

Pneumonies acquises sous ventilation mécanique

Ventilator-associated pneumonia

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

SOE005

Taux de Leptine et sa cinétique chez les patients ayant une pneumonie acquise sous ventilation mécanique en réanimation

E. Parmentier-Decrucq¹, S. Nseir¹, B. Desrousseaux¹, D. Makris², B. Soudan³, R. Favory¹, A. Durocher¹, D. Mathieu¹

¹Service de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHRU de Lille, hôpital Calmette, Lille, France

²Department of Critical Care Medicine, University Hospital of Larissa, Larissa, Grèce

³Service de biochimie et de biologie moléculaire, CHRU de Lille, centre de biologie pathologie Pierre-Marie-Degand, Lille, France

Introduction : La leptine, hormone de la satiété, serait également impliquée dans la réponse immunitaire et pourrait servir de nouveau biomarqueur infectieux. Une étude expérimentale récente a démontré que le déficit en leptine était un facteur de risque d'infection. L'objectif de notre étude était de déterminer si un déficit en leptine entraînait une prédisposition aux pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Nous avons également étudié la cinétique de la leptine, de la procalcitonine, et de la *C reactive protein* afin de les évaluer comme marqueurs diagnostiques de pneumonie acquise sous ventilation mécanique.

Patients et méthodes : Étude prospective, observationnelle, cas-témoins, réalisée entre octobre 2007 et octobre 2009, au sein de 2 unités de 10 lits dans un service hospitalo-universitaire de réanimation médicale. Les critères d'appariement des patients présentant une pneumonie acquise sous ventilation mécanique (cas) aux patients n'en présentant pas (témoins) étaient l'âge plus ou moins 5 ans, le sexe, l'indice de gravité simplifié II plus ou moins 5 points et la durée de ventilation mécanique avant la pneumonie acquise sous ventilation mécanique. Un dosage de la leptine, de la *C reactive protein* et de la procalcitonine étaient réalisés chez tous les patients à l'admission, puis deux fois par semaine chez tous les patients et le jour de la pneumonie acquise sous ventilation mécanique chez les cas.

Résultats : Cent soixante-douze patients ont été inclus (86 dans chaque groupe). Dans notre étude, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes du taux de leptine à l'admission, 4 jours avant, le jour même, 3 jours après et 7 jours après la pneumonie acquise sous ventilation mécanique. Par contre, la moyenne et le pic du taux de leptine était significativement plus élevés chez les cas comparés aux témoins (taux de leptine à 9,2 versus 7 ng/ml, $p = 0,032$; pic à 13 versus 10,4 ng/ml, $p = 0,032$). Concernant la procalcitonine, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes. Mais la *C reactive protein* est plus élevée chez les cas que chez les témoins le jour de la pneumonie acquise sous ventilation mécanique (99 versus 48 mg/l, $p = 0,001$). Cinq facteurs de risque indépendants de pneumonie acquise sous ventilation mécanique ont été mis en évidence : le score Logistic Organ Dysfunction (Odds Ratio = 1,2 [1,03–1,38], $p = 0,021$), l'administration de curares (Odds Ratio = 13 [3,9–42], $p < 0,001$), la durée d'antibiothérapie avant la pneumonie acquise sous ventilation mécanique (Odds Ratio = 1,03

[1,006–1,06], $p = 0,017$), l'admission pour pathologie neurologique (Odds Ratio = 24,4 [5–119], $p < 0,001$) et la réintubation au cours de l'hospitalisation (Odds Ratio = 3,8 [1,4–11], $p = 0,01$). Les patients du groupe pneumonie acquise sous ventilation mécanique avaient une durée totale de ventilation mécanique et d'hospitalisation en réanimation augmentées par rapport aux patients témoins, mais sans augmentation significative de la mortalité entre les deux groupes.

Conclusion : Un taux bas de leptine n'augmente pas le risque de pneumonie acquise sous ventilation mécanique dans notre étude. Des études complémentaires seraient nécessaires afin d'évaluer si la leptine se comporte comme un biomarqueur infectieux intéressant.

