

Pneumonie acquise sous ventilation mécanique : faut-il prescrire une bi-antibiothérapie ?

Ventilator-Associated Pneumonia: Should we Prescribe a Combination Antimicrobial Treatment?

B. Voisin · S. Nseir

© SRLF et Lavoisier SAS 2014

Introduction

La pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) est l'infection nosocomiale la plus fréquente en réanimation. Cette infection survient chez 10 à 30 % des patients sous ventilation mécanique invasive. Elle constitue la principale indication d'antibiothérapie dans nos services, mais reste cependant une pathologie dont l'épidémiologie, le diagnostic et le traitement sont sujets à controverses. En effet, si la PAVM est associée à une augmentation de la morbidité et à un surcoût de la prise en charge, la mortalité attribuable à cette infection est difficile à différencier de celle liée aux comorbidités des patients multidéfaillants de réanimation [1]. La bi-antibiothérapie est souvent prescrite aux patients présentant une suspicion de PAVM. Elle est définie par l'administration de deux antibiotiques actifs sur la bactérie suspectée ou confirmée.

Recommandations

Selon les recommandations de l'*American Thoracic Society* et de l'*Infectious Disease Society of America* [2], une bi-antibiothérapie à visée anti-bacilles à Gram négatif (BGN) doit être administrée chez les patients présentant une suspicion de PAVM tardive ou précoce en présence de facteurs de risque de bactéries multirésistantes (BMR). Il est proposé de prescrire une bêta-lactamine ayant une activité contre *Pseudomonas aeruginosa* (ceftazidime, pipéracilline-tazobactam ou imipénème) associée à un aminoside ou à une fluoroquinolone. La prise en compte de l'écologie bactérienne locale est également fortement recommandée. Il convient de rappeler que cette

antibiothérapie doit être administrée rapidement (dans les huit heures suivant la suspicion de PAVM), mais impérativement après la réalisation de prélèvements à visée diagnostique (examen cytotabériologique trachéal ou lavage broncho-alvéolaire, deux séries d'hémoculture et prélèvement pleural en cas d'épanchement).

Arguments en faveur de la bi-antibiothérapie

Plusieurs éléments plaident en faveur d'une bi-antibiothérapie probabiliste devant une suspicion de PAVM : l'élargissement du spectre, afin d'obtenir une antibiothérapie initiale appropriée, l'amélioration de l'activité antibactérienne, la prévention d'une infection ultérieure à BMR et les effets immunomodulateurs de certains antibiotiques utilisés en association (Fig. 1). L'incidence de plus en plus élevée des PAVM à BMR dans certains services est un argument en faveur de la bithérapie, afin d'élargir le spectre de l'antibiothérapie initiale et d'augmenter la probabilité d'une antibiothérapie initiale appropriée. Dans une étude multicentrique randomisée canadienne portant sur 740 patients présentant une suspicion de PAVM, la bi-antibiothérapie était significativement plus appropriée en comparaison avec la monothérapie chez les patients présentant une PAVM à BGN non fermentant (84,2 % vs 18,8 %, $p < 0,001$) [3]. La bi-antibiothérapie n'était pas responsable d'une augmentation de l'incidence de BMR dans cette étude. Dans une large cohorte de patients présentant une PAVM à *P. aeruginosa*, Garnacho-Montero et al. [4] ont rapporté un taux d'antibiothérapie initiale appropriée significativement plus élevé en cas d'utilisation d'une bithérapie comparée à la monothérapie (90,5 % vs 56,7 %, $p = 0,0001$). La mortalité était significativement plus élevée chez les patients ayant reçu une antibiothérapie inappropriée comparés à ceux qui ont reçu une antibiothérapie appropriée (72,5 % vs 33,6 %, $p = 0,001$). De plus, quand les recommandations nationales ou internationales étaient suivies, plusieurs études ont retrouvé un taux d'antibiothérapie initiale appropriée plus élevé que lorsqu'elles ne l'étaient pas [5,6]. L'une

