

Infections nosocomiales

Nosocomial infections

© SRLF et Springer-Verlag France 2013

FC048

Épidémiologie et physiopathologie de la colonisation et des infections pulmonaires à *Escherichia coli* : premiers résultats de l'étude multicentrique COLOCOLI

B. La Combe¹, J. Messika², O. Clermont¹, T. Billard-Pomarès³, S. Bourdon⁴, J. Reignier⁵, M. Eveillard⁶, A. Kouatchet⁷, S. Lasocki⁸, V. Fihman⁹, N. de Prost¹⁰, J. Goret¹¹, A. Boyer¹², C. Branger³, A. Bleibtreu¹, D. Dreyfuss², E. Denamur¹, J.D. Ricard¹

¹Inserm U722, Inserm/UFR de médecine Paris-Diderot Paris-VII, Paris, France

²Service de réanimation médico-chirurgicale, CHU Louis-Mourier, Colombes, France

³Service de microbiologie et hygiène, CHU Louis-Mourier, Colombes, France

⁴Département de biologie médicale, CHD Les Oudairies, La Roche-sur-Yon, France

⁵Service de réanimation polyvalente, CHD Les Oudairies, La Roche-sur-Yon, France

⁶Service de bactériologie-virologie médicale, CHU d'Angers, Angers, France

⁷Service de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHU d'Angers, Angers, France

⁸Département d'anesthésie et réanimation, CHU d'Angers, Angers, France

⁹Service de bactériologie-virologie médicale, CHU Henri-Mondor, Créteil, France

¹⁰Service de réanimation médicale, CHU Henri-Mondor, Créteil, France

¹¹Service de bactériologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

¹²Service de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHU Pellegrin-Tripode, Bordeaux, France

Introduction : Les entérobactéries ont une responsabilité croissante dans la survenue de pneumonies acquises sous ventilation mécanique, et, parmi elles, *Escherichia coli* est la première espèce impliquée. De plus, elle est la plus fréquente des entérobactéries productrices d'une β -lactamase à spectre élargi (BLSE). Un premier travail monocentrique [1] sur un petit nombre d'isolats d'*Escherichia coli* avait montré que les souches responsables de pneumonies acquises sous ventilation mécanique étaient plus souvent de groupe phylogénétique B2 (connues pour leur pathogénicité extra-intestinale ; 66 %), portaient significativement plus de gènes de virulence, et avaient une plus grande sensibilité aux antibiotiques. Notre objectif était de confirmer ou d'infirmer ces résultats sur une plus large échelle.

Patients et méthodes : Nous avons réalisé une étude multicentrique, prospective, avec recueil systématique des isolats respiratoires d'*Escherichia coli* des patients sous ventilation mécanique invasive, dans neuf réanimations françaises. Pour chaque isolat, nous avons caractérisé l'antibiotype, et, déterminé par PCR, les groupes et sous-groupes phylogénétiques, le O-type et le contenu en facteurs de virulence [2].

Nous avons établi un score de résistance aux antibiotiques, ainsi qu'un score de virulence, selon la présence de 11 gènes de virulence. Enfin, nous avons comparé les caractéristiques phénotypiques et génotypiques des isolats, selon qu'ils soient responsables de colonisation ou de pneumonie.

Résultats : Parmi les 84 isolats respiratoires d'*Escherichia coli* recueillis chez 80 patients, 59 étaient responsables de pneumonies (23 pneumonies acquises sous ventilation mécanique, 20 pneumonies d'inhalation, 16 liées aux soins) et 25 étaient responsables de colonisation simple. Les isolats sécréteurs d'une BLSE représentaient 13 % de l'ensemble, sans différence de répartition entre colonisations et infections. Les souches du groupe phylogénétique B2 étaient majoritaires, que ce soit parmi les patients colonisés (56 %), ou infectés (58 %). Elles présentaient alors des scores de résistance aux antibiotiques inférieurs aux isolats non-B2 (2 [0-5] vs 5 [1-7] ; $p = 0,004$), et étaient significativement moins représentées parmi les souches BLSE (27 vs 63 % ; $p = 0,048$). Parallèlement, leur score de virulence était supérieur à celui des autres souches (7 [4-7] vs 3 [0,5-4] ; $p < 0,0001$). Le sous-groupe II prédominait parmi celles-ci (22 %), majoritairement de sérotype O6. Concernant les autres isolats, on constatait 9,5 % de souches du groupe phylogénétique A, 9,5 % du groupe D, 8,3 % du groupe B1, 7,1 % du groupe C, 7,1 % du groupe F, 1,2 % de Clades. Il n'y avait pas de différence en termes de score de résistance, ni de contenu en gènes de virulence entre les souches responsables de colonisation ou de pneumonie. Au moins un gène impliqué dans le transport du fer était porté par 87 % des isolats et un gène codant pour une adhésine était présent pour 57 % d'entre eux.

