Antibiothérapie des pneumopathies nosocomiales

Dr A. Meybeck
Service de réanimation et maladies infectieuses
CH Tourcoing

PLAN

- Définitions

- Quand traiter :
  - Diagnostic (clinique, radiologique, microbiologique)
  - Nouveaux marqueurs biologiques
  - Stratégies thérapeutiques

- Comment traiter :
  - Choix des molécules
    - Traitement empirique;
    - Réévaluation, désescalade;
  - Durée de traitement

Recommandations récentes

- IDSA guidelines (Kalil AC et al. *Clin Infect Dis* 2016)
- International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines (Torres A et al. *Eur Respir J* 2017)
- Recommandations formalisées d'experts SFAR et SRLF (juin 2017)

Définitions :

- **Pneumopathie nosocomiale ou pneumopathie acquise à l'hôpital** = pneumopathie survenant au moins 48 heures après l'admission à l'hôpital.

- **Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM)** = pneumopathie survenant après 48 heures de ventilation mécanique invasive ou non.

- **Pneumopathie associée aux soins** =
  - dans les 90 jours suivant une hospitalisation d'au moins 48 h,
  - chez un résident de maison de retraite, de long séjour, autres centres de soins,
  - antibiothérapie intraveineuse récente, chimiothérapie dans les 30 jours précédents, patients dialysés, …

DGS mai 2007; Niederman MS, CID 2010

Quand traiter ?

Ne pas traiter à tort

↓

↑ mortalité en cas d'ATB inadaptée ou retardée

Luna and al. Chest 1997;111:676

Traiter à tort

↓

surcoût

effet 2nd des ATB

résistances

Diagnostic et stratégies thérapeutiques

- Suspicion clinique et radiologique ;
- Examens microbiologiques ;
- Rôle des nouveaux marqueurs biologiques ?

→ Choix d'une stratégie diagnostique et thérapeutique.

Suspicion clinique et radiologique

- **Signes radiologiques :**
  - image évocatrice de pneumonie (syndrome alvéolaire)
  - Nouveaux infiltrats radiologiques ou aggravation d'infiltrats préexistants
- **Et au moins un des signes suivants :**
  - hyperthermie > 38° C ou T° <36° C sans autre cause,
  - leucopénie (<4000 GB/mm3) ou hyperleucocytose (> 12 000 GB/mm3)
- **Et au moins un des signes suivants :**
  - apparition de sécrétions purulentes ou modifications des caractéristiques (couleur, odeur, quantité, consistance)
  - toux ou dyspnée ou tachypnée
  - auscultation évocatrice
  - aggravation des gaz du sang (désaturation) ou besoins accrus en oxygène ou en assistance respiratoire

Andrews et al *Chest 1981*

Suspicion clinique et radiologique :

Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)

CPIS points	0	1	2
1. Tracheal secretions	Rare	Abundant	Abundant + Purulent
2. Chest X-ray infiltrates	No infiltrate	Diffused	Localized
3. Temperature, °C	$\geq$ 36.5 and $\leq$ 38.4	$\geq$ 38.5 and $\leq$ 38.9	$\geq$ 39 or $\leq$ 36
4. Leukocytes count, per mm3	$\geq$ 4,000 and $\leq$ 11,000	< 4,000 or > 11,000	< 4,000 or > 11,000 + band forms $\geq$ 500
5. PaO_2/FiO_2, mmHg	> 240 or ARDS		$\leq$ 240 and no evidence of ARDS

Pugin J et al. *Am Rev Respir Dis 1991*

Suspicion clinique et radiologique :

Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)

CPIS points	0	1	2
1. Tracheal secretions	Rare	Abundant	Abundant + Purulent
2. Chest X-ray infiltrates	No infiltrate	Diffused	Localized
3. Temperature, °C	> 36.5		39 or ≤ 36
4. Leukocytes cou per mm3	4,00		4,000 or > 11,000 + band forms ≥ 500
5. PaO_2/FiO_2, mmHg	> 240 or ARDS		≤ 240 and no evidence of ARDS

CPIS > 6 :
Se=77%; Sp=42%

Pugin J et al. *Am Rev Respir Dis 1991*

Suspicion clinique et radiologique

- **Signes radiologiques :**
  - Nouveaux infiltrats radiologiques ou aggravation d'infiltrats préexistants

- **Et au moins 2 des signes suivants :**
  - hyperthermie > 38° C,
  - leucopénie (<4000 GB/mm3) ou hyperleucocytose (> 12 000 GB/mm3),
  - apparition de sécrétions purulentes.

→ Sensibilité 69%
Spécificité 75%

AJRCCM 2005; 171: 388-416

SFAR

srlf
SOCIÉTÉ
DE RÉANIMATION
DE LANGUE FRANÇAISE

Recommandations formalisées d'experts

PNEUMONIES ASSOCIÉES AUX SOINS DE RÉANIMATION

RFE commune SFAR – SRLF

Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

Société de Réanimation de Langue Française

En collaboration avec les Sociétés ADARPEF et GFRUP

Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française,

Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques

Texte validé par le Conseil d'Administration de la SFAR (29/06/2017) et de la SRLF (08/06/2017)

Tableau 1. Critères de définition d'une pneumonie

Signes radiologiques
Deux clichés radiologiques successifs à partir desquels l'apparition d'un foyer de pneumonie est suspecté En l'absence d'antécédents de cardiopathie ou de maladie pulmonaire sous-jacentes, un seul examen radiologique suffit
Et au moins un des signes suivants
Température corporelle > 38,3°C sans autre cause Leucocytes < 4000 /mm^3 ou ≥ 12000 /mm^3
Et au moins deux des signes suivants
Sécrétions purulentes Toux ou dyspnée Désaturation ou besoin accru en oxygène ou nécessité d'assistance ventilatoire

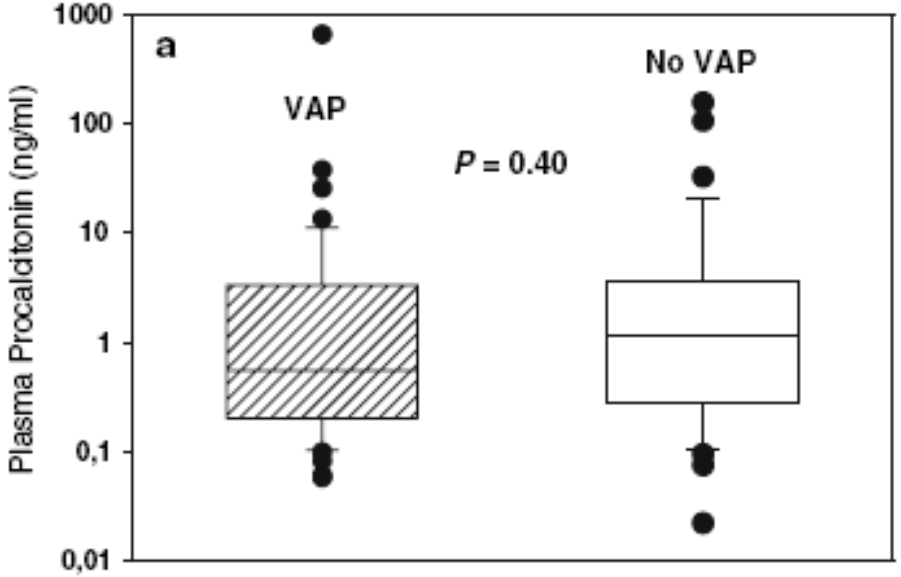
Quels moyens de diagnostic des pneumonies associées aux soins faut-il utiliser pour diminuer la morbi-mortalité des patients de réanimation ?

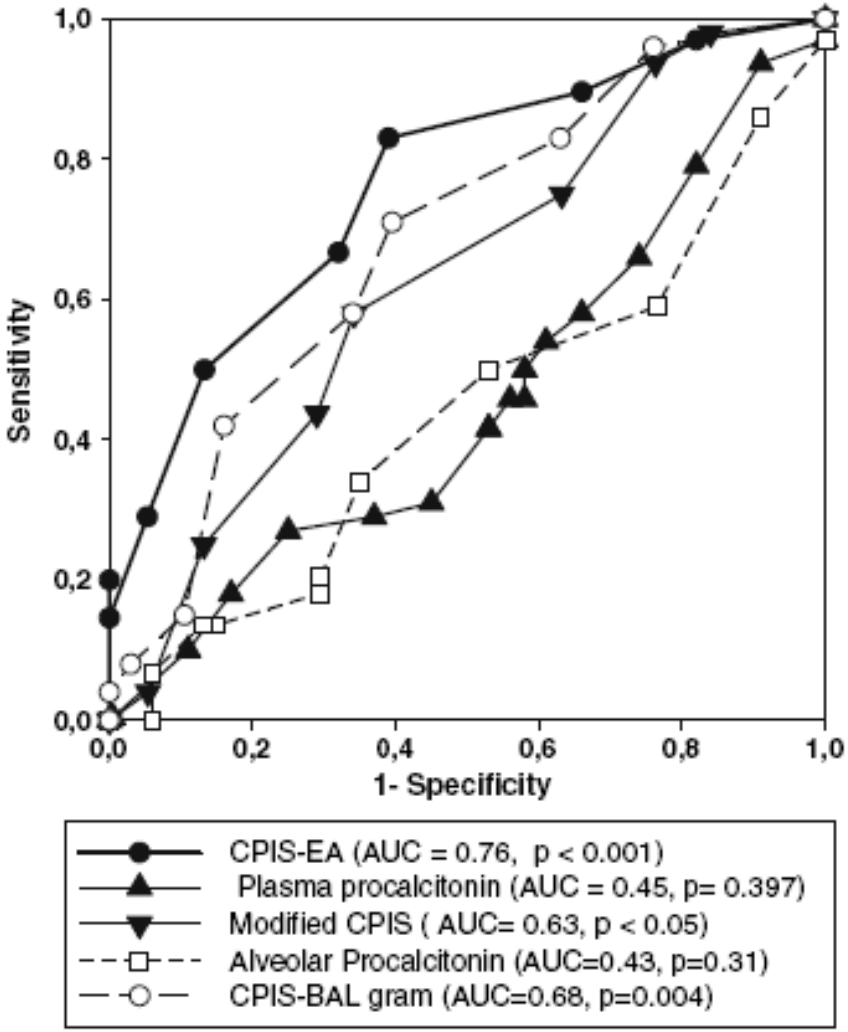
R2.1 – Il ne faut probablement pas utiliser les scores cliniques (CPIS, CPIS modifié) pour le diagnostic des pneumonies associées aux soins.

GRADE 2-, ACCORD FORT

Place de la PCT dans le diagnostic des PAVM

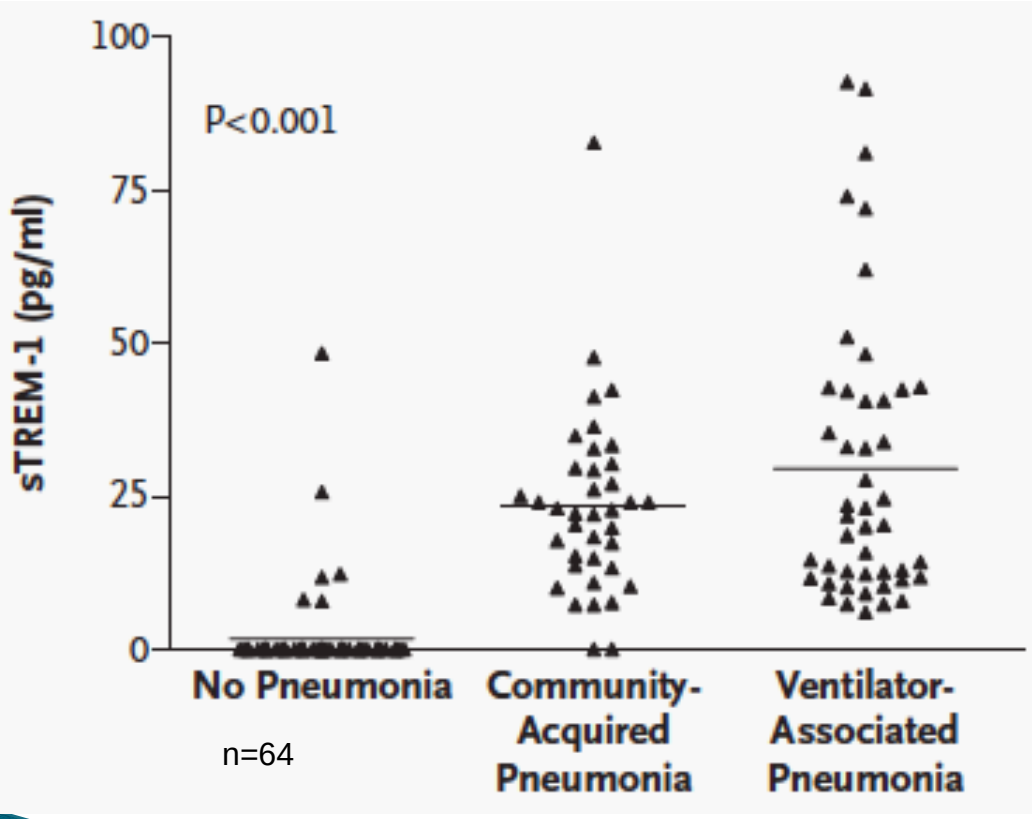
86 épisodes de PAVM

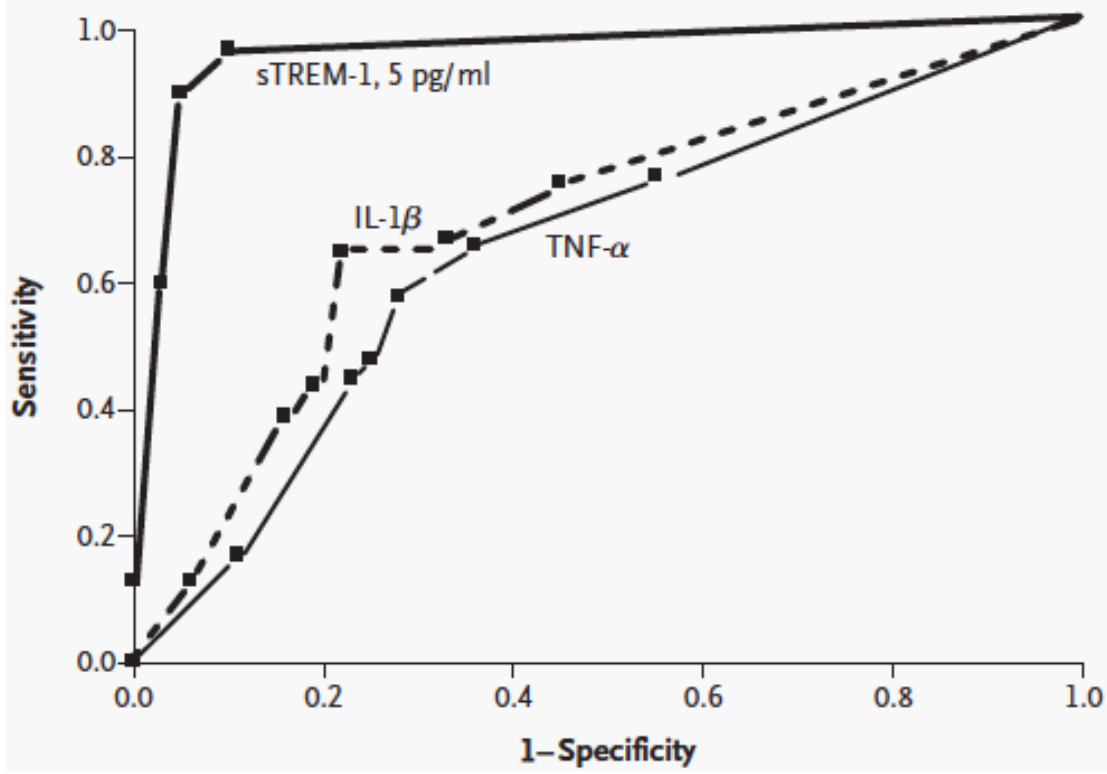




Jung B. et al, *Intensive Care Med* 2010; 36: 790-98

Place du dosage du triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM-1) dans le LBA





N Engl J Med 2004;350:451-8

Quels moyens de diagnostic des pneumonies associées aux soins faut-il utiliser pour diminuer la morbi-mortalité des patients de réanimation ?

