

Pneumonies nosocomiales

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

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)
- ▶ Recommandations de l'HAS pour le traitement des infections suspectées et documentées à entérobactérie résistante aux C3G et à *P. aeruginosa* (2019)

Définitions :

- ▶ **Pneumonie nosocomiale ou pneumonie acquise à l'hôpital :**
pneumonie survenant au moins 48 heures après l'admission à l'hôpital.

- ▶ **Pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) :**
pneumonie survenant après 48 heures de ventilation mécanique invasive ou non.

- ▶ **Pneumonie 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, ...

Epidémiologie et physiopathologie



1ère infection nosocomiale (ICU)

10% des patients intubés

Risque maximal les premiers jours

Morbi mortalité majeure : mortalité (indirecte) jusqu'à 50%, durée d'assistance et d'hospitalisation



Trans-colonisation des réservoirs oro-pharyngés :
exogène++ / endogène :
sonde d'intubation, soins, sédation, micro-inhalations, inflammation

PAH = 50% des antibiothérapies

Points abordés

Diagnostic

- Scores cliniques
- Biomarqueurs
- Microbiologie

Traitement probabiliste

- Quels pathogènes?
- Prise en compte des facteurs de risque de BMR?

Traitement « définitif »

- Bithérapie
- Désescalade
- Durées de traitement

Prévention

- Vaccination
- Mesures associées

Diagnostic:

Suspicion clinique et radiologique

- ▶ **Signes radiologiques :**

- Nouveaux infiltrats radiologiques ou aggravation d'infiltrats préexistants

- ▶ **Et au moins 2 des signes suivants :**

- hyperthermie $> 38^{\circ}$ C,
- leucopénie (< 4000 GB/mm³) ou hyperleucocytose ($> 12\ 000$ GB/mm³),
- apparition de sécrétions purulentes.



Sensibilité 69%
Spécificité 75%

Score diagnostique:

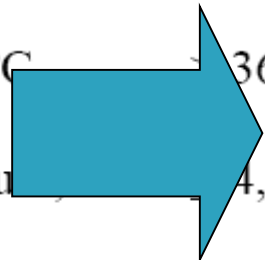
Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)

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 and ≤ 38.4	≥ 38.5 and ≤ 38.9	≥ 39 or ≤ 36
4. Leukocytes count, per mm ³	$\geq 4,000$ and $\leq 11,000$	$< 4,000$ or $> 11,000$	$< 4,000$ or $> 11,000$ + band forms ≥ 500
5. PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	> 240 or ARDS		≤ 240 and no evidence of ARDS

Score diagnostique:

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 count per mm ³	$\leq 4,000$		$> 4,000$ 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%



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

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

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 /mm³ ou ≥ 12000 /mm³

Et au moins deux des signes suivants

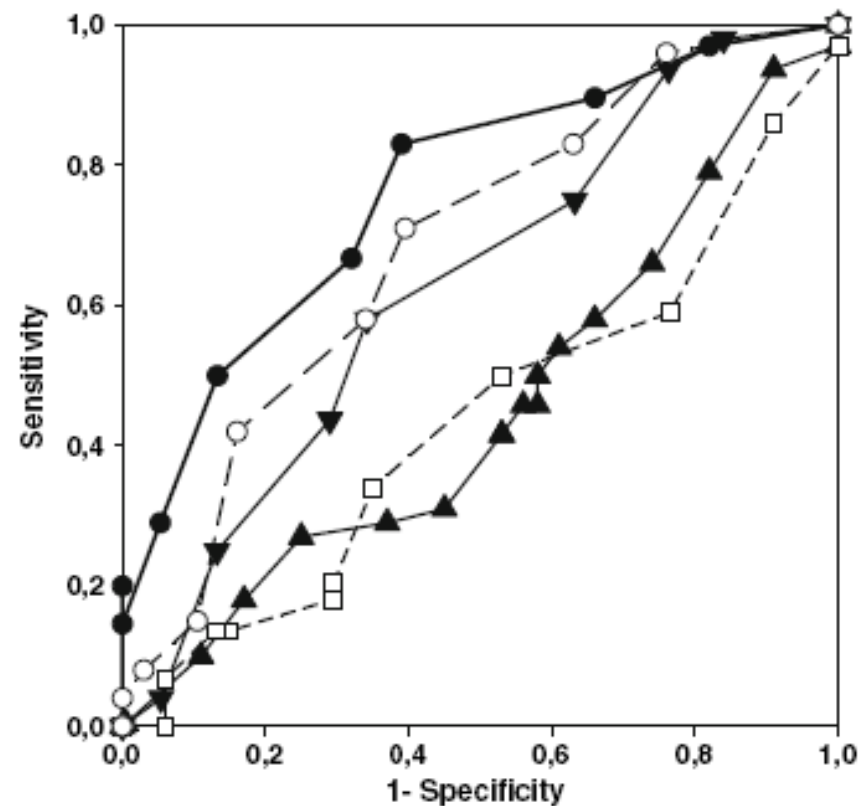
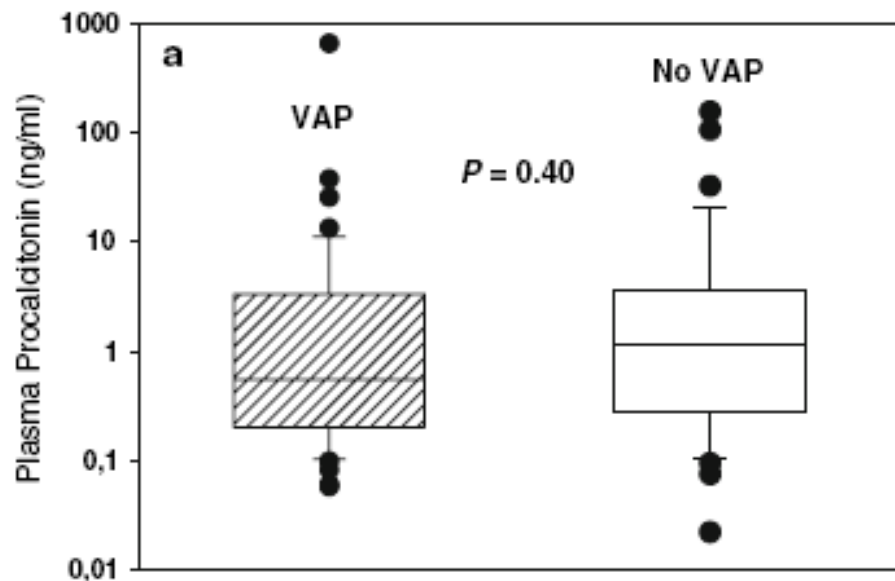
Sécrétions purulentes

Toux ou dyspnée

Désaturation ou besoin accru en oxygène ou nécessité d'assistance ventilatoire

Place de la PCT dans le diagnostic des PAVM

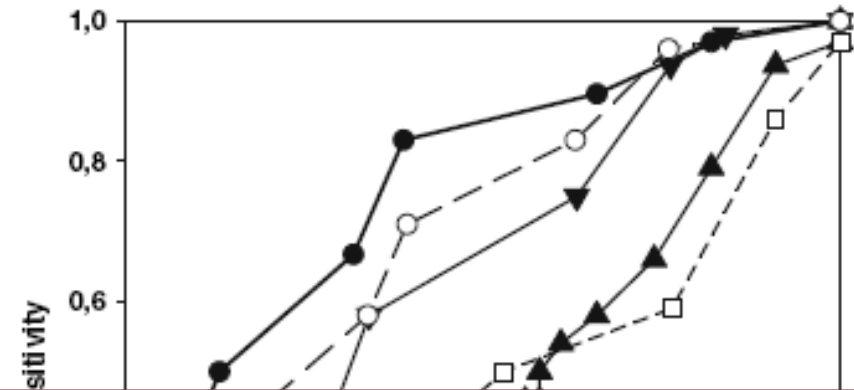
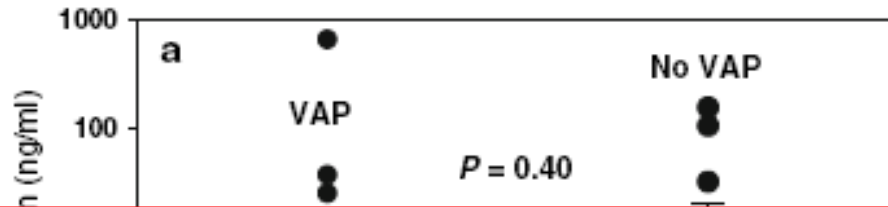
86 épisodes de PAVM



- CPIS-EA (AUC = 0.76, $p < 0.001$)
- ▲— Plasma procalcitonin (AUC = 0.45, $p = 0.397$)
- ▼— Modified CPIS (AUC = 0.63, $p < 0.05$)
- - □ - - Alveolar Procalcitonin (AUC = 0.43, $p = 0.31$)
- - ○ - - CPIS-BAL gram (AUC = 0.68, $p = 0.004$)

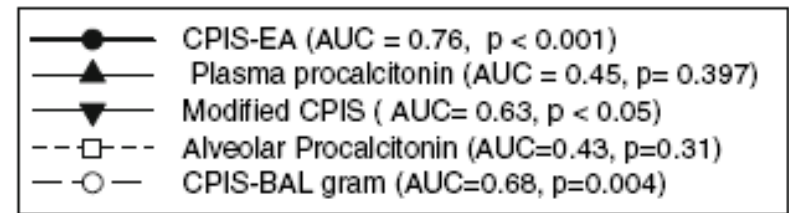
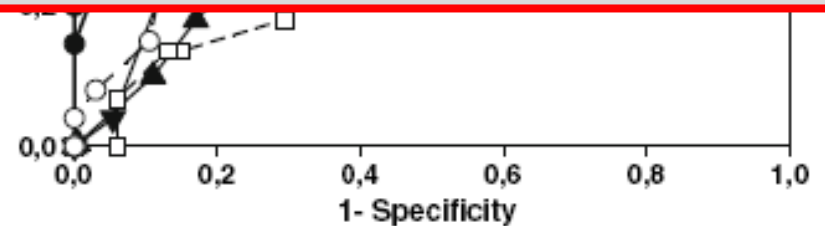
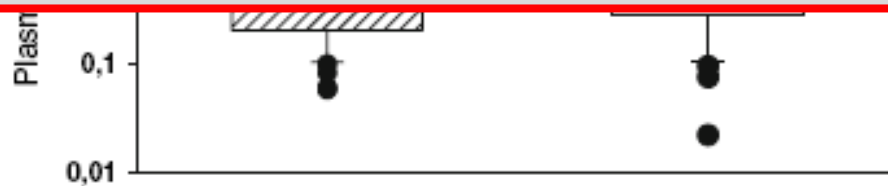
Place de la PCT dans le diagnostic des PAVM

86 épisodes de PAVM



R2.3 – Il ne faut probablement pas mesurer les concentrations plasmatiques de procalcitonine

GRADE 2-, ACCORD FORT



Diagnostic microbiologique :

- ▶ 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; Antigénuries (légionnelle, pneumocoque)

Diagnostic microbiologique : quel type de prélèvement ?

