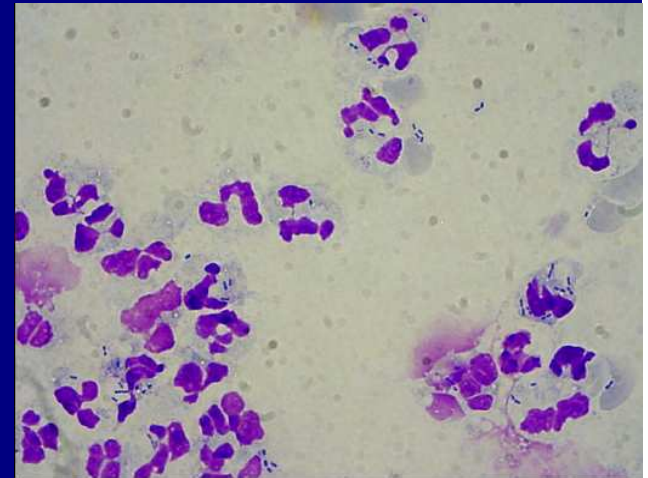
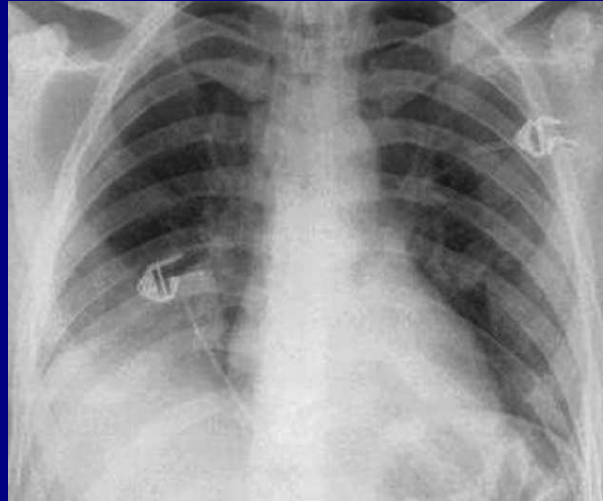


PNEUMOPATHIES NOSOCOMIALES

Principes De Prise En Charge en Réanimation



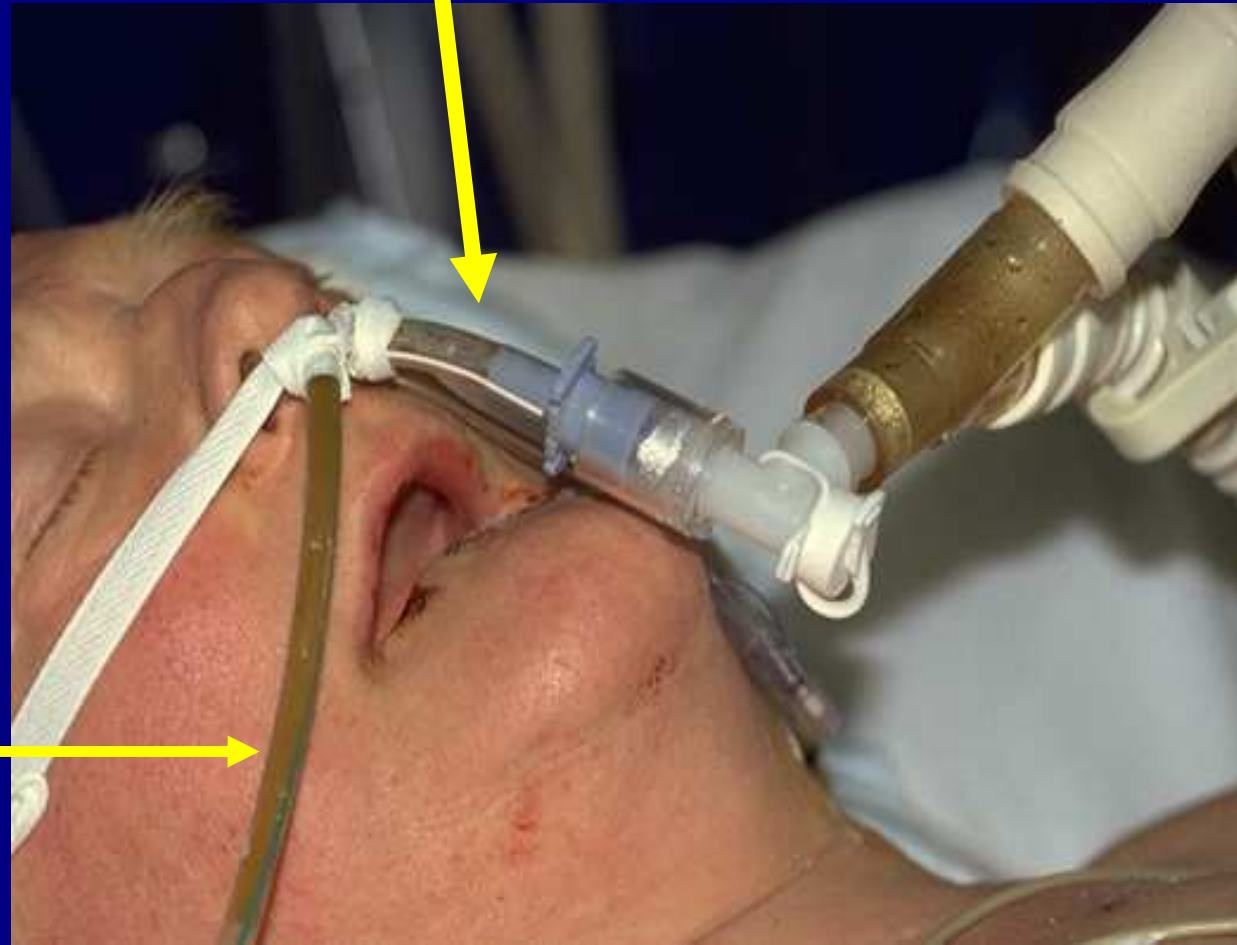
G. HILBERT

Département de Réanimation Médicale - CHU Bordeaux

*1ère journée régionale d' **INFECTIOLOGIE***

2ème journée régionale des référents d'infectiologie 05/10/07

Sonde d'intubation



sonde
nasogastrique

En réanimation, 90 % des pneumopathies nosocomiales =
Pneumopathies Acquisées Sous Ventilation Mécanique (PAVM)

PNEUMOPATHIES NOSOCOMIALES

Principes De Prise En Charge en Réanimation

1. *Quand faut-il commencer le traitement?*
2. Par quelle antibiothérapie?
3. Comment optimiser le traitement une fois le germe identifié?
4. Quand faut-il utiliser les antibiotiques en association?
5. Combien de temps faut-il traiter?

