

COMMENT PEUT-ON OPTIMISER LE TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE D'UNE PNEUMONIE ACQUISE SOUS VENTILATION MÉCANIQUE ?

Jean Chastre, Jean-Louis Trouillet, Charles-Edouard Luyt, Nicolas Bréchet, Alain Combes

Service de Réanimation Médicale, Institut de Cardiologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, E-mail : jean.chastre@psl.aphp.fr

INTRODUCTION

Comment optimiser le traitement des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) revient à répondre à cinq questions essentielles :

- Quand faut-il commencer ?
- Par quelle antibiothérapie ?
- Comment peut-on améliorer l'efficacité du traitement ?
- Quand faut-il utiliser les antibiotiques en association ?
- Combien de temps faut-il traiter ?

1. QUAND DÉBUTER UN TRAITEMENT ?

Les PAVM étant des infections potentiellement graves, elles doivent être traitées le plus rapidement possible [1-3]. En revanche, la simple colonisation des voies aériennes chez un malade ventilé mécaniquement n'est pas en soi une indication à une antibiothérapie. En pratique, nous proposons l'arbre décisionnel décrit dans la Figure 1. D'autres algorithmes existent [4, 5]. Le point essentiel est que la démarche diagnostique et thérapeutique soit définie par un protocole de service et que ce protocole soit adopté et respecté par l'ensemble de l'équipe.

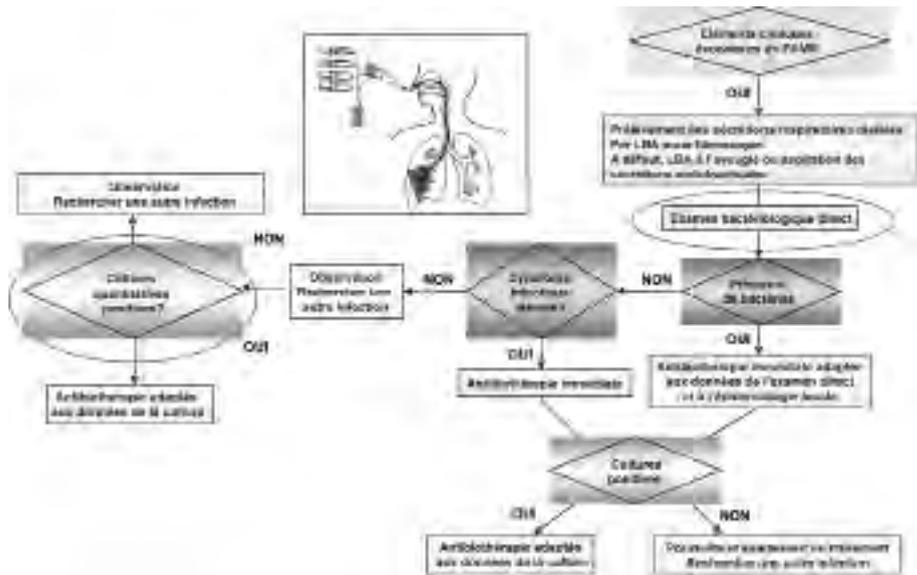


Figure 1 : Exemple de stratégie diagnostique « invasive »

Ce protocole doit comporter dans tous les cas :

- Un seuil de suspicion particulièrement bas chez certains patients à risque (SDRA, immunodéprimés...).
- L’obtention des prélèvements avant toute modification de l’antibiothérapie ou introduction de nouveaux antibiotiques.
- L’obtention quasi immédiate du résultat de l’examen direct du prélèvement broncho-pulmonaire.
- L’obtention de cultures quantitatives ou au moins semi-quantitatives.
- La réévaluation du traitement empirique initial dès J2 ou J3 pour soit arrêter le traitement si l’infection n’est pas confirmée soit réduire le spectre de l’antibiothérapie en fonction des données de l’antibiogramme.