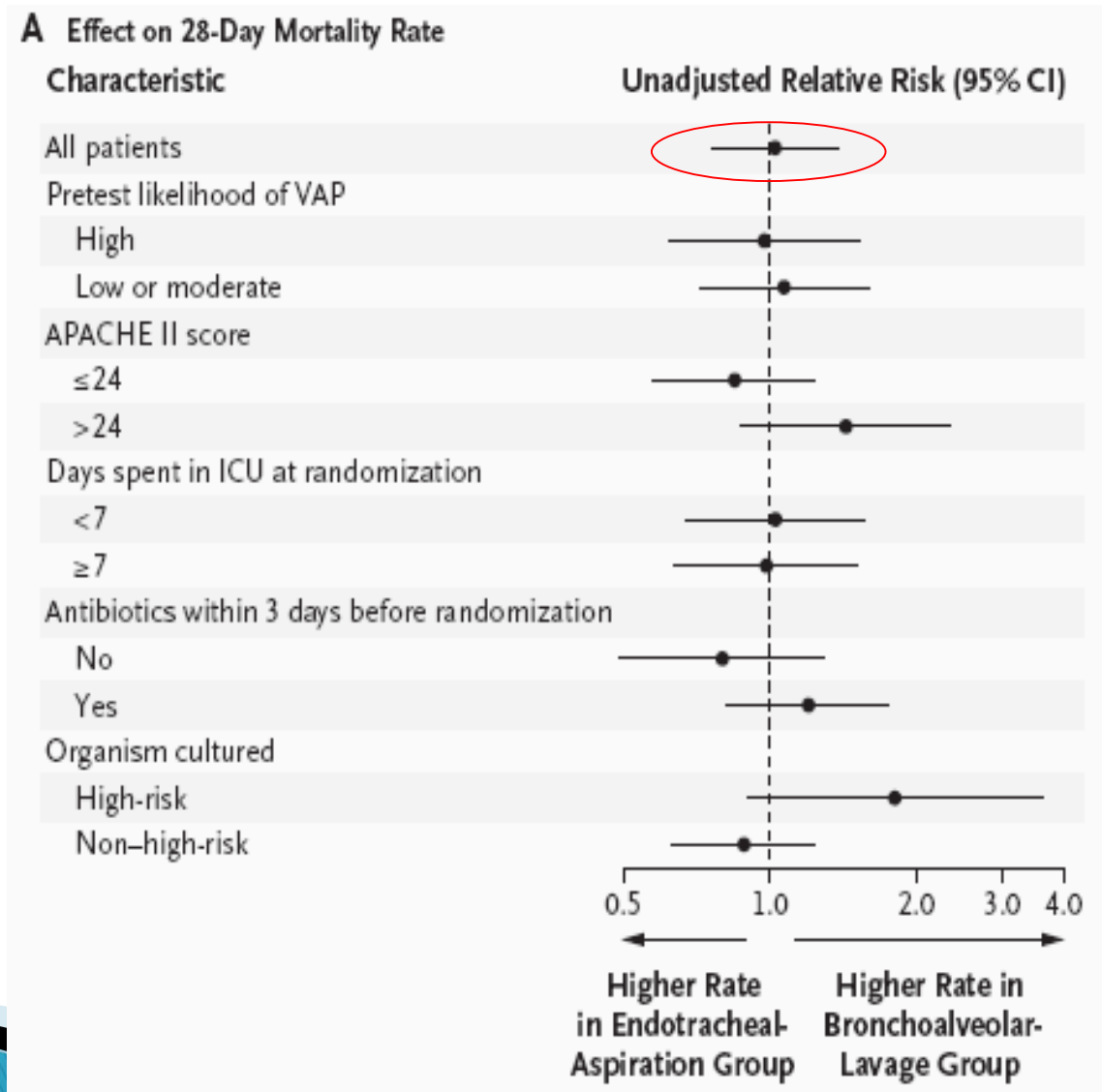
- 413 patients suspects de PAVM, 31 réanimations
Prélèvement sous fibroscopie vs aspiration trachéale

	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

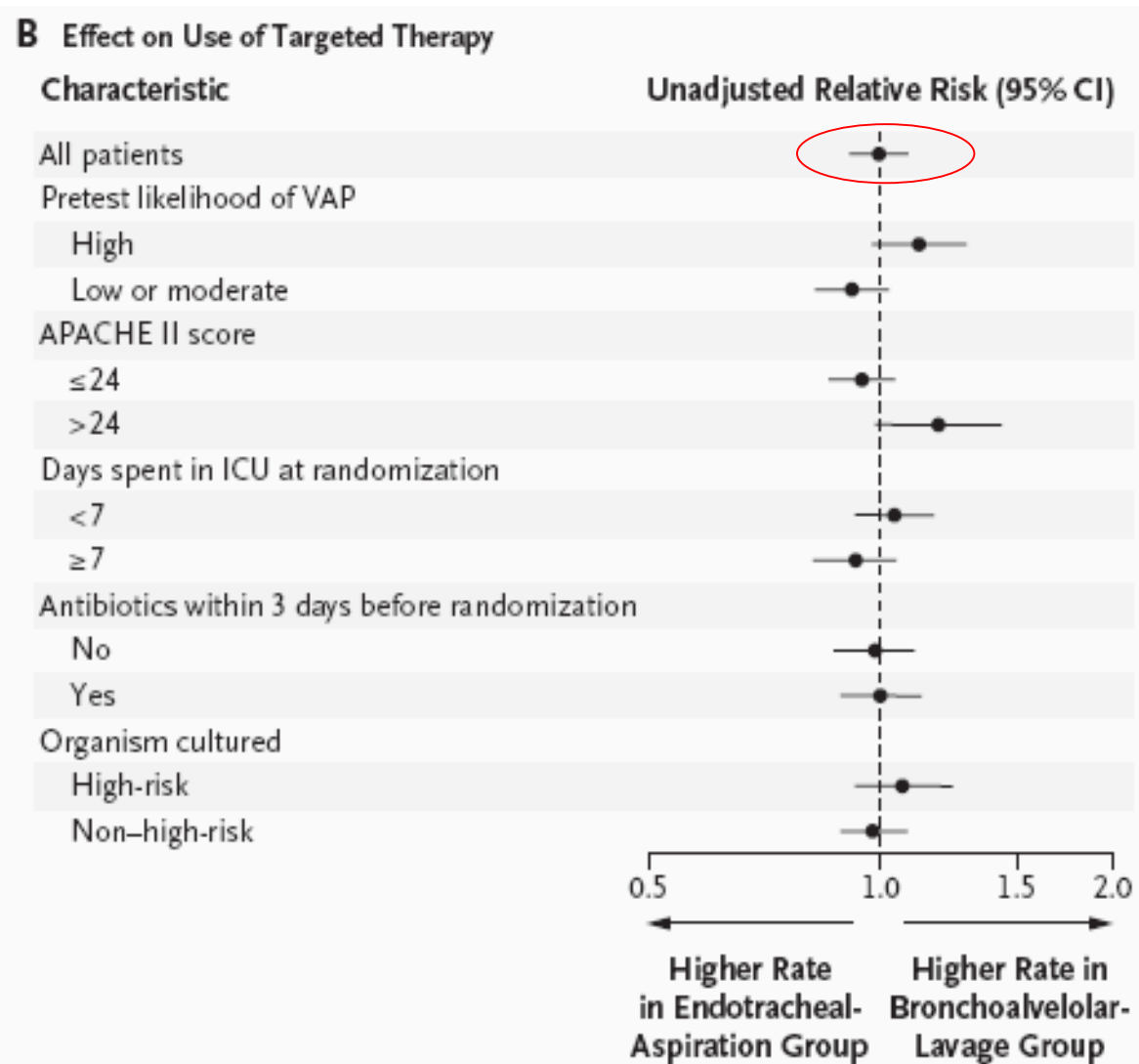
Fagon et al Ann Int Med 2000;132:621-30

Diagnostic microbiologique : quel type de prélèvement ?

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



Diagnostic microbiologique : quel type de prélèvement ?



Diagnostic microbiologique : quel type de prélèvement ?

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.

Diagnostic microbiologique : quel type de prélèvement ?

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**

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

Procédure Diagnostique

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

Suspicion clinique = apparition/aggravation de signes évocateurs

- fièvre ($\geq 38,3^{\circ}\text{C}$)
- expectorations/aspirations purulentes ou d'aspect modifié
- hyperleucocytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) ou leucopénie ($\leq 4000/\text{mm}^3$)
- hypoxémie ou oxygène-dépendance
- signes auscultatoires en foyer
- **sepsis ou choc septique** sans autre foyer évident

Diagnostiques différentiels

- atélectasie(s)
- intubation sélective
- épanchements pleuraux

Complications associées

- abcès pulmonaires
- pleurésie purulente

Radiographie(s)
de thorax^a

Opacité(s) en **foyer(s)**

- nouvellement apparue(s)
- évolutive(s)

= **diagnostic radiographique**

Prélèvements puis Traitement probabiliste

Place des techniques de biologie moléculaire

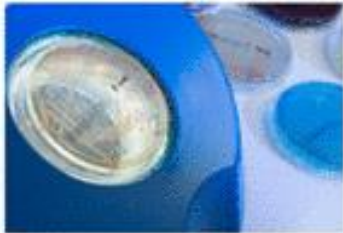
Analyses microbiologiques conventionnelles



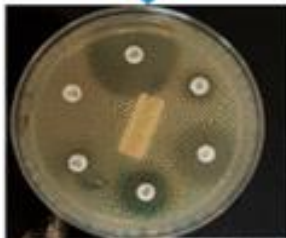
Coloration de Gram



culture

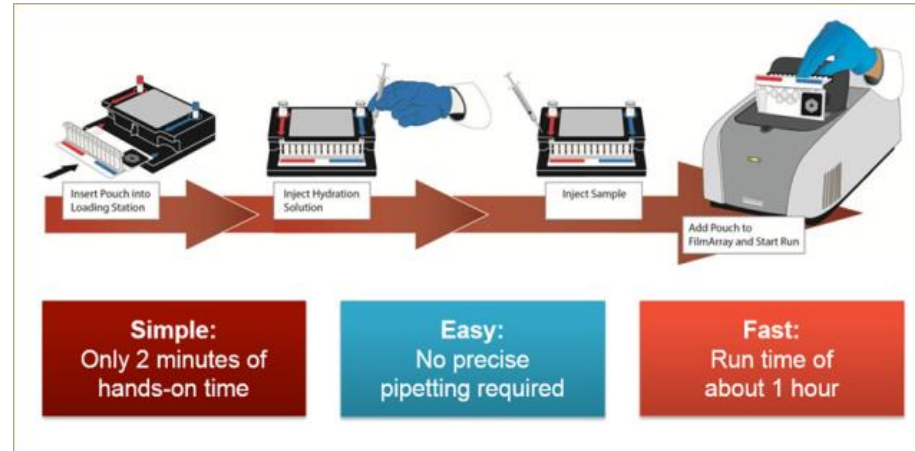


identification



antibiogramme

m-PCR (Biofire® Film Array® Panel Pneumo Plus)



