

Pneumonies acquises sous ventilation mécanique : actualités

Ventilator-associated pneumonia: what's new?

© SRLF et Springer-Verlag France 2013

SO109

Effets de l'aspiration sous-glottique sur l'incidence des VAC (*ventilatory associated conditions*) et des VAP (*ventilatory-associated pneumonia*)

S. Verscheure¹, P. Massion¹, B. Lambermont¹, A. Ancion², M. Nys¹, P. Damas¹

¹Soins intensifs généraux, université de Liège, CHU Sart-Tilman, Liège, Belgique

²Soins intensifs, plateau de cardiologie interventionnelle, université de Liège, CHU Sart-Tilman, Liège, Belgique

Introduction : Le diagnostic de la VAP reste matière à débat. Pour rendre objectifs les diagnostics, de nouvelles définitions basées sur la détérioration de l'oxygénation des patients sont proposées sous l'acronyme anglais VAC [1]. *But de l'étude :* Déterminer l'impact de l'aspiration sous glottique à la fois sur les VAC et sur les VAP.

Patients et méthodes : Par tirage au sort, 152 patients (groupe 1) d'un ensemble de 311 patients adultes intubés et ventilés par l'intermédiaire d'un tube permettant l'aspiration sous glottique (Teleflex Isis tube) et hospitalisés dans une des 5 unités de soins intensifs du CHU de Liège en Belgique entre le 23 janvier 2012 et le 31 mars 2013, ont bénéficié de cette aspiration, les 159 autres (groupe 2) non. Un épisode de VAC est défini par une augmentation de FiO₂ de 0.2 ou de la PEP de 3 cmH₂O pendant au moins 2 jours après une période de stabilisation d'au moins 2 jours. Une VAP combine à la fois l'altération de la radio avec des signes biocliniques et une bactériologie quantitative sur aspiration endotrachéale ou sur lavage bronchoalvéolaire. La réduction de l'antibiothérapie a été évaluée par l'impact sur le nombre de jours de traitement.

Résultats : Pendant la durée de la ventilation, 78 patients souffrent de VAC, 37 du groupe 1 et 41 du groupe 2 ($p = 0,605$), alors qu'une VAP était diagnostiquée chez 15 patients du groupe 1 et 32 du groupe 2 ($p = 0,017$). Exprimés en densité de ventilation, il y eut 24,9 VAC/1 000 jours de ventilation (JV) dans le groupe 1 et 27,2 VAC/1000JV dans le groupe 2 ($p = 0,63$) ; de même il y eut 9,8 VAP/1000JV dans le groupe 1 et 20,3 VAP/1000JV dans le groupe 2 ($p = 0,02$). Parmi les 47 patients souffrant de VAP, seuls 25 présentèrent une VAC. VAC et VAP furent associés à une augmentation de la durée du séjour et de la ventilation. Seuls les VAC furent associés à une augmentation de la mortalité. Aucun de ces 3 paramètres ne fut différent entre les groupes. Une antibiothérapie fut administrée une médiane de 8 jours (limites interquartile 4-15) au groupe 1 et une médiane de 9 jours (6-15) au groupe 2 ($p = 0,23$). Vingt-cinq patients du groupe 1 ne reçurent aucun traitement antibiotique toute la durée de leur ventilation, seuls 12 patients du groupe 2 firent la même expérience ($p = 0,02$).

Conclusion : Comme déjà démontré [2], l'aspiration sous glottique réduit significativement l'incidence des VAP. Celle des VAC n'est pas modifiée. Les VAC semblent dépendre plus d'autres problèmes

médicaux que des VAP qui sont loin d'être, elles, toutes liées à cette nouvelle entité.