Bibliographie

1. Mancuso P, Huffnagle GB, Olszewski MA, et al (2006) Corrects host defense defects after acute starvation in murine pneumococcal pneumonia. *Am J Respir Crit Care* 173:212–8

SOE006

Pneumonies acquises sous ventilation mécanique à *Pseudomonas aeruginosa* : facteurs de risque d'échec thérapeutique

B. Planquette¹, J.-R. Zahar², M. Garrouste-Orgeas³, A. Le Monnier⁴, E. Azoulay⁵, C. Adrie⁶, A. Vesin⁷, B. Misset³, B. Allaouchiche⁸, A.-S. Dumenil⁹, D. Goldran Toledano¹⁰, M. Lugosi¹¹, J.-F. Timsit¹¹, J.-P. Bedos¹²

¹Service de réanimation médicochirurgicale, centre hospitalier de Versailles, Le Chesnay, France

²Laboratoire de bactériologie, CHU Necker–Enfants-Malades, Paris, France

³Service de réanimation polyvalente, groupe hospitalier Paris–Saint-Joseph, Paris, France

⁴Laboratoire de bactériologie, centre hospitalier de Versailles, Le Chesnay, France

⁵Service de réanimation médicale, CHU Saint-Louis, Paris, France

⁶Laboratoire de physiologie et d'explorations fonctionnelles, CHU Cochin–Saint-Vincent-de-Paul, site Cochin, Paris, France

⁷Interated Research Center U 823, université Joseph-Fourier, Grenoble, France

⁸Service de réanimation chirurgicale, CHU de Lyon, hôpital Édouard-Herriot, Lyon, France

⁹Service de réanimation chirurgicale, CHU Antoine-Béclère, Clamart, France

¹⁰Service de réanimation polyvalente, centre hospitalier de Gonesse, Gonesse, France

¹¹Service de réanimation médicale, CHU de Grenoble, Grenoble, France

¹²Service de réanimation médicochirurgicale, centre hospitalier de Versailles, site André-Mignot, Le Chesnay, France

Introduction : *Pseudomonas aeruginosa* (PA) est la première bactérie des Pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). Le

pronostic, les facteurs de risque d'échec de traitement et de récurrence des PAVM à *PA* restent incertains.

Patients et méthodes : Analyse rétrospective des PAVM à *PA* (PAVM-*PA*) de la base Outcomeréa de 1997 à 2011. Le diagnostic de PAVM-*PA* reposait sur des critères cliniques confirmés par un prélèvement quantitatif proximal ou distal positif au seuil usuel. Deux épisodes de PAVM-*PA* étaient distincts si espacés d'au moins 4 jours à compter du jour du diagnostic de la 1^{ère} PAVM-*PA*. La positivité d'un nouveau prélèvement à *PA* chez un patient suspect cliniquement et ayant déjà présenté un 1^{er} épisode de PAVM-*PA* définissait une récurrence. *PA* était dit « résistant » en cas de résistance à 2 antibiotiques parmi : pipéracilline (P), ceftazidime (C), imipénème (I), fluoroquinolones (FQ), amikacine ou colimycine. *PA* était « multi-résistant » si résistant à P, C, I et FQ. L'échec était défini par la survenue d'une récurrence ou du décès. Nous avons utilisé un modèle à risque compétitif avec 2 événements en compétition, l'échec, et la sortie du service de réanimation vivant. Le suivi était censuré à j14. Les résultats sont donnés en subdistribution hazard ratio (sHR).

