvelle forme de pneumopathie justifiant d'une prescription de l'antibiothérapie probabiliste initiale différente de celle préconisée pour les pneumopathies communautaires banales. Si ce travail a le mérite de mettre en évidence une nouvelle catégorie de pneumopathies non prise en compte jusque-là, modifier les recommandations de l'ATS sur les seules données de l'étude de Kollef [6] pose cependant plusieurs problèmes. Premièrement, la définition d'un patient « institutionnalisé » n'est pas précisée et il n'est probablement pas licite de prescrire systématiquement une antibiothérapie à large spectre couvrant les BMR sur les seules données de l'âge et de la notion d'une « institutionnalisation ». Deuxièmement, le taux rapporté de bactéries résistantes aux antibiotiques est tout à fait inhabituel notamment en Europe. Enfin, si les nouvelles recommandations sont appliquées telles quelles, il convient, chez ces patients institutionnalisés, d'utiliser d'emblée une tri voire une quadri thérapie antibiotique dans le cadre du traitement probabiliste afin d'éviter le risque de traitement inadéquat. Le risque évident est d'observer une augmentation drastique du nombre de bactéries résistantes aux antibiotiques. Trois études, 2 Européennes (italienne et espagnole) et 1 étude japonaise [7-9] ont tenté de valider le concept d'HCAP énoncé par Kollef et al. Dans ces 3 études, le pourcentage de bactéries multirésistantes, notamment de *SARM* et de *Pseudomonas aeruginosa* ne justifiait pas d'utiliser systématiquement des antibiotiques couvrant ces 2 germes pour le traitement probabiliste. Dans l'étude espagnole de Carratala et al. [7], 727 patients étaient admis à l'hôpital avec un diagnostic de pneumopathie et 17,3 % d'entre eux présentaient une pathologie compatible un diagnostic d'HCAP. Ces patients étaient effectivement plus âgés, présentaient plus de comorbidités, le taux de mortalité était également plus important comparativement au groupe de patients atteints d'une pneumopathie communautaire banale. Pourtant, l'incidence du *SARM* et de *Pseudomonas aeruginosa* représentaient 1,6 et 0,5 % des cas respectivement, ce qui ne justifie pas d'une couverture systématique de ces 2 germes pour l'antibiothérapie probabiliste initiale. D'autre part la relation causale liant l'antibiothérapie probabiliste initiale inadaptée et une surmortalité n'était pas retrouvée. Enfin de manière surprenante et contrairement aux données nord américaines, un nombre important des HCAP espagnoles était des pneumopathies d'inhalation. En conclusion, à l'heure actuelle, les études européennes ne permettent pas de recommander l'usage systématique d'antibiotiques à large spectre couvrant les bactéries multirésistantes chez les patients souffrant d'une HCAP.

3. QUE FAIRE EN PRATIQUE DEVANT UNE HCAP ? (TABLEAU I)

Une étude épidémiologique allemande concernant 388 406 patients atteints de pneumopathie a montré que 81 % d'entre eux avaient 60 ans ou plus et 28,4 % avaient plus de 80 ans [10]. Il est évident que, dans cette population il existe un risque potentiel d'émergence de bactéries résistantes qui doit être pris en compte pour la prescription d'une antibiothérapie probabiliste. La littérature a mis en évidence 2 facteurs susceptibles de modifier la prescription d'une antibiothérapie probabiliste, l'inhalation et le statut fonctionnel des patients. Dans ce cadre, l'inhalation semble être un facteur de risque majeur de

pneumopathie chez le sujet âgé. Un travail récent suggère également que les bactéries en cause dans les pneumopathies d'inhalation dépendent du statut fonctionnel des patients qui est évalué par la capacité à faire des gestes de la vie quotidienne (échelle d'évaluation ADL) [11]. Dans une étude japonaise, la sonde gastrique de nutrition entérale (facteur de risque de micro-inhalation) était fortement prédictive de la présence de bactéries résistantes [12]. Un autre travail a montré que la présence de cette sonde de nutrition entérale était associée à un risque d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* (odds ratio 13,8 CI 3,4-56,7) [13]. L'ensemble de ces données suggère que le statut fonctionnel et la présence d'une sonde gastrique sont des déterminants importants du risque de survenue d'une infection à germes résistants. L'évaluation du statut fonctionnel à l'aide d'échelles spécifiques (ADL, Barthel) devrait probablement faire partie intégrante de la prise en charge de cette population de patients vieillissants et porteurs de comorbidités qui tend à devenir majoritaire chez les patients hospitalisés pour une pneumopathie répondant à la définition de l'HCAP. Cette évaluation permettrait sans doute de guider plus efficacement la prescription de l'antibiothérapie probabiliste initiale.