American Thoracic Society Documents

Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY AND THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, DECEMBER 2004 AND THE IDSA GUIDELINE COMMITTEE, OCTOBER 2004

Co-chairs: M. Niederman; D. Craven

Committee members: M. Bonten; J. Chastre; W. Craig; J.Y. Fagon;

J. Hall; G. Jacoby; M. Kollef; C. Luna; L. Mandell; A. Torres; R. Wunderink

Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416

Quand faut-il commencer le traitement?

- **Le plus rapidement possible, *au moins chez les patients ayant “réellement” une PAVM***

Clinical Importance of Delays in the Initiation of Appropriate Antibiotic Treatment for Ventilator-Associated Pneumonia*

Manuel Iregui, Suzanne Ward, Glenda Sherman, Victoria J. Fraser and Marin H. Kollef

Chest 2002;122;262-268

- Etude prospective monocentrique
- **107** patients consécutifs, intubés ventilés, recevant une antibiothérapie pour une PAVM
- « **IDAAT** » = **initially delayed appropriate antibiotic treatment**:
traitement initié \geq 24h après diagnostic PAVM

Table 2—Clinical Outcomes*

Outcomes	IDAAT		p Value
	Yes (n = 33)	No (n = 74)	
Hospital mortality	23 (69.7)	21 (28.4)	< 0.01

**Table 3—Independent Predictors of Hospital Mortality
Using Logistic Regression**

Variables	Adjusted Odds Ratio	95% Confidence Interval	p Value
IDAAT	7.68	4.50–13.09	< 0.001
Underlying malignancy	3.20	1.79–5.71	0.044
APACHE II score (1-point increments)	1.13	1.09–1.18	0.001

- Par quelle antibiothérapie?