Références

1. Klompas M (2013) Complications of mechanical ventilation — the CDC's new surveillance paradigm. *N Engl J Med* 368:1472–5
2. Lacherade JC, De Jonghe B, Guezennec P, et al (2010) Intermittent subglottic secretion drainage and ventilator associated pneumonia: a multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182:910–7

SO110

Ventilation-acquired pneumonia prevention measures: a way to minimize a problem

H. Castro¹, I. Aragao², M. Reis², J. Silva²

¹Departamento de Anestesiologia e Cuidados Intensivos e Emergencia, Centro Hospitalar Do Porto - Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Porto, Portugal

²Unidad de Cuidados Intensivos Polivalente — Departamento de Anestesiologia e Cuidados Intensivos e Emergencia, Centro Hospitalar Do Porto —, Porto, Portugal

Introduction: One of the most frequent infections acquired in intensive care unit is ventilation-acquired pneumonia. It is associated with a negative impact on patient morbidity and mortality along with an increased use of health care resources. Its incidence varies greatly in different studies due to numerous factors namely population features (scheduled versus emergency room admissions) and quality of care.

Objectives: To evaluate the impact of a predetermined set of best prevention clinical practices in ventilation-acquired pneumonia incidence rate in a mix polyvalent unit responsible for the emergency room and hospital medical emergency team. To determine the impact of ventilation-acquired pneumonia in intensive care unit length of stay, ventilation days and intensive care unit mortality.

Patients and methods: Before (first semester of 2011–first period) and after (first semester of 2012–second period) prospective, single center study, on the impact of pre-defined measures on incidence of ventilation-acquired pneumonia rate (number of ventilation-acquired pneumonia episodes per 1000 days of ventilation). The group of measures studied was: head elevation ($\geq 30^\circ$), stress ulcer prophylaxis, deep venous thrombosis prophylaxis, hand hygiene, oral hygiene with chlorhexidine and daily sedation interruption. To study the impact of ventilation-acquired pneumonia on mortality, a multiple regression logistic model was built with intensive care unit mortality has dependent variable and age, simplified acute physiology score II, intensive care unit length of stay and ventilation-acquired pneumonia as independent variables.

Results: During the study periods, 319 patients were included: 157 in the first period and 162 in the second period. No significant differences were found between the 2 groups regarding: sex, origin (home versus

another ward), admission diagnosis (medical versus surgical or trauma), infection at intensive care unit admission or intensive care unit length of stay; the second group were older (64 vs 59 years, $p = 0.004$), had a higher simplified acute physiology score II (56 vs 49, $p = 0.001$), more oro-traqueal intubation days (median 8 vs 5, $p = 0.073$) and mechanical ventilation days (median 8 vs 5, $p = 0.021$). Ventilation-acquired pneumonia incidence rate was 22.7 95%CI (22.4-22.9) in the first period and 14.5, 95%CI (14.3-14.7) in the second ($p < 0.001$). Patients with ventilation-acquired pneumonia had a higher intensive care unit length of stay (19 vs 8, $p < 0.001$) and more ventilations days (16 vs 5, $p < 0.001$). In the multiple regression logistic model only with simplified acute physiology score II, adjusted OR (95%CI) = 1.033 per point (1.019-1.048) was independently associated with intensive care unit mortality.

Discussion: This study is part of a continuous quality improvement program through a progressive implementation and auditing of intensive care acquired infections preventing strategies. The implementation of a combination of simple measures, as head elevation ($\geq 30^\circ$), stress ulcer prophylaxis, deep venous thrombosis prophylaxis, hand hygiene, oral hygiene with chlorhexidine and daily sedation interruption lead to a significant decrease in the ventilation-acquired pneumonia incidence rate. Previous studies have showed that ventilation-acquired pneumonia incidence rate diminish short after a period of intervention and tend to increased afterwards, along with variation in the compliance of ventilation-acquired pneumonia prevention measures. In our study ventilation-acquired pneumonia was not associated with higher mortality, as showed by similar studies, but the group with pneumonia had longer healthcare resource use, measured by more ventilation days and intensive care length of stay (eleven days' hospitalization difference represent on average 11 x 1200 €).

Conclusion: The implementation of infection prevention measures leads to a significant decrease in the ventilation-acquired pneumonia incidence rate and in lower healthcare resources use.