Bacteria

Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex
Serratia marcescens
Proteus spp.
Klebsiella pneumoniae group
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae complex
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
Klebsiella oxytoca
Streptococcus pyogenes
Streptococcus agalactiae

Atypical Bacteria

Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Chlamydomphila pneumoniae

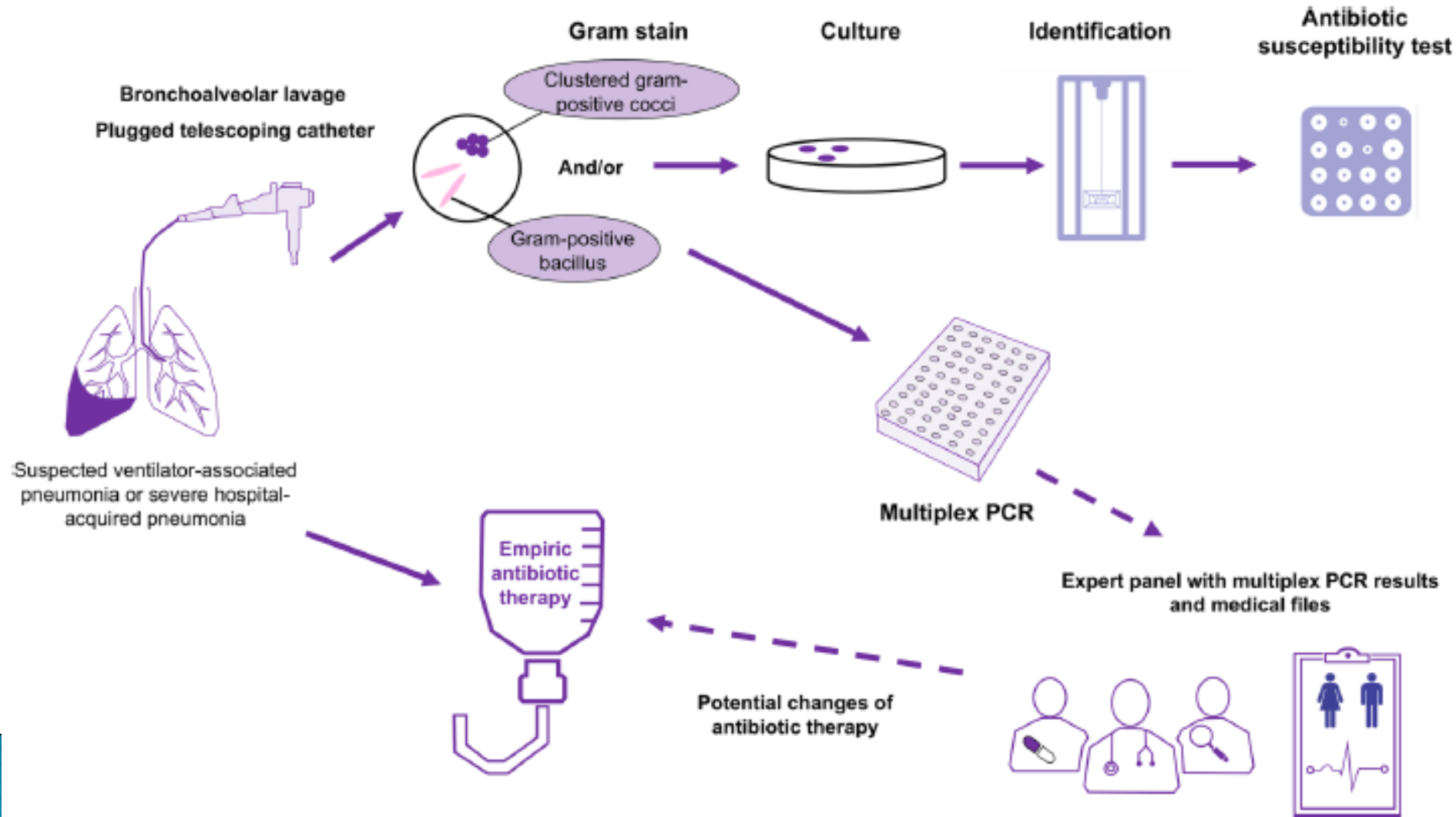
Viruses

Adenovirus
 Coronavirus
 Human Rhinovirus/Enterovirus
 Human Metapneumovirus
 Influenza A
 Influenza B
 Parainfluenza Virus
 Respiratory Syncytial Virus
 Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

Antibiotic Resistance Markers

*bla*_{CTX-M} (ESBL)
*bla*_{IMP} (Carbapenemase)
*bla*_{KPC} (Carbapenemase)
mecA/C – MREJ (methicillin resistance)
*bla*_{NDM} (Carbapenemase)
*bla*_{OXA-48-like} (Carbapenemase)
 bl www.biomerieux-nordic.com

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



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

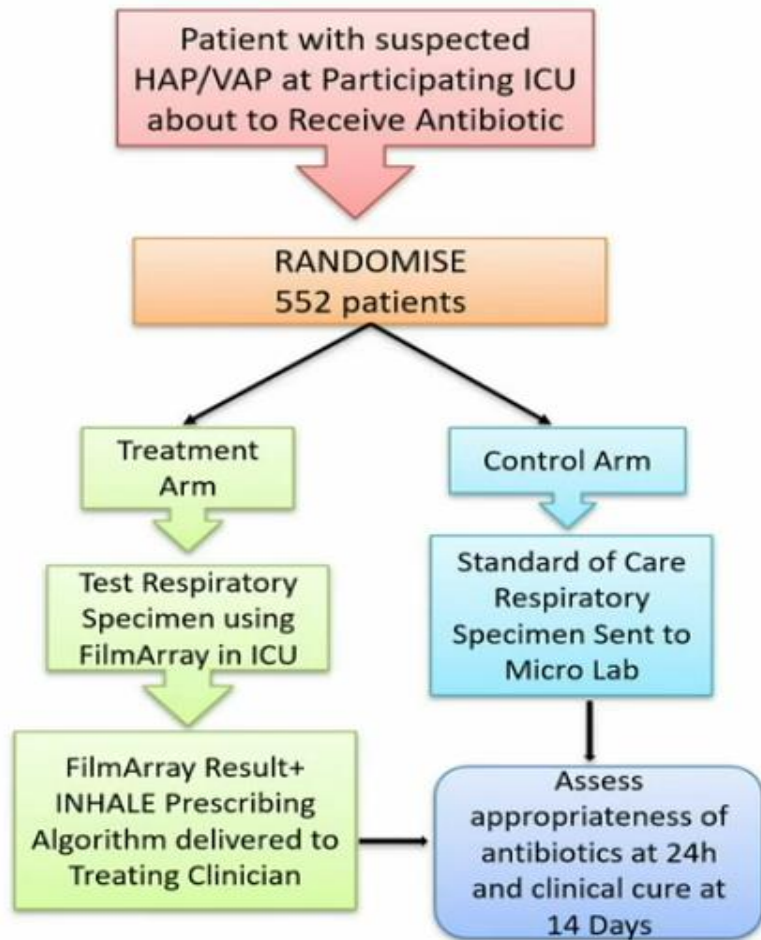
Table 3 Potential impact of multiplex PCR on antibiotic therapy

Initial antibiotic therapy (after Gram stain results)	n	Appropriate changes			No change	Inappropriate changes		
		Adequacy	De-escalation	Optimization		Inadequacy	Escalation	De-optimization
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

Impact de la PCR multiplex sur l'antibiothérapie



INHALE WP3 RCT

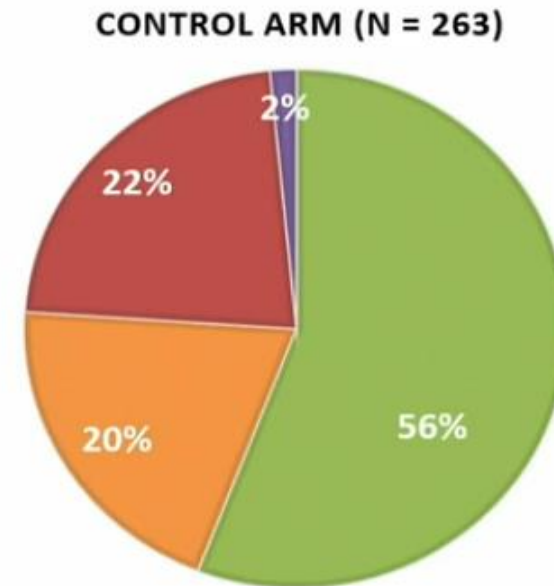
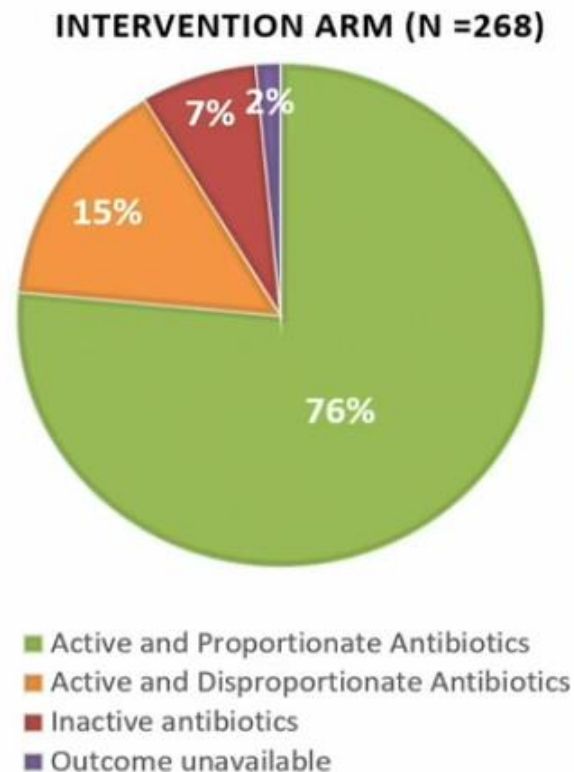
Aim: To test whether rapid diagnostics for diagnosis of HAP and VAP can improve antimicrobial stewardship in ICU



FilmArray Torch Pneumonia Panel placed at Point of Care within 14 Intensive Care Units

Impact de la PCR multiplex sur l'antibiothérapie

Results: Primary Outcome – Antibiotic Stewardship at 24h



Difference in proportions for active and proportionate antibiotics at 24h:
0.21 (95% CI 0.13 – 0.28) p < 0.001