Antibiothérapie probabiliste appropriée

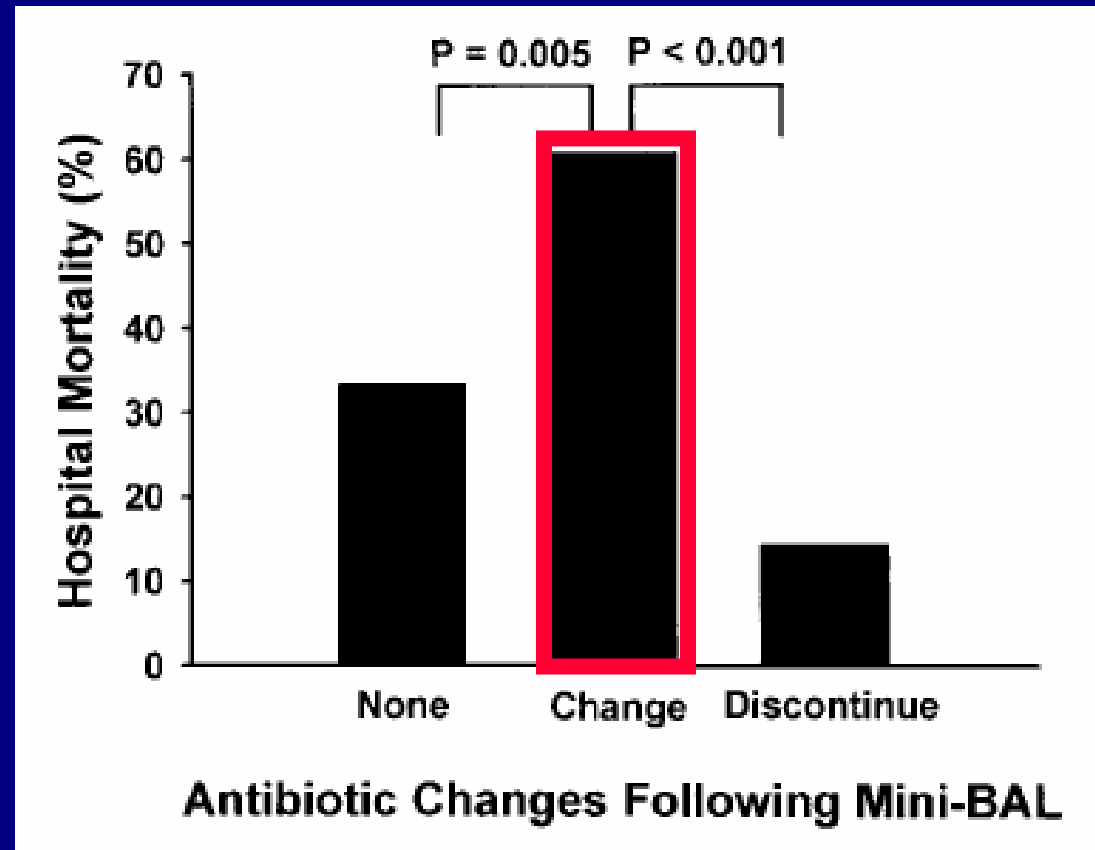
- *Kollef, chest 1998:*

- 130 patients suspects de VAP avec mini LBA dont 60 sont positifs

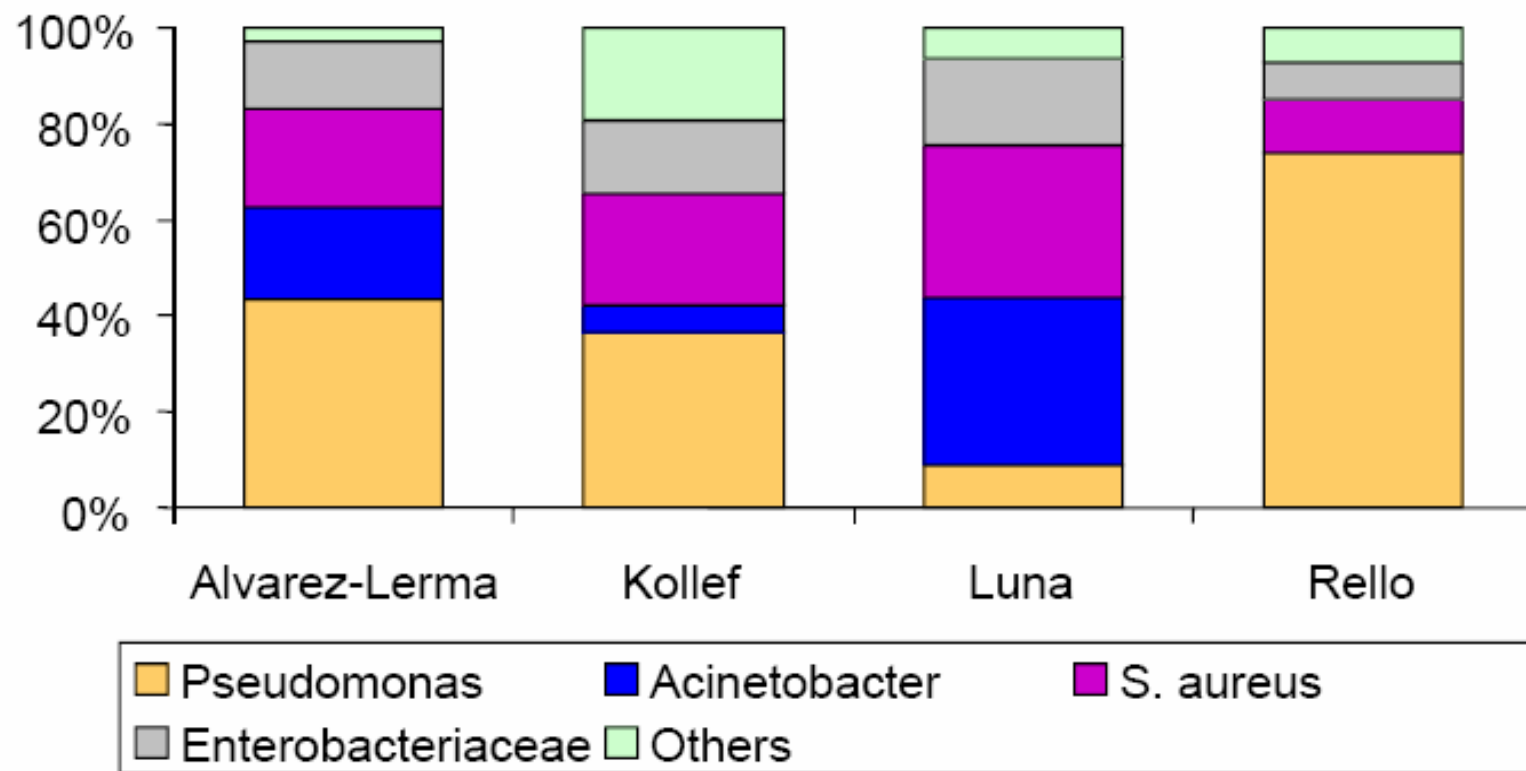
- 51 patients: pas de changement d'ATB

- 51 patients: changement d'ATB

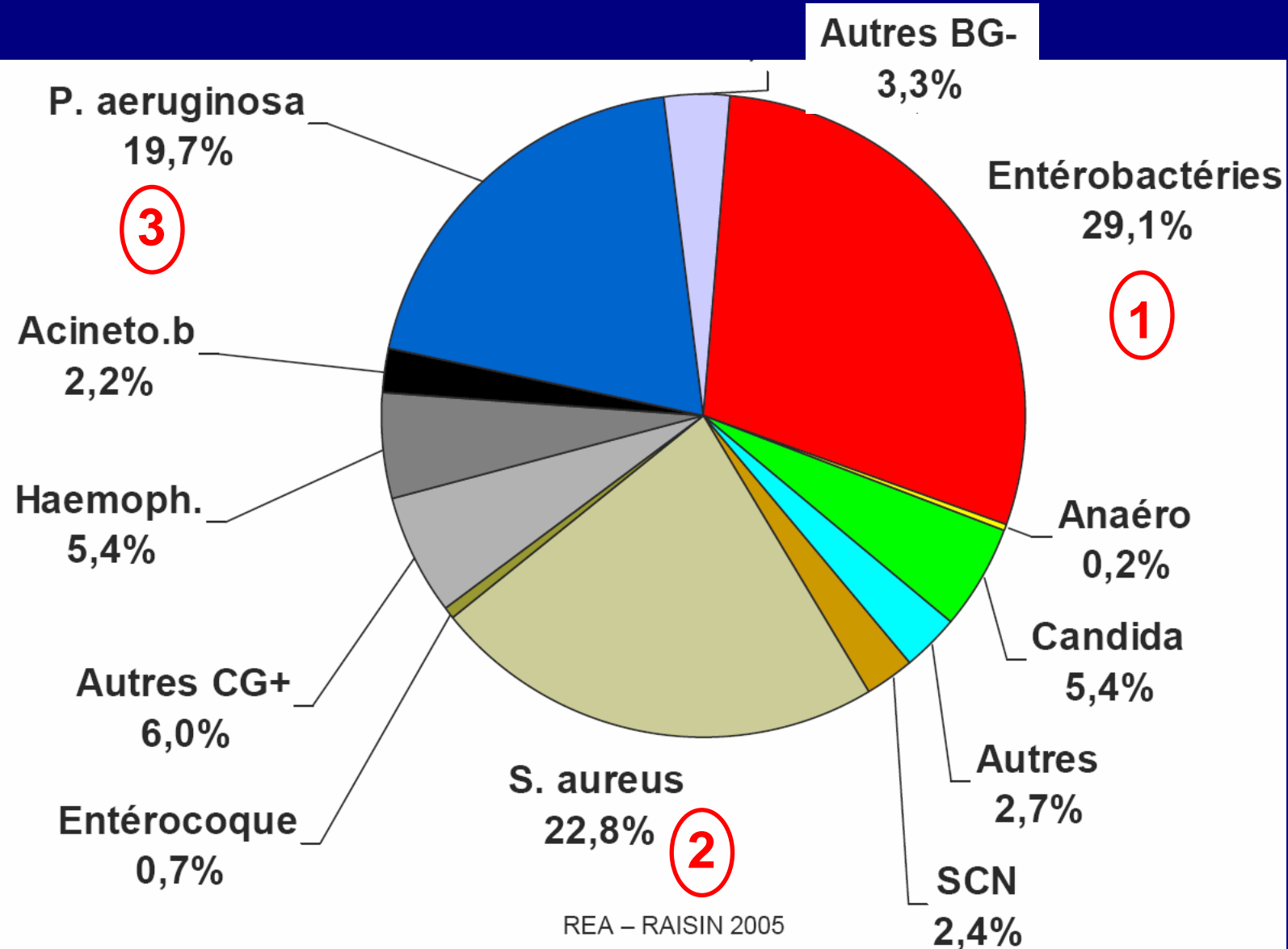
- 28 patients: arrêt de l'ATB



Pathogens Associated with Inappropriate Initial Therapy in Patients with VAP