2. PAR QUELLE ANTIBIOTHÉRAPIE ?

L’antibiothérapie probabiliste initiale doit également être définie par un protocole établi par les médecins du service. Les choix sont fonction de la population prise en charge dans l’unité, de l’écologie microbienne spécifique du service et des recommandations d’experts ou de sociétés savantes. Les schémas thérapeutiques proposés par les experts sont fondés sur le contexte clinique, en particulier la durée d’hospitalisation ou de ventilation précédant l’épisode, les traitements antibiotiques reçus auparavant par le patient, la colonisation éventuelle par une bactérie multirésistante et des résultats de prélèvements respiratoires antérieurs [6-8, 9, 10]. Enfin, il est le plus souvent sage de prescrire un antibiotique dont la classe est différente de celle de l’antibiotique reçu dans les jours précédents par le malade [11]. Le Tableau I donne un exemple de protocole d’antibiothérapie initiale, il n’est qu’indicatif et doit être adapté à la situation locale. L’adjonction d’un glycopeptide ou d’un autre agent anti-SARM dépend du contexte local, d’un portage connu ou d’un facteur de risque spécifique, ou encore un état de choc.

Tableau I

Antibiothérapie initiale

Indications	Bactéries habituellement en cause	Antibiothérapie empirique initiale
PAVM précoce (< 5-7 jours de VM) et sans antibiothérapie préalable ni FDR pour une BMR	Streptocoques, S aureus métiS, H. influenzae, Moraxella, entérobactéries sensibles, anaérobies	Cefotaxime, ceftriaxone ou amoxicilline+acide clavulanique
PAVM tardive (≥ 5 j-7 jours de VM) et/ou FDR pour la présence de BMR	Entérobactéries, y compris entérobactéries du groupe 3 (Enterobacter, Citrobacter freundii, Serratia, Proteus indole +, Morganella, Providencia), Entérobactéries BLSE Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii S aureus métiR (SARM) autres	Une des 4 bêta-lactamines Piperacilline+tazobactam, Ceftazidime, Carbapénèmes (imipénème, méropénem, doripénem) Céfépime + Un aminoside (plutôt amikacine) ± Vancomycine ou linezolid si malade porteur de SARM, forte prévalence dans l'unité, présence de cocci Gram positive à l'examen direct, malade venant de soins de suite/long séjour, hémodialysé chronique ou patient en état de choc

3. L'ADAPTATION DU TRAITEMENT ET SON OPTIMISATION

Un traitement optimisé signifie un traitement adapté à la sensibilité des micro-organismes mais aussi le respect des règles de pharmacocinétique et de pharmacodynamie (voie et modalités d'administration, intervalles entre chaque dose, adaptation des posologies en cas d'altération de la fonction rénale ou hépatique, pénétration dans le tissu infecté...). De nombreuses études ont montré que la pharmacocinétique des antibiotiques chez les malades hospitalisés en réanimation était très souvent modifiée, avec des volumes de distribution et des clairances rénales très augmentés, ou à l'inverse un risque majeur de surdosage et de toxicité en cas d'altération de la fonction rénale et/ou hépatique [12-16, 17, 18]. C'est aussi donner la molécule adaptée avec le spectre le plus étroit, pendant la durée la plus courte possible sans faire courir le risque d'échec ou de rechute, et enfin avec le coût le plus faible.

Pour les antibiotiques classés comme temps dépendants, pénicillines et céphalosporines, le paramètre pharmacocinétique - pharmacodynamique (PK/PD) important est la fraction de temps situé au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) entre les doses. Cette fraction doit être largement supérieure à 80 %. Des études récentes ont montré l'intérêt d'optimiser la durée de perfusion ou même en perfusant de façon continue l'antibiotique quand la stabilité de la molécule le permet [19-20]. Il est cependant important de savoir que pour l'instant le niveau de preuves soutenant ce type d'administration est relativement faible et qu'à l'inverse il existe un risque de sous dosage dans certaines circonstances, en particulier quand la fonction rénale est supra nor-

male [21, 22]. Pour les antibiotiques concentrations dépendants, aminosides, fluoroquinolones, le paramètre PK/PD le plus important est l'obtention d'un rapport pic d'antibiotique sur CMI supérieur à 8 ou 10 ou un rapport aire sous la courbe/CMI supérieur à 100 ou 125. En pratique quotidienne, ces rapports sont rarement regardés mais ils peuvent s'avérer intéressants devant des infections à germes particulièrement résistants [23].