R2.3 – Il ne faut probablement pas mesurer les concentrations plasmatiques de procalcitonine ou alvéolaires de TREM-1 soluble pour diagnostiquer une pneumonie associée aux soins.

GRADE 2-, ACCORD FORT

Diagnostic microbiologique (1)

- Les prélèvements sont réalisés avant l'introduction ou la modification de l'antibiothérapie.

- Prélèvements des voies aériennes basses :
  - **Cultures qualitatives ou quantitatives.**

  - **Techniques invasives endoscopiques :**
    - Brosse télescopique protégée (seuil : 10^3 UFC/ml),
    - Prélèvement distal protégé (seuil : 10^3 UFC/ml),
    - Lavage broncho alvéolaire (seuil : 10^4 UFC/ml);

  - **Techniques non invasives :**
    - Prélèvement distal protégé (seuil : 10^3 UFC/ml),
    - Aspiration endotrachéale (seuil : 10^5 UFC/ml),

- Hémocultures; Liquide pleural; Antigènuries (légionnelle, pneumocoque)

Diagnostic microbiologique (2) : Stratégie « clinique » vs stratégie « invasive »

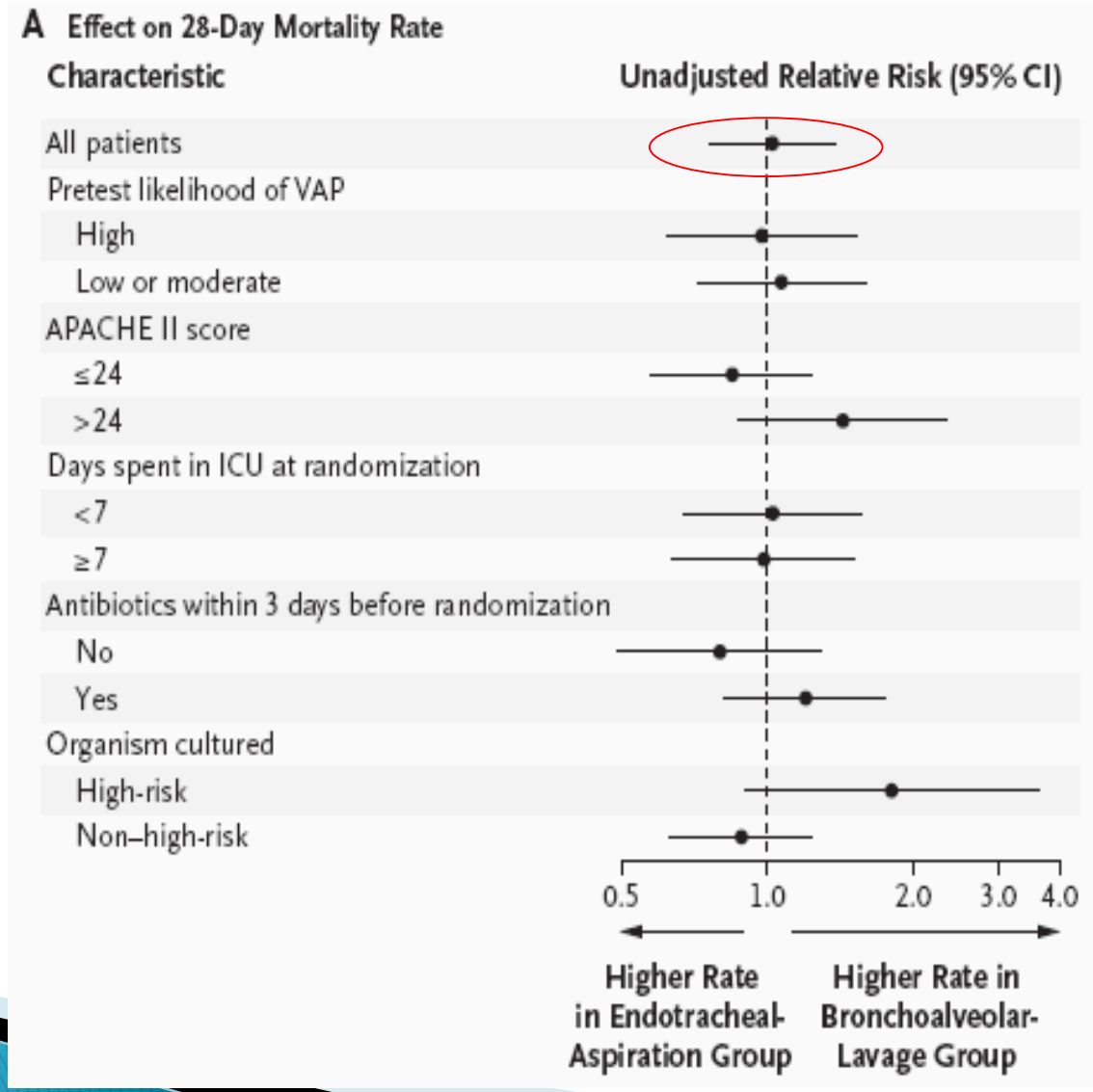
- 413 patients suspects de PAVM, 31 réanimations
  Prélèvement sous fibroscopie *vs* aspiration trachéale

	Fibroscopie	Aspiration trachéale	
Nb de jours sans AB à J28	11.5	7.5	p<0.001
Mortalité à J14	16.2%	25.8%	p=0.022

Fagon et al Ann Int Med 2000;132:621-30

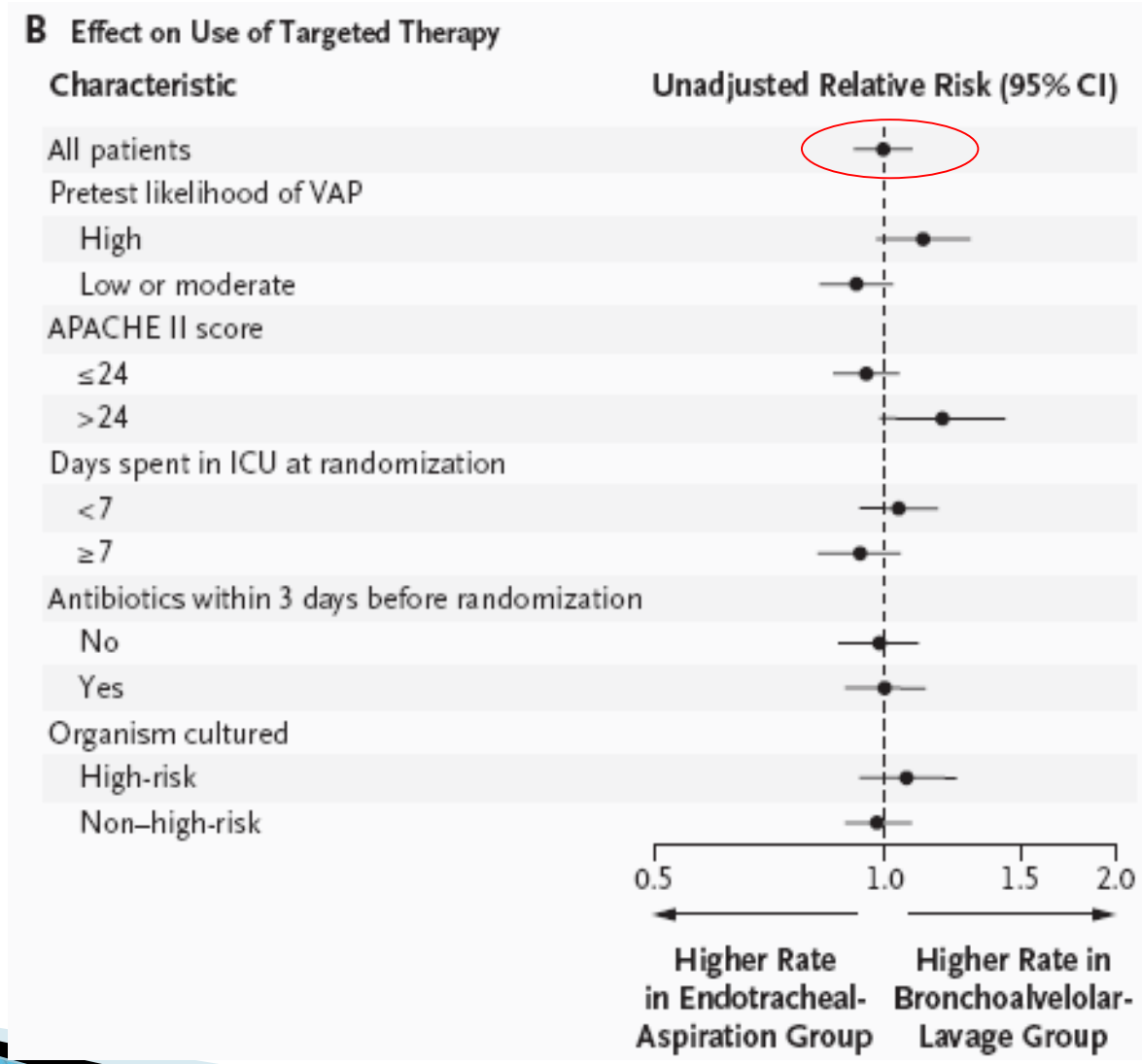
Stratégie « clinique » vs stratégie « invasive »

- 740 patients présentant une PAVM dans 28 services de réanimation.



NEJM 2006

Stratégie « clinique » vs stratégie « invasive ».



NEJM 2006

Stratégie « non-invasive » vs stratégie « invasive » ?

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

IDSA GUIDELINE

- Méthode microbiologique pour diagnostiquer les PAVM et les pneumopathies nosocomiales :

Une culture semi-quantitative de prélèvements non invasifs doit être privilégiée.

Kalil AC et al. *Clin Infect Dis* 2016

Stratégie « non-invasive » vs stratégie « invasive »?

Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)

We suggest obtaining distal quantitative samples (prior to any antibiotic treatment) in order to reduce antibiotic exposure in stable patients with suspected VAP and to improve the accuracy of the results

- **Weak recommendation**
- **Low quality of evidence**

We recommend obtaining a lower respiratory tract sample (distal quantitative or proximal quantitative or qualitative culture) to focus and narrow the initial empiric antibiotic therapy.

- **Strong recommendation**
- **Low quality of evidence**

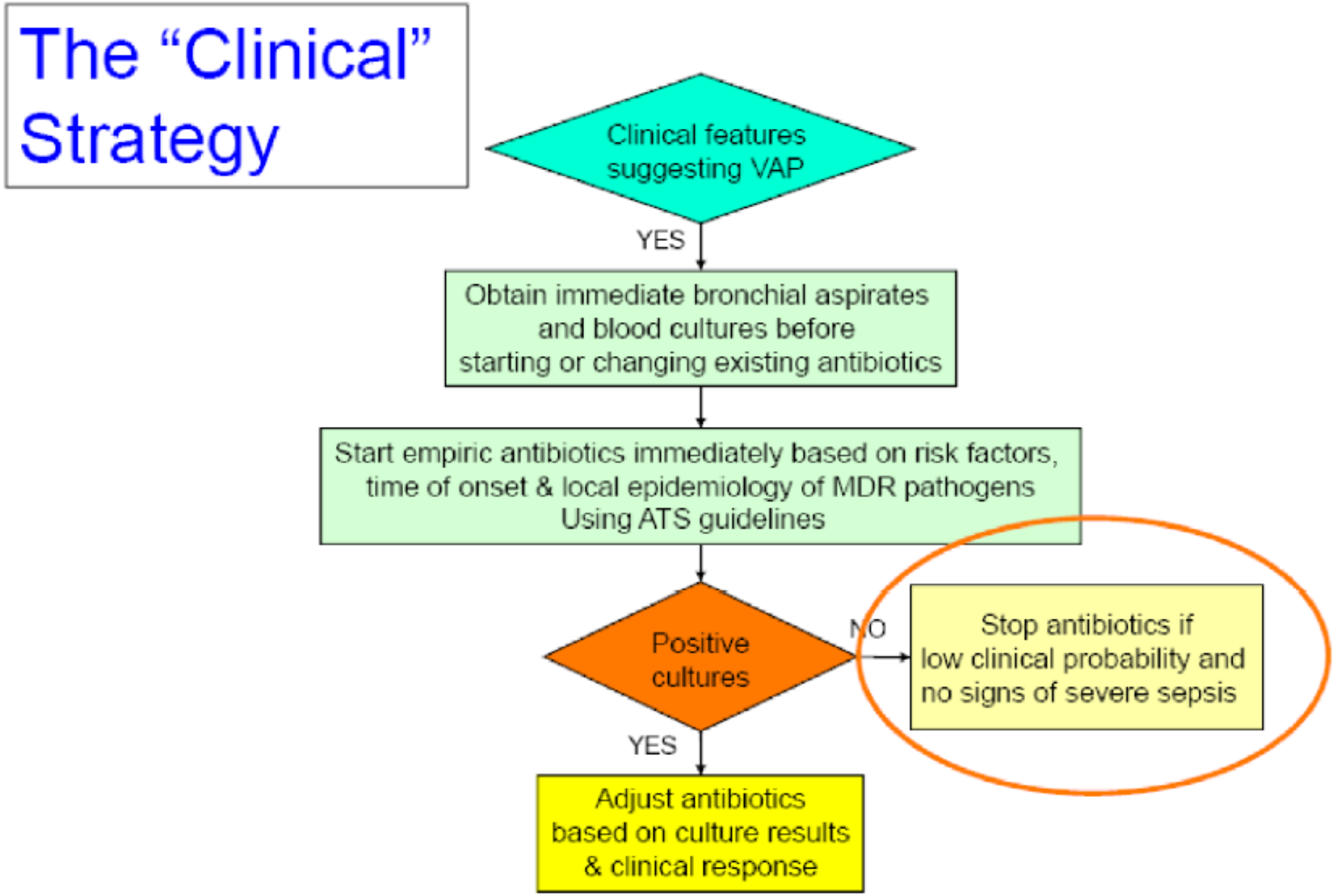
Eur Respir J 2017

Quels moyens de diagnostic des pneumonies associées aux soins faut-il utiliser pour diminuer la morbi-mortalité des patients de réanimation ?