Principes du traitement

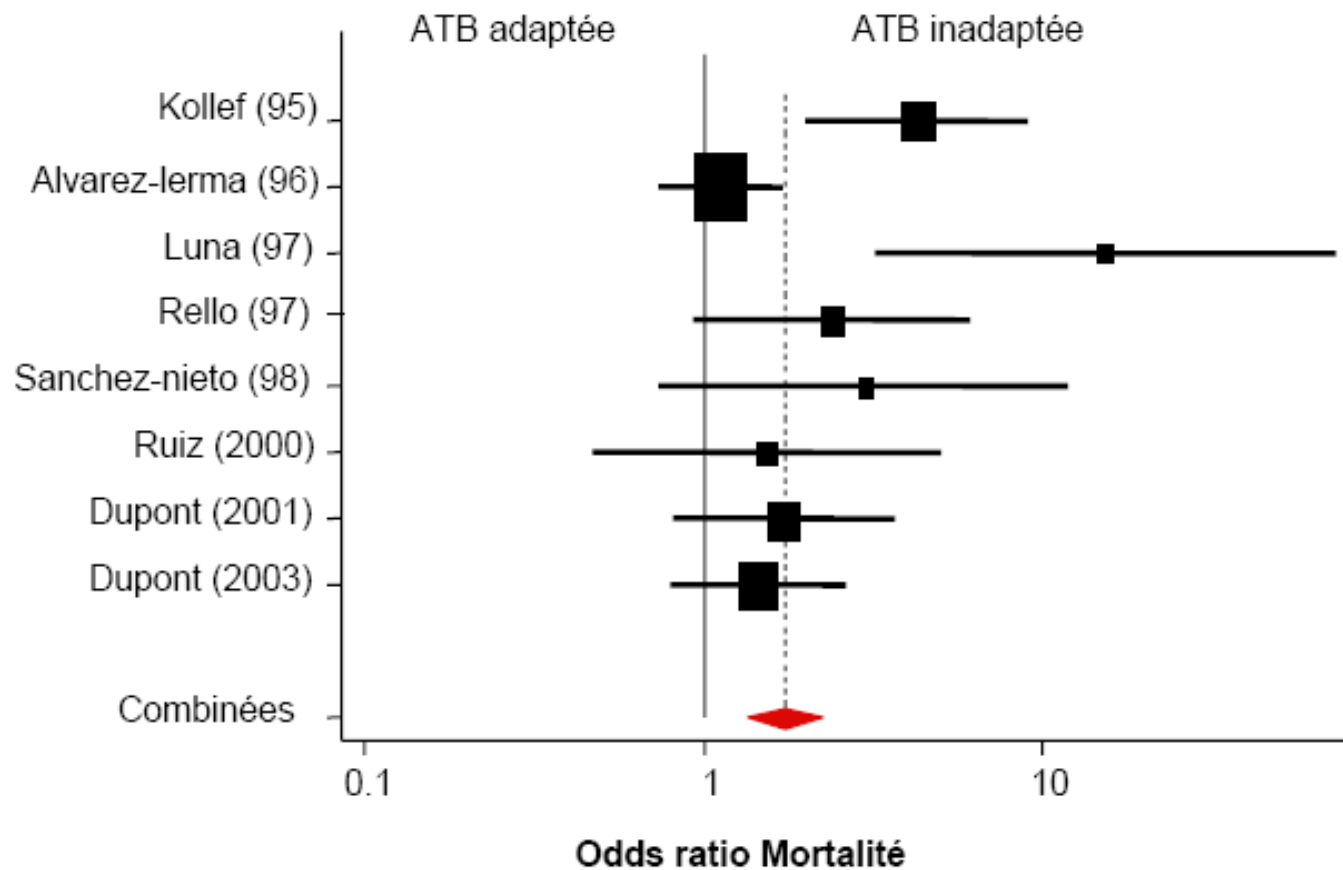
▶ Antibiothérapie probabiliste:

- Impact pronostique d'une antibiothérapie adéquate précoce,
- Choix de l'antibiothérapie :
 - Gravité,
 - Epidémiologie locale/ 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:



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:

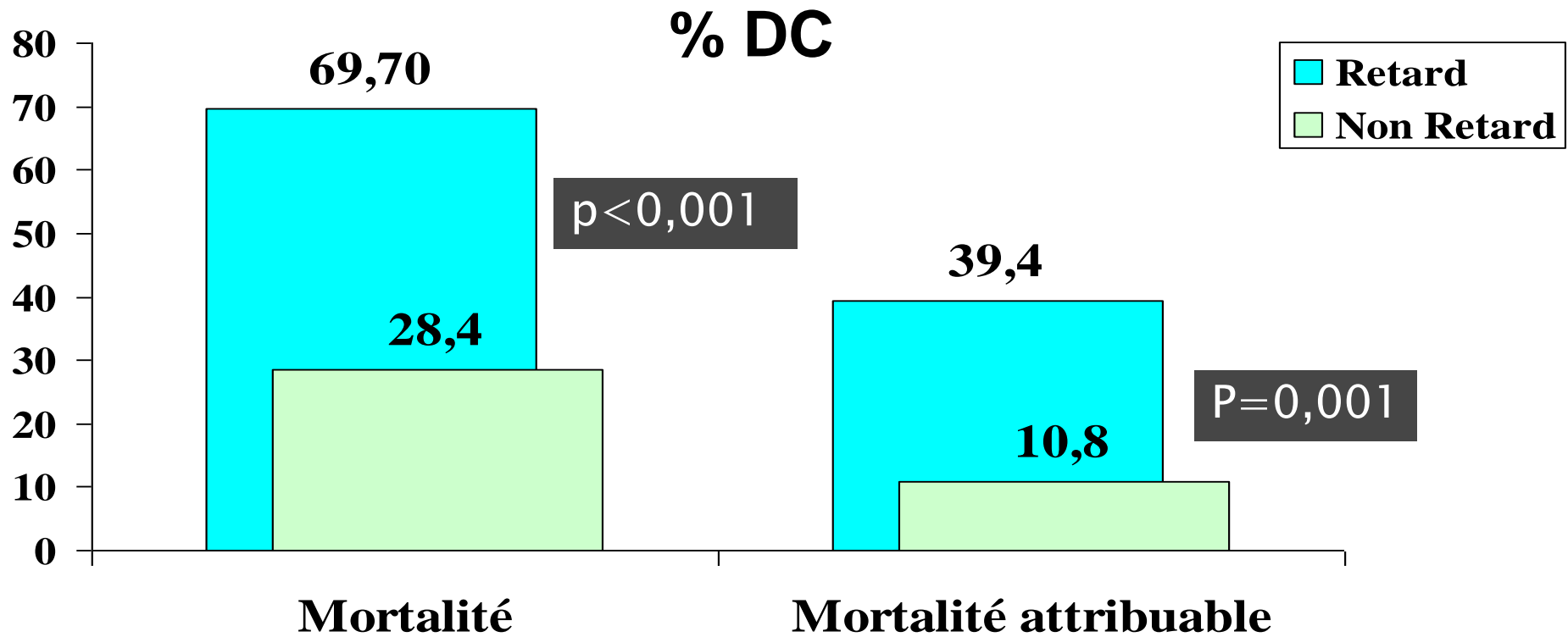
- ▶ **107 patients ventilés suspects de PNP nosocomiale**
- ▶ **Impact du retard à l'instauration d'une ATB adéquate**
 - **ATB retardée = \geq 24h / suspicion radio-clinique du diagnostic**
 - **ATB adéquate = \geq 1 ATB efficace *in vitro***

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

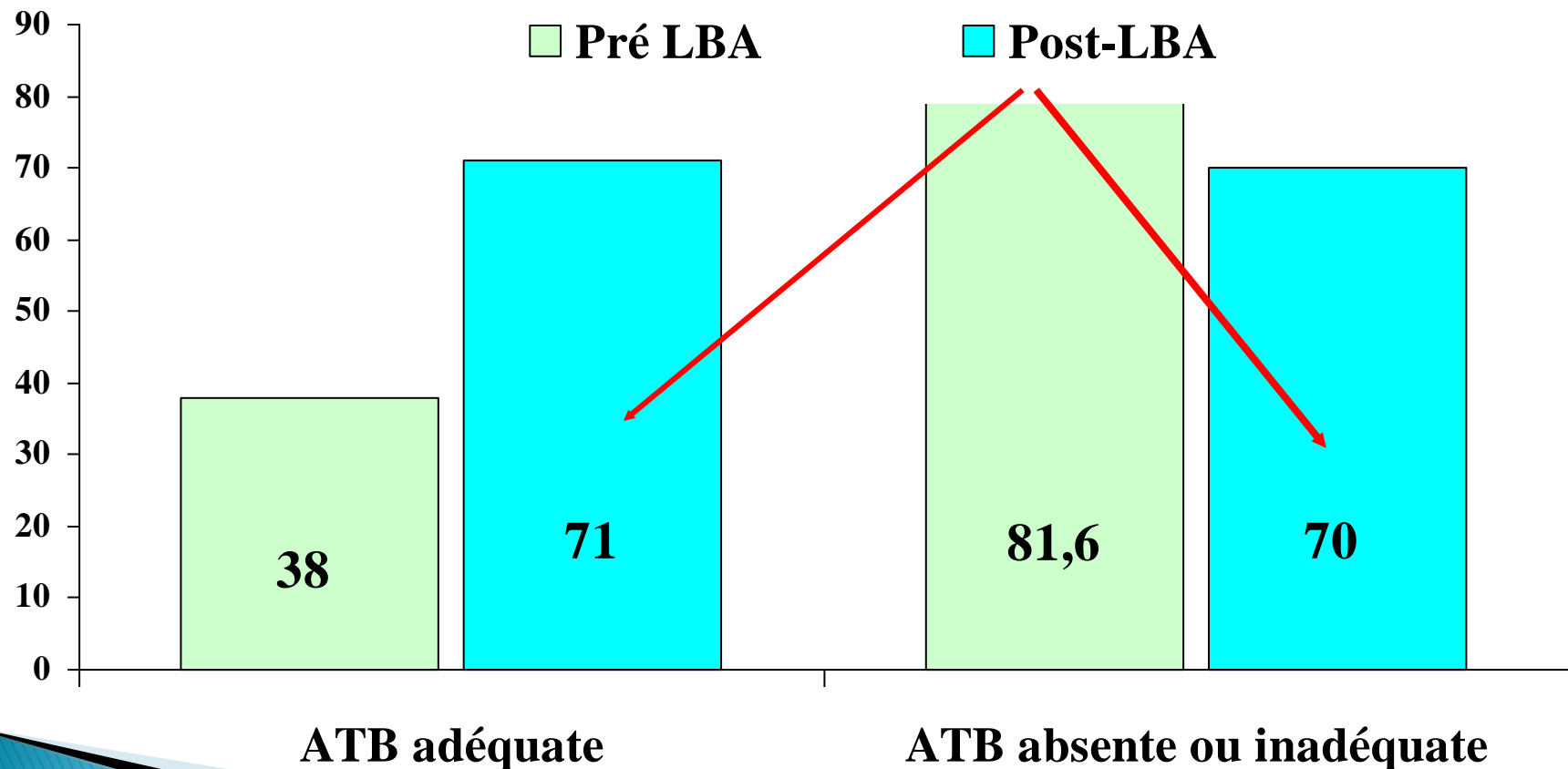
- ▶ **Délai de l'instauration du traitement ATB**
 - Retard = $28,6 \pm 5,8$ h
 - Non retardé = $12,5 \pm 4,2$ h

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

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



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



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 :**
 - **Gravité**
 - **Epidémiologie locale /Facteurs de risque spécifiques,**
 - **Colonisation,**
 - **Examen direct du prélèvement pulmonaire.**