SO111

Déterminants de la prescription antibiotique devant une suspicion de pneumonie acquise sous ventilation mécanique

M. Lepointeur¹, R. Delattre², L. Bouadma², L. Armand-Lefèvre³, J.-C. Lucet¹, M. Wolff²

¹Unité d'hygiène et de lutte contre les infections nosocomiales, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris, France

²Service de réanimation médicale et infectieuse,

CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris, France

³Laboratoire de bactériologie-hygiène, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris, France

Introduction : Le diagnostic et la décision de traitement des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) restent un challenge pour le réanimateur, en l'absence de gold standard sur la définition. Le sentiment d'une augmentation de la fréquence des prélèvements respiratoires, chez des patients avec une plus grande sévérité des pathologies (IGSII médian passant de 37 à 47 entre 2002 et 2012), nous ont conduits à mesurer les critères de diagnostic et d'antibiothérapie (ATB) lors d'une présomption de PAVM.

Patients et méthodes : Étude observationnelle prospective monocentrique du 01/06 au 16/08/2013. Tous les patients hospitalisés en réanimation médicale avec au moins 48 h de VM et au moins un prélèvement respiratoire profond (PRP, LBA ou PDP, systématique pour chaque suspicion) ont été inclus. Un patient pouvait être inclus plusieurs fois. Les données (caractéristiques à l'admission, évolution à J-3, J0 et J+3 du CPIS modifié, du SOFA et de la PEP, données

hémodynamiques, administration d'antibiotiques, résultats de l'examen direct et de la culture du PRP) ont été collectées quotidiennement. Les PRP de suivi d'une PAVM ont été exclus.

Résultats : Le nombre de PRP n'a pas significativement augmenté en 10 ans (234 à 267/1 000 jours de VM). 100 suspicions de PAVM ont été recensées chez 39 patients, dont 26 chez des patients sous ECMO. 29 suspicions ont donné lieu à une ATB ≥ 4 jours et ont été arbitrairement classées comme des PAVM ; 20 ont donné lieu à une ATB < 4 jours et 51 n'ont pas été suivies d'une ATB. La durée médiane de VM avant la première PAVM était de 9 jours (moyenne = 11 jours). Les éléments ayant déterminé la prescription d'ATB dès la suspicion (vs non prescription) étaient un examen direct positif du PRP (26/49, 53 % vs 5/51, 10 % ; $p < 0.001$), une instabilité hémodynamique notamment la majoration de la dose de noradrénaline (22/49, 45 % vs 6/51, 12 % ; $p < 0.001$), et l'hyperleucocytose (38/49, 78 % vs 28/51, 55 % ; $p < 0.05$). L'ATB a été poursuivie ≥ 4 jours dans 97 % (28/29) des cas si la culture retrouvait des germes supérieurs au seuil et arrêtée dans 95 % (19/20) des cas sinon.

Les données recueillies à partir des critères classiques de suspicion de PAVM [infiltrat radiologique, hyper/hypothermie, aspirations trachéales purulentes, hyperleucocytose, aggravation du CPIS (médianes respectives de 7 et 6 chez les patients avec et sans diagnostic de PAVM), du SOFA (médiane 8 dans les deux groupes) ou de la PEP, majoration de l'hypoxémie, instabilité hémodynamique] étaient similaires entre les patients pour lesquels le diagnostic de PAVM a été retenu et les autres. Le diagnostic de PAVM a été porté moins fréquemment chez les patients sous ECMO (3/26, 12 % vs 26/76, 34 % des suspicions).

Conclusion : Dans ce service, le prélèvement microbiologique joue un rôle central dans l'introduction et l'arrêt d'une ATB en cas de suspicion de PAVM. L'examen direct est l'élément majeur de son instauration et la culture négative la justification de son arrêt. Les critères classiques apparaissant peu discriminants, le diagnostic de PAVM est porté exclusivement sur le PRP. Cette constatation invite à s'assurer que le PRP est prélevé dans les meilleures conditions, et à mieux préciser et systématiser les critères qui font suspecter une PAVM et réaliser un PRP.