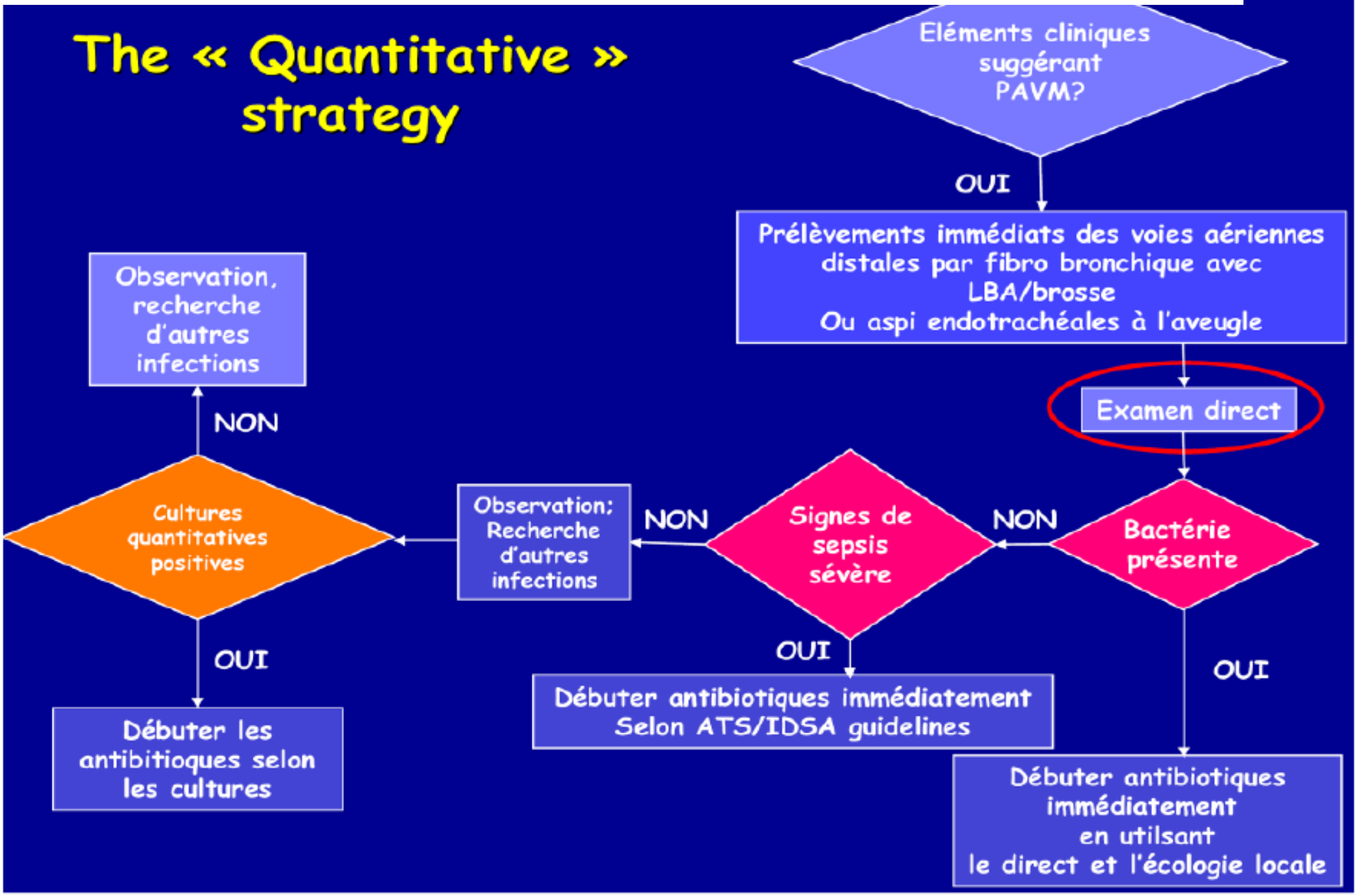
R2.2 – Il faut probablement réaliser des prélèvements microbiologiques des voies aériennes, quel que soit le type, avant toute introduction ou modification de l'antibiothérapie.

GRADE 2+, ACCORD FORT

Stratégies diagnostiques et thérapeutiques (1)



Stratégies diagnostiques et thérapeutiques (2)



Procédure diagnostique (AVIS D'EXPERTS)

≥ 48h
de l'admission en milieu de soins
ou de l'exposition au risque invasif (intubation)

Suspicion clinique = apparition/aggravation de signes évocateurs

- fièvre (≥ 38,3°C)
- expectorations/aspirations purulentes ou d'aspect modifié
- hyperleucocytose (≥12000/mm³) ou leucopénie (≤ 4000/mm³)
- hypoxémie ou oxygéno-dépendance
- signes auscultatoires en foyer

- ***sepsis ou choc septique*** sans autre foyer évident

Radiographie(s) de thorax*

Diagnostics différentiels
- atélectasie(s)
- intubation sélective
- épanchements pleuraux

Complications associées
- abcès pulmonaires
- pleurésie purulente

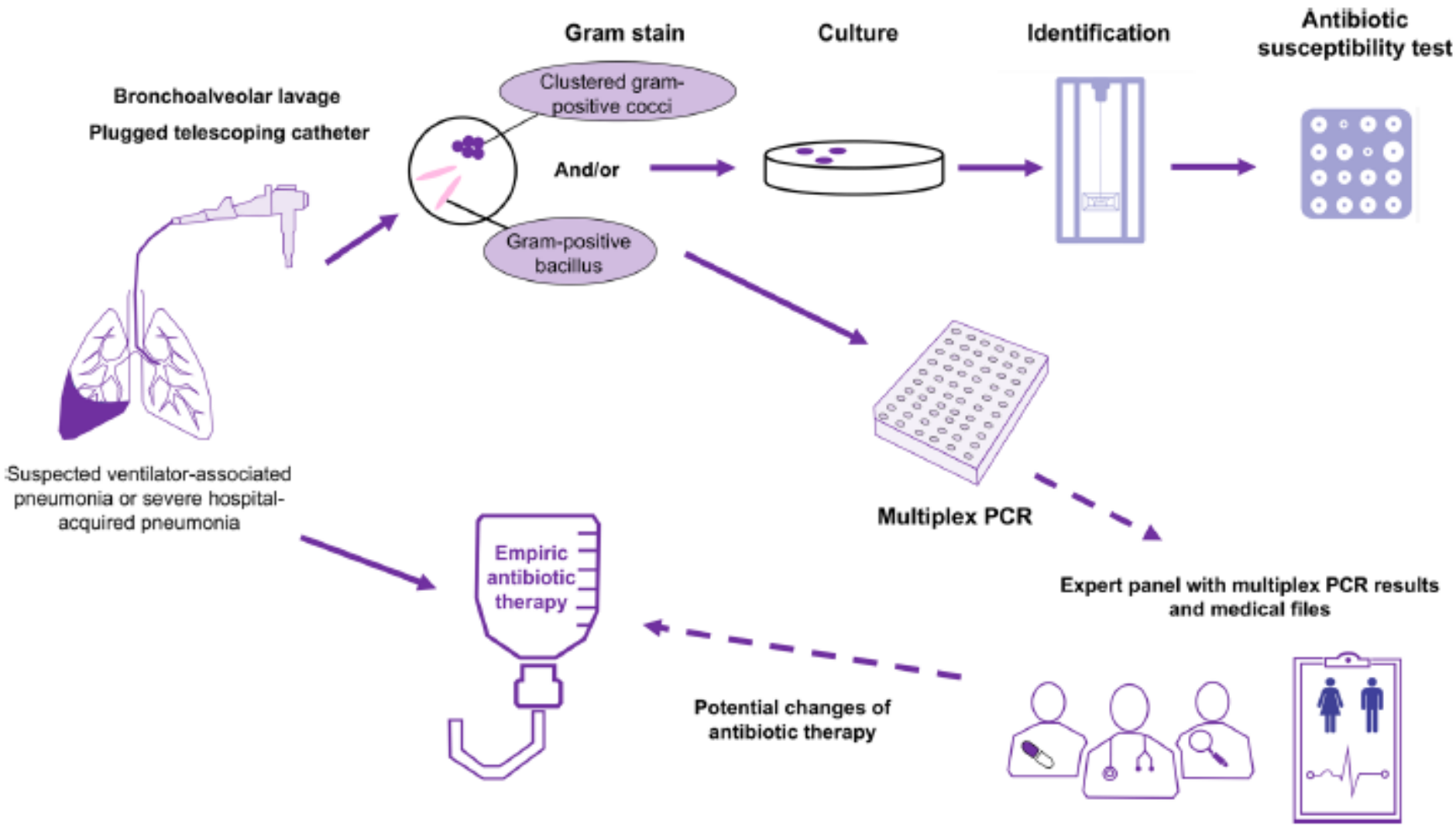
Opacité(s) en **foyer(s)**
- nouvellement apparue(s)
- évolutive(s)

= diagnostic radiographique

Prélèvements puis Traitement probabiliste

RFE commune SFAR – SRLF
Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
Société de Réanimation de Langue Française

Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia



Peiffer-Smadja *et al. Critical Care* (2020) 24:366

Suivant l'avis des experts, les résultats de la PCR multiplex auraient conduit à un changement de l'antibiothérapie dans 66% des cas, pour une antibiothérapie efficace dans 21%, vers une déescalade dans 39 des cas

Table 3 Potential impact of multiplex PCR on antibiotic therapy

Initial antibiotic therapy (after Gram stain results)	*n*	Appropriate changes			No change	Inappropriate changes		
		Adequacy	De-escalation	Optimization		Inadequacy	Escalation	De-optimizatior
Carbapenem + others	17	0	10	0	6	1	0	0
Piperacillin-tazobactam ± aminoglycosides	27	2	15	3	7	0	0	0
Fourth-generation cephalosporin ± aminoglycosides	16	1	7	0	6	0	0	2
Third-generation cephalosporin ± aminoglycosides	11	5	2	0	4	0	0	0
Amoxicillin-clavulanate	5	0	1	0	4	0	0	0
Others*	5	2	2	0	1	0	0	0
No treatment	14	10	0	0	4	0	0	0
Total (%)	95	20 (21)	37 (39)	3 (3)	32 (34)	1 (1)	0	2 (2)

Only bacteria that were superior to diagnostic thresholds (10^4 CFU/ml for BAL and 10^3 CFU/ml for PTC) were considered

*Others included cefazolin switched to piperacillin-tazobactam (adequacy), addition of levofloxacin + rifampicin for a *L. pneumophila* (adequacy), colistin switched to cefotaxime (de-escalation), vancomycin switched to oxacillin (de-escalation), unchanged cefazolin

Peiffer-Smadja *et al. Critical Care* (2020) 24:366

Principes du traitement

- **Antibiothérapie probabiliste:**
  - **Impact pronostique d'une antibiothérapie adéquate précoce,**
  - **Choix de l'antibiothérapie :**
    - **Facteurs de risque spécifiques,**
    - **Colonisation,**
    - **Examen direct du prélèvement pulmonaire.**

- Réévaluation à 48 heures:
  - Désescalade :
    - Molécules actives, spectre le plus étroit possible, les moins onéreuses
  - Arrêt de l'antibiothérapie en l'absence de confirmation du diagnostic.

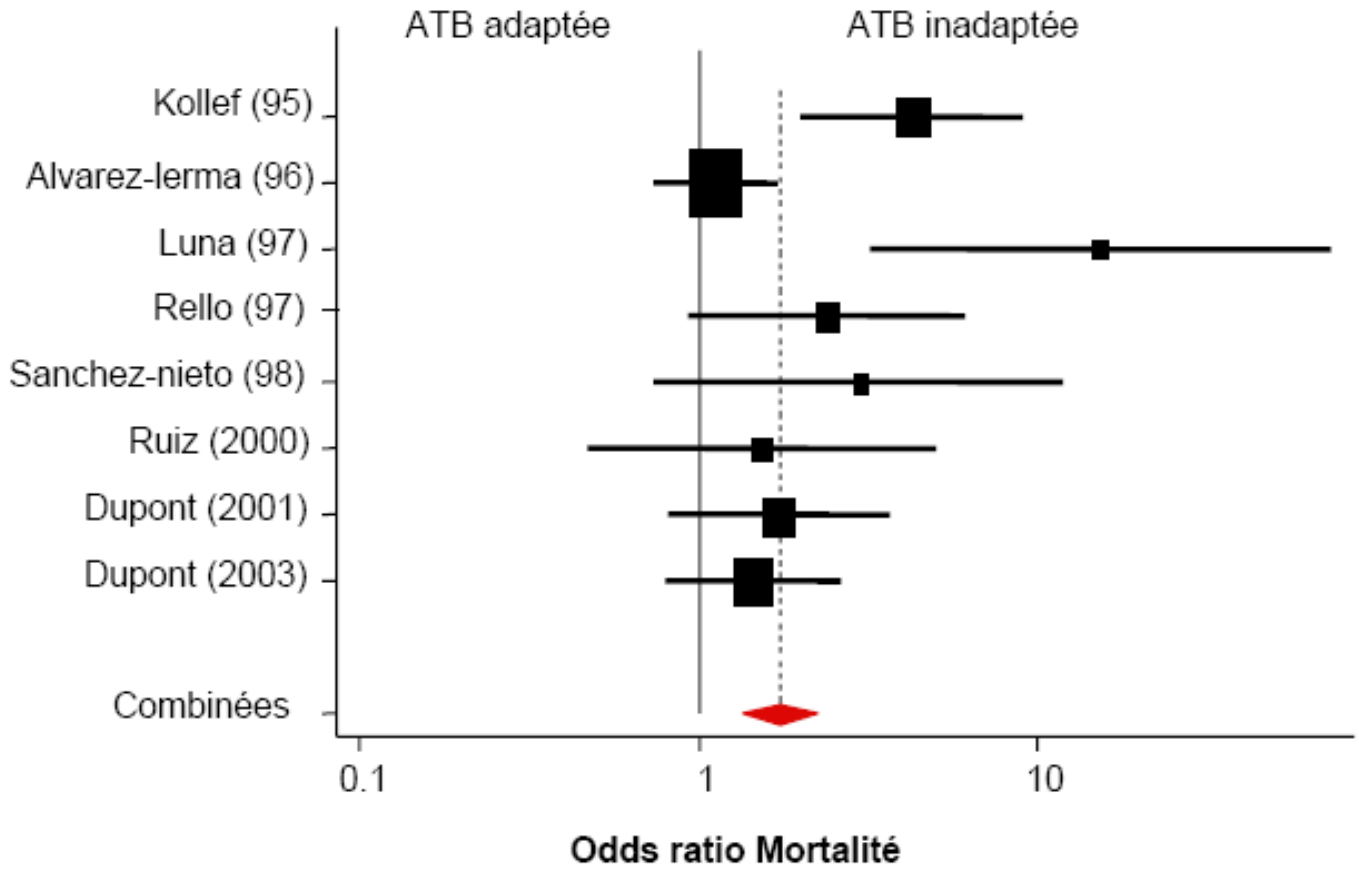
Influence de l'adéquation de l'antibiothérapie initiale:

- **Etude prospective mono centrique: 1 an - 1996-97**
- **130 patients suspects de PNP nosocomiale**
  - **60 patients avec documentation bactériologique**

- **Mortalité globale de la pneumonie:**
  - **31,3% si germe S à l'antibiothérapie initiale**
  - **56,8% si germe R à l'antibiothérapie initiale**