Microbiologie des PAVM

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

24 études, 1689 PAVM

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 %

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

European Network for ICU-Related Respiratory Infections (ENIRRI): a multinational, prospective, cohort study of nosocomial LRTI



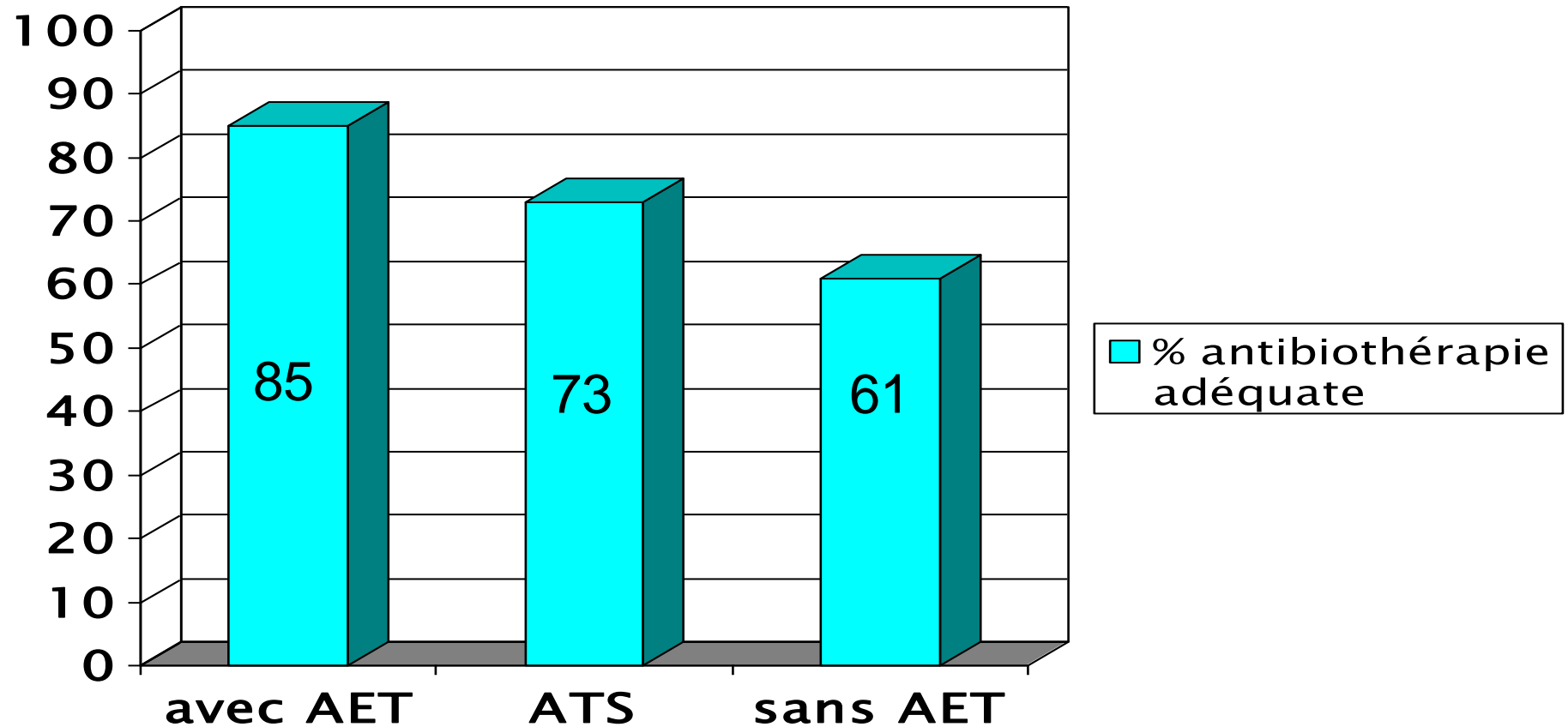
	VAT n = 160	VAP n = 556	ICU-HAP n = 98	VHAP n = 94	HAP n = 152	All cohort n = 1060
Microorganisms Isolated	121 (75.6)	419 (75.4)	52 (53.1)	39 (41.5)	80 (52.6)	711 (67.1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9 (5.6)	66 (11.9)	5 (5.1)	4 (4.3)	12 (7.9)	96 (9.1)
<i>Aspergillus</i> spp.	0 (0)	3 (0.5)	1 (1)	3 (3.2)	1 (0.7)	8 (0.8)
<i>Corynebacterium</i>	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	2 (0.2)
<i>Citrobacter</i> spp.	0 (0)	5 (0.9)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	6 (0.6)
<i>E. coli</i>	5 (3.1)	35 (6.3)	7 (7.1)	7 (7.4)	9 (5.9)	63 (5.9)
<i>Enterobacter</i> spp.	5 (3.1)	24 (4.3)	4 (4.1)	1 (1.1)	8 (5.3)	42 (4)
<i>Haemophilus</i> spp.	6 (3.8)	15 (2.7)	1 (1)	2 (2.1)	5 (3.3)	29 (2.7)
<i>Klebsiella</i> spp.	22 (13.8)	57 (10.3)	6 (6.1)	8 (8.5)	12 (7.9)	105 (9.9)
<i>Legionella</i> spp.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.1)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0 (0)	2 (0.4)	0 (0)	0 (0)	2 (1.3)	4 (0.4)
<i>Morganella morgagni</i>	0 (0)	4 (0.7)	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	5 (0.5)
MRSA	7 (4.4)	21 (3.8)	8 (8.2)	6 (6.4)	13 (8.6)	55 (5.2)
MSSA	16 (10)	56 (10.1)	7 (7.1)	2 (2.1)	4 (2.6)	85 (8)
<i>P. aeruginosa</i>	33 (20.6)	101 (18.2)	7 (7.1)	4 (4.3)	9 (5.9)	154 (14.5)
<i>Proteus</i> spp.	2 (1.3)	11 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	14 (1.3)
<i>S. pneumoniae</i>	6 (3.8)	8 (1.4)	4 (4.1)	1 (1.1)	2 (1.3)	21 (2)
<i>Serratia</i> spp.	9 (5.6)	11 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	21 (2)

European Network for ICU-Related Respiratory Infections (ENIRRI): a multinational, prospective, cohort study of nosocomial LRTI



	VAT n = 160	VAP n = 556	ICU-HAP n = 98	VHAP n = 94	HAP n = 152	All cohort n = 1060
Antibiotic resistance patterns identified	64 (40)	201 (36.1)	19 (19.4)	32 (34)	15 (9.9)	320 (30.2)
MDR	24 (15)	74 (13.3)	9 (9.2)	14 (14.9)	11 (7.2)	132 (12.5)
ESBL	11 (6.9)	43 (7.7)	8 (8.2)	7 (7.4)	4 (2.6)	73 (6.9)
Carbapenemase resistant	8 (5)	44 (7.9)	1 (1)	3 (3.2)	0 (0)	56 (5.3)
XDR	7 (4.4)	37 (6.7)	1 (1)	7 (7.4)	0 (0)	52 (4.9)
PDR	3 (1.9)	3 (0.5)	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	7 (0.7)

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



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

Choix de l'antibiothérapie probabiliste

Facteurs de risque BGN MDR :

- Antibiothérapie dans les 3 mois
- Hospitalisation >5 jours avant l'épisode
- Colonisation antérieure à BGN MDR
- Voyage en zone d'endémie?

Facteurs de risque de *P. aeruginosa* :

- Anomalies structurelles des bronches : BPCO sévère, DDB, mucoviscidose
- Antibiothérapies itératives préalables
- Colonisation connue à *P. aeruginosa*

Monothérapie ou association ?

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

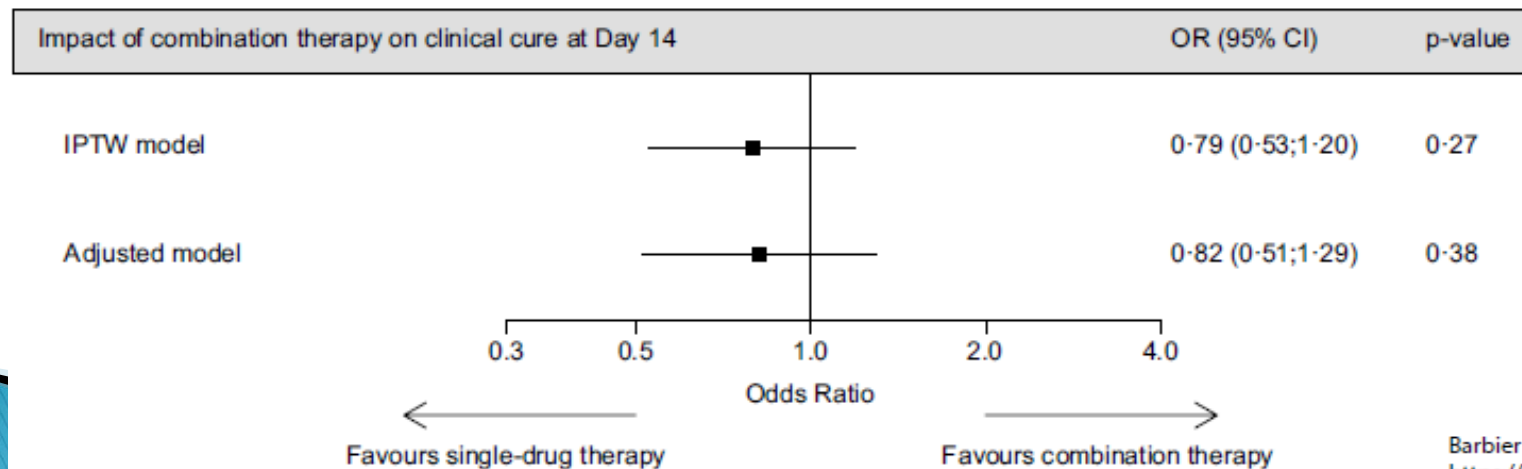
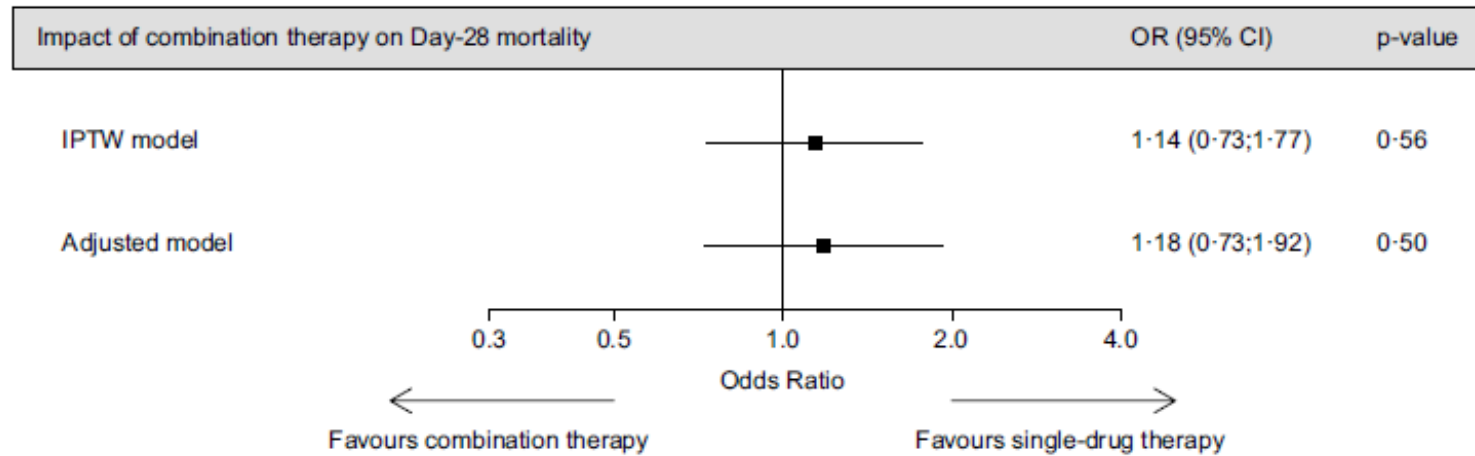
Jose Gamacho-Montero, MD, PhD; Marcio Sa-Borges, MD; Jordi Sole-Violan, MD; Fernando Barcenilla, MD; Ana Escobresca-Ortega, MD; Miriam Ochoa, MD; Aurelio Cayuela, MD, PhD, MPH; Jordi Rello, MD, PhD