Discussion : Ces résultats, s'ils confirment l'implication des isolats du groupe phylogénétique B2 et leur fort potentiel d'invasion extra-intestinale (notamment respiratoire), montrent que d'autres groupes phylogénétiques, beaucoup moins sensibles aux antibiotiques, sont également responsables de pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Parallèlement, l'émergence de souches sécrétrices de BLSE est un aspect nouveau et préoccupant.

Conclusion : La part croissante d'isolats sécréteurs d'une BLSE, et la richesse en facteurs de virulence des isolats respiratoires d'*Escherichia coli*, rendent nécessaire le développement de nouvelles voies thérapeutiques et préventives pour contrecarrer à la fois la virulence des isolats sensibles aux antibiotiques et les isolats multirésistants. Une stratégie vaccinale ciblant certains gènes de virulence pourrait être une voie de recherche prometteuse. Cette étude a obtenu le soutien de la Fondation du Souffle et du Fonds de Dotation Recherche en Santé Respiratoire.

Références

1. 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

2. Clermont O, Christenson JK, Denamur E, Gordon DM (2013) The Clermont *Escherichia coli* phylo-typing method revisited: improvement of specificity and detection of new phylo-groups. *Environ Microbiol Reports* 5:58-65

FC049

Efficacité du système électronique Mallinckrodt® sur le contrôle continu de la pression ballonnet des sondes d'intubation

A. Rouze¹, E. Parmentier-Decrucq¹, J. de Jonckheere², B. Voisin¹, E. Jaillette¹, F. Zerimech³, A. Durocher¹, S. Nseir¹

¹Service de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHRU de Lille, hôpital Roger-Salengro, centre de réanimation médicale, Lille, France

²Centre d'investigations cliniques-Technologies innovantes, Inserm Cic-It 807, CHRU de Lille, Lille, France

³Laboratoire de biochimie-biologie moléculaire, pôle de biochimie, CHRU de Lille, centre de biologie pathologie, Lille, France

Introduction : Malgré un contrôle intermittent de la pression ballonnet (P_{bal}) des sondes d'intubation au moyen d'un manomètre manuel, des épisodes de souspression ($P_{bal} < 20$ cmH₂O) et de surpression ($P_{bal} > 30$ cmH₂O) ballonnet sont fréquemment observés chez les patients de réanimation, majorant le risque de microinhalations et de lésions ischémiques trachéales. L'objectif principal de notre étude était de déterminer l'efficacité du système électronique Mallinckrodt® sur le contrôle continu de P_{bal} . L'objectif secondaire était de déterminer l'impact de ce régulateur sur la survenue de microinhalations documentées par le dosage de pepsine dans les aspirations trachéales (AT).

Patients et méthodes : Nous avons mené un essai prospectif monocentrique randomisé contrôlé ouvert en *cross-over*. 13 patients intubés avec une sonde munie d'un ballonnet en PVC haut volume/basse pression de forme standard, pour une durée prévisible de ventilation mécanique ≥ 48 h étaient inclus. Ils étaient randomisés en 2 groupes pour recevoir soit une régulation continue (RC) de P_{bal} avec le système Mallinckrodt® pendant 24 h, suivie d'une régulation discontinue (RD, toutes les 8 h) avec un manomètre manuel pendant 24 h, soit la séquence inverse. P_{bal} cible était de 25 cmH₂O. Pendant les 48 h suivant la randomisation, P_{bal} était enregistrée en continu, et un dosage quantitatif de pepsine était réalisé dans toutes les AT collectées. Les tests non paramétriques de McNemar et Wilcoxon permettaient la comparaison des variables qualitatives et quantitatives entre les deux périodes de régulation.