Tableau I

Facteurs susceptibles de modifier la flore bactérienne attendue
(d'après Ewig et al. [15])

1. QUEL QUE SOIT L'ÂGE

a) Sévérité

La sévérité ne joue probablement pas un rôle déterminant dans la présence de bactéries résistantes aux antibiotiques. Cependant, la gravité croissante des pneumopathies communautaires impose le recours à une antibiothérapie probabiliste à large spectre pour éviter la surmortalité liée à une antibiothérapie initiale inadaptée.

b) Comorbidités

Les facteurs de comorbidité sont très hétérogènes chez les patients < 65 ans et ne sont pas corrélés avec une augmentation des résistances bactériennes. Les HCAP dans cette classe d'âge ne justifient pas d'un élargissement systématique de l'antibiothérapie. Il convient de grader la gravité de ces comorbidités avant d'élargir l'antibiothérapie.

c) Traitement antibiotique préalable

L'antibiothérapie préalable et ses modalités sont susceptibles de modifier l'écologie de ces pneumopathies

2. FACTEURS SPÉCIFIQUES DU SUJET ÂGÉ*

a) Hospitalisation à domicile

Doit être évalué localement et individuellement afin de préciser au mieux le risque de résistance bactérienne

b) Maison de soins

Doit être évalué localement et individuellement afin de préciser au mieux le risque de résistance bactérienne

c) Inhalation

* Statut fonctionnel bon ou modérément altéré (ADL 14 ou inférieur). Statut fonctionnel sévèrement altéré (ADL 14 ou supérieur).

4. DOIT-ON APPLIQUER LES RECOMMANDATIONS DE L'ATS À TOUS LES PATIENTS ?

Dans un travail récent publié dans le *Lancet Infectious Disease*, les recommandations sont confrontées au pire scénario clinique possible [14]. L'adhésion aux recommandations pour le traitement de patients présentant des facteurs de risque de bactéries multirésistante s'accompagne d'une surmortalité par rapport aux patients pour lesquels les recommandations n'étaient pas suivies. Les auteurs de ce travail recommandent de stopper l'implémentation des recommandations jusqu'à ce qu'une étude multicentrique randomisée valide celles-ci. L'une des hypothèses soulevées est que la néphrotoxicité engendrée par la triple antibiothérapie couvrant le *Pseudomonas* et le *SARM* s'accompagne d'une surmortalité [15]. On est en droit, par exemple, de s'interroger sur la pertinence d'une attitude consistant en une couverture systématique du *SARM* pour l'antibiothérapie probabiliste des pneumopathies tardives (> 4 jours) alors que les derniers rapports épidémiologiques suggèrent que son incidence est en diminution constante partout en France.

D'autre part, les recommandations actuelles de l'ATS s'appliquent de manière systématique sans mention particulière quant à la typologie des patients auxquels elles s'adressent. A cet égard, les patients polytraumatisés semblent présenter de réelles particularités microbiologiques qui méritent d'être soulignées car la prise en compte de ces spécificités va à l'encontre des recommandations très généralistes de l'ATS. Si l'on considère les pneumopathies nosocomiales précoces, de nombreux travaux français et européens ont mis en évidence la forte prévalence des pneumopathies à *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline (*SASM*) et à *Haemophilus Influenzae* chez les patients polytraumatisés [16-18]. La présence d'un traumatisme crânien semble jouer un rôle singulier, en effet, de nombreuses études retrouvent le *SASM* comme germe prévalant dans les pneumopathies précoces [16, 19, 20]. Cette particularité vis-à-vis du *SASM* ne justifie pas de s'écarter des recommandations actuelles pour la prescription de l'antibiothérapie probabiliste initiale [21].

Par contre, la prise en compte systématique du *SARM* et de *pseudomonas aeruginosa* dans les pneumopathies tardives pour la prescription de l'antibiothérapie probabiliste initiale semble inadaptée. Leone et al. retrouvent une incidence respective du *SARM* et du *pseudomonas* de 2,2 et 6 % et d'autres études françaises retrouvent des taux d'incidence très faibles de ces 2 germes chez des traumatisés crâniens graves [22, 23]. En Espagne, l'équipe de Jordi Rello confirme que le risque de BMR est plus faible chez les patients chirurgicaux que chez des patients « médicaux » de réanimation [24]. L'explication principale expliquant l'écologie particulière retrouvée chez ces patients tient probablement au fait que les polytraumatisés sont souvent jeunes, sans facteurs de comorbidité associés. Une incidence particulièrement élevée d'*Acinetobacter baumannii* a été rapportée par des auteurs espagnols dans le cadre des pneumopathies tardives chez les patients traumatisés [18]. Ces données n'ont cependant pas été confirmées depuis et à l'heure actuelle, il n'y a pas d'argument pour couvrir ce germe systématiquement dans le cadre d'une prescription probabiliste d'antibiotique pour une suspicion de pneumopathie tardive.