Micro-organismes des pneumopathies (n = 2314)



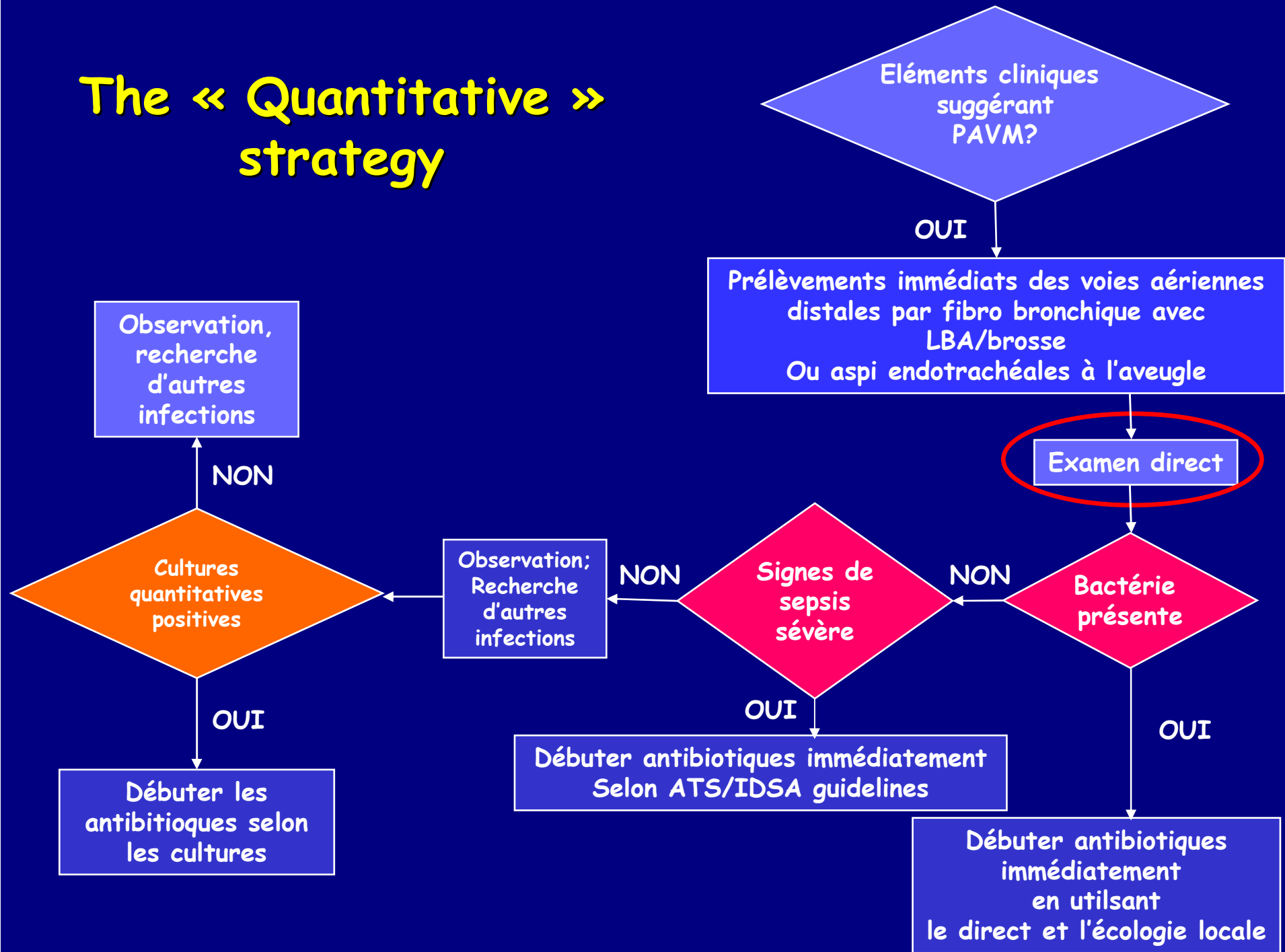
Malades à risque particuliers

- Anaérobies :
chir abdominale récente, inhalation
- *S. aureus* :
Trauma crânien, diabète, insuffisance rénale
- *Legionella spp* :
corticoïdes haute doses
- *P. aeruginosa* :
*hospitalisation prolongée, stéroïdes,
antibiotiques, BPCO sous jacente*

Quand suspecter une bactérie multirésistante (BMR) ?