Résultats : Trois cent quatorze patients ont présenté 393 PAVM-*PA*. Cent douze patients (36 %) étaient en échec dont 79 (25 %) du fait d'une récurrence. *PA* était résistant ou multi-résistant dans 46 % des cas. Un épisode sur deux de PAVM-*PA* (195 cas) recevait une bithérapie probabiliste efficace contenant une β lactamine dans 168 cas (86 %), une FQ dans 63 cas (32 %), un aminoside dans 136 cas (69 %) et un pénème dans 18 cas (11 %). La médiane de durée de traitement était de 8 jours. Les facteurs à l'admission associés à l'échec étaient, en analyse univariée, le SAPS 2 ($p = 0,01$), le LODS ($p = 0,009$), le score de Mac-Cabe ($p = 0,03$), une défaillance multiviscérale ($p = 0,002$) et la décision de limitation des thérapeutiques actives ($p = 0,0003$). La veille et le jour de la PAVM, le LODS ($p < 0,0001$), le SOFA ($p = 0,0003$), un état de choc ($p = 0,008$) ou un SDRA ($p = 0,002$) étaient associés à l'échec. Après ajustement sur les variables pronostiques, seul un traitement contenant une FQ diminuait de façon intéressante le risque d'échec (sHR 0,6 [0,4–0,9] ; $p = 0,037$). Les patients traités par FQ recevaient moins fréquemment un aminoside (47 contre 70 % ; $p < 0,0001$), dont la prescription n'était pas associée à une majoration de l'insuffisance rénale. Les PAVM à *PA* résistant étaient moins fréquentes chez les patients sortis sans récurrence à j14. Par ailleurs, la résistance de *PA* diminuait de façon indépendante la vitesse de sortie de réanimation (sHR 0,5 [0,3–0,9] ; $p = 0,01$), allongeant ainsi la durée de séjour. Le SAPS 2 (sHR 0,54 [0,2–1,1] ; $p = 0,0009$) à l'admission et le LODS (sHR 0,25 [0,1–0,5] ; $p = 0,003$) le jour du diagnostic étaient aussi associés à une prolongation de séjour.

Discussion : Cette étude confirme qu'une association d'antibiotiques n'améliore pas le pronostic des PAVM-*PA*. La bonne diffusion tissulaire des FQ et un effet immuno-modulateur (limitation de la réponse inflammatoire de l'hôte, modulation de la virulence de *PA*) pourraient expliquer cet effet protecteur. La résistance de *PA* n'augmente pas la mortalité des PAVM à *PA* dans notre étude. Ce résultat est cohérent avec ceux d'autres séries de PAVM à *PA* résistant ou non à la pipéracilline (Kaminski 2011) et d'une étude récente sur les facteurs pronostiques du sepsis sévère en réanimation (Zahar 2011). Comme d'autres auteurs, nous montrons que la résistance de *PA* est associée à une augmentation de la durée de séjour, augmentant ainsi le risque de dissémination des souches de *PA* résistantes. Par ailleurs, il est démontré que la prescription d'antibiotiques actifs sur *PA* favorise l'émergence de résistance. Notre étude est limitée par l'absence de données pharmacocinétiques. Bien qu'il n'ait pas été mis en évidence d'effet centre, les habitudes de prescription peuvent avoir joué un rôle.

Conclusion : Le bénéfice des FQ dans le traitement des PAVM-*PA* mérite d'être précisé par un essai randomisé. Pour les PAVM-*PA*,

la résistance de *PA* aux antibiotiques retarde la sortie de réanimation. Elle augmente ainsi le nombre de patient de *PA* résistant dans un service.

Bibliographie

1. Kaminski C, Timsit JF, Dubois Y, et al (2011) Impact of ureido/carboxypenicillin resistance on the prognosis of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. Crit Care 15:R112
2. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, et al (2011) Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. Crit Care Med 39:1886–95

SOE007

Effets du cytomégalovirus et de l'herpes simplex virus sur le pronostic des patients suspects de pneumonie associée à la ventilation mécanique

Y. Coisel¹, S. Bousbia², J.-M. Forel², B. Lascola³, A. Roch², S. Hraiech², D. Raoult³, L. Papazian²

¹SAR B réanimation, CHU Saint-Éloi, Montpellier, France

²Service de réanimation Médicale, CHU de Marseille, hôpital Nord, Marseille, France

³Urmite Umr 62-36, faculté de médecine de Marseille, Marseille, France

Introduction : Le cytomégalovirus (CMV) et l'herpes simplex virus (HSV) sont des virus qui peuvent être pathogènes chez les patients de réanimation qu'ils soient immunodéprimés ou non. Cette étude prospective avait pour but de déterminer la mortalité des patients de réanimation ayant une pneumopathie et infectés à CMV et/ou HSV.