Résultats : Les pressions moyennes des voies aériennes étaient comparables entre les deux périodes de régulation. P_{bal} moyenne était significativement plus élevée durant la période RC, par rapport à la période RD. Le système Mallinckrodt® permettait le maintien de P_{bal} dans la fenêtre attendue 99,1 % du temps d'enregistrement, *versus* 80,1 % en RD ($p = 0,001$). Le pourcentage du temps d'enregistrement passé en surpression (médiane [25^{ème}-75^{ème} centiles] 0,8 [0,1-1,3] *vs* 2,3 [0,9-6,5], $p = 0,001$) ou souspression (0,0 [0,0-0,0] *vs* 3,5 [0,0-35,4], $p = 0,005$) étaient significativement moindre en RC qu'en RD. Les épisodes de souspression ballonnet, y compris prolongés au-delà de 30 minutes, ainsi que les épisodes prolongés de surpression ballonnet, survenaient significativement moins fréquemment en RC qu'en RD. Aucune différence significative n'était retrouvée concernant les taux de pepsine entre les deux périodes de régulation.

Conclusion : Le système électronique de régulation continue Mallinckrodt® a montré son efficacité sur le contrôle de la pression du ballonnet des sondes d'intubation. Notre étude n'a pas mis en évidence une diminution des microinhalations grâce à l'utilisation de ce régulateur.

FC050

Prévention des pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Apport de l'outil informatique dans la mise en place d'un bundle

O. Baldesi¹, K. Spinazzola¹, J.-L. Legrand¹, F. Molenat¹, F. Antonini², V. Chartier³, B. Marot¹, L. Rodriguez¹, B. Garrigues¹

¹Réanimation polyvalente, centre hospitalier intercommunal Aix-Pertuis, Aix-en-Provence, France

²Réanimation, CHU de Marseille, hôpital Nord, Marseille, France

³Unité d'hygiène hospitalière, centre hospitalier intercommunal Aix-Pertuis, Aix-en-Provence, France

Introduction : Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont les infections liées aux soins les plus fréquentes en réanimation. L'utilisation d'un bundle a permis de réduire l'incidence des PAVM dans différents centres. L'objectif de l'étude était de développer et de mettre en place un bundle pour la prévention des PAVM avec l'aide d'un outil informatique performant (version 8.2 de Critical Care Manager TM, Picis® inc) et d'évaluer son impact sur l'incidence des PAVM.

Patients et méthodes : Tous les patients hospitalisés dans le service de Réanimation et ventilés plus de 48 h ont été inclus dans l'étude. La période « avant » s'étend sur toute l'année 2012. La période « après » a débuté le 1^{er} janvier 2013. Nous vous présenterons ici les résultats préliminaires portant sur les 7 premiers mois de l'année 2013. Nous avons retenus les 8 critères suivants : respect des règles d'hygiène (hygiène des mains, port de gants, respect de l'isolement et consommation de solutions hydro-alcooliques), surélévation de la tête avec proclive à 30°, surveillance de la pression du ballonnet, désinfection buccale, utilisation d'un protocole de sédation, limitation des aspirations trachéales, surveillance du résidu gastrique, et limitation du changement des tuyaux du respirateur. Afin de faciliter la mise en place de ces mesures, nous avons modifié les modalités de prescriptions (par la création d'un protocole spécifique de prescription regroupant l'ensemble des mesures) et les modalités de validation nominative et horodatée (rendues obligatoires). En dehors du respect des règles d'hygiène évalué par audits, nous avons effectué un recueil quotidien continu des données.