SO112

Administration retardée de l'antibiothérapie au cours des pneumopathies précoces acquises sous ventilation mécanique (PPAVM)

G. Capellier¹, H. Mockly², M. Puyraveau³, C. Charpentier⁴, G. Blasco⁵, G. Piton¹, L. Papazian⁶, C. Faisy⁷, J. Cousson⁸, S. Limat², D. Annane⁹

¹Service de réanimation médicale, CHU, hôpital Jean-Minjoz, Besançon, France

²Pharmacie centrale, CHRU, Besançon, France

³Information hospitalière, CHRU, Besançon, France

⁴Réanimation chirurgicale, CHU de Nancy, hôpital Central, Nancy, France

⁵Réanimation chirurgicale, CHRU, Besançon, France

⁶Service de réanimation des détresses respiratoires et infections sévères, CHU de Marseille, hôpital Nord, Marseille, France

⁷Service de réanimation médicale, hôpital européen Georges-Pompidou (HEGP), Paris, France

⁸Service de réanimation polyvalente, CHU de Reims, hôpital Robert-Debré, Reims, France

⁹Service de réanimation médicochirurgicale, CHU Raymond-Poincaré, Garches, France

Introduction : Cette étude compare l'évolution des 2 sous-groupes, traitement antibiotique (TA) d'emblée (TAE) et retardé (TAR).

Matériels et méthodes : Nous avons rapporté les résultats d'un essai prospectif randomisé contrôlé comparant 8 versus 15 jours de traitement antibiotique (ATB) au cours des PPAVM. Après randomisation sur la durée du TA et réalisation d'un lavage bronchoalvéolaire (LBA), le malade pouvait recevoir un TAE ou un TAR. Par protocole, à l'inclusion, les malades avec une défaillance d'organe recevaient un TAE, pour les autres, un TAR était administré jusqu'à 48 heures après la réalisation du LBA. Le traitement comportait l'association d'une bêta-lactamine et d'un aminoside.

Résultats : 225 patients, 147 TAE et 78 TAR sont inclus dans 13 centres différents sur une période de 4 ans. 6 centres recrutent 96 % des patients. Les caractéristiques des patients à l'admission sont semblables dans les 2 groupes : sex-ratio de 2,4 ; âge moyen $48,9 \pm 19,6$. La durée moyenne de traitement ATB de première ligne est $10,3 (\pm 3,8)$ jours pour le groupe TAR and $10,5 (\pm 3,9)$ jours pour le groupe TAE ($p = 0,65$). Le délai moyen entre la réalisation du LBA et l'instauration du TAR est de $1,4 \text{ j} (\pm 1)$, 68 % des patients à J1 et 19,2 % à J2. La répartition ATB est semblable pour les bêta-lactamines, elle diffère pour la tobramycine utilisée dans 79,5 % et 61,9 % respectivement pour les groupes TAR et TAE ($p = 0,007$). Il existe une différence significative entre les 2 groupes sur la proportion de Après culture du LBA, les Cocci Gram-Positif sont isolés plus souvent lors des TAE avec BGN 51,2 % et 35,5 % respectivement dans les groupes TAR et TAE ($p = 0,004$), CGP 44,7 % et 61,4 % respectivement dans les groupes TAR et TAE ($p = 0,003$). 25,2 % des germes isolés sont des SAMS dans le bras TAR, et 31,7 % dans le bras TAE. Les prélèvements sont plurimicrobiens pour 48,7 % des patients TAR et 45,6 % des patients TAE ($p = 0,67$). La proportion (%) des patients présentant des défaillances est décrite ci-dessous :

	J LBA		J début traitement		J3 de traitement	
	TAE	TAR	TAE	TAR	TAE	TAR
Défaillances						
• respiratoire (%)	99	13	Idem	99*	88	83*
• neurologique (%)	47	8	J LBA	42*	37	35*
• Cardiovasculaire (%)	37	6		31*	24	10*

$p < 0,05$ entre J LBA et Jdébut et J3 de traitement pour TAR.
Durée moyenne J0-Jextubation : TAE $10,1 (\pm 5,3)$ TAR $8,3 (\pm 5,5)$, $p = 0,042$.

Durée moyenne Jintubation-Jextubation : TAE $13,6 (\pm 5,7)$ TAR $13,3 (\pm 5,4)$, $p = 0,72$.