CONCLUSION

En pratique, les patients âgés de plus de 65 ans constituent à présent le groupe majoritaire chez les patients hospitalisés en réanimation avec un diagnostic de pneumopathie bactérienne. L'évaluation du risque de BMR pour la prescription d'une antibiothérapie probabiliste dans cette population, doit tenir compte d'une inhalation potentielle et du statut fonctionnel. D'autres facteurs de risques de présence d'une *BMR*, telle que l'hospitalisation à domicile ou en centre de soins doivent être évalués au cas par cas. La prescription d'une antibiothérapie probabiliste doit tenir compte de l'écologie bactérienne de chaque unité et de chaque hôpital. Enfin, des recommandations spécifiques concernant les patients polytraumatisés devraient être proposées.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416
- [2] Moine P, Timsit J-F, De Lassence A, Troché G, Fosse J-P, Alberti C, Cohen Y, OUTCOMEREA study group: Mortality associated with late-onset pneumonia in the intensive care unit: results of a multi-center cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:154-163
- [3] Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ: Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-474
- [4] Kollef MH, Golan Y, Micek ST, Shorr AF, Restrepo MI: Appraising contemporary strategies to combat multidrug resistant gram-negative bacterial infections-proceedings and data from the gram-negative resistance summit. *CLIN INFECT DIS* 2011;53 Suppl 2:S33-55
- [5] Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J, European HAP working group: Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009;35:9-29
- [6] Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS: Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005;128:3854-3862
- [7] Carratalà J, Mykietiuk A, Fernández-Sabé N, Suárez C, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, Gudiol F: Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch. Intern. Med.* 2007;167:1393-1399
- [8] Venditti M, Falcone M, Corrao S, Licata G, Serra P, Study Group of the Italian Society of Internal Medicine: Outcomes of patients hospitalized with community-acquired, health care-associated, and hospital-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2009;150:19-26
- [9] Shindo Y, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Hashimoto N, Imaizumi K, Sato T, Hasegawa Y: Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital. *Chest* 2009;135:633-640
- [10] Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H, Schraeder P, Welte T, Hoefken G: New perspectives on community-acquired pneumonia in 388406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 2009;64:1062-1069
- [11] Solh EI AA, Pietrantoni C, Bhat A, Aquilina AT, Okada M, Grover V, Gifford N: Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1650-1654
- [12] Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH: Prediction of infection due to antibiotic-resistant bacteria by select risk factors for health care-associated pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2008;168:2205-2210
- [13] Baum von H, Welte T, Marre R, Suttorp N, Ewig S, CAPNETZ study group: Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: Diagnosis, incidence and predictors. *European Respiratory Journal* 2010;35:598-605

- [14] Kett DH, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P, Cely CM, Ford KD, Scerpella EG, Ramirez JA, the Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia IMPACT-HAP Investigators: Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011;doi:10.1016/S1473-3099(10)70314-5
- [15] Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A: Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2010;10:279-287
- [16] Agbaht K, Lisboa T, Pobo A, Rodriguez A, Sandiumenge A, Diaz E, Rello J: Management of ventilator-associated pneumonia in a multidisciplinary intensive care unit: does trauma make a difference? *Intensive Care Med* 2007;33:1387-1395
- [17] Bochicchio GV, Joshi M, Bochicchio K, Tracy K, Scalea TM: A time-dependent analysis of intensive care unit pneumonia in trauma patients. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 2004;56:296-301- discussion 301-3
- [18] Rincón-Ferrari MD, Flores-Cordero JM, Leal-Noval SR, Murillo-Cabezas F, Cayuelas A, Muñoz-Sánchez MA, Sánchez-Olmedo JL: Impact of ventilator-associated pneumonia in patients with severe head injury. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 2004;57:1234-1240
- [19] Pickworth KK, Falcone RE, Hoogbeem JE, Santanello SA: Occurrence of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: a comparison of sucalfate and ranitidine. *Crit Care Med* 1993;21:1856-1862
- [20] Rello J, Ausina V, Castella J, Net A, Prats G: Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Influence of level of consciousness with implications for therapy. *Chest* 1992;102:525-529
- [21] Lepelletier D, Roquilly A, Demeure dit latte D, Mahe PJ, Loutrel O, Champin P, Corvec S, Naux E, Pinaud M, Lejus C, Asehnoune K: Retrospective analysis of the risk factors and pathogens associated with early-onset ventilator-associated pneumonia in surgical-ICU head-trauma patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010;22:32-37
- [22] Seguin P, Tanguy M, Laviolle B, Tirel O, Mallédant Y: Effect of oropharyngeal decontamination by povidone-iodine on ventilator-associated pneumonia in patients with head trauma. *Crit Care Med* 2006;34:1514-1519
- [23] Leone M, Bourgoign A, Giuly E, Antonini F, Dubuc M, Viviand X, Albanèse J, Martin C: Influence on outcome of ventilator-associated pneumonia in multiple trauma patients with head trauma treated with selected digestive decontamination. *Crit Care Med* 2002;30:1741-1746
- [24] Agbaht K, Lisboa T, Pobo A, Rodriguez A, Sandiumenge A, Diaz E, Rello J: Management of ventilator-associated pneumonia in a multidisciplinary intensive care unit: does trauma make a difference? *Intensive Care Med*. 2007;33(8):1387-95