Résultats : Cent trente-six patients ont été admis pendant la période initiale pré-interventionnelle (2 641 jours de ventilation mécanique), et 74 après la mise en place du bundle (1 165 jours de ventilation mécanique). Il n'existait pas de différence significative en termes, de sexe, d'IGS II, de catégories d'admission et de durée de ventilation mécanique, dans les 2 groupes. Le taux d'incidence du 1^{er} épisode de PAVM pour 1 000 jours de ventilation mécanique est de 17,0 (45/2 641) pour la période dite « avant » et de 15,5 (18/1 165) après la mise en place du bundle ($p = 0,78$). Le délai médian de survenue de la 1^{ère} PAVM est de 13 jours (7,8-17,5) dans la période pré-interventionnelle et de 16,5 jours (9-26) après la mise en place du bundle. Prises individuellement, l'adhésion aux 8 mesures du bundle augmentent entre 2012 et 2013, dont 5 de façon significative. Le proclive à 30° est réalisé lors de 61,7 % du temps de ventilation mécanique contre 79,1 % ($p < 0,01$) lors de la période post-interventionnelle. L'utilisation d'un algorithme de sédation-analgésie progresse au cours du temps de 59,2 % du temps de sédation contre 81,2 % après la mise en place des mesures ($p < 0,01$). La mesure du résidu gastrique passe de 53,3 % à 74,1 % ($p = 0,01$) au cours de cette même période. Concernant le respect des recommandations pour les changements de tuyaux du ventilateur, celui-ci passe de 70,1 % à 91 % ($p < 0,01$) au cours de l'étude. Enfin, le respect des règles d'aspiration trachéo-bronchiques augmentent de façon très importantes (3,9 % *vs* 85,2 % $p < 0,01$). Pour le bundle dans son ensemble, toutes les recommandations sont présentes de manière simultanée pendant 0,6 % du temps de ventilation mécanique en 2012 contre 56,9 % en 2013 ($p < 0,01$).

Conclusion : Ces résultats intermédiaires mettent en évidence une diminution non significative de l'incidence des PAVM. L'utilisation d'un outil informatique performant permet d'améliorer de façon très importante l'adhésion aux mesures du bundle.

FC051

Impact de l'aspiration sous-glottique sur les micro-inhalations en réanimation

A. Palud¹, E. Parmentier-Decrucq¹, E. Jaillette¹, F. Zerimech², S. Nseir¹
¹Centre de réanimation, CHRU de Lille, hôpital Roger-Salengro, Lille, France

²Centre biologie-pathologie, centre de biologie, CHRU, Lille, France

Introduction : Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique sont la première cause d'infection en réanimation et sont associées à une morbidité importante. Leur physiopathologie est liée aux micro-inhalations des sécrétions contaminées accumulées en amont du ballonnet de la sonde d'intubation. L'aspiration sous-glottique est une mesure préventive permettant de diminuer l'incidence des pneumonies acquises sous ventilation mécanique, sans que son effet sur les microinhalations n'ait été évalué par des études cliniques. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact de l'aspiration sous-glottique sur les micro-inhalations d'origine digestive. Les objectifs secondaires étaient l'impact de l'aspiration sous-glottique sur l'incidence des pneumonies acquises sous ventilation mécanique et de la colonisation trachéobronchique.

Patients et méthodes : Étude prospective observationnelle monocentrique réalisée dans un service de réanimation médicale de mars 2012 à avril 2013 portant sur 140 patients majeurs admis en réanimation intubés et ventilés depuis plus de 24 heures avec une durée prévisible de ventilation mécanique de plus de 24 heures. Deux groupes étaient constitués. Le groupe standard regroupait les patients intubés avec une sonde en polychlorure de vinyle munie d'un ballonnet de forme standard, puis admis secondairement dans notre service. Le groupe ASG regroupait les patients admis dans notre service et nécessitant une intubation, réalisée avec une sonde avec aspiration sous-glottique (sonde TaperGuard Evac[®], Mallinckrodt ; polychlorure de vinyle, ballonnet conique). La pression ballonnet était ajustée toutes les 8 heures. Le taux de pepsine était mesuré quantitativement dans toutes les aspirations trachéales collectées pendant les 24 heures suivant l'inclusion. Une microinhalation était définie par un taux de pepsine > 200 ng/ml.