La mortalité à 21 jours, les rechutes de l'infection initiale et les infections secondaires sont comparables dans les 2 groupes : Mortalité 5 (6,4 %) et 14 (9,5 %) ($p = 0,4241$), rechutes 1 (1,3 %) et 7 (4,8 %) ($p = 0,2675$), infections secondaires 26 (33 %) et 36 (24,5 %) ($p = 0,1623$) respectivement dans le groupe TAR et TAE.

Conclusion : Dans notre étude, la mise en route décalée d'une antibiothérapie adaptée sur les germes identifiés dans le LBA s'accompagne sur la population sélectionnée d'une aggravation du nombre de défaillances d'organes. La mortalité reste plus basse que le bras d'emblée (NS). Au vu de nos résultats, la mise en route systématique d'une antibiothérapie chez des malades ayant des signes de PAVM précoce sans signe de gravité doit être considéré d'emblée. Compte tenu des enjeux sur la prescription excessive, l'adaptation de l'antibiothérapie et la difficulté de poser le diagnostic de PAVM, cette étude ne permet pas de recommander d'attendre les résultats microbiologiques pour débiter les ATB.

Bibliographie

1. Capellier G, Mockly H, Charpentier C, et al (2012) Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. *PLoS ONE* 7:e41290

SO113

Rôle d'une lactonase inhalée dans la réduction de virulence d'une pneumonie à *P. aeruginosa* chez le rat

S. Hraiech¹, J. Hiblot², L. Papazian³, A. Roch³, J.-M. Forel¹, C. Guervilly³, M. Adda Roblot³, S. Dizier¹, G. Thomas¹, J.-M. Rolain², E. Chabrière², F. Brégeon²

¹Réanimation des détresses respiratoires et infections sévères, CHU de Marseille, hôpital Nord, Marseille, France

²Urmite Umr 62-36, faculté de médecine de Marseille, Marseille, France

³Service de réanimation des détresses respiratoires et infections sévères, CHU de Marseille, hôpital Nord, Marseille, France

Introduction : *Pseudomonas aeruginosa* est un des principaux agents pathogènes associés aux pneumonies acquises sous ventilation mécanique. La virulence de cette bactérie est étroitement liée au quorum sensing. Une des cibles thérapeutiques potentielles est l'inhibition du quorum sensing et peut être obtenue *in vitro* par l'utilisation de lactonases, responsables d'une dégradation des Acyl-Homoserine Lactones. Le but de ce travail est de tester la capacité in vitro de la lactonase SsoPox-W2631 à réduire la production du biofilm bactérien et la transcription du gène LasB, facteur de virulence de *P. aeruginosa* régulé par quorum sensing. Nous avons ensuite évalué l'efficacité de cette lactonase dans la réduction de virulence d'une pneumonie aiguë létale à *P. aeruginosa* chez le rat.

Matériels et méthodes : *Inhibition de la formation de biofilm bactérien :* Une souche de *P. aeruginosa* PAO1 était mise en culture dans des milieux contenant des concentrations croissantes de SsoPox-W2631. La quantité de biofilm formée en présence de SsoPox-W2631 était estimée par spectrométrie. *Transcription de LasB :* Une souche de *P. aeruginosa* PAO1 porteuse d'un gène reporter biolumineux *PlasB-luxCDABE* était cultivée en présence de SsoPox-W2631. L'activation du gène LasB était estimée par mesure de la luminescence. *Tolérance de SsoPox-W2631 chez le rat :* La tolérance de SsoPox-W2631 administrée par voie inhalée était évaluée par la mortalité et l'aspect histologique des poumons de rats sains ayant reçu des doses croissantes d'enzyme. *Réduction de la virulence d'une pneumonie à P. Aeruginosa chez le rat par SsoPox-W2631 :* Après anesthésie et intubation, des rats Sprague-Dawley étaient infectés par voie intra-trachéale avec une solution de bactéries concentrée à 10^8 CFU/ml. Dans le groupe traitement immédiat ($n = 20$), les animaux recevaient par voie intra-trachéale tout de suite après l'infection une solution de SsoPox-W2631 concentrée à 1 mg/ml. Dans le groupe traitement différé ($n = 20$), les animaux recevaient le même traitement 3 heures après l'infection. Dans le groupe témoin ($n = 20$), les animaux recevaient du tampon phosphate tout de suite après l'infection. La mortalité spontanée dans les 48 heures était notée. Au terme de cette période, les survivants étaient sacrifiés et les poumons étaient prélevés. Le poumon droit était mis en culture, le poumon gauche était fixé dans le formol pour analyse histologique en aveugle. La sévérité de l'atteinte histologique était estimée par un score moyen de sévérité histologique (SSH) (de 0 à 4).