VM < 7 jours pas d'antibiotiques 0 %	VM < 7 jours Antibiotiques 30 %
VM > 7 jours pas d'antibiotiques 12,5 %	VM > 7 jours Antibiotiques 58,6 %

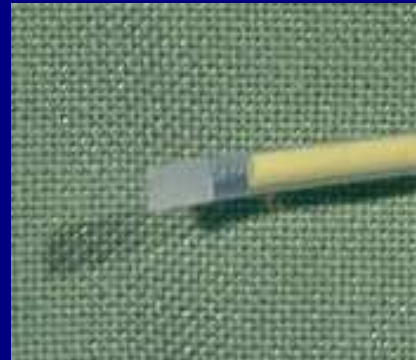
The « Quantitative » strategy



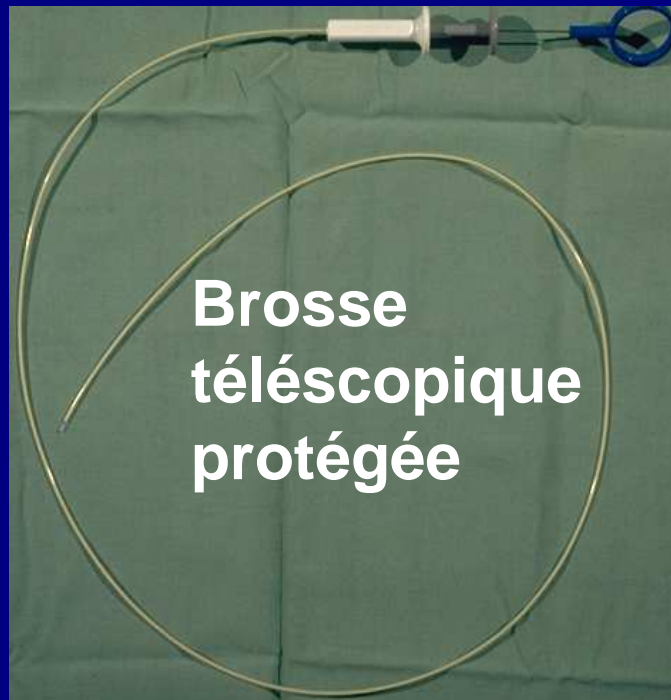
Diagnostic : endoscopie bronchique



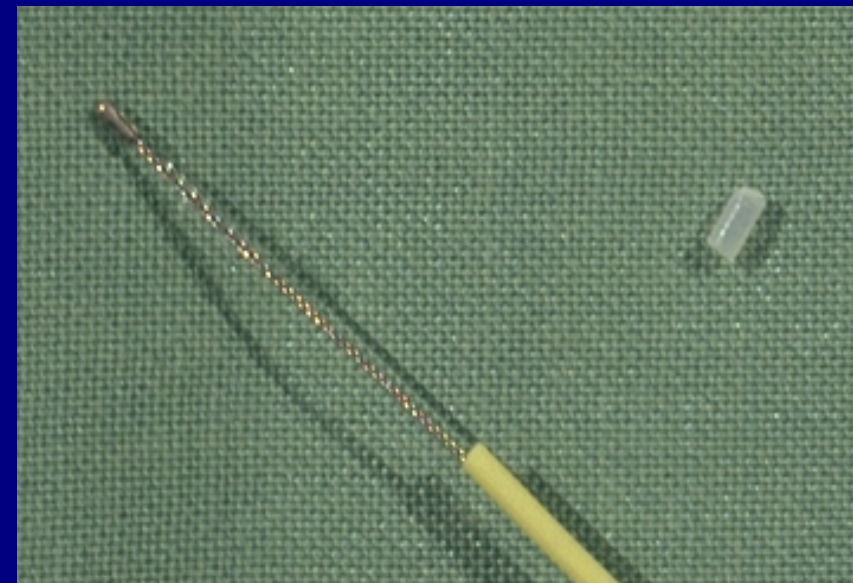
Diagnostic : brossage bronchique protégé