Résultats : Il y avait 24 microinhalations dans le groupe ASG (40 %) et 30 dans le groupe standard (38 %) ($p = 0,76$). Les populations étaient différentes au niveau de leurs caractéristiques, en particulier au niveau de la pression ballonnet (ASG 23 [21-30] vs standard 27 [23-30] cmH₂O, $p = 0,045$). Il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes concernant l'incidence des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (ASG 15 (25 %) vs standard 14 (18 %) $p = 0,508$) ou de la colonisation trachéobronchique (ASG 25 (42 %) vs standard 28 (35 %) $p = 0,341$) ; mais le délai entre l'intubation et l'apparition d'une pneumonie acquise sous ventilation mécanique était plus court dans le groupe ASG (ASG 12,5 [6-15] vs standard 20 [13-30] jours, $p = 0,036$).

Conclusion : L'utilisation d'une sonde avec aspiration sous-glottique de type TaperGuard Evac[®] ne s'accompagne pas d'une réduction de l'incidence des microinhalations d'origine digestive. La forme conique du ballonnet pourrait être un facteur confondant. Une étude randomisée contrôlée de plus grande ampleur est nécessaire.

Bibliographie

1. Jaoude PA, Knight PR, Ohtake P, El-Solh AA (2010) Biomarkers in the diagnosis of aspiration syndromes. *Expert Rev Mol Diagn* 10:309–19

2. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, et al (2011) Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 39:1985–91

FC052

Intérêt de la procalcitonine dans le diagnostic et le pronostic des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique

A. M'Rad¹, N. Brahmi¹, I. Sedghiani¹, Y. Blel¹, I. Fathallah¹, H. El Ghord¹, N. Kouraichi¹, H. Thabet², M. Amamou¹

¹Service de réanimation médicale polyvalente et toxicologique, centre d'assistance médicale-urgente (Camu), Tunis, Tunisie

²Service des urgences, centre d'assistance médicale-urgente (Camu), Tunis, Tunisie

Introduction : Le diagnostic des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) est souvent difficile. Le réel challenge pour le praticien est d'identifier précocement les patients infectés, de démarrer à temps l'antibiothérapie sans sélectionner des bactéries multirésistantes. L'objectif de ce travail est de déterminer la place de la Procalcitonine (PCT) dans le diagnostic, la décision thérapeutique des antibiotiques ainsi que dans le pronostic des PAVM.

Patients et méthodes : Étude prospective effectuée au service de réanimation médicale du CAMU sur une période de 24 mois de Janvier 2010 à décembre 2011, incluant tous les patients suspects de présenter un premier épisode infectieux de type PAVM. A l'inclusion, un prélèvement distal protégé (PDP) par Combiath avec culture quantitative et un dosage de la PCT étaient réalisés. La PCT était récupérée au bout de 3 heures et sa valeur initiale était discriminative pour la prescription d'ATB selon les situations suivantes : *En présence de sepsis sévère ou de choc septique* : Une antibiothérapie était instaurée immédiatement sans attendre le taux sérique de la PCT. *En l'absence de sepsis sévère ou de choc septique*, la mise en place d'une antibiothérapie dépendait du taux sérique de la PCT : dans les cas où la PCT était $\geq 0,5$ ng/ml, une antibiothérapie empirique était recommandée et lorsque la PCT était $< 0,5$ ng/ml, une surveillance stricte des paramètres cliniques, radiologiques et gazométriques était recommandée en attendant le résultat du PDP et d'une nouvelle PCT faite après 48 à 72 heures. Le diagnostic positif de la PAVM était retenu sur la présence de germe à un seuil significatif au niveau du PDP ($\geq 10^3$ UFC). La décision ultérieure d'arrêt ou de poursuite de l'ATB était fonction du résultat du prélèvement bactériologique. Pour l'analyse statistique des facteurs de risque de PAVM et de mortalité nous avons divisé notre population en 2 groupes : 1) **Le groupe PAVM (+)** : a rassemblé les cas où le diagnostic de PAVM était confirmé bactériologiquement avec un dénombrement de germes $\geq 10^3$ UFC. 2) **Le groupe PAVM (-)** : a comporté les patients chez qui le diagnostic de PAVM était suspecté mais non retenu, c'est à dire les patients qui n'avaient pas de germes à la culture du PDP ou qui avaient des germes avec un dénombrement non significatif ($< 10^3$ UFC).