4. MONOTHÉRAPIE OU BITHÉRAPIE

Une association d'antibiotiques permet indiscutablement d'élargir le spectre de l'antibiothérapie empirique et donc de diminuer le risque d'un traitement initial inapproprié. Pour cette simple raison, la combinaison d'une bêta-lactamine à très large spectre avec un aminoglycoside ou une fluoroquinolone active sur *Pseudomonas* doit être utilisée quand la probabilité que l'infection puisse être due à une bactérie multirésistante est notable, probablement en privilégiant l'association avec un aminoglycoside plutôt qu'avec une quinolone [6, 24]. Une telle combinaison pourrait aussi conceptuellement améliorer l'efficacité thérapeutique en augmentant la vitesse de bactéricidie mais ce point reste débattu. En réalité, peu d'études ont montré un intérêt pronostique à recourir systématiquement à une bithérapie, en dehors des malades les plus graves ou en cas de bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa* [25-30]. Quoi qu'il en soit une association semble logique initialement en cas de pneumonie tardive ou bien lorsqu'on sait que le malade est porteur de bactéries multirésistantes, ou chez les malades les plus graves [31]. En revanche au-delà du troisième jour, lorsque le ou les germes ont été identifiés et leur sensibilité aux antibiotiques disponible, l'utilité de poursuivre une bithérapie n'est pas démontrée [28, 30, 32].

Optimiser l'antibiothérapie des infections en réanimation, c'est aussi entreprendre dès que possible une désescalade thérapeutique adaptée aux données bactériologiques définitives. L'identification précise des micro-organismes responsables de l'infection et de leur profil de sensibilité *in vitro* permet de renoncer chaque fois que possible aux molécules à spectre très large au profit du spectre « nécessaire et suffisant ». Plus les données bactériologiques initiales sont fiables et plus cette démarche de désescalade thérapeutique sera accomplie en toute sécurité : c'est souligner de nouveau l'importance cruciale de la qualité de ces recherches bactériologiques.

Le respect des règles de désescalade thérapeutique pourrait permettre une diminution considérable de la consommation de médicaments à large spectre en réanimation, et ceci sans aucun risque pour le patient. Ainsi pourrait être rompu le cercle vicieux qui conduit de l'émergence de souches résistantes à l'usage d'antibiotiques à large spectre qui à leur tour favorisent les résistances [33-34].

5. DURÉE DU TRAITEMENT

Prolonger la durée du traitement au-delà de 8 jours n'est probablement pas nécessaire, sauf dans de rares cas particuliers [35]. Ainsi les traitements supérieurs à 8 jours, la règle il y a 15 ans, ne sont encore justifiés qu'en cas d'abcès du poumon, d'une infection survenant sur un terrain sévèrement débilité ou immunodéprimé ou quand l'infection est due à des germes associés à des taux élevés d'échecs ou de rechutes, tels *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, et *S. aureus* résistant à la méticilline. En pratique, deux attitudes peuvent se

discuter. La première est de décider une durée du traitement « a priori », par exemple 8 jours, sauf cas particuliers comme indiqué précédemment. L'autre attitude est d'adapter la durée pour chaque patient en fonction des germes en cause et de l'évolution clinique, en s'aidant éventuellement de l'évolution de biomarqueurs [36]. L'intérêt d'une telle stratégie a été confirmé par plusieurs méta analyses d'essais randomisés [37-38].

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27:355-362.
- [2] Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262-268.
- [3] Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-1596.
- [4] Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: The clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:173-179.
- [5] Leone M, Garcin F, Bouvenot J, Boyadjev I, Visintini P, Albanese J, Martin C. Ventilator-associated pneumonia: Breaking the vicious circle of antibiotic overuse. *Crit Care Med* 2007;35:379-385; quiz 386.
- [6] 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.
- [7] Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
- [8] Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, Cleverley J, Dilworth P, Fry C, Gascoigne AD, Knox A, Nathwani D, Spencer R, Wilcox M. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the uk: Report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the british society for antimicrobial chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008.
- [9] Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Diagnosis and treatment. *J Crit Care* 2008;23:138-147.
- [10] Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal JM, Gainnier M, Sainty JM, Papazian L. Early antibiotic treatment for bal-confirmed ventilator-associated pneumonia: A role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* 2005;127:589-597.
- [11] Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, Kassis N, Chastre J, Gibert C. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: Comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 2002;34:1047-1054.
- [12] Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, Lipman J. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: Proof of concept. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:332-339.
- [13] Taccone FS, de Backer D, Laterre PF, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F. Pharmacokinetics of a loading dose of amikacin in septic patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:531-535.
- [14] Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F. Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010;14:R126.
- [15] Pinder M, Bellomo R, Lipman J. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:134-144.
- [16] Roberts JA. Using pk/pd to optimize antibiotic dosing for critically ill patients. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12:2070-2079.