Patients et méthodes : Étude descriptive, prospective, monocentrique (réanimation médicale d'un CHU français). Un lavage broncho-alvéolaire (LBA) était réalisé sur chaque patient de réanimation suspect de pneumopathie. Les virus CMV et HSV étaient isolés dans le sang (sérologie pour CMV et HSV, antigénémie pour CMV) et dans le LBA (quantitative real-time polymerase chain reaction — PCR). Trois groupes étaient distingués : 1) groupe CMV : antigénémie CMV ou PCR CMV positive ; 2) groupe HSV : PCR HSV positive sans infection à CMV ; 3) groupe ni CMV ni HSV : pas d'isolement de CMV ni d'HSV. Le critère principal de jugement de cette étude était la mortalité à 60 jours. Les critères secondaires étaient la durée de séjour, le nombre de jours sans ventilation à j28 (VFD j28) et à j60 (VFD j60) et la mortalité en réanimation. Les comparaisons étaient réalisées par des tests de Kruskal-Wallis et méthode de Dunn. Un seuil de $p < 0,05$ était retenu comme significatif. La méthode de correction de Bonferroni était utilisée en cas de comparaisons multiples.

Résultats : Sur les 93 patients inclus, 22 étaient dans le groupe CMV, 26 dans le groupe HSV et 45 dans le groupe ni CMV ni HSV. La mortalité à j60 était significativement plus élevée dans le groupe CMV que dans le groupe ni CMV ni HSV (55 vs 20 %), alors qu'elle n'était pas différente dans les groupes HSV et ni CMV ni HSV. Les VFD j28 et VFD j60, la durée de séjour et la mortalité en réanimation étaient significativement plus élevés dans le groupe CMV que dans le groupe ni CMV ni HSV (Tableau 1).

Conclusion : La réactivation du CMV chez les patients de réanimation est associée avec une augmentation de la mortalité. L'impact d'une infection à HSV semble moins importante que celui d'une infection à CMV. Des études prospectives sont nécessaires afin de déterminer l'impact d'une stratégie agressive envers le CMV.

Tableau 1					
	Totalité (n = 93)	CMV (n = 22)	HSV (n = 26)	Ni CMV ni HSV (n = 45)	p
Mortalité à j60, n (%)	32 (34)	12 (55)*	11 (42)	9 (20)	0,012
Mortalité en réanimation, n (%)	32 (34)	12 (55)*	11 (42)	9 (20)	0,012
Durée de ventilation mécanique (jours), médiane [IQR]	14 [7–29]	19,5 [13–44]**	14,5 [10–26]	10 [3–25]	0,009
VFD j28 (jours), médiane [IQR]	5 [0–22]	0 [0–0]**	5,5 [0–23]	18 [0–26]	0,001
VFD j60 (jours), médiane [IQR]	37 [0–54]	0 [0–25]**	36,5 [0–55]	50 [11,5–58]	0,001
Durée de séjour en réanimation (jours), médiane [IQR]	16 [9–30]	25,5 [15–43]**	18 [11–30]	13 [7–28,5]	0,037
État de choc, n (%)	40 (43)	17 (77)***	10 (39)	13 (30)	0,001
Insuffisance rénale aiguë, n (%)	24 (26)	11 (50)*	6 (23)	7 (16)	0,01
Bactériémie, n (%)	19 (20)	10 (46)*	3 (12)	6 (13)	0,004
Syndrome de détresse respiratoire aiguë, n (%)	18 (19)	6 (27)	5 (19)	7 (16)	0,52
Pneumonie associée à la ventilation, n (%)	12 (13)	4 (18)	2 (8)	6 (13)	0,55

* p < 0,01 vs ni CMV – ni HSV ; ** p < 0,05 vs ni CMV – ni HSV ; *** p < 0,016 vs HSV.