Résultats : 50 patients étaient inclus, 24 hommes et 26 femmes (sex-ratio à 0,92). La moyenne d'âge était de $35,5 \pm 14$ ans. A l'inclusion, tous les patients étaient fébriles, présentant des sécrétions trachéales purulentes dans 86 % ($n = 43$) des cas ; le CPIS moyen était de 7 ± 1 , l'IGS 2 moyen de 38 ± 7 , et l'APACHE 2 moyen de 18 ± 4 . La médiane du SOFA était de 5 [4 ; 6,25]. Le diagnostic de PAVM était confirmé dans 32 cas (Groupe PAVM (+)) et infirmé dans 18 cas (Groupe PAVM (-)). Les deux groupes étaient comparables en termes de caractéristiques de pré-inclusion et d'inclusion sauf pour l'état hémodynamique qui était plus grave dans le groupe PAVM (+). La PCT était plus élevée dans le groupe PAVM (+) ($9,85 \pm 13$ ng/ml) par rapport au groupe PAVM (-)

(1,21 ± 1,42 ng/ml) avec $p = 0,001$. Pour une valeur seuil de PCT à 0,5 ng/ml, la valeur prédictive négative était à 100 % ; ainsi une antibiothérapie probabiliste a été évitée chez 12 patients. La valeur seuil de la PCT retenue pour PAVM (+) était de 2,41 ng/ml avec une sensibilité de 93 % et une spécificité de 77 %. La mortalité au 3^e, 14^e et 28^e jour était respectivement de 12 % ($n = 6$), de 14 % ($n = 7$) et de 18 % ($n = 9$) ; la mortalité globale était de 24 % ($n = 12$). En analyse multivariée, une PCT $\geq 4,62$ ng/ml était un facteur indépendant de mortalité au 3^e jour de l'évolution (OR = 11,8 ; IC 95 % : 3,4-68, $p = 0,001$).

Conclusion : La PCT était un marqueur biologique très intéressant dans le diagnostic précoce des PAVM ainsi que la prédiction de mortalité à court terme (à J3).

FC053

Comment les réanimateurs diagnostiquent et traitent-ils la trachéobronchite acquise sous ventilation mécanique ?

S. Nseir

Pôle de réanimation, CHRU de Lille, Lille, France

Introduction : La trachéobronchite acquise sous ventilation mécanique (TAVM) est une étape intermédiaire entre la colonisation trachéobronchique et la pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM). L'objectif de cette enquête est de déterminer les pratiques en termes de diagnostic et de prise en charge de cette infection.

Patients et méthodes : Le questionnaire a été envoyé à des réanimateurs dans 16 pays d'Europe et d'Amérique Latine. Une seule réponse était possible par service. L'enquête, composée de questions à items fermés, comportait quatre parties : caractéristiques des répondeurs et de leurs services, diagnostic de la TAVM, antibiothérapie et impact sur le devenir des patients.

Résultats : Au total, 288 réponses ont été obtenues (51 % d'Amérique Latine et 49 % d'Europe. 32 réanimateurs (11,1 % des 288) ont répondu à ce questionnaire en France, représentant 15,2 % des services sollicités. Les services participants sont majoritairement de Réanimation Polyvalente (96,5 %), publiques (65,3 %) et universitaires (66 %). La majorité des répondeurs (79 %) ont déclaré que le diagnostic de la TAVM était basé sur des critères cliniques et microbiologiques. L'aspiration trachéale était l'examen le plus souvent réalisé pour ce diagnostic (59,4 %), suivi par le lavage bronchoalvéolaire (13,9 %). 50 % des répondeurs ont déclaré qu'un scanner thoracique était réalisé pour aider à établir le diagnostic de TAVM lorsque la radiographie thoracique n'était pas contributive. La majorité des réanimateurs (95,6 %) s'appuient sur les résultats microbiologiques pour guider le traitement. 59 % d'entre eux ne réalisent pas d'examen direct des sécrétions respiratoires et seuls 22,9 % ne réalisent pas de culture quantitative. 50,3 % des réanimateurs pensent que les patients présentant une TAVM doivent recevoir une antibiothérapie et seuls 24,3 % d'entre eux traitent systématiquement ces patients. Une monothérapie est utilisée chez la majorité des patients traités (66,7 %). 94,1 % des répondeurs pensent que la TAVM prolonge la durée de ventilation mécanique et 50 % d'entre eux pensent que cette infection est responsable d'une augmentation de la mortalité.