Brosse non
sortie
Bouchon en
place



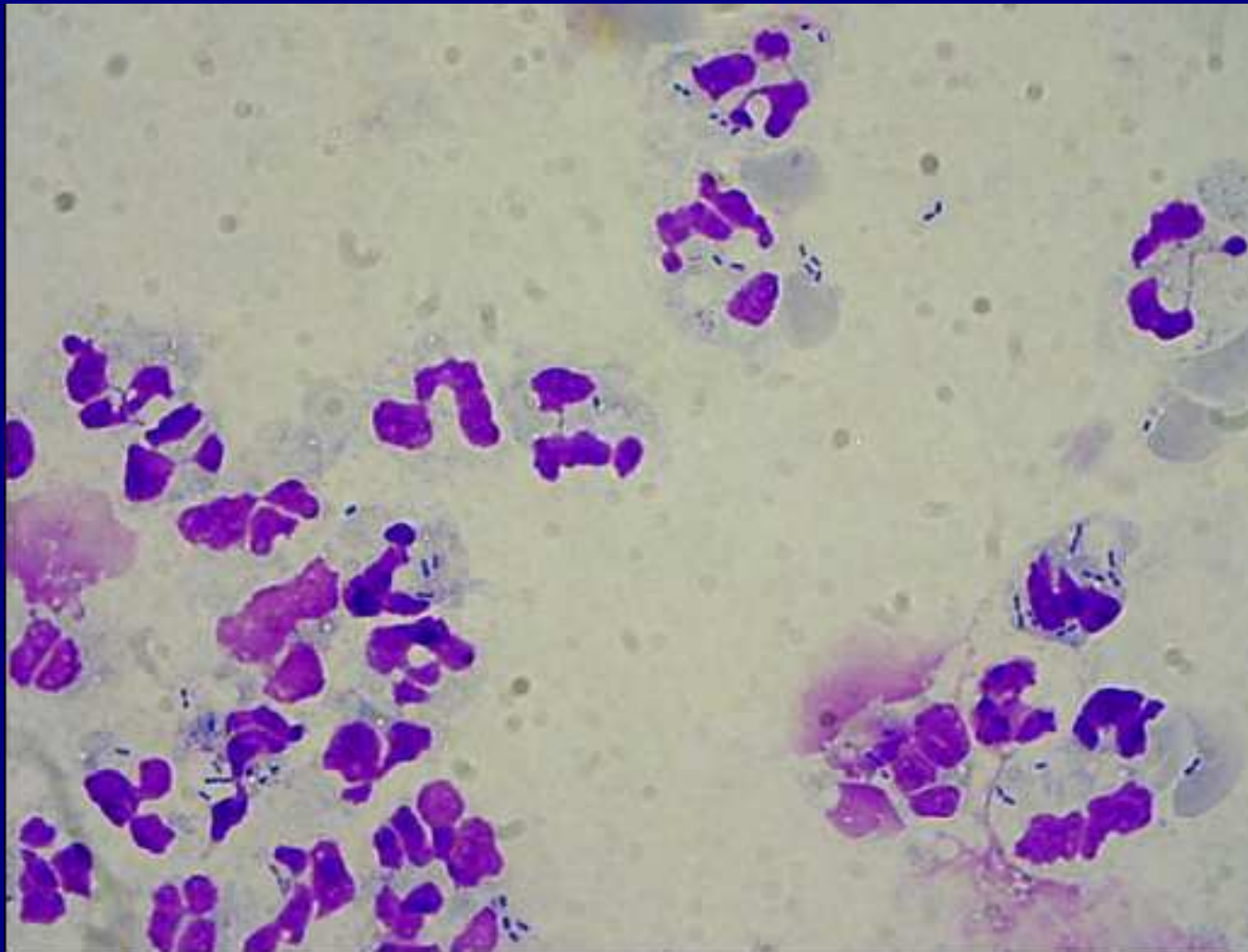
Brosse
téléscopique
protégée



Brosse sortie ; bouchon
de polyéthylène ayant
sauté

Usefulness of BAL Cells Microscopic Examination for Excluding VAP

Chastre et al. Am J Med 1988



Diagnostic microbiologique

Techniques directes

Aspirations trachéales

Prélèvement distal protégé

Combicath

Seuil de positivité

$\geq 10^5 - 10^6$ ufc/ml

$\geq 10^4 - 10^6$ ufc/ml

$\geq 10^4 - 10^6$ ufc/ml

Techniques fibroscopiques

Aspiration bronchique

Brosse télescopique protégée

Lavage broncho-alvéolaire

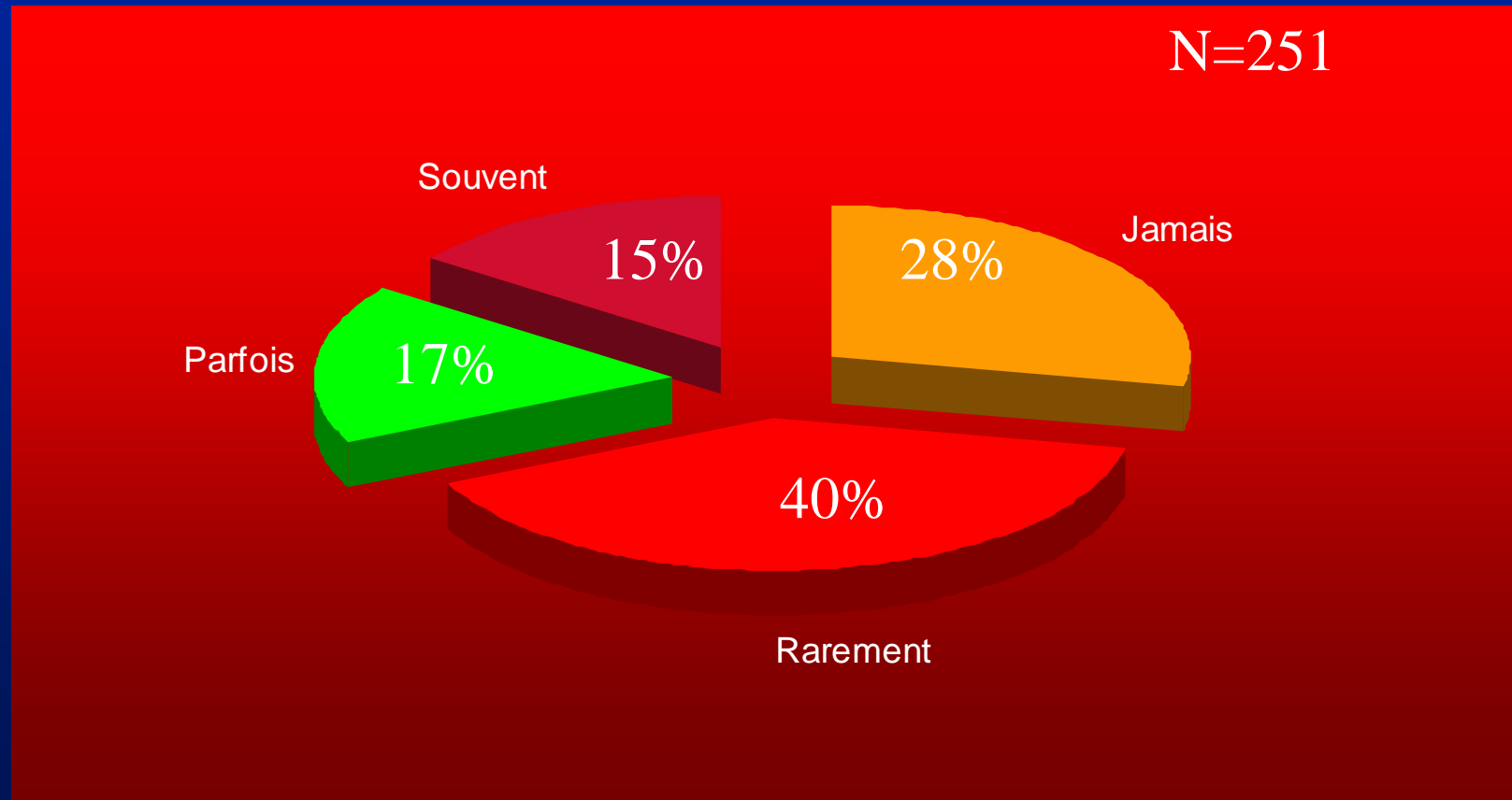
$\geq 10^5 - 10^6$ ufc/ml

$\geq 10^3$ ufc/ml