Kollef MH et al. *Chest 1998;113: 412-420*

Influence de l'adéquation de l'antibiothérapie initiale:



Mortalité ATB inadaptée/adaptée : 45,9% vs 28,3%
Odds ratio : 2,2 [IC95 : 1,3-3,5], *P* = 0,001

Influence du retard à l'instauration d'un traitement adéquat:

- **107 patients ventilés suspects de PNP nosocomiale**

- **Impact du retard à l'instauration d'une ATB adéquate**
  - **ATB retardée = ≥ 24h / suspicion radio-clinique du diagnostic**
  - **ATB adéquate = ≥ 1 ATB efficace *in vitro***

Iregui M et al *Chest 2002;122:262-268*

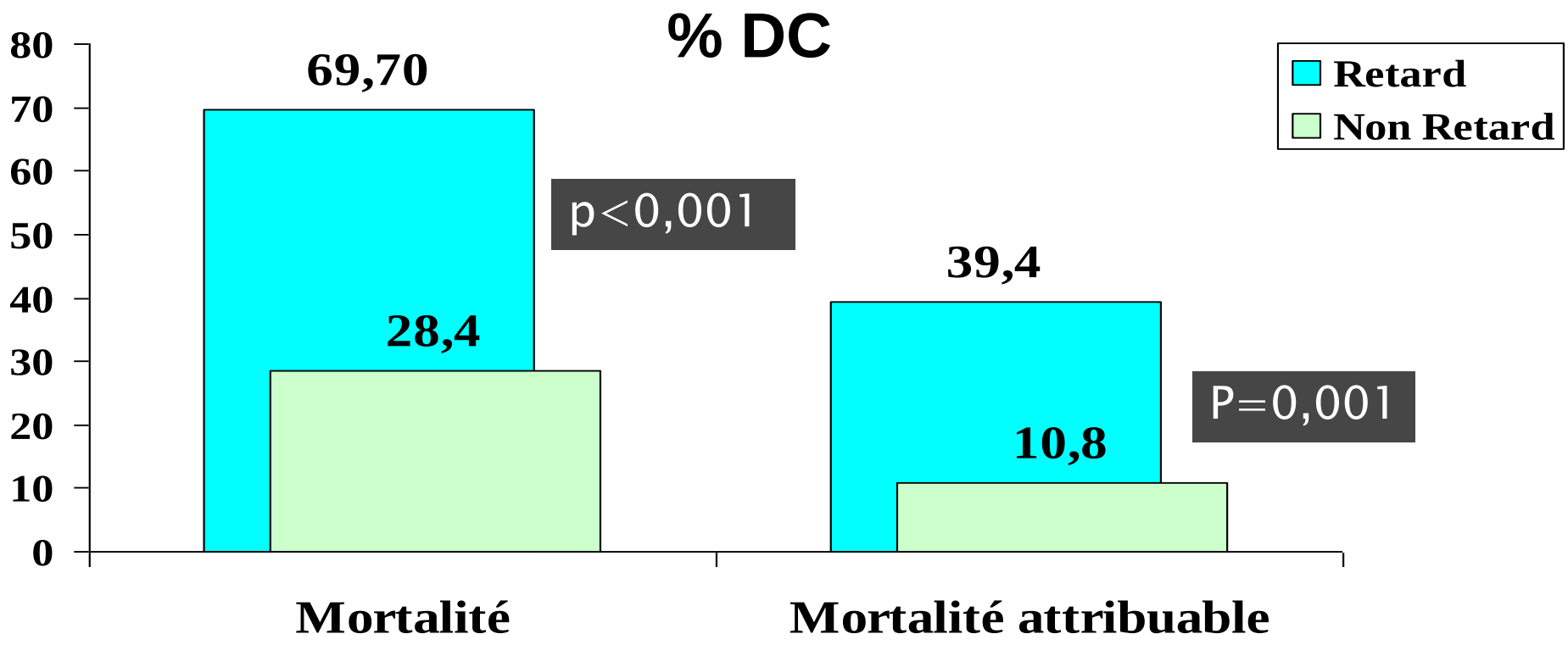
Influence du retard à l'instauration d'un traitement adéquat:

- **Délai de l'instauration du traitement ATB**
  - **Retard = 28,6 ± 5,8 h**
  - **Non retardé = 12,5 ± 4,2 h**

- **33/107 (30,8%) = retard à ATB adéquate**
  - **6 = germes R**
  - **25 = prescription retardée**
  - **2 = application retardée de la prescription**

Iregui M et al *Chest 2002;122:262-268*

Influence du retard à l'instauration d'un traitement adéquat:



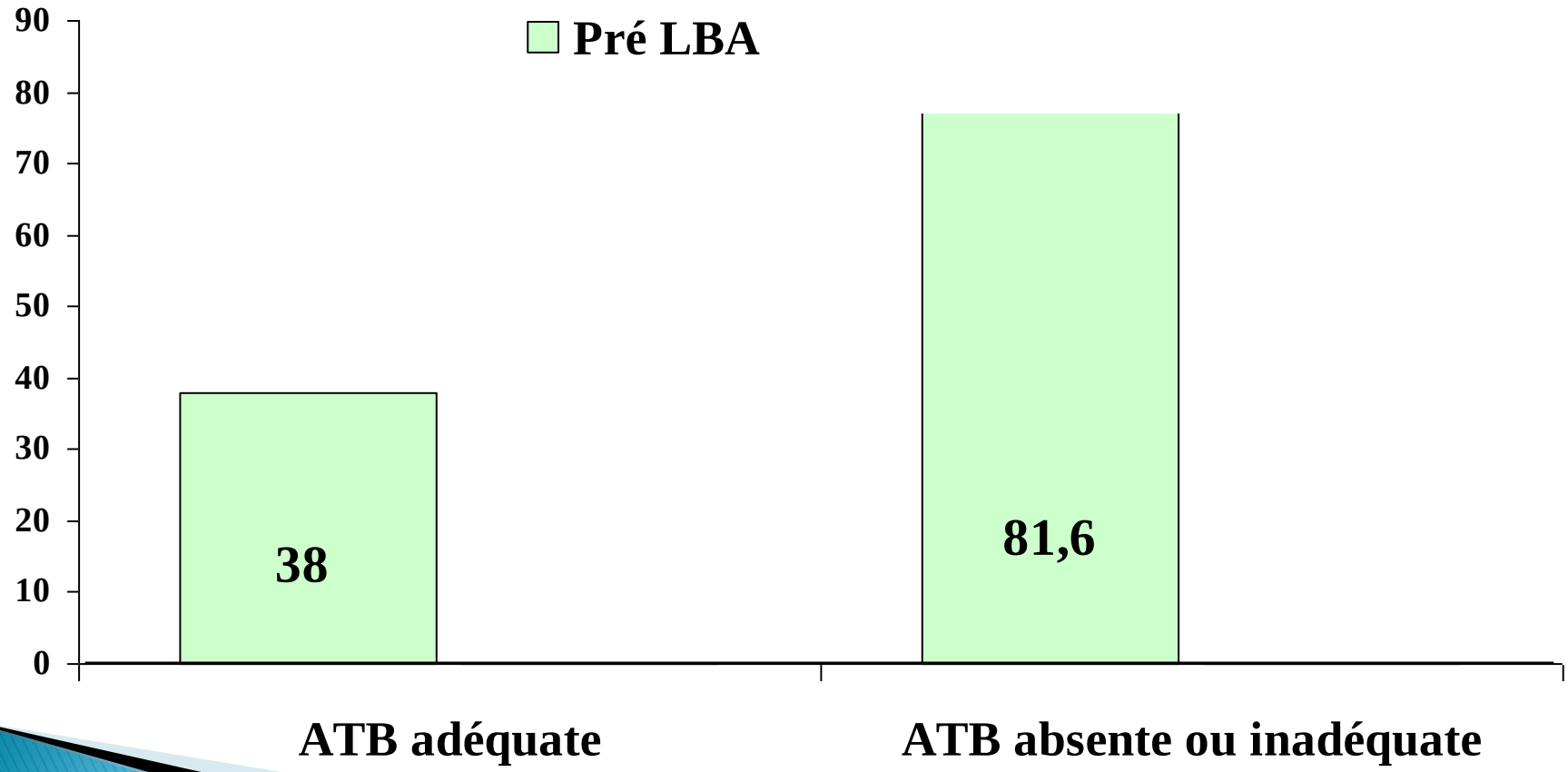
Iregui M et al *Chest 2002;122:262-268*

Influence du retard à l'instauration d'un traitement adéquat:

- **132 patients suspects de PNP nosocomiale acquise sous VM**
- **LBA pour tous les patients**
  - **65 LBA +**
- **Influence pronostique du moment instauration ATB**
  - **Avant le LBA**
  - **Après le LBA**
  - **Après les résultats du LBA**

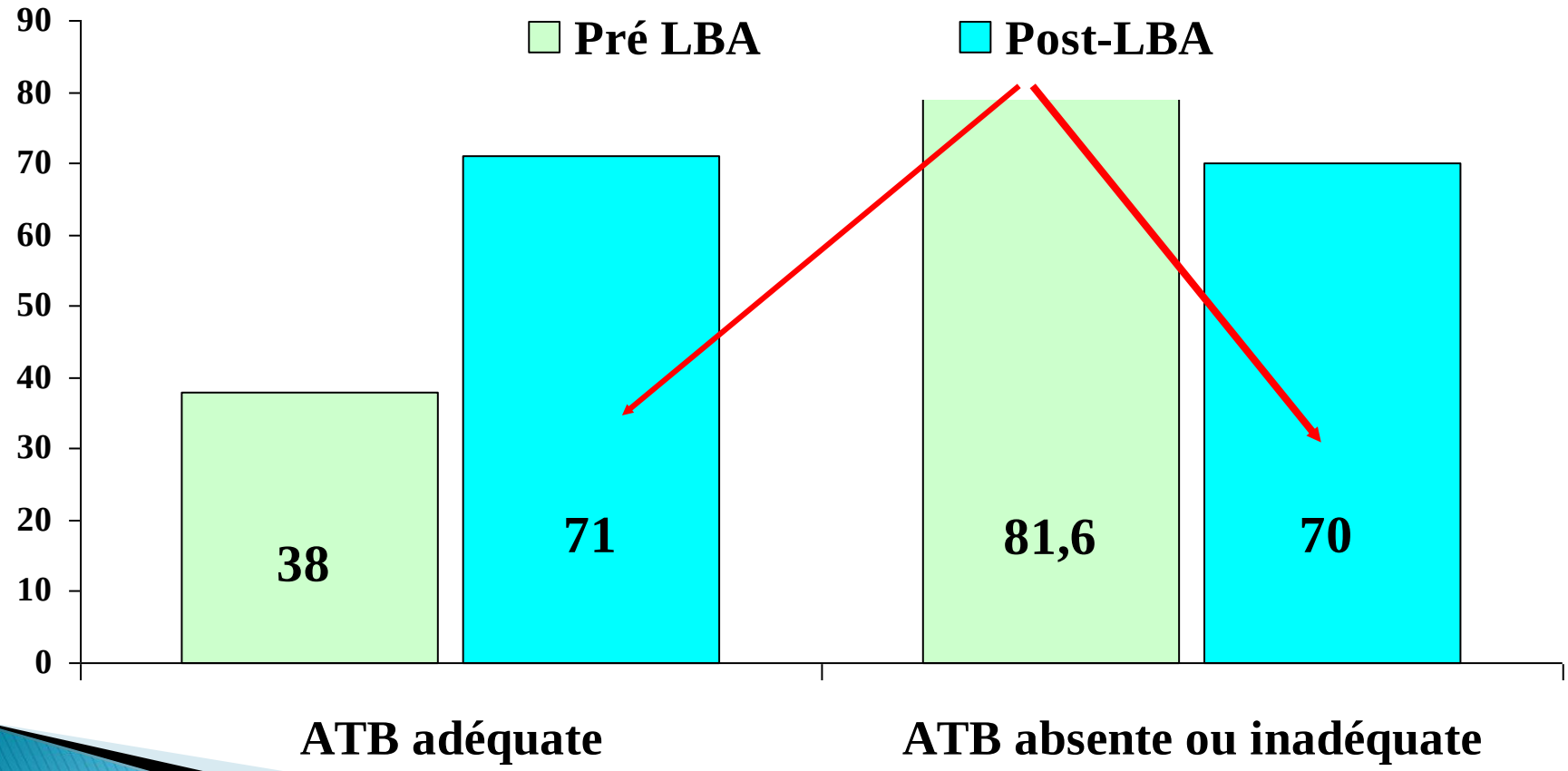
Luna C et al. *Chest 1997;111:676-685*

Influence du retard à l'instauration d'un traitement adéquat:



Luna C et al. *Chest 1997;111:676-685*

Influence du retard à l'instauration d'un traitement adéquat:



Luna C et al. *Chest 1997;111:676-685*

Impératifs de l'antibiothérapie initiale des infections sévères de réanimation

- **Initiation « urgente » et adéquation**
  - **Un retard au traitement est délétère**
  - **Une inadéquation aggrave le pronostic**
  - **Une correction secondaire ne modifie plus le pronostic…**

Antibiothérapie empirique initiale

- **Choix de l'antibiothérapie :**
  - **Facteurs de risque spécifiques,**
  - **Colonisation,**
  - **Examen direct du prélèvement pulmonaire.**

Microbiologie des PAVM

Bactérie	Fréquence		Bactérie	Fréquence
Pseudomonas aeruginosa	**24,4%**		*Staphylococcus aureus*	**20,4%**
Acinetobacter spp	7,9%		SAMS	55,7%
Stenotrophomonas maltophilia	1,7%		SAMR	44,3%
Entérobactéries	**14,1%**		*Streptococcus* spp	8,0%
E.coli	24,1%		*Streptococcus pneumonie*	4,1%
Proteus spp	22,3%		*Staphylococcus* Coag -	1,4%
Klebsiella spp	15,6%		*Neisseiria* spp	2,6%
Enterobacter spp	18,8%		Anaérobies	0,9%
Serratia spp	12,1%		Levures	0,9%
Citrobacter spp	5,0%		Autres	3,8%
Hafnia alvei	2,1%			
Hemophilus spp	9,8%			

24 études, 1689 PAVM

Chastre, *AJRCCM* 2002

Quand suspecter une BMR

VM < 7 jours Pas d'antibiotiques 0 %	VM > 7 jours Pas d'antibiotiques 12 %
VM < 7 jours Antibiotiques 30 %	VM > 7 jours Antibiotiques 58 %

Trouillet, *AJRCCM* 1998

Fréquence des bactéries multirésistantes (MDR) au cours des pneumopathies nosocomiales précoces

TABLE 2 Relationship between the frequency of multidrug-resistant (MDR) pathogens in early-onset nosocomial pneumonia (EOP)# *versus* the overall frequency of MDR pathogens causing hospital-acquired pneumonia (HAP)

First author [ref.]	MDR in EOP %	MDR in HAP overall %
Montravers [49]	Similar to overall	34
Leroy [50]	19	30
Ferrer [19]		26
Perbet [51]		Similar to overall
Restrepo [20]	27.8	30
Martin-Loeches [18]	51	57
Arvanitis [52]	10	25
Verhamme [53]	52	

#: EOP was defined as occurring ⩽5 days after admission.

Le % de MDR au cours des PAVM précoces varie de 10 à 51%.