Bibliographie

- Papazian L, Fraise A, Garbe L, et al (1996) Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 84:280–7
- Chiche L, Forel JM, Roch A, et al (2009) Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 37:1850–7

SOE008

Efficacité de la Colimycine® par aérosol dans le traitement des pneumonies acquises sous ventilation mécanique à germes multirésistants

Q. Lu¹, R.B. Luo², L. Bodin¹, J.X. Yang², C. Arbelot¹, J.J. Roubly¹
¹Service de réanimation polyvalente, département d'anesthésie et réanimation, CHU la Pitié-Salpêtrière, Paris, France
²Department of Emergency Medicine, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University, School of Medicine, Hangzhou, China

Introduction : L'utilisation en clinique de la Colimycine® par voie intraveineuse est restreinte en raison de sa faible absorption tissulaire [1]. Du fait de l'augmentation des infections à bacilles gram négatif multi-résistants, la Colimycine® par aérosol devient parfois le seul moyen thérapeutique disponible [2]. Le but de l'étude est d'évaluer l'efficacité de la Colimycine® par aérosol en monothérapie dans le traitement des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) à germes multirésistants.

Patients et méthodes : Pendant une période de 4 ans, 164 patients consécutifs ayant une PAVM à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) ou *Acinetobacter Baumannii* (AB) ont été étudiés. Cent vingt-deux patients ont été traités par voie intraveineuse (IV) associant une beta-lactamine (14 jours) et un aminoside (3 jours) (groupe IV conventionnel). Quarante-deux patients ayant une PAVM à PA ou AB résistant à toutes les bêta-lactamines ont été traités par les aérosols de Colimycine®

en monothérapie (5 millions unités internationales toutes les 8 heures) pendant 10–14 jours (groupe aérosol de Colimycine®). Le taux de guérison clinique et microbiologique a été comparé entre les 2 groupes. Chez les patients en échec de traitement par aérosols de Colimycine® défini par une persistance ou un récidive de la PAVM, la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la colistine de PA ou AB après le traitement a été comparée avec celle avant le traitement.

Résultats : Les caractéristiques cliniques des patients à l'admission n'étaient pas différentes. La durée de ventilation avant l'inclusion était plus longue chez les patients ayant une PAVM à germes résistants (21 [8–33] vs 9 [6–14] jours ; médiane [25–75 % écart interquartile] ; p < 0,001). Le taux de guérison de la PAVM était de 66 % dans le groupe IV conventionnel et de 67 % dans le groupe aérosol de Colimycine® (p = 0,97). À la fin du traitement, la PAVM à PA persistait chez 19 % des patients du groupe IV conventionnel et chez 25 % du groupe aérosol de Colimycine® (p = 0,66). Au total, 15 patients étaient en échec de traitement par aérosols de Colimycine® (PAVM persistante n = 8, récidive n = 7). Parmi eux, il est intéressant de noter que chez 2 patients, la CMI de la colistine de PA a augmenté, en passant de 1,5 mg/ml avant le traitement à 3 mg/ml après le traitement.

Conclusion : Le taux de guérison des PAVM à PA et AB multirésistants après Colimycine® par aérosol est comparable à celui des PAVM à PA et AB sensibles après traitement conventionnel par voie IV. Les aérosols de Colimycine® en monothérapie sont efficaces pour traiter les PAVM à bacilles Gram négatif multirésistants. Lors d'une rechute de PAVM, le mécanisme incriminé ne semble pas être une acquisition de résistance à l'égard de la colistine.

Références

- Lu Q, Girardi C, Zhang M, et al (2010) Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med* 36:1147–55
- Falagas ME, Siempos II, Rafailidis PI, et al (2009) Inhaled colistin as monotherapy for multidrug-resistant Gram (-) nosocomial pneumonia: a case series. *Respir Med* 103:707–13