Conclusion : La majorité des réanimateurs diagnostiquent la TAVM sur des critères clinicomicrobiologiques incluant une culture quantitative des sécrétions respiratoires. Les avis des réanimateurs sont partagés quant à l'intérêt de traiter cette infection et un quart des répondeurs prescrit une antibiothérapie systématique. Des études prospectives multicentriques sont nécessaires pour mieux définir l'incidence de la TAVM et préciser la place de l'antibiothérapie.

TAVeM Study Group.

FC054

Aérosolisation antibiotique in situ :

étude d'un dispositif innovant chez le gros animal ventilé

S. Ehrmann¹, A. Guillon¹, A. Petitcollin², N. Heuzé-Vourc³H³, C. Barc⁴, F. Darrouzain², D. Ternant², B. Cormier⁵, P. Lanotte⁶, P. Sarradin⁴, D. Perrotin¹, G. Paintaud², P.F. Dequin¹

¹Réanimation polyvalente, CHRU de Tours, Tours, France

²Pharmacologie-toxicologie, CHRU de Tours, Tours, France

³Centre d'étude des pathologies respiratoires, Inserm U1100/Ea6305, université François-Rabelais, faculté de médecine de Tours, Tours, France

⁴Ue 1277 Plateforme d'infectiologie expérimentale (Pfie), Inra, Nouzilly, France

⁵Anatomie et cytologie pathologiques, CHRU de Tours, Tours, France

⁶Bactériologie, CHRU de Tours, Tours, France

Introduction : La nébulisation d'antibiotiques permet d'obtenir de fortes concentrations au site de l'infection pulmonaire tout en limitant la toxicité systémique. Cette modalité thérapeutique, de mise en œuvre relativement simple en ventilation spontanée, est techniquement plus compliquée au cours de la ventilation mécanique (dépôt d'aérosol dans le circuit de ventilation) ; la durée de nébulisation, parfois longue, constitue une difficulté supplémentaire. L'objectif de cette étude animale était d'évaluer et de comparer à la nébulisation standard, un dispositif innovant d'aérosolisation in situ, placé à l'extrémité de la sonde d'intubation, permettant potentiellement de délivrer une quantité importante de médicament en un temps court tout en évitant le dépôt inspiratoire de médicament dans le circuit.

Matériels et méthodes : Dix porcelets âgés de 3-6 semaines ont été inclus (poids médian : 32 kg [25^e ; 75^e percentiles : 26 ; 41]). Chaque animal recevait une perfusion intraveineuse de 20 mg/kg d'amikacine suivie, après une semaine de *wash out*, d'une administration intrapulmonaire (animal intubé et ventilé) : aérosolisation in situ sous contrôle endoscopique à l'aide du dispositif MicroSprayer® Aerosolizer Model IA-1B (Penn-Century Inc., Philadelphie, États-Unis) 30 mg/kg ($n = 5$) ou nébulisation standard sur la ligne inspiratoire (Aeroneb Pro®, Aerogen, Galway, Irlande) 60 mg/kg ($n = 5$). Au cours des 24 h suivant chaque administration, 10 prélèvements sanguins étaient réalisés pour analyse pharmacocinétique. Les animaux étaient sacrifiés (exsanguination) la semaine suivante, après une troisième administration d'amikacine (IV $n = 3$; aérosolisation in situ $n = 4$; nébulisation $n = 3$), et des prélèvements pulmonaires réalisés pour doser et détecter par immunohistochimie l'antibiotique dans le parenchyme pulmonaire.