Lorsque l'incidence globale des MDR>25%, la fréquence de MDR est identique quelque soit le délai de la PAVM

Eur Respir J 2017

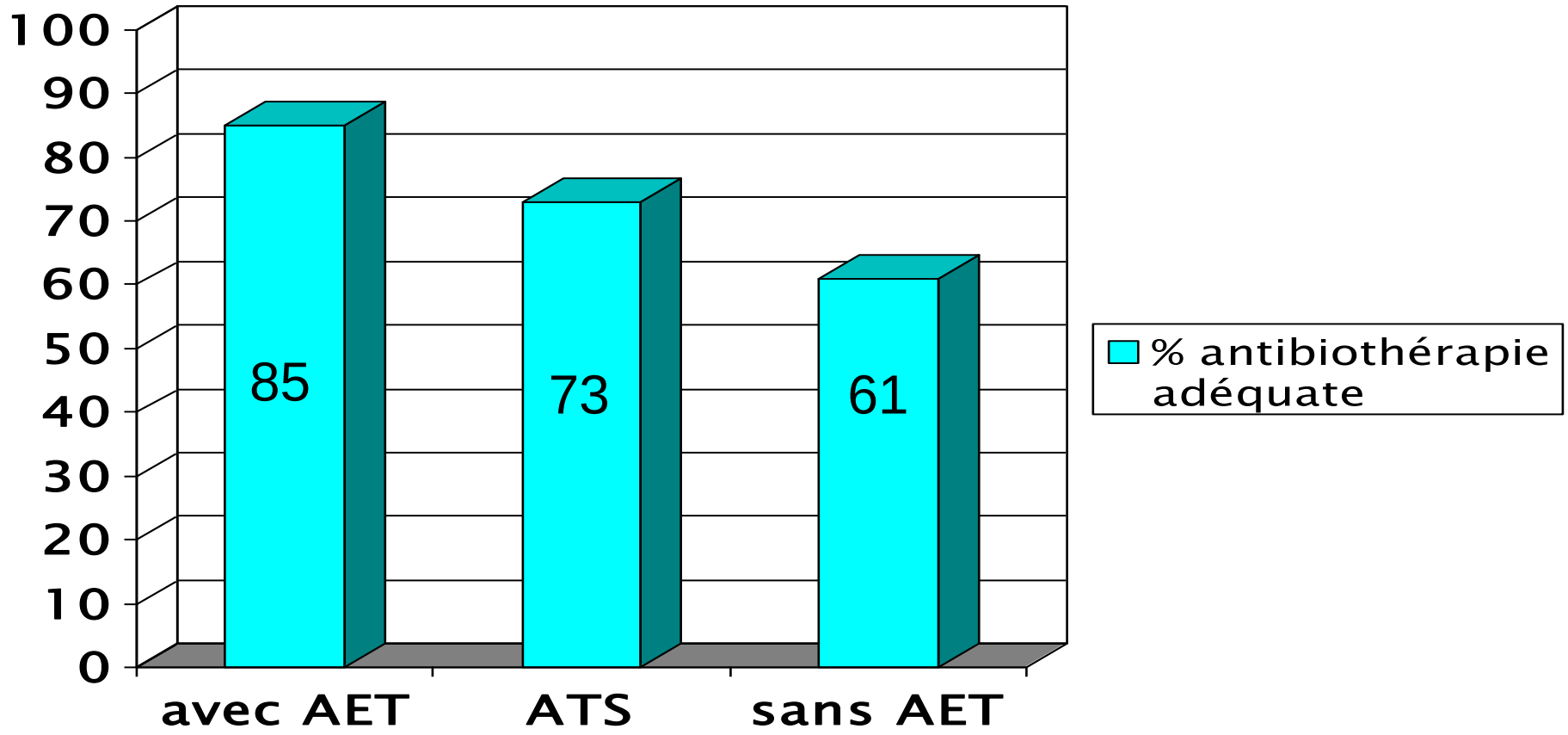
Facteurs de risque de BMR

Table 2. Risk Factors for Multidrug-Resistant Pathogens

Risk factors for MDR VAP
Prior intravenous antibiotic use within 90 d
Septic shock at time of VAP
ARDS preceding VAP
Five or more days of hospitalization prior to the occurrence of VAP
Acute renal replacement therapy prior to VAP onset
Risk factors for MDR HAP
Prior intravenous antibiotic use within 90 d
Risk factors for MRSA VAP/HAP
Prior intravenous antibiotic use within 90 d
Risk factors for MDR *Pseudomonas* VAP/HAP
Prior intravenous antibiotic use within 90 d

Kalil AC et al. *Clin Infect Dis* 2016

Intérêts des aspirations endotrachéales (AET) hebdomadaires pour guider le traitement initial



Jung B et al. *Intensive Care Med* 2009

Monothérapie ou association ?

Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy*

Jose Garnacho-Montero, MD, PhD; Marcio Sa-Borges, MD; Jordi Sole-Violan, MD; Fernando Barcenilla, MD; Ana Escoresca-Ortega, MD; Miriam Ochoa, MD; Aurelio Cayuela, MD, PhD, MPH; Jordi Rello, MD, PhD

➡ 183 épisodes de pneumopathies

	aHR	95% CI	*p*
Age	1.02	1.01–1.04	.005
Chronic cardiac failure	1.90	1.04–3.47	.035
Effective empirical therapy			.02
Combined therapy	1		
Monotherapy	0.90	0.50–1.63	.73
Inappropriate therapy	1.85	1.07–3.10	.02

Crit Care Med 2007

Quel traitement empirique pour les pneumopathies nosocomiales (PAVM et hors PAVM) : IDSA guidelines

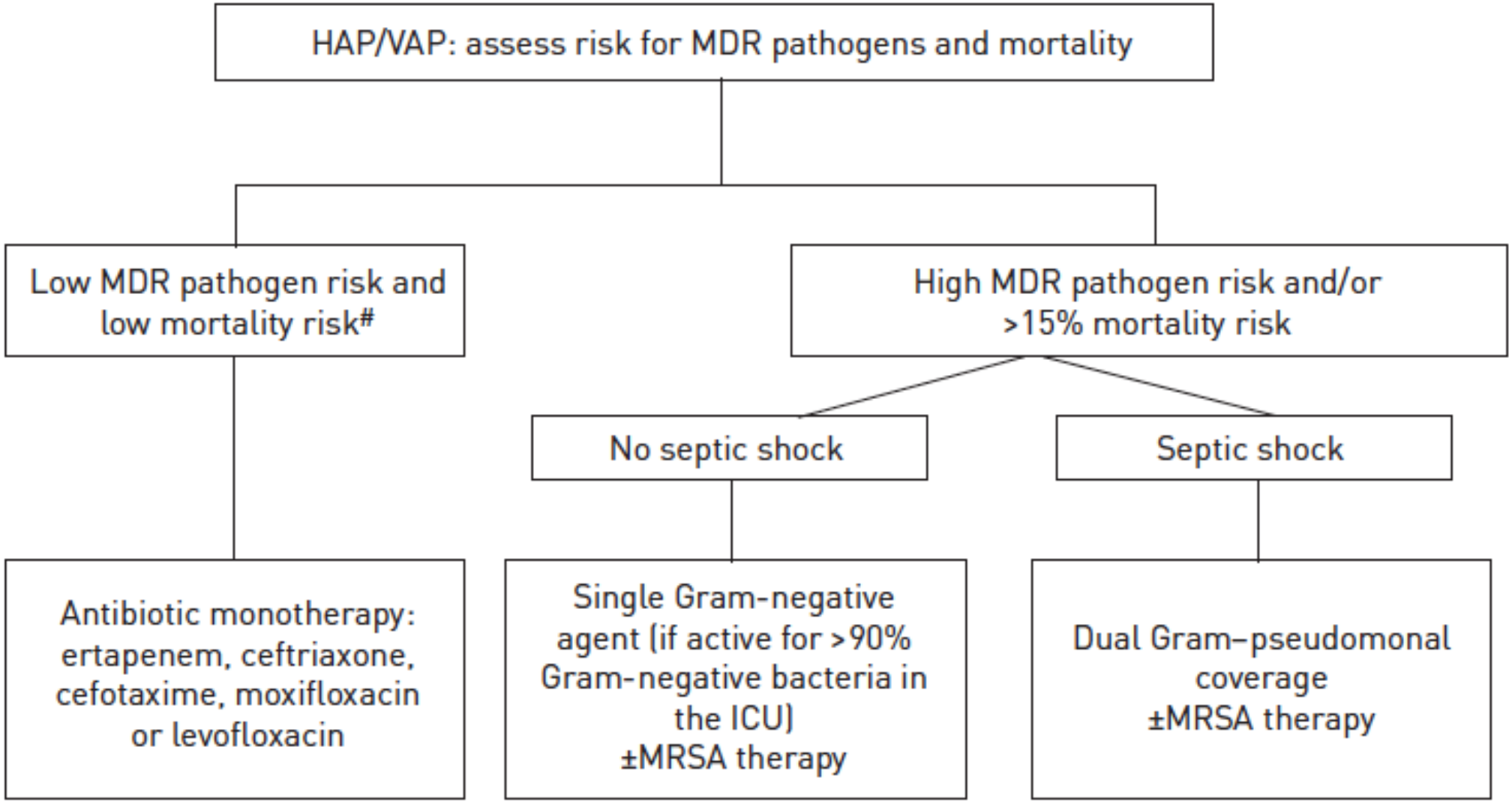
- **L'antibiothérapie devra toujours couvrir *S. aureus* méti-S, *P. aeruginosa* et les autres BGN ;**

- Un antibiotique couvrant le SARM sera prescrit si:
  - Présence d'un FdR de BMR
    (antibiothérapie dans les 90 jours, choc septique, SDRA, épuration extra-rénale, hospitalisation ≥ 5 jours),
  - Prévalence de SARM locale >10-20% ou prévalence inconnue

- Une bi-antibiothérapie active sur *P. aeruginosa* sera prescrite si
  - FdR de BMR ou résistance à ATB utilisé en monothérapie >10%

Kalil AC et al. *Clin Infect Dis* 2016

Quel traitement empirique pour les pneumopathies nosocomiales (PAVM et hors PAVM) : European guidelines



Eur Respir J 2017

Quels moyens thérapeutiques des pneumonies associées aux soins faut-il utiliser pour diminuer la morbi-mortalité des patients de réanimation?

R3.1 – Il faut probablement réaliser les prélèvements et initier le traitement antibiotique en tenant compte des facteurs de risque de bactéries résistantes aux antibiotiques immédiatement en cas de suspicion de pneumonie avec signes de gravité hémodynamique (choc), respiratoire (syndrome de détresse respiratoire aigu) ou de terrain fragile (immunodépression).

GRADE 2+, ACCORD FORT

R3.2 – Il faut traiter par monothérapie en probabiliste les pneumonies associées aux soins du patient immunocompétent sous ventilation mécanique, en dehors de la présence de facteurs de risque de bactéries multirésistantes, de bacilles à Gram négatif non fermentants, et/ou de facteurs de risque élevé de mortalité (choc septique, défaillances d'organes).

GRADE 1+, ACCORD FORT

R3.3 – Les experts suggèrent de ne pas utiliser de manière probabiliste et systématique un antibiotique actif contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline dans le traitement des pneumonies associées aux soins.

AVIS D'EXPERTS, ACCORD FORT

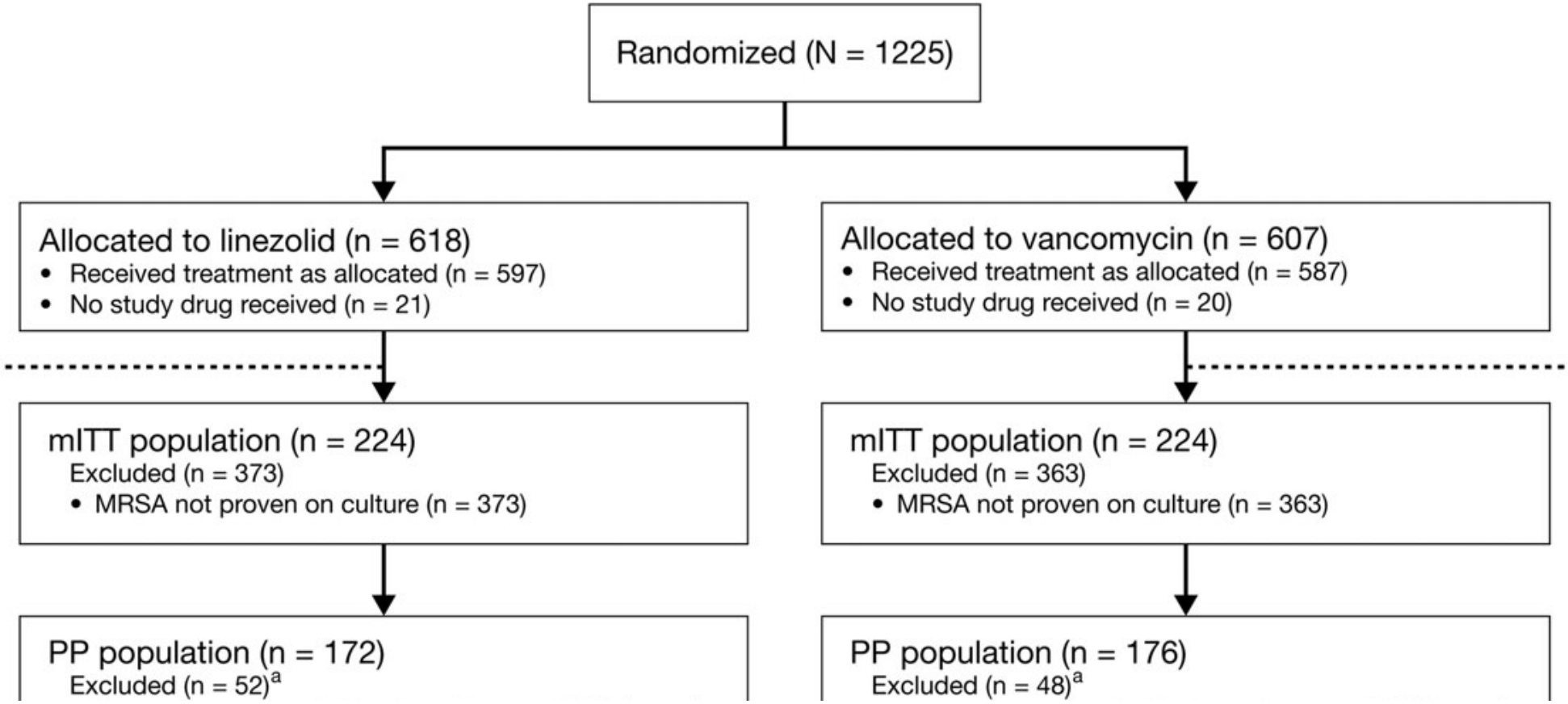
Cadre nosologique	Classes thérapeutiques	Molécules	Posologies [a]
Pneumonie précoce **< 5 jours** **En l'absence de choc septique ou de facteurs de risque de BMR**	Béta-lactamine inactive contre *P. aeruginosa*	Amoxicilline/acide clavulanique ou C3G type Céfotaxime Si allergie aux Béta-lactamines Lévofloxacine	3 à 6 g/j 3 à 6 g/j 500 mg x 2/j
Pneumonie précoce **< 5 jours** **Et choc septique,** **en l'absence de facteurs de risque de BMR**	Béta-lactamine inactive contre *P. aeruginosa* + Aminoside [b] ou + Fluoroquinolone	Amoxicilline/acide clavulanique ou C3G type Céfotaxime Exemple: Gentamicine ou Exemple: Ofloxacine Si allergie aux Béta-lactamines Lévofloxacine + Gentamicine	3 à 6 g/j 3 à 6 g/Jour 8 mg/kg/j 200 mg x 2/j 500 mg x 2/j 8 mg/kg/j