➔ 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



Single-drug versus combination antimicrobial therapy in critically ill patients with hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia due to Gram-negative pathogens: a multicenter retrospective cohort study





Single-drug versus combination antimicrobial therapy in critically ill patients with hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia due to Gram-negative pathogens: a multicenter retrospective cohort study

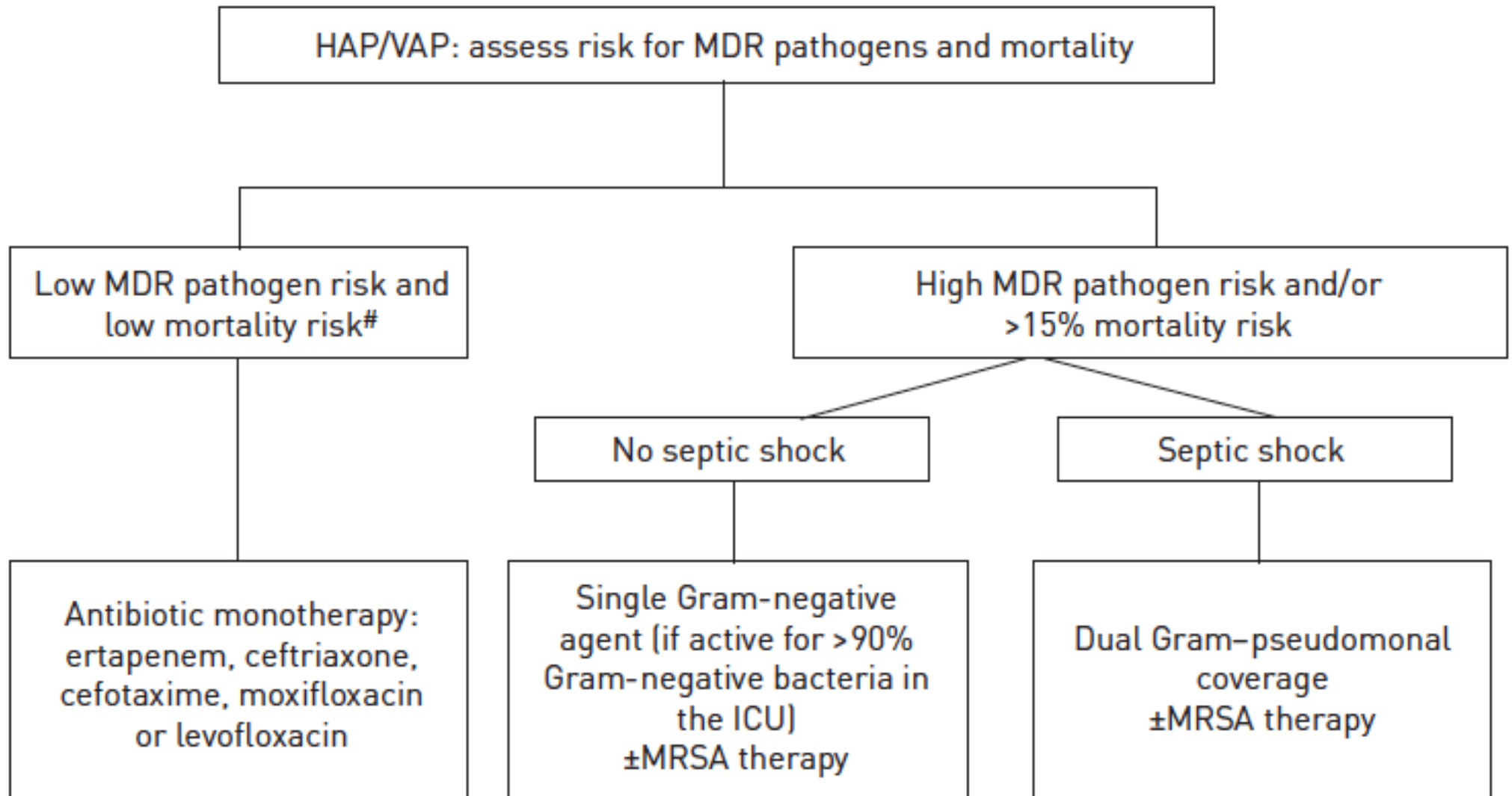
Table 2 Impact of combination therapy on study endpoints: results of subgroup analyses

Patient subpopulations	Mortality at Day 28		Clinical cure at Day 14		Death or AKI at Day 7	
	aOR (95% CI)	P-value	aOR (95% CI)	P-value	aOR (95% CI)	P-value
Pneumonia due to MDR Gram-negative bacteria	0.88 (0.31–2.53)	0.82	1.52 (0.42–5.41)	0.52	1.82 (0.57–5.77)	0.31
Pneumonia due to non-MDR Gram-negative bacteria	1.22 (0.69–2.16)	0.50	0.76 (0.46–1.27)	0.30	0.96 (0.55–1.66)	0.88
Pneumonia due to no-fermenting Gram-negative bacteria	0.73 (0.30–1.73)	0.47	1.13 (0.49–2.56)	0.78	1.36 (0.54–3.46)	0.52
Carbapenem-based regimen	1.14 (0.45–2.88)	0.78	0.53 (0.20–1.41)	0.21	1.51 (0.45–5.05)	0.50
Non-carbapenem-based regimen	1.09 (0.60–1.99)	0.77	0.99 (0.57–1.73)	0.98	0.81 (0.46–1.44)	0.48
Aminoglycoside-containing regimen	1.23 (0.74–2.06)	0.42	0.78 (0.48–1.26)	0.31	1.05 (0.62–1.76)	0.86
Non-aminoglycoside-containing regimen	1.01 (0.48–2.12)	0.98	0.76 (0.39–1.47)	0.42	1.26 (0.65–2.46)	0.49
Combination therapy < 3 days	1.04 (0.58–1.87)	0.90	1.12 (0.64–1.95)	0.70	1.00 (0.55–1.80)	0.99
Combination therapy ≥ 3 days	1.34 (0.76–2.39)	0.32	0.59 (0.35–1.01)	0.05	1.18 (0.68–2.05)	0.55
SOFA score value < 7 at pneumonia onset	1.43 (0.65–3.12)	0.37	0.79 (0.42–1.50)	0.47	1.11 (0.56–2.18)	0.77
SOFA score value ≥ 7 at pneumonia onset	1.01 (0.54–1.91)	0.97	0.89 (0.43–1.84)	0.76	1.02 (0.50–2.09)	0.95
Septic shock at pneumonia onset	1.40 (0.49–3.99)	0.53	0.60 (0.19–1.88)	0.38	2.22 (0.65–7.62)	0.21
Pneumonia-related BSI ^a	1.49 (0.29–7.74)	0.64	0.50 (0.10–2.43)	0.39	0.80 (0.17–3.77)	0.78

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 \geq 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 $>10\%$

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



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 <i>P. aeruginosa</i>	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 <i>P. aeruginosa</i> + 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

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

Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives

Mai 2019

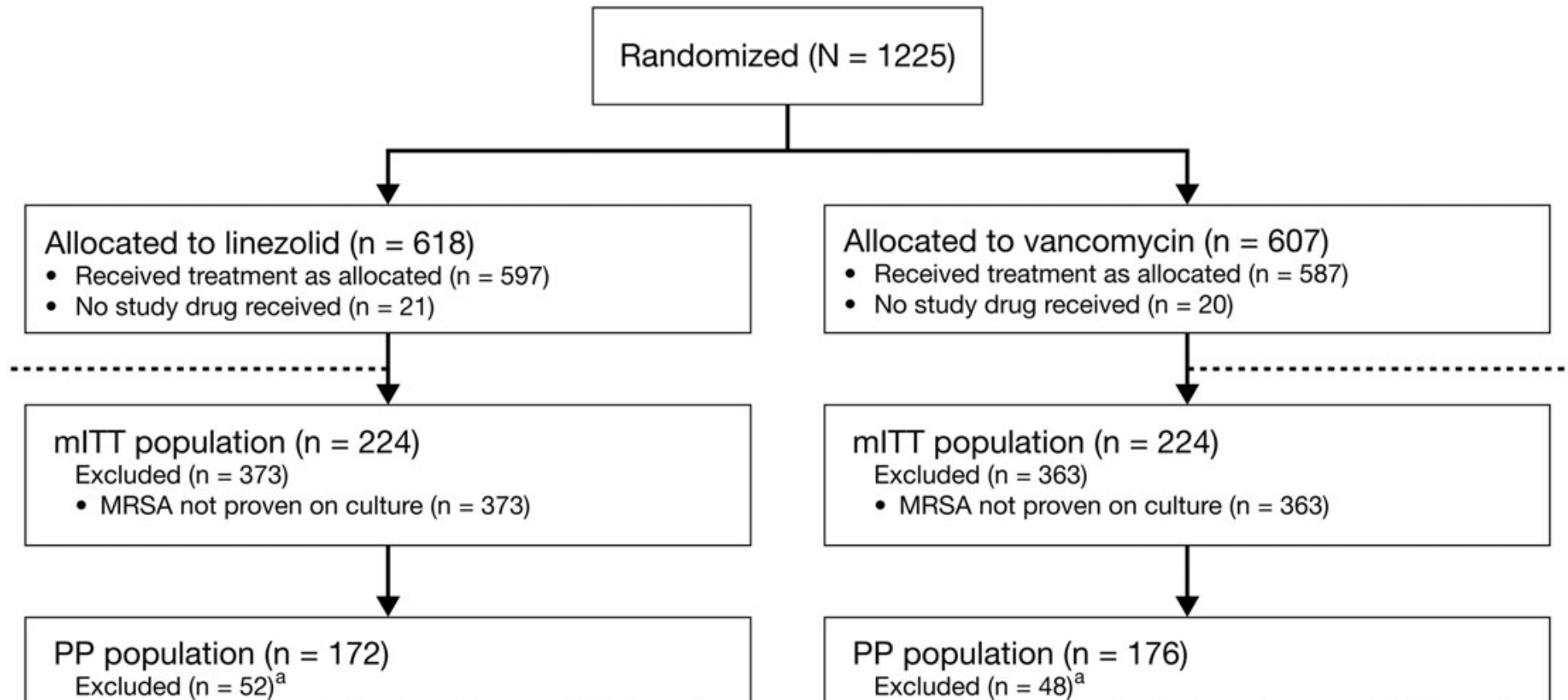
Infections respiratoires acquises à l'hôpital associées ou non à la ventilation mécanique – Antibiothérapie probabiliste