B. Voisin · S. Nseir (✉)
Pôle de réanimation, hôpital Salengro,
CHRU de Lille, rue Émile Laine, F-59037 Lille cedex
e-mail : s-nseir@chru-lille.fr

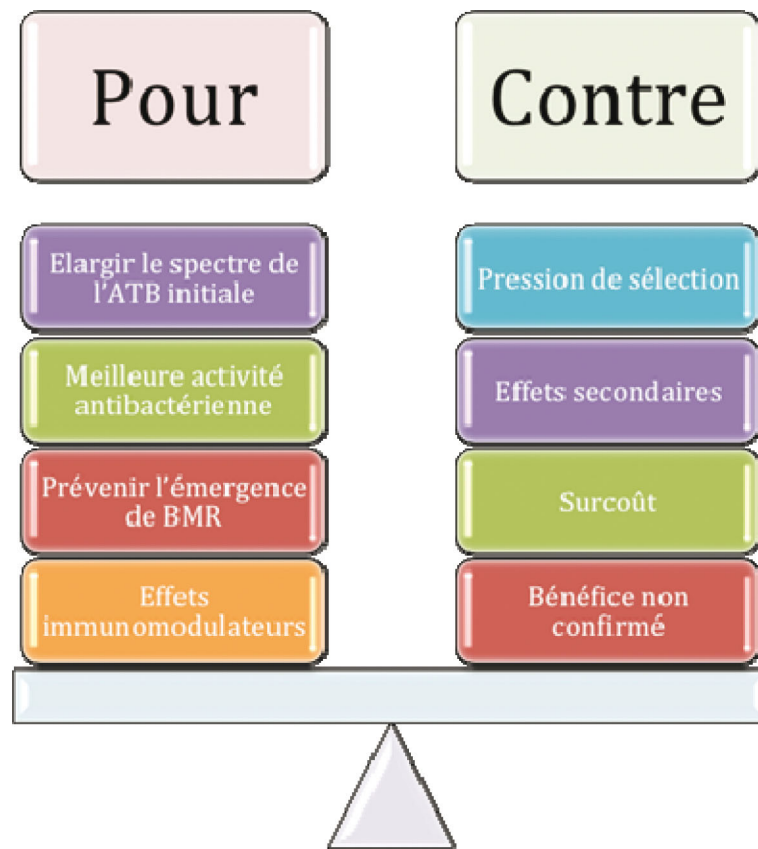


Fig. 1 Avantages et inconvénients de la bi-antibiothérapie

de ces études [6] a d'ailleurs retrouvé une amélioration du pronostic des patients présentant une PAVM quand les recommandations étaient suivies.

Kumar et al. [7] ont conduit une étude multicentrique portant sur 2 446 patients présentant un choc septique appariés selon un score de propension et recevant une mono- ou une bithérapie appropriée. La mortalité était significativement moins élevée chez les patients qui ont reçu une bi-antibiothérapie comparés à ceux traités par une monothérapie (29 % vs 36 %, hazard ratio 0,77, intervalle de confiance à 95 % [0,67-0,88], $p=0,0002$). Ces résultats suggèrent que le bénéfice observé chez les patients ayant reçu une bithérapie était lié à d'autres mécanismes que le seul élargissement du spectre. Plusieurs études non réalisées dans un service de réanimation ont montré que la bi-antibiothérapie, comparée à la monothérapie, était associée à une diminution de l'incidence d'infections ultérieures à BMR [8,9]. De plus, il a été démontré qu'une bi-antibiothérapie permettait d'obtenir des effets synergiques avec une diminution plus rapide de l'inoculum bactérien [10]. Les effets immunomodulateurs des fluoroquinolones ont également été suggérés pour expliquer les effets bénéfiques de la bithérapie.