Schémas thérapeutiques (AVIS D'EXPERTS)

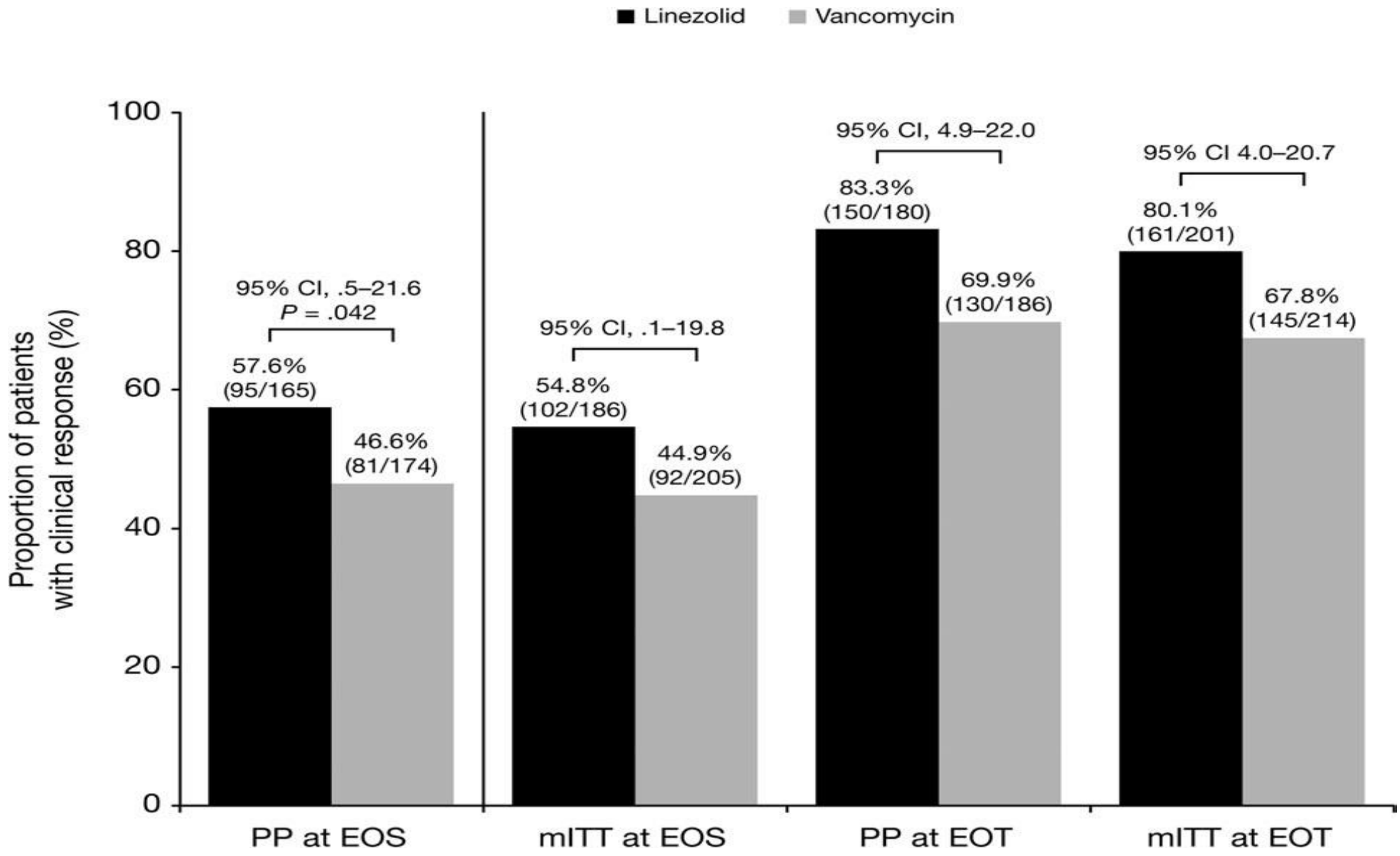
Pneumonie tardive **≥ 5 jours** ***Ou autre facteur de risque de bacille à Gram négatif non fermentant***	Béta-lactamine active contre *P. aeruginosa* + Aminoside [b] ou Fluoroquinolone	Ceftazidime ou Céfépime ou Pipéracilline-tazobactam ou si portage de BLSE [c] Imipenem-cilastatine ou Méropénème + Amikacine [d] ou Ciprofloxacine Si allergie aux Béta-lactamines Aztréonam + Clindamycine	6 g/j 4 à 6 g/j 16 g/j 3 g/j 3 à 6 g/j 30 mg/kg/j 400 mg x 3/j 3 à 6 g/j 600 mg x 3 à 4/j
Facteurs de risque de SARM	Ajout d'un antibiotique actif contre le SARM	Vancomycine ou Linézolide	15 mg/kg puis 30 à 40 mg/kg/j 600 mg x 2/j

Schémas thérapeutiques (AVIS D'EXPERTS)

Linezolid in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study



Wunderink RG; CID 2012:54 (1 March)



Wunderink RG; CID 2012:54 (1 March)

Principes du traitement

- Antibiothérapie probabiliste:
  - Impact pronostique d'une antibiothérapie adéquate précoce,
  - Choix de l'antibiothérapie :
    - Facteurs de risque spécifiques,
    - Colonisation,
    - Examen direct du prélèvement pulmonaire.

- **Réévaluation à 48 heures:**
  - **Désescalade :**
    - **Molécules actives, spectre le plus étroit possible, les moins onéreuses**
  - **Arrêt de l'antibiothérapie en l'absence de confirmation du diagnostic.**

Impacts négatifs de l'antibiothérapie

- **Coût**
- **Effets secondaires**
  - **Colite à *Clostridium difficile***
- **Emergence de résistances**
  - **Inadéquation des antibiothérapies ultérieures**

Concept de la désescalade

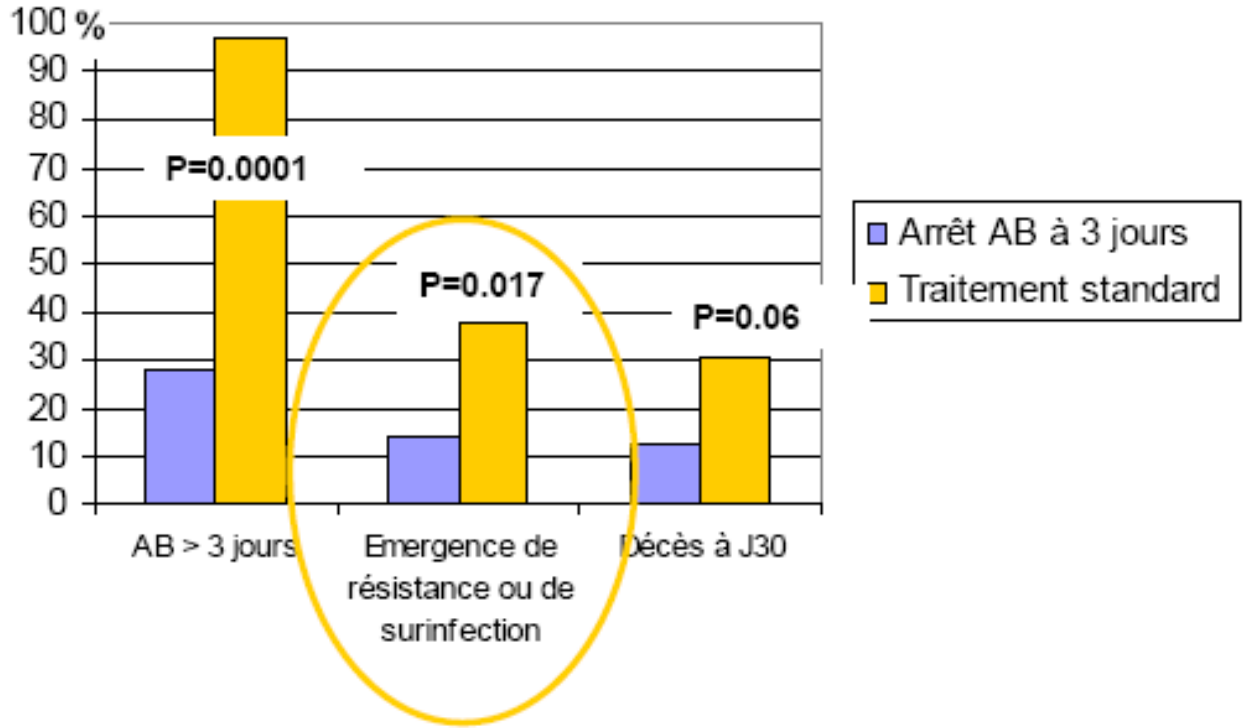
- Remplacement d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre par une antibiothérapie au spectre plus étroit
- **Guidé par des données bactériologiques**
  - Positives
  - Négatives
- Chez un patient dont l'état **s'est amélioré** grâce à l'antibiothérapie initiale

Limites de la désescalade

- Quelles données bactériologiques ?
  - Que valent des données négatives ?
- Comment apprécier l'amélioration clinique ?
  - Fièvre
  - CRP
  - NFS
  - …

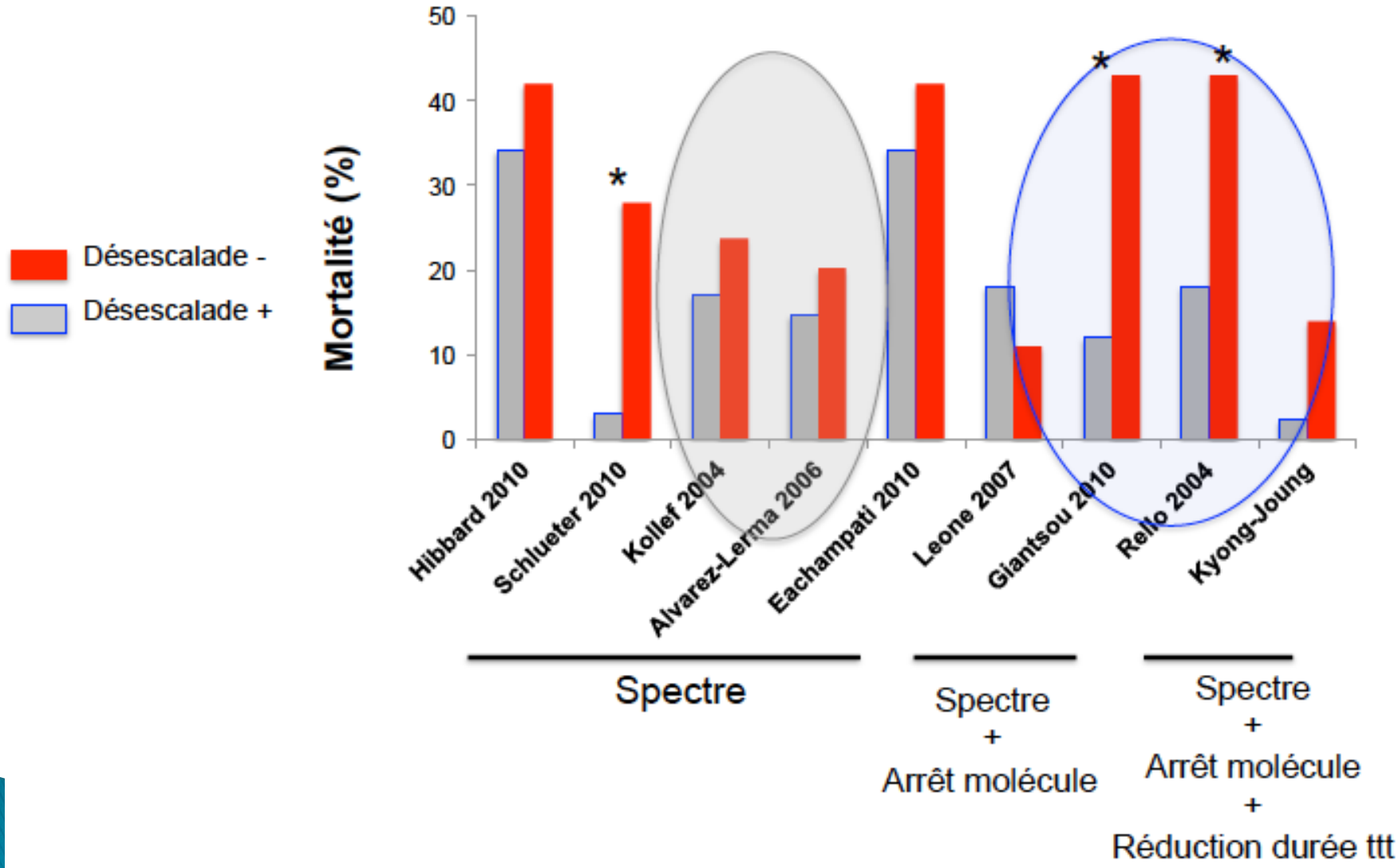
Arrêt d'un traitement inutile

- **AB empirique chez des pts de réanimation ayant un infiltrat pulmonaire**
- **Arrêt du traitement empirique à J3 si absence de signes confirmant l'infection pulmonaire**



Singh et al, AJRCCM 2000; 162: 505-11

HAP/VAP


Désescalade -
Désescalade +
Mortalité (%)
50
40
30
20
10
0
*
*
*
Hibbard 2010
Schlueter 2010
Kollef 2004
Alvarez-Lerma 2006
Eachampati 2010
Leone 2007
Giantsou 2010
Rello 2004
Kyong-Joung
Spectre
Spectre
+
Arrêt molécule
Spectre
+
Arrêt molécule
+
Réduction durée ttt

Antibiothérapie définitive

If initial combination therapy is started, we suggest continuing with a single agent based on culture results and only consider maintaining definitive combination treatment based on sensitivities in patients with extensive resistant or pan resistant non-fermenting Gram-negative bacteria and CRE (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae) isolates

- **Weak recommendation**
- **Low quality of evidence**

Eur Respir J 2017

Antibiothérapie définitive

R3.4 – Il faut probablement réduire le spectre et privilégier une monothérapie pour l'antibiothérapie des pneumonies associées aux soins après documentation, y compris pour les bacilles à Gram négatif non fermentants.