Résultats : *Inhibition de la formation de biofilm bactérien :* SsoPox-W2631 entraînait une réduction de la formation de biofilm par *P. aeruginosa* de façon dose dépendante. *Transcription de LasB :* La transcription de LasB était réduite de façon dose dépendante en présence de SsoPox-W2631. *Tolérance de SsoPox-W2631 chez le rat :* L'inhalation de SsoPox-W2631 n'entraînait aucune mortalité. L'analyse histologique des poumons ne révélait aucune lésion quelle que soit la dose utilisée. *Réduction de la virulence d'une pneumonie à P. Aeruginosa chez le rat par SsoPox-W2631 :* L'utilisation de SsoPox-W2631 permettait une réduction significative de la mortalité à 48 heures dans le groupe traitement immédiat par rapport au groupe contrôle (20 %

versus 75 % ; $p = 0,002$). La mortalité dans le groupe traitement différé était de 50 % ($p = \text{NS}$ versus contrôle). La culture des biopsies pulmonaires ne retrouvait pas de différence de croissance bactérienne entre les 3 groupes suggérant une influence de SsoPox-W2631 sur la virulence de *P. aeruginosa* sans effet sur la croissance bactérienne. Il existait une diminution des lésions pulmonaires histologiques entre le groupe traitement immédiat et le groupe contrôle (SSH moyen de $1,27 \pm 0,3$ versus $3,6 \pm 0,4$).

Conclusion : SsoPox-W2631 entraîne une diminution de la virulence de *P. aeruginosa* in vitro et in vivo et ce sans toxicité induite par la molécule. L'utilisation des lactonases par voie inhalée pourrait être une voie de recherche future dans la prévention des infections pulmonaires à *P. aeruginosa* chez le patient de réanimation.

SO114

Intérêt de la phagothérapie dans les infections respiratoires : l'utilisation de bactériophages ciblant les souches d'*Escherichia coli* impliquées dans les pneumonies acquises sous ventilation mécanique

N. Dufour¹, M. Fromentin², M. Henry¹, M. Galtier¹, J. Messika³, J.-D. Ricard², L. Debarbieux¹

¹Unité BMGE, département de microbiologie, Institut Pasteur, Paris, France

²U722, Inserm et université Paris-Diderot, Paris, France

³Service de réanimation médicochirurgicale, CHU Louis-Mourier, Colombes, France

Introduction : Dans les services de réanimation, les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) représentent une complication fréquente et sont associées à une forte morbidité. Parmi les pathogènes impliqués dans ces PAVM, les souches d'*E. coli* sont fréquemment rencontrées. Ces souches sont caractérisées par leur appartenance majoritaire au groupe phylogénique B2 (essentiellement impliqué dans les infections extra-digestives) et par l'expression d'un nombre important de facteurs de virulence (1). Dans le présent travail, nous avons cherché à valider l'utilisation des bactériophages (virus infectant les bactéries) en tant qu'agents antibactériens efficaces (phagothérapie) in vitro et in vivo dans un modèle murin de pneumonie induite par de telles souches. Ce travail a été financé par un Programme de Recherche Transversale Assistance Publique - Hôpitaux de Paris/Institut Pasteur.