Pneumonie nosocomiale* hors réanimation (et donc sans signes de gravité)		Pneumonie nosocomiale* en réanimation associée ou non à la ventilation mécanique (PAVM)			
En l'absence d'antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) et de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> ** ;	Si antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) ou si facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> ** ;	Si infection précoce (< 5 jours) et en l'absence de facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> ** ;	Si infection précoce avec facteur de risque de <i>P. aeruginosa</i> ** ou si infection tardive (> 5 jours) et sans colonisation à EBLSE ;	Pneumonie avec colonisation à EBLSE rectale ou respiratoire	
				Si signes de gravité, ou immuno-dépression ;	En l'absence de signes de gravité ou d'immuno-dépression
amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence à la ceftriaxone)	céfépime ou pipéracilline-tazobactam	amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur <i>P. aeruginosa</i> (céfotaxime de préférence ou ceftriaxone)	céfépime ou ceftazidime ou pipéracilline-tazobactam	carbapénème (imipénème ou méropénème)	possible bithérapie sans carbapénème comprenant l'amikacine
Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en dehors de la réanimation y compris chez les patients colonisés à EBLSE (hors sondage vésical simple)		Les carbapénèmes sont à éviter pour un premier épisode			

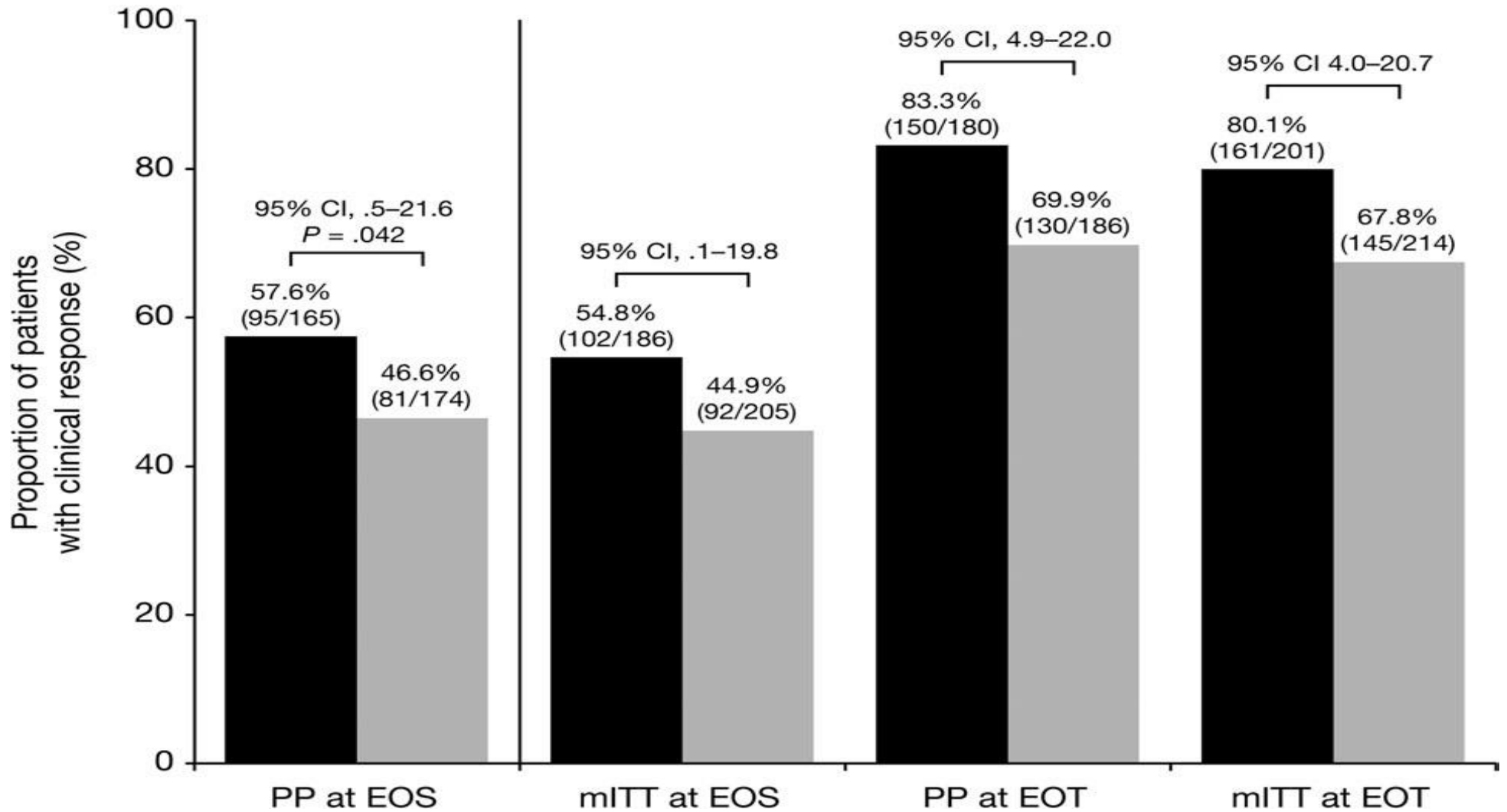
* Infection associée aux soins contractée dans un établissement de santé.

** facteurs de risque d'infection à *P. aeruginosa* : BPCO sévère, dilatation des bronches, mucoviscidose, colonisation à *P. aeruginosa*.