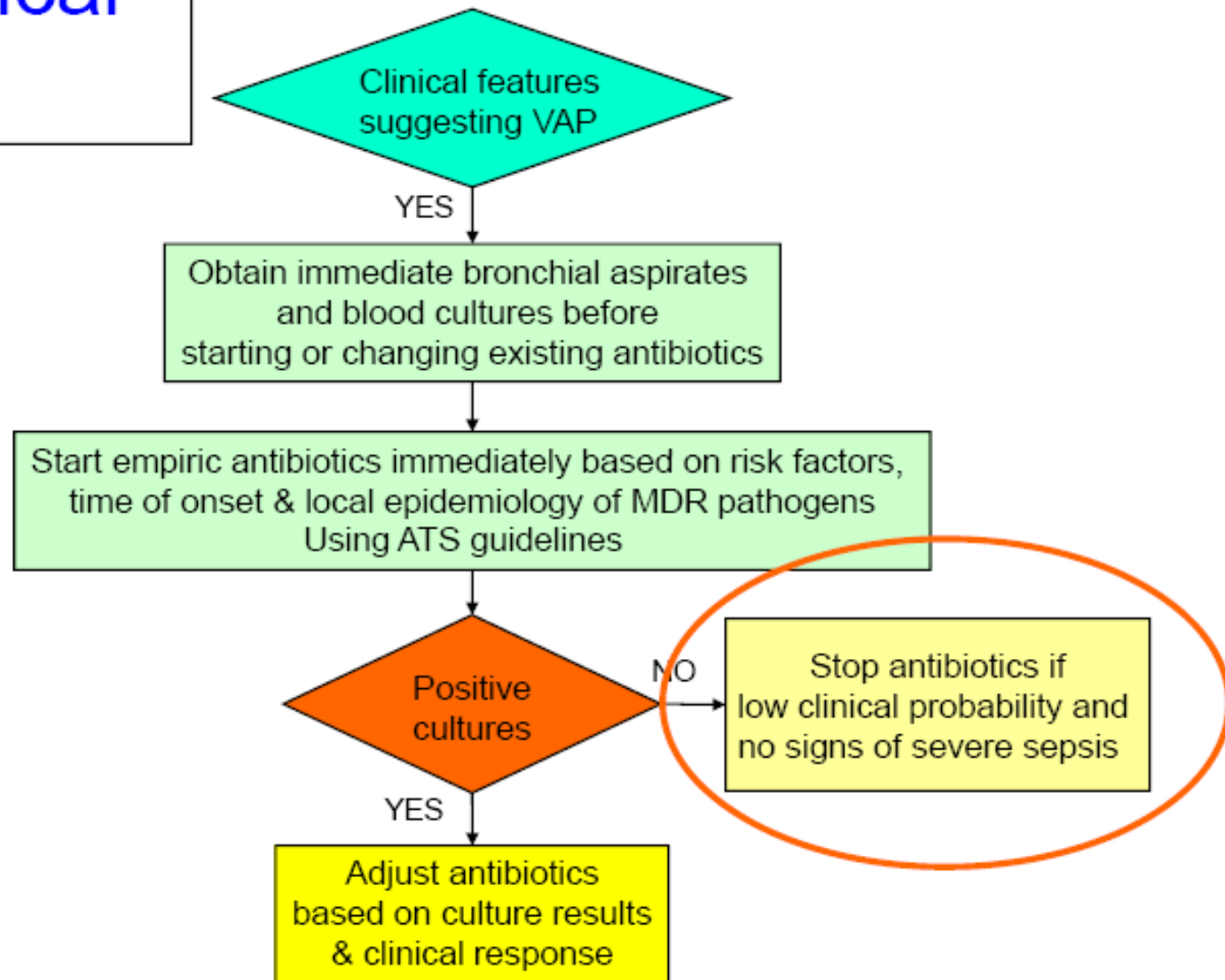
≥ 5 % cellules infect

$\geq 10^3 - 10^5$ ufc/ml

Nosoref: vous arrive t il de traiter avant de prélever?



The “Clinical” Strategy



The “Clinical” VAP Strategy:

Torres and Ewig NEJM 2004;350: 433-5

Step 2: Re-evaluation at 48-72 hr

Discontinuation of antimicrobial treatment if and only if the 3 following criteria fulfilled:

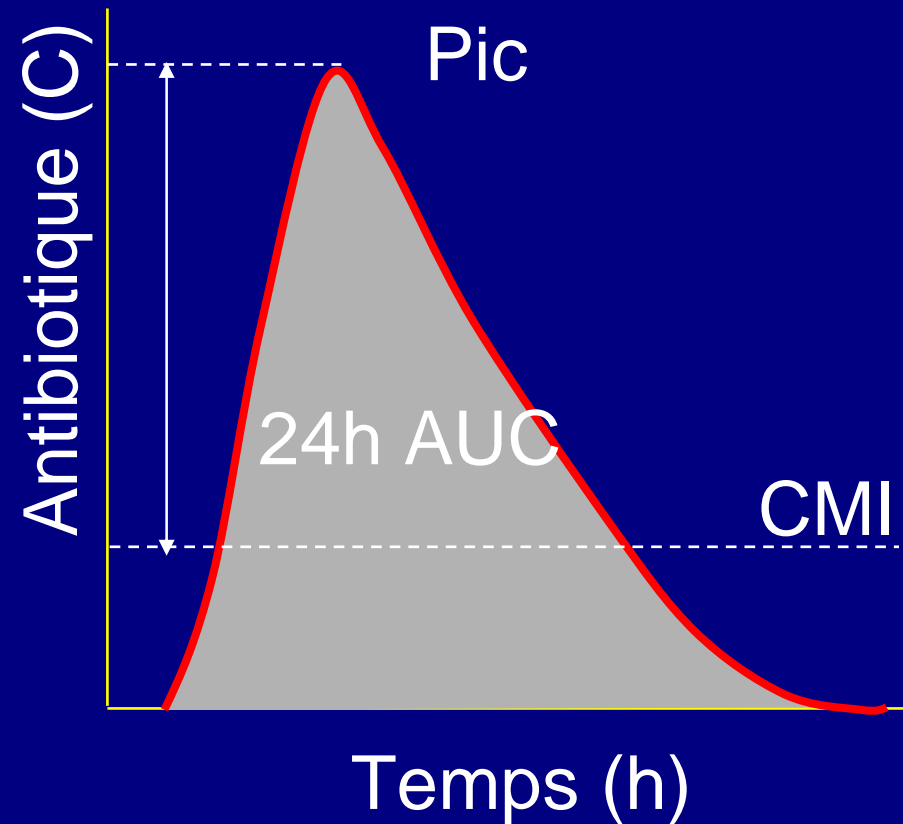
- Clinical diagnosis of VAP unlikely (there are no definite infiltrates on chest x-rays and two of the 3 clinical criteria are absent) or alternative (noninfectious) diagnosis confirmed
- Culture results nonsignificant
- No severe sepsis or shock.