Matériels et méthodes : L'isolement des bactériophages et les tests in vitro ont été réalisés selon des méthodes classiques de microbiologie, ciblant une collection clinique de 23 souches d'*E. coli* issues de PAVM [1]. Les expérimentations in vivo ont utilisé un modèle précédemment validé [2] avec une infection par la souche 536 (souche d'*E. coli* de groupe phylogénétique B2, archétypale des souches extra-intestinales, bien caractérisée) ou une souche responsable d'une PAVM issue de la collection clinique (appelée SC1). La souche 536 utilisée a été préalablement transformée en une souche bioluminescence, autorisant ainsi à l'aide d'un système d'imagerie dédié, le suivi en temps réel de

l'infection et la comparaison de l'efficacité des traitements (bactériophages et antibiotiques).

Résultats : 41 bactériophages ont successivement été amplifiés à partir d'eaux usées, en utilisant 7 des 23 souches cliniques. L'analyse du spectre d'hôte a montré que 8 de ces 41 bactériophages étaient capables de lyser 20 (86 %) des 23 souches cliniques, avec une EOP (*efficiency of plating*) $> 10^{-3}$. Lorsqu'ils étaient traités par une unique administration du bactériophage 536-P1 (3.10^7 pfu), 100 % des animaux infectés par la souche 536 (1.10^7 cfu) survivaient alors qu'ils n'étaient que 25 % dans le groupe contrôle. Alors qu'une augmentation de l'inoculum infectieux (4.10^7 cfu) était associée à une mortalité de 100 % dans le groupe contrôle, la totalité des animaux traités par 536-P1 ou la ceftriaxone survivait toujours. La quantification de la bioluminescence a permis d'observer que la cinétique de décroissance du signal lumineux, en rapport avec la lyse bactérienne, était identique entre les animaux traités par 536-P1 et par la ceftriaxone. Dans un second lot d'expérience où la souche SC1 était utilisée, un second bactériophage a été testé (536-P7n). A l'état natif, ce bactériophage parfaitement actif in vitro sur la souche SC1, s'est avéré inefficace in vivo (mortalité de 80 % chez les animaux traités par 536-P7n vs 88 % en l'absence de traitement). L'utilisation d'une procédure d'adaptation du bactériophage 536-P7n à la souche SC1 a permis d'obtenir un virus plus efficace (536-P7a). Ainsi, les souris traitées avec le bactériophage adapté ont présenté une augmentation significative de survie par rapport à celles traitées par le bactériophage non adapté (respectivement 75 vs 20 %, $p = 0,001$).

Discussion : La différence d'efficacité constatée in vivo entre les bactériophages 536-P1 et 536-P7n (utilisés respectivement ici pour traiter une infection causée par la souche 536 et la souche SC1) est expliquée par le fait que 536-P7n a été primitivement isolé et amplifié en utilisant la souche 536 et non la souche SC1. Même si son spectre d'hôte déterminé in vitro le montrait capable de lyser la souche SC1, son efficacité in vivo s'est avérée nulle. Une procédure d'adaptation consistant à réaliser plusieurs cycles de lyse successifs de la bactérie ciblée avec le bactériophage d'intérêt a permis ici d'en augmenter le pouvoir lytique.

Conclusion : L'utilisation de bactériophages en tant qu'agents antibactériens ciblant des souches d'*E. coli* impliquées dans des pneumonies acquises sous ventilation mécanique apparaît ici conceptuellement fondée. Lors de l'utilisation d'un bactériophage compétent in vivo, l'effet lytique obtenu apparaît comparable à celui généré par un traitement antibiotique classique. Compte tenu de l'augmentation de la résistance des bactéries responsables d'infections en général et d'*E. coli* en particulier, notamment par le biais des BLSE, l'utilisation de bactériophages pourrait être une voie thérapeutique d'intérêt majeur dans ce contexte.

Références

- Messika J, Magdoud F, Clermont O, et al (2012) Pathophysiology of *Escherichia coli* ventilator-associated pneumonia: implication of highly virulent extraintestinal pathogenic strains. *Intensive Care Med* 38:2007–16
- Debarbieux L, Leduc D, Maura D, et al (2010) Bacteriophages can treat and prevent *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. *J Infect Dis* 201:1096–104