GRADE 2+, ACCORD FORT

RFE commune SFAR – SRLF
Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
Société de Réanimation de Langue Française

Durée de l'antibiothérapie

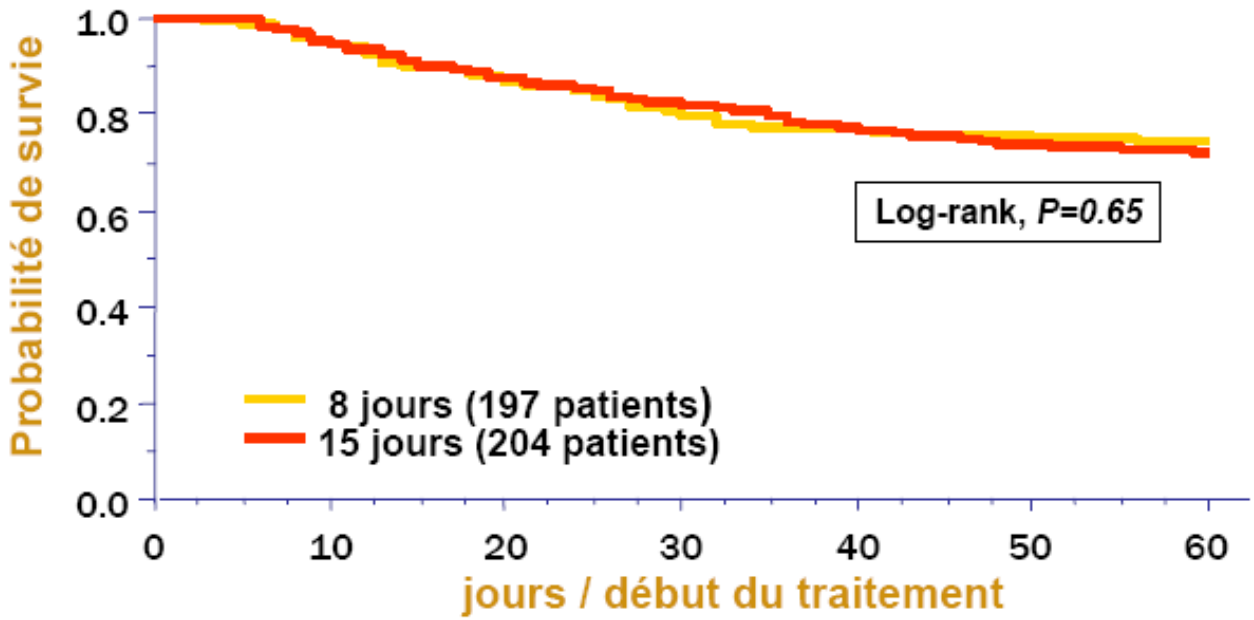
- 8 jours vs 15 jours
- Rôle de la PCT

Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults

Jean Chastre, MD

JAMA®
The Journal of the American Medical Association
Novembre 2003

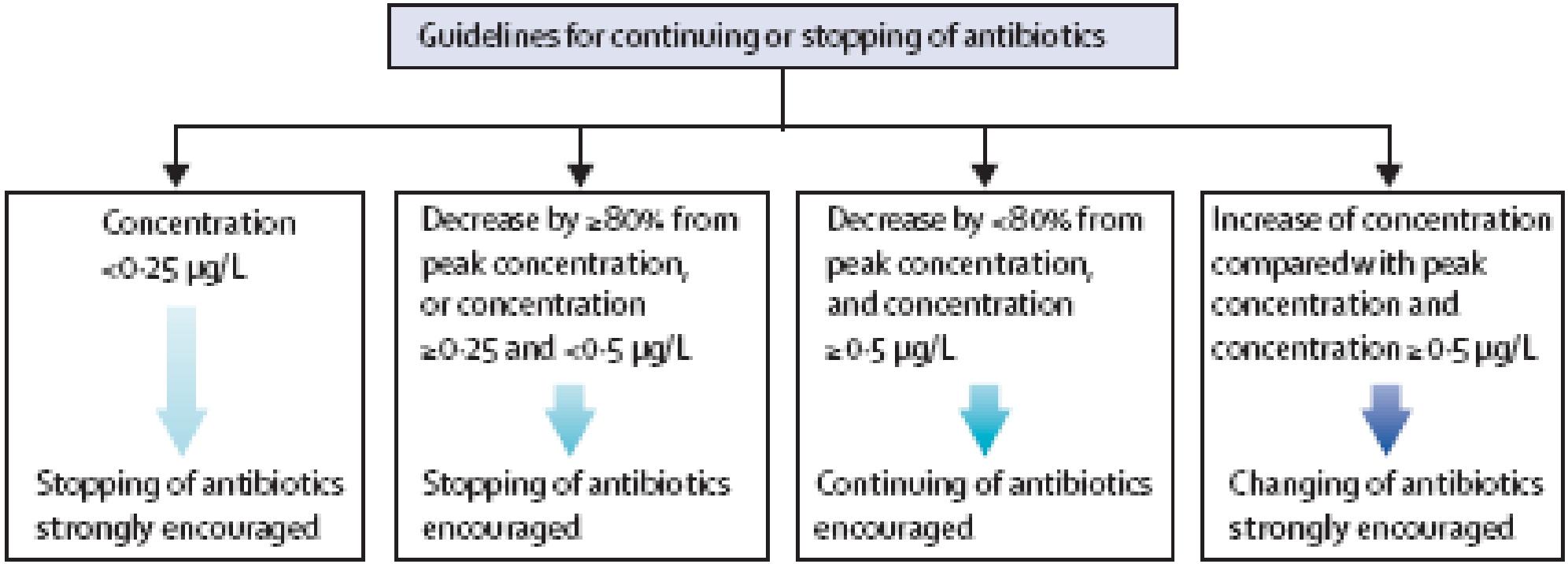
PAVM : traitement 8 j *vs* 15 j



Si récidive : moins de BMR dans le groupe 8 j
42 *VS* 62 % (*p = 0.04*)

Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial

>70% de pneumopathies, 50% d'infections nosocomiales



Bouadma L. *Lancet* 2010

	Procalcitonin group (n=307)	Control group (n=314)	Between-group absolute difference	p value
Primary endpoints				
28-day mortality*	65 (21·2%)	64 (20·4%)	0·8% (−4·6 to 6·2)	NA
60-day mortality*	92 (30·0%)	82 (26·1%)	3·8% (−2·1 to 9·7)	NA
Number of days without antibiotics	14·3 (9·1)	11·6 (8·2)	2·7 (1·4 to 4·1)	<0·0001

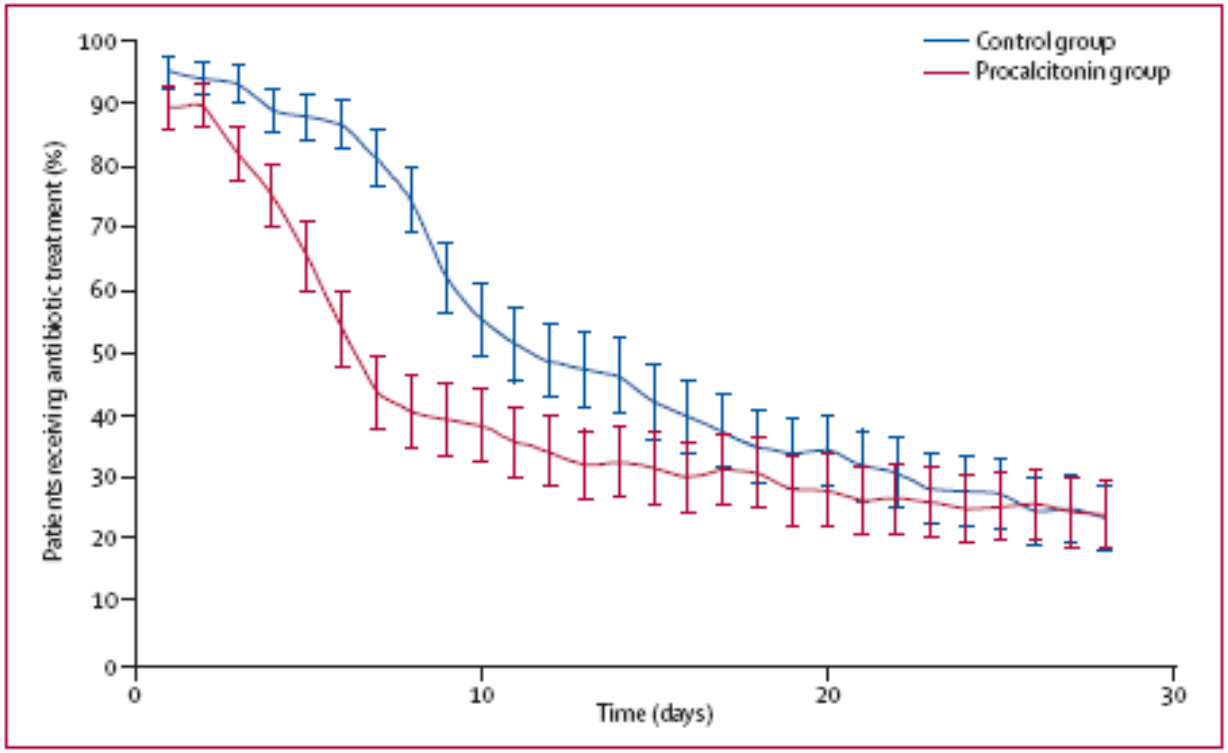


Figure 4: Patients receiving antibiotics for days 1–28
Significantly fewer patients assigned to the procalcitonin group received antibiotics than did those assigned to the control group (p<0·0001, generalised linear model test for repeated measures).

Réduction significative
de la prescription
d' antibiotiques
sans impact pronostique
délétère

Bouadma L. *Lancet* 2010

Durée de l'antibiothérapie

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

IDSA GUIDELINE

La durée d'antibiothérapie recommandée pour le traitement des PAVM et des pneumopathies nosocomiales est de 7 jours

Kalil AC et al. *Clin Infect Dis* 2016

Durée de l'antibiothérapie

We suggest using a 7- to 8-day course of antibiotic therapy in patients with VAP without immunodeficiency, cystic fibrosis, empyema, lung abscess, cavitation or necrotising pneumonia, and with a good clinical response to therapy

- **Weak recommendation**
- **Moderate quality of evidence**

Eur Respir J 2017

Durée de l'antibiothérapie

R3.5 – Il ne faut pas prolonger plus de 7 jours la durée du traitement antibiotique pour les pneumonies associées aux soins, y compris pour les pneumonies à bacille à Gram négatif non fermentant en dehors de certaines situations (immunodépression, empyème, pneumonie nécrosante ou abcédée).

GRADE 1-, ACCORD FORT

RFE commune SFAR – SRLF
Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
Société de Réanimation de Langue Française

« Nouvelles » molécules

- Ceftobiprole (Mabélio®): AMM pour le traitement des pneumopathies nosocomiales à l'exclusion des PAVM.
- Temocilline (Negaban®): AMM pour le traitement des voies respiratoires basses.

- Ceftazidime/avibactam (Zavicefta®): un essai de phase III dans les PAVM.

- ceftolozane/tazobactam (Zerbaxa): un essai de phase III dans les PAVM.

Spectre d'activité du ceftobiprole

AAC July 2014 Volume 58 Number 7

Ceftobiprole Activity against over 60,000 Clinical Bacterial Pathogens Isolated in Europe, Turkey, and Israel from 2005 to 2010

David J. Farrell,[a,b] Robert K. Flamm,[a] Helio S. Sader,[a,c] Ronald N. Jones[a,c]
JMI Laboratories, North Liberty, Iowa, USA[a]; Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada[b]; Division of Infectious Diseases, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil[c]; Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA[c]

Gram + :

Staphylocoques meti-S :	100 % Se
Staphylocoques meti-R :	98,3 % Se
Streptocoques β-hémolytiques :	100 % Se
Pneumocoques :	99,3 % Se
E. Faecalis :	> 95 % Se

Activité anti-staphylococcique > 16 X celle de la ceftriaxone

Inactif sur *E. faecium*

Gram - :

Entérobactéries : 83,4 % Se (inactif sur BLSE)

P. aeruginosa : 64,6 % Se (CAZ 75,4 %, CEF 78,6 %)
(80 % Se si *P. aeruginosa* CAZ-S , 20 % si CAZ-R)

Activité médiocre sur :
- *S. maltophilia*
- *A. baumanii*

Etude randomisée comparant ceftobiprole medocaril à l'association vancomycine + ceftazidime

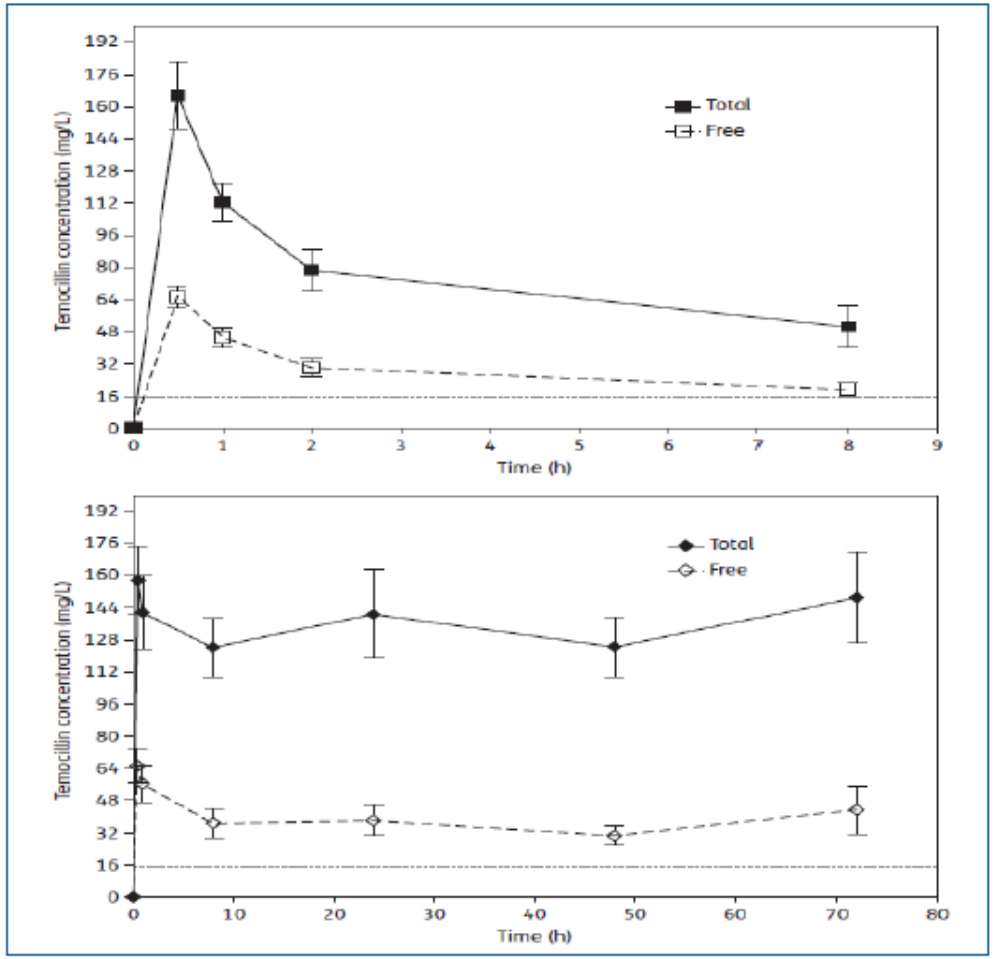
Table 7. Proportion of patients who experienced clinical cure or microbiological eradication at the test-of-cure visit, by Gram stain characteristics of baseline isolates.