Résultats : Les doses d'amikacine administrées étaient respectivement de 694 mg [610 ; 827] en 60 min [60 ; 60], 1 020 mg [949 ; 1237] en 3 min [3 ; 3] et 1 956 mg [1 722 ; 2 415] en 73 min [55 ; 85] pour la voie intraveineuse, l'aérosolisation in situ et la nébulisation respectivement ($p < 0,01$ pour la comparaison des durées d'administration intrapulmonaires). L'aire sous la courbe des concentrations sériques d'amikacine par rapport au temps (AUC) était significativement plus élevée après perfusion intraveineuse (184 mg.h/L [166 ; 199]) comparée à l'aérosolisation *in situ* (55 mg.h/L [15 ; 86], $p < 0,002$) et à la nébulisation (63 mg.h/L [37 ; 80], $p < 0,001$). Les fractions absorbées par rapport à la voie intraveineuses n'étaient pas significativement différentes entre les deux techniques (22 % [4,9 ; 36] après aérosolisation in situ vs. 11 % [7,1 ; 11] après nébulisation, $p = 0,84$). La concentration intraparenchymateuse d'amikacine était de 7,7 [5,9 ; 12] mg/kg de tissu pulmonaire après perfusion intraveineuse, de 10 [4,0 ; 161] mg/kg après aérosolisation *in situ* et de 184 [49 ; 296] mg/kg après nébulisation. L'hétérogénéité du dépôt pulmonaire, particulièrement importante après aérosolisation *in situ* (étendue des concentrations de 3 à 3 000 mg/Kg selon les lobes pulmonaires) a été confirmée par l'immunomarquage.

Discussion : Le contrôle endoscopique du positionnement intratrachéal du MicroSprayer® permet d'exclure un phénomène positionnel à l'origine de l'hétérogénéité de dépôt observée. L'injection à vitesse relativement élevée de particules de taille importante ($\approx 30 \mu\text{m}$) constitue une différence notable par rapport à la nébulisation standard susceptible d'être à l'origine des différences observées.

Conclusion : Au prix d'une grande hétérogénéité dans le dépôt pulmonaire, la technique d'aérosolisation in situ permet de délivrer une quantité importante de médicament en un temps très court, tout en conservant l'avantage d'une exposition systémique faible, non significativement différente de celle observée au cours d'une nébulisation classique. La nébulisation permet d'obtenir des concentrations intraparenchymateuses plus élevées et homogènes, au prix d'une administration beaucoup plus lente.

FC055

Évaluation de la réponse immune de patients en sepsis grave : un modèle de formation de granulomes in vitro

J. Alingrin, A. Daumas, J.-L. Mège, M. Leone, J. Textoris
Urmite, Cnrs Umr 7278, Inserm U1095, faculté de médecine Timone, Marseille, France

Introduction : Malgré les progrès de la médecine, le sepsis demeure une cause majeure de décès en réanimation. Cependant, la physiopathologie du sepsis est encore mal comprise. Au cours du temps, le sepsis met en jeu à la fois une réponse inflammatoire responsable des

défaillances d'organe, et une réponse immunorégulatrice qui favorise l'apparition d'infections nosocomiales et augmentent la mortalité. Pour étudier cette immunosuppression des patients en sepsis, nous proposons un modèle de formation de granulomes in vitro.

Matériels et méthodes : Nous avons évalué la capacité des cellules mononuclées du sang de 19 patients septiques admis en réanimation, à former des granulomes in vitro, comparativement à deux groupes contrôles : volontaires sains ($n = 9$) et fièvre Q guéries ($n = 9$). Ce modèle utilise des billes de sépharose couplées aux extraits bactériens de *Coxiella burnetii* ou *Mycobacterium bovis*, incubées avec les cellules.

Résultats : Il existe un défaut de formation de granulome chez les patients en sepsis. En effet, contrairement aux 18 volontaires sains, 14 patients n'ont pas formé de granulome ($p < 0,05$). La numération anormale des patients en sepsis explique partiellement ce résultat. En effet certains patients sont lymphopéniques ou monocytopéniques. Ces résultats ont été confirmés par cytométrie en flux. Par ailleurs, le rôle des cytokines, et notamment du *Tumor Necrosis Factor*, est prépondérant dans la formation de granulome puisque le défaut de formation de granulome est associé à un déficit de production de *Tumor Necrosis Factor*. Ce déficit qualitatif est une autre hypothèse pour l'absence de formation des granulomes.

Conclusion : Les cellules mononuclées de patients de réanimation en sepsis grave, connus pour présenter une immunodépression, sont incapables de former des granulomes in vitro. Ce modèle permet donc d'étudier la réponse de l'hôte de manière intégrée, in vitro au laboratoire. L'utilisation de ce nouvel outil permettra d'identifier de nouveaux biomarqueurs et de tester de nouvelles stratégies thérapeutiques.