Results of Trials Comparing an Invasive Strategy with a Clinical Strategy

AUTHOR	TOTAL NO. OF PATIENTS	STUDY DESIGN	MORTALITY, %		P VALUE
			Invasive	Clinical	
Sanchez	51	Monocenter, randomized	46	26	NS
Ruiz	62	Monocenter, randomized	38	46	NS
Sole-Violan	88	Monocenter, randomized	22	21	NS
Peery	58	Monocenter, randomized	10	32	0.04
Heyland	141	Multicenter, nonrand.	18	35	0.03
Fagon, Chastre	413	Multicenter, randomized	31	39	0.07
Heyland, for the CCCTG	739	Multicenter, randomized	18.9	18.4	0.94

Paramètres PK/PD

Antibiotiques
concentration-
dépendants
(aminosides,
quinolones):
 $Pic/CMI > 8-10$ et
 AUC/CMI des 24h
 $> 100-125$.

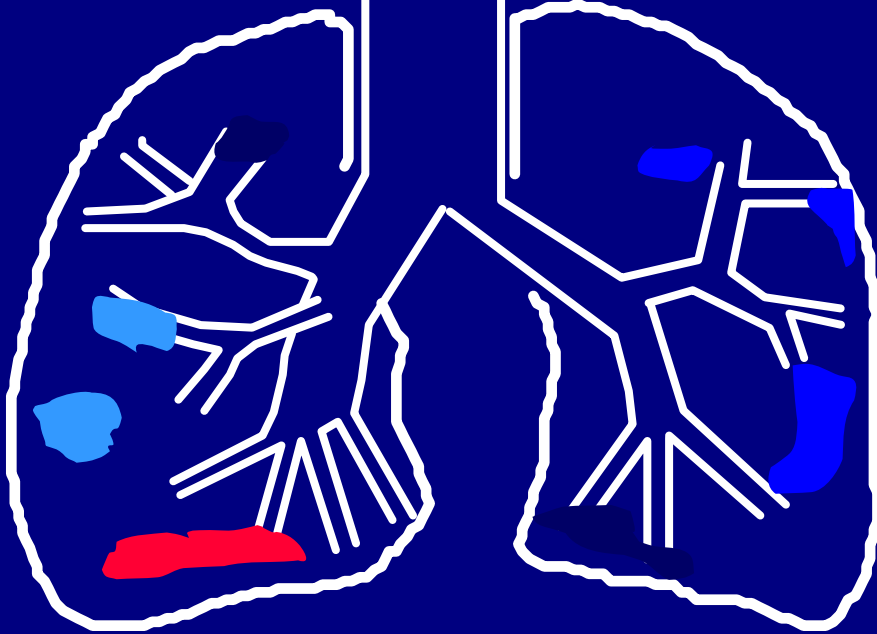


Diffusion pulmonaire de PIP/TAZ en continu en réa

	12/ (n = 10)	16/ (n = 10)
<u>Pipéracilline</u> (mg.L ⁻¹)		
sérum	26.6 ± 14.2	39.4 ± 18.6*
FA	12.4 ± 5.6	18.8 ± 5.2*
Sérum /FA (%)	52 ± 18	47 ± 21
<u>Tazobactam</u> (mg.L ⁻¹)		
sérum	4.9 ± 1.5	9.3 ± 7.7
FA	5.2 ± 2.9	6.6 ± 4.7
Sérum /FA (%)	110 ± 60	91 ± 50

Vancomycine

Si objectif: x 2-4 CMI
dans le poumon



CMI (mg/l)	[C] pulm	Serum
0,5	1-2	7-15
1	2-4	20-30
2	4-8	30-60!
4	8-16	60-120!!!

Empiric Antibiotics for HAP - 2004

ATS-IDSA Joint Guidelines

HAP, HCAP or VAP Suspected
(All Disease Severity)

Late Onset or Risk Factors for
Antibiotic -resistant (MDR) Bacteria

No

Limited Spectrum
Antibiotic Therapy

Yes

Broad Spectrum
Antibiotic Therapy
For MDR Pathogens

TABLE 3. INITIAL EMPIRIC ANTIBIOTIC THERAPY FOR HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA OR VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA IN PATIENTS WITH NO KNOWN RISK FACTORS FOR MULTIDRUG-RESISTANT PATHOGENS, EARLY ONSET, AND ANY DISEASE SEVERITY

Potential Pathogen	Recommended Antibiotic*
<i>Streptococcus pneumoniae</i> [†]	Ceftriaxone
<i>Haemophilus influenzae</i>	or
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	Levofloxacin, moxifloxacin, or ciprofloxacin
Antibiotic-sensitive enteric gram-negative bacilli	or
<i>Escherichia coli</i>	Ampicillin/sulbactam
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	or
<i>Enterobacter</i> species	Ertapenem
<i>Proteus</i> species	
<i>Serratia marcescens</i>	

ATS, Am J Respir Crit Care Med, 2005

Antibiothérapie large spectre

Bactéries précédentes

Plus:

- *P. aeruginosa*
- *Acinetobacter*
- *K. pneumoniae*

- considérer **SARM**

*Aminoside ou Quinolone
antipseudomonas*

(Ciprofloxacine, Dose élevée
Lévofoxacine) **Plus:**

- Ceftazidime; céfepime
- Imipeneme, meropeneme
- β -lactamine/ inhibiteur β -
lactamase
(pipéracilline/tazobactam)

± Vancomycine ou Linezolid

Stratégie Clinique