- [17] Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 2005;41:1159-1166.
- [18] Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J. Dali: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: Are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014;58:1072-1083.
- [19] Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Starr T, Udy AA, Paul SK, Lipman J. A protocol for a multi-centre randomised controlled trial of continuous beta-lactam infusion compared with intermittent beta-lactam dosing in critically ill patients with severe sepsis: The bling ii study. *Crit Care Resusc* 2013;15:179-185.
- [20] Chant C, Leung A, Friedrich JO. Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients using continuous/extended infusions: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013;17:R279.
- [21] Kollef MH, Chastre J, Clavel M, Restrepo MI, Michiels B, Kaniga K, Cirillo I, Kimko H, Redman R. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2012;16:R218.
- [22] Cotta MO, Roberts JA, Tabah A, Lipman J, Vogelaers D, Blot S. Antimicrobial stewardship of beta-lactams in intensive care units. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014.
- [23] Lodise TP, Drusano GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: Optimal antimicrobial therapy in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2011;27:1-18.
- [24] Martinez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, Almela M, Ortega M, Marco F, Pitart C, Sterzik H, Lopez J, Mensa J. Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3590-3596.
- [25] Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, Laporta D, Lapinsky S, Ellis P, Mirzanejad Y, Martinka G, Keenan S, Wood G, Arabi Y, Feinstein D, Dodek P, Kravetsky L, Doucette S. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010;38:1773-1785.
- [26] Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escobresca-Ortega A, Ochoa M, Cayuela A, Rello J. Optimal management therapy for pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007;35:1888-1895.
- [27] Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, Kollef MH. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to gram-negative bacteria: A retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1742-1748.
- [28] Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, Bloos F, Ludwig K, Putensen C, Nierhaus A, Jaschinski U, Meier-Hellmann A, Weyland A, Grundling M, Moerer O, Riessen R, Seibel A, Ragaller M, Buchler MW, John S, Bach F, Spies C, Reill L, Fritz H, Kiehntopf M, Kuhnt E, Bogatsch H, Engel C, Loeffler M, Kollef MH, Reinhart K, Welte T, German Study Group Competence Network Sepsis Sepnet FT. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: A randomized trial treatment for sepsis-related organ dysfunction. *Jama* 2012;307:2390-2399.
- [29] Chamot E, Boffi El Amari E, Rohner P, Van Delden C. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for pseudomonas aeruginosa bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2756-2764.
- [30] Pena C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, Almirante B, Pomar V, Aguilar M, Granados A, Calbo E, Rodriguez-Bano J, Rodriguez F, Tubau F, Oliver A, Martinez-Martinez L. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in pseudomonas aeruginosa bloodstream infections: A post hoc analysis of a prospective cohort. *Clin Infect Dis* 2013;57:208-216.
- [31] Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010;38:1651-1664.
- [32] Marcus R, Paul M, Elphick H, Leibovici L. Clinical implications of beta-lactam-aminoglycoside synergism: Systematic review of randomised trials. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:491-503.

- [33] Gould IM. Antibiotic policies to control hospital-acquired infection. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:763-765.
- [34] MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:638-656.
- [35] Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. *Jama* 2003;290:2588-2598.
- [36] Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M, Bernard M, Pasquet B, Regnier B, Brun-Buisson C, Chastre J, Wolff M. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (prorata trial): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463-474.
- [37] Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, Luyt CE, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, Wei L, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Tamm M, Bhatnagar N, Bucher HC, Mueller B. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: An individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012.
- [38] Kopterides P, Siempos, II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010;38:2229-2241.