	Proportion (%) of patients who experienced clinical cure or microbiological eradication		
Characteristic	Ceftobiprole arm	Vancomycin plus ceftazidime arm	95% CI
Clinical cure			
Gram-positive bacteria present	292/318 (91.8)	149/165 (90.3)	−3.6 to 7.6
Gram-negative bacteria present	109/124 (87.9)	61/68 (89.7)	−11.0 to 9.1
Microbiological eradication			
Gram-positive bacteria present	283/318 (89.0)	147/165 (89.1)	−5.8 to 6.5
Gram-negative bacteria present	105/124 (84.7)	57/68 (83.8)	−9.5 to 12.8

Noel GJ, Clin Infect Dis, 2008.

Spectre et place de la temocilline

- Spectre étroit:
  - active sur les entérobactéries y compris sécrétrices de BLSE (AmpC+/- Kpc) mais hydrolysé par les métallo-betalactamases
  - Inactive contre: *P. aeruginosa, acinetobacter, Stenotrophomonas*
- Traitement des infections à BLSE documentées en alternative aux carbapénèmes.



J Antimicrob Chemother 2015; 70: 891–898
doi:10.1093/jac/dku465 Advance Access publication 27 November 2014

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration

Pierre-François Laterre[1], Xavier Wittebole[1], Sebastien Van de Velde[2]†, Anouk E. Muller[3], Johan W. Mouton[4], Stéphane Carryn[2]‡, Paul M. Tulkens[2]* and Thierry Dugernier[1,5]

Administration discontinue : 2 g X 3/j

——— fraction totale

- - - - - fraction libre

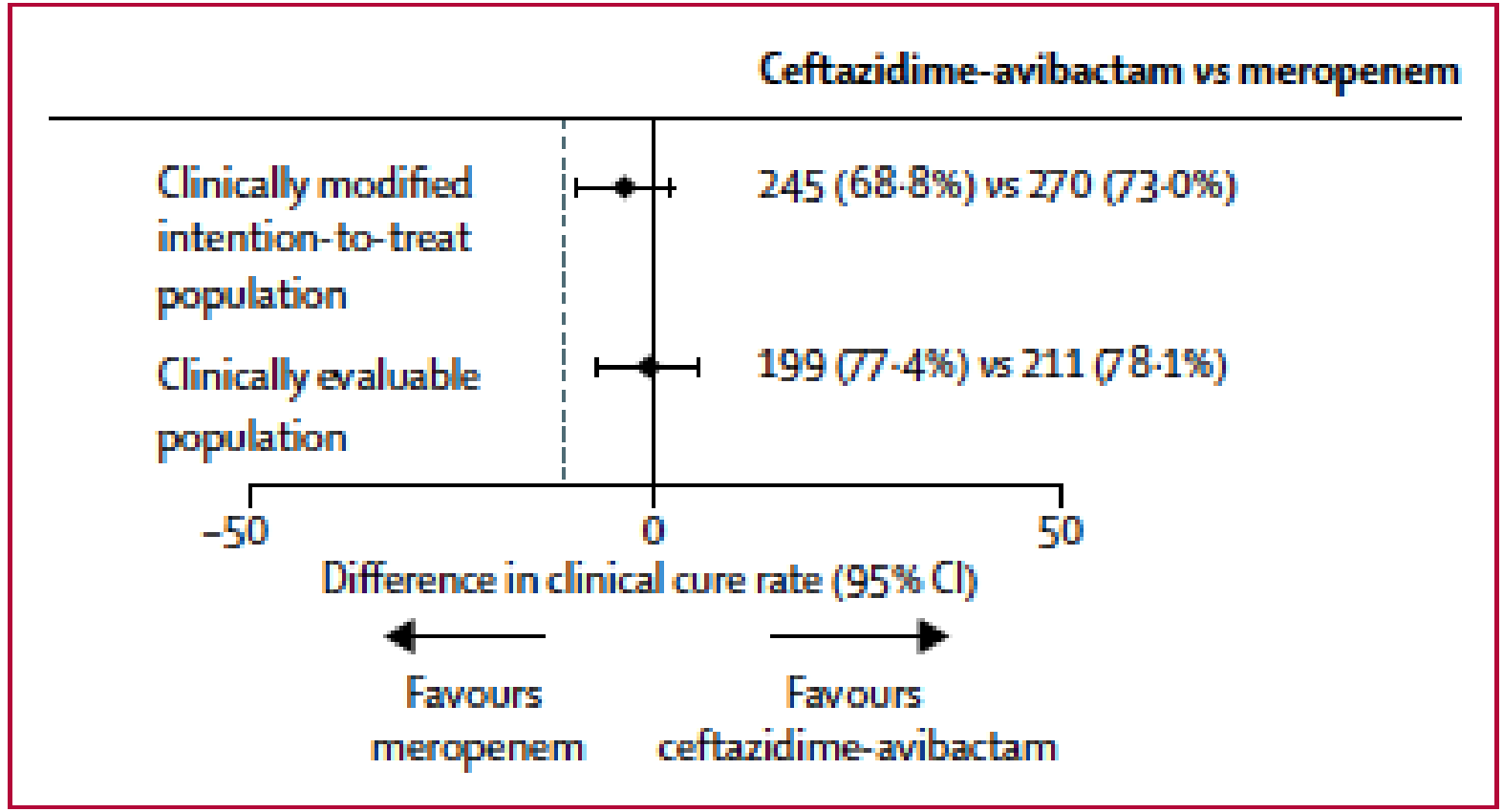
Administration continue : bolus 2 g puis 6 g/j

——— fraction totale

- - - - - fraction libre

Etude pharmacocinétique chez patients de réanimation

Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferioritv trial



Lancet Infect Dis 2018; 18: 285–95

	Patients with clinical cure (clinically evaluable population)			Patients with favourable microbiological response* (extended microbiologically evaluable population)		
	Ceftazidime-avibactam (n=257)	Meropenem (n=270)	% difference (95% CI)	Ceftazidime-avibactam (n=125)	Meropenem (n=131)	% difference (95% CI)
Enterobacteriaceae						
Klebsiella pneumoniae	31/37 (83·8%)	39/49 (79·6%)	4·2 (–13·49 to 20·50)	29/37 (78·4%)	39/49 (79·6%)	–1·2 (–19·60 to 15·96)
Enterobacter cloacae	20/21 (95·2%)	7/11 (63·6%)	31·6 (4·79 to 61·30)	18/21 (85·7%)	7/11 (63·6%)	22·1 (–8·07 to 53·69)
Escherichia coli	8/11 (72·7%)	14/18 (77·8%)	–5·1 (–39·26 to 25·79)	10/11 (90·9%)	16/18 (88·9%)	2·0 (–29·11 to 26·44)
Proteus mirabilis	11/11 (100·0%)	7/8 (87·5%)	12·5 (–16·54 to 48·07)	9/11 (81·8%)	6/8 (75·0%)	6·8 (–30·73 to 46·51)
Serratia marcescens	10/12 (83·3%)	8/8 (100·0%)	–16·7 (–45·58 to 19·48)	9/12 (75·0%)	5/8 (62·5%)	12·5 (–27·47 to 51·82)
Enterobacter aerogenes	4/6 (66·7%)	2/5 (40·0%)	26·7 (–31·92 to 70·73)	5/6 (83·3%)	3/5 (60·0%)	23·3 (–31·30 to 68·33)
Gram-negative pathogens other than Enterobacteriaceae						
Pseudomonas aeruginosa	27/42 (64·3%)	27/35 (77·1%)	–12·8 (–32·25 to 8·01)	18/42 (42·9%)	14/35 (40·0%)	2·9 (–19·13 to 24·32)
Haemophilus influenzae	10/11 (90·9%)	11/13 (84·6%)	6·3 (–26·19 to 36·09)	11/11 (100·0%)	12/13 (92·3%)	7·7 (–20·08 to 34·00)
Gram-positive aerobes						
Staphylococcus aureus	11/14 (78·6%)	16/22 (72·7%)	5·8 (–25·24 to 32·67)	5/14 (35·7%)	17/22 (77·3%)	–41·6 (–67·04 to –8·36)

*Eradication or presumed eradication of the baseline pathogens.

Table 2: **Per-pathogen clinical cure rates and favourable microbiological response rates at test-of-cure visit**

Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance

21 patients :

18 traités pour une pneumopathie,
1 pour une bactériémie,
1 pour une infection urinaire,
1 pour une infection intra-abdominale.

Mortalité à J30 : 10% ; Mortalité attribuable : 5%

Taux d'échec : 29%

Emergence de R : n=3 (14%)

CID 2017:65 (1 July) • Haidar et al

Faut-il traiter les bronchites nosocomiales ?

Table 5. – Impact of antibiotics on outcomes of surgical and medical patients with nosocomial tracheobronchitis (NTB)

	Surgical NTB patients			Medical NTB patients		
	ATB	No ATB	p-value	ATB	No ATB	p-value
Subjects n	26	10		110	55	
ICU LOS days						
Mean±SD	36.6±27.6	46.6±43.5	NS	33.2±21.7	33.9±19.4	NS
Median (range)	30.5 (10–148)	31.0 (11–134)		28.0 (5–110)	29.0 (6–95)	
Length of MV days						
Mean±SD	30.6±28.9	37.0±38.4	NS	25.1±17.1	27.9±17.1	NS
Median (range)	23.0 (3–127)	28.0 (11–132)		22.0 (5–79)	23.0 (5–93)	
Mortality %	50.0	70.0	NS	37.6	49.0	0.04

ATB: antibiotic; ICU: intensive care unit; LOS: length of stay; MV: mechanical ventilation; NS: nonsignificant.

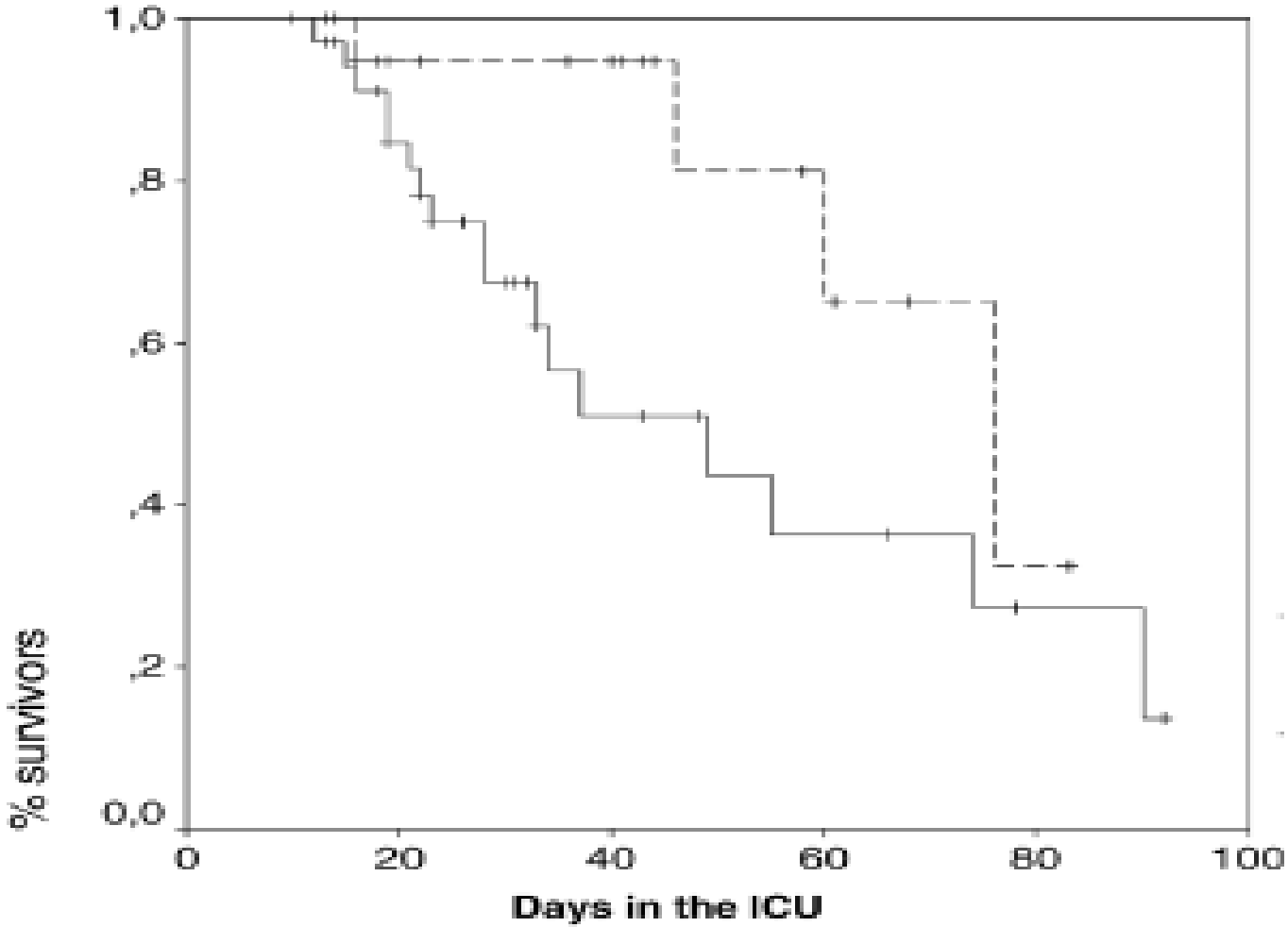
Nseir S. *Eur J Respir* 2002

Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study

Saad Nseir[1,2], Raphaël Favory[1], Elsa Jozefowicz[3], Franck Decamps[4], Florent Dewavrin[5], Guillaume Brunin[6], Christophe Di Pompeo[2], Daniel Mathieu[1], Alain Durocher[1,2] for the VAT Study Group

Outcomes of study patients

	Intention to treat			Modified intention to treat		
	Antibiotic treatment n = 22	No antibiotic treatment n = 36	*P* value	Antibiotic treatment n = 18	No antibiotic treatment n = 26	*P* value
Duration of mechanical ventilation, days	29 ± 17	26 ± 15	0.816	26 ± 15	24 ± 15	0.952
Mechanical ventilation-free days, median (interquartile range)	12 (8–24)	2 (0–6)	<0.001	16 (9–25)	4 (2–10)	0.001
Length of ICU stay, days	40 ± 23	36 ± 21	0.558	37 ± 21	33 ± 20	0.445
Ventilator-associated pneumonia	3 (13)	17 (47)	0.011[a]	2 (11)	12 (46)	0.021[a]
ICU mortality[b]	4 (18)	17 (47)	0.047[a]	0 (0)	11 (42)	0.001[a]
Infection or colonization related to MDR bacteria	9 (40)	13 (36)	0.784	7 (38)	8 (30)	0.748



Antibiotic group:	22	14	11	5	1
Control group :	36	26	9	5	2

Number of patients

Log rank
p=0.047

Faut-il traiter les bronchites nosocomiales ?

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

IDSA GUIDELINE

En cas de tracheo-bronchite acquise sous ventilation mécanique, il n'est pas recommandé d'initier une antibiothérapie.

Kalil AC et al. *Clin Infect Dis* 2016

Conclusion :

- Traitement empirique initial :
  - précoce après prélèvement microbiologique.
  - Si suspicion de BMR : bithérapie à spectre large ± anti-SARM;
- Réévaluation à 48-72 h :
  - Adaptation à l'antibiogramme,
  - Arrêt d'une antibiothérapie inutile
- Associations :
  - Limitées à 2-5 jours, sauf multiR
- Durée de traitement :
  - 7 jours.