Arguments contre la bi-antibiothérapie

L'antibiothérapie est un facteur de risque connu de l'émergence de BMR. D'autre part, les fluoroquinolones, souvent utilisées dans le cadre d'une bi-antibiothérapie, ont été identifiées comme facteur de risque d'émergence de BMR [11]. Les patients présentant une PAVM à BMR présentent davantage de risques de recevoir une antibiothérapie initiale inappropriée. Alors que la mortalité attribuable aux PAVM reste controversée, celle-ci reste très élevée chez les patients présentant une PAVM à BMR. Le seul moyen de casser ce cercle vicieux est de réduire la prescription d'antibiotiques.

La méta-analyse de Paul et al. [12] portant sur 7 586 patients recevant une monothérapie par bêta-lactamine ou une bithérapie associant bêta-lactamine et aminoside n'a pas retrouvé une différence significative entre les deux groupes pour ce qui est de la mortalité. Par contre, l'incidence des effets secondaires, notamment la néphrotoxicité, était significativement plus élevée chez les patients qui ont reçu une bithérapie comparés à ceux traités par une monothérapie. La méta-analyse de Safdar et al. [13] a retrouvé les mêmes résultats, mais a démontré que le risque de décès chez les patients présentant une bactériémie à *P. aeruginosa* était

moins élevé lorsqu'ils bénéficiaient d'une bithérapie (OR : 0,50 (IC à 95 % [0,32–0,79]). Dans l'étude multicentrique canadienne discutée ci-dessus [3], aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes (méro-pénem vs méro-pénem et ciprofloxacine) en ce qui concerne la mortalité. À noter cependant que les patients présentant des facteurs de risque de BMR avaient été exclus de cette étude. Une autre étude randomisée plus récente a comparé la monothérapie par colimycine à une bithérapie associant colimycine et rifampicine chez 209 patients présentant une infection à *Acinetobacter baumannii* multirésistant [14]. Alors que l'éradication bactérienne était plus importante dans le groupe bithérapie, la mortalité et la durée de séjour à l'hôpital étaient similaires dans les deux groupes. Enfin, une étude multicentrique réalisée en Allemagne sur 540 patients présentant un sepsis sévère ou un état de choc a comparé la monothérapie par méro-pénem à une bithérapie associant méro-pénem et moxifloxacine [15]. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes pour ce qui concerne le nombre de défaillances d'organes ou le taux de mortalité.

En pratique

L'application des recommandations de l'ATS/IDSA concernant la bithérapie semble judicieuse. Cependant, il est indispensable de tenir compte de l'écologie bactérienne locale, de ne pas prolonger une bithérapie au-delà du 5^e jour et de réaliser une désescalade dès la réception des résultats microbiologiques, afin de réduire le spectre et le nombre d'antibiotiques utilisés. Plusieurs études récentes ont démontré qu'une désescalade était réalisable chez les patients de réanimation sans impact négatif sur la mortalité ou la récurrence d'infection [16].

Références

- Nair GB, Niederman MS (2014) Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Med* [in press]
- American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:388–416
- Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, et al (2008) Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 36:737–44
- Gamacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, et al (2007) Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 35:1888–95
- Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, et al (2010) Validation of the American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 50:945–52
- Wilke M, Grube RF, Bodmann KF (2011) Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. *Eur J Med Res* 16:315–23
- Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al (2010) Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 38:1773–85
- Gribble MJ, Chow AW, Naiman SC, et al (1983) Prospective randomized trial of piperacillin monotherapy versus carboxypenicillin-aminoglycoside combination regimens in the empirical treatment of serious bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 24:388–93
- EORTC (1987) Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *N Engl J Med* 317:1692–8
- Calandra T, Glauser MP (1986) Immunocompromised animal models for the study of antibiotic combinations. *Am J Med* 80:45–52
- Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al (2005) First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med* 33:283–9
- Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L (2004) Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 328:668
- Safdar N, Handelsman J, Maki DG (2004) Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteremia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 4:519–27
- Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, et al (2013) Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 57:349–58
- Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al (2012) Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA* 307:2390–9
- Razazi K, Brun-Buisson C (2014) Désescalade de l'antibiothérapie en réanimation. *Réanimation* 23:278–83