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



■ Linezolid ■ Vancomycin



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

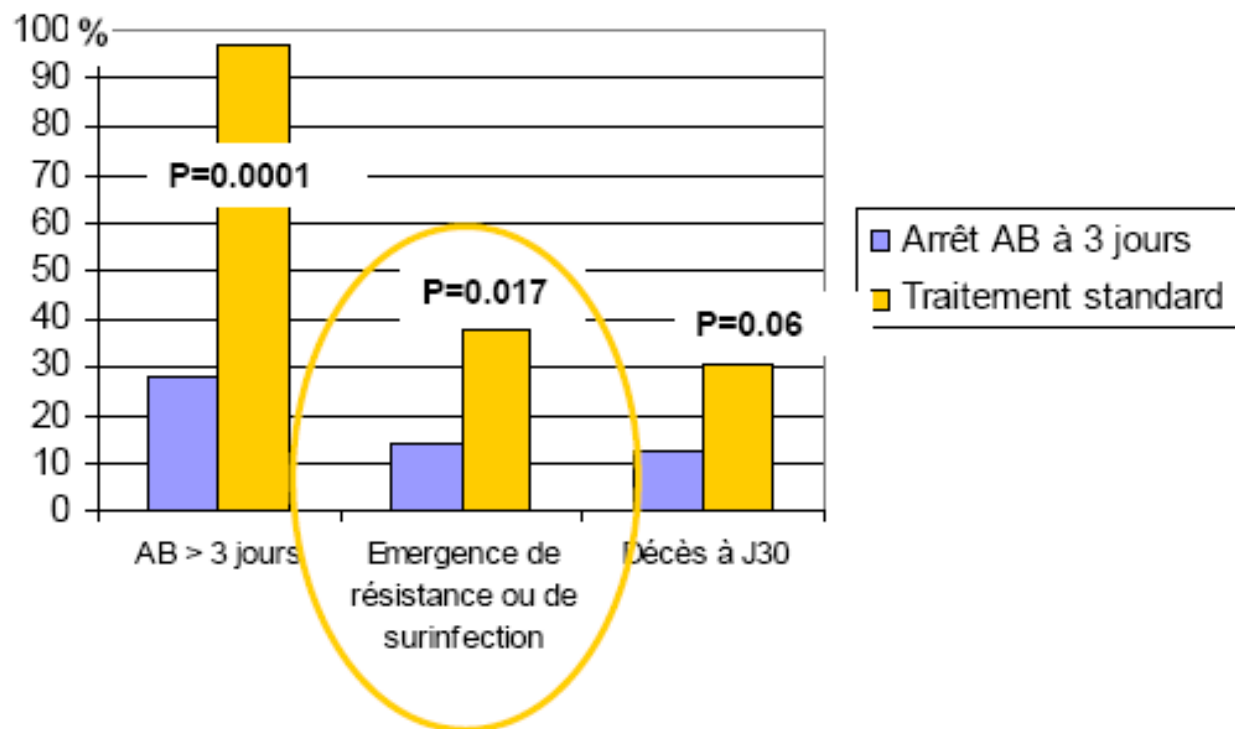
Limites de la désescalade

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

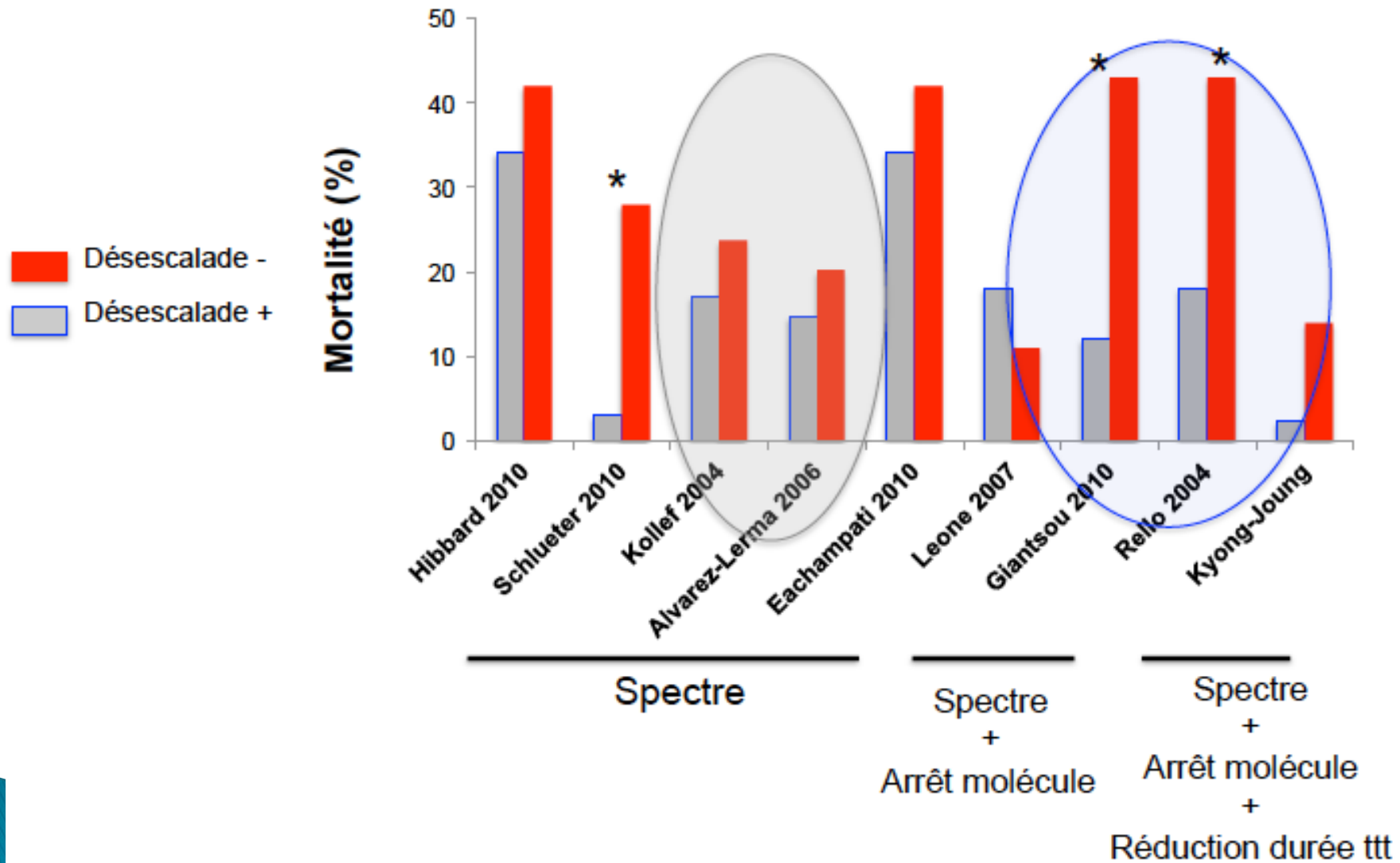


Arrêt d'un traitement inutile

- 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



HAP/VAP



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**

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

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

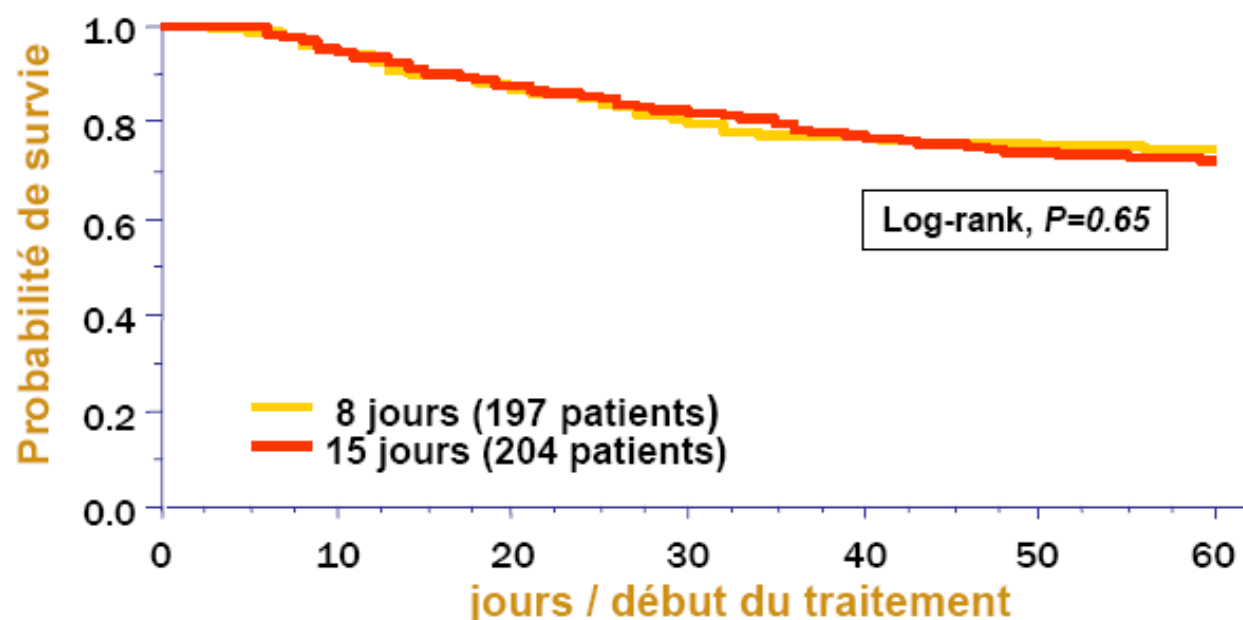
Jean Chastre, MD

JAMA[®]

The Journal of the American Medical Association

Novembre 2003

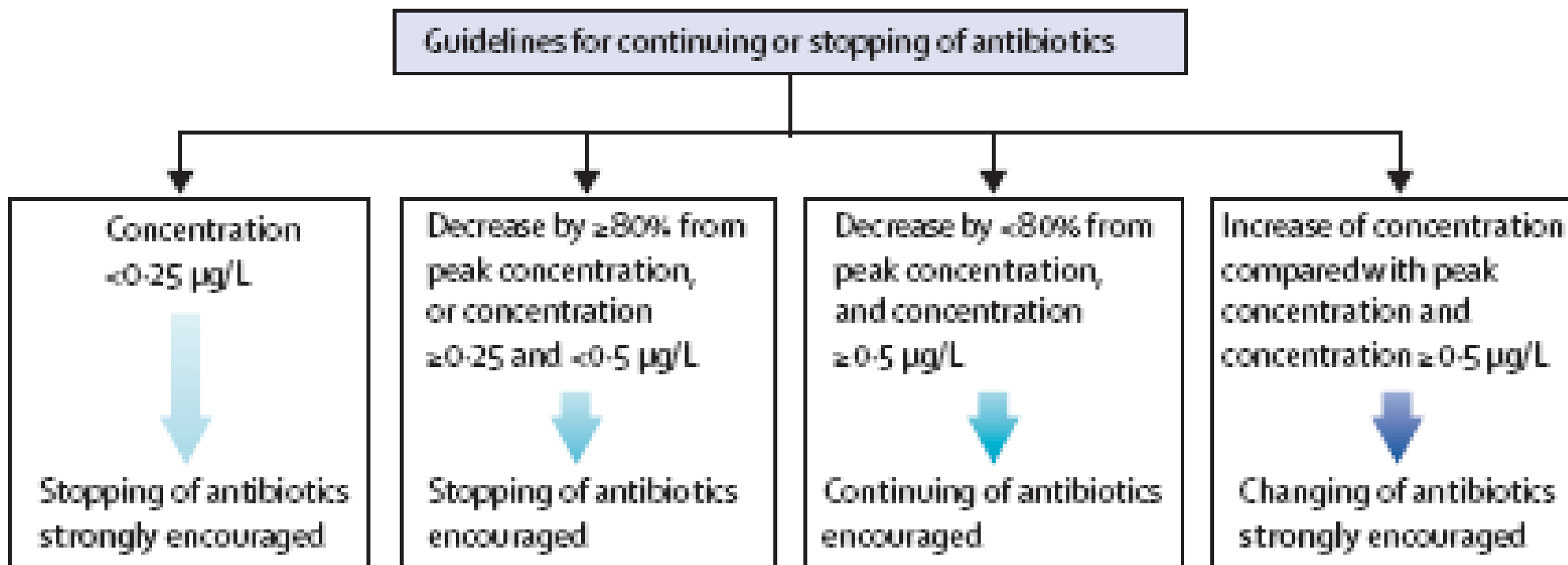
PAVM : traitement 8 j vs 15 j



**Si récidence : 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



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

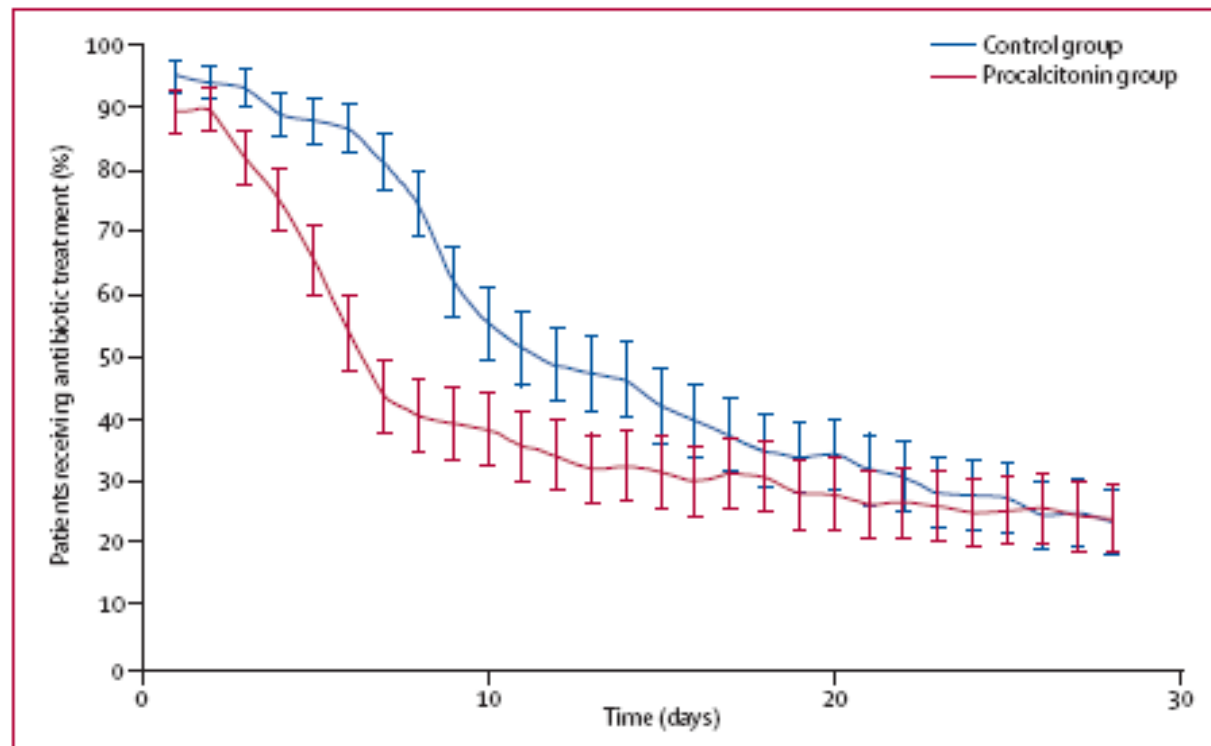


Figure 4: Patients receiving antibiotics for days 1-28

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

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

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**

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

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.

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

Saad Nseir^{1,2}, Raphaël Favory¹, Elsa Jozefowicz³, Franck Decamps⁴, Florent Dewavrin⁵, Guillaume Brunin⁶, Christophe Di Pompeo², Daniel Mathieu¹, 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	<i>P</i> value	Antibiotic treatment n = 18	No antibiotic treatment n = 26	<i>P</i> 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

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.

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 2-3 jours, sauf multiR
- ▶ **Durée de traitement :**
 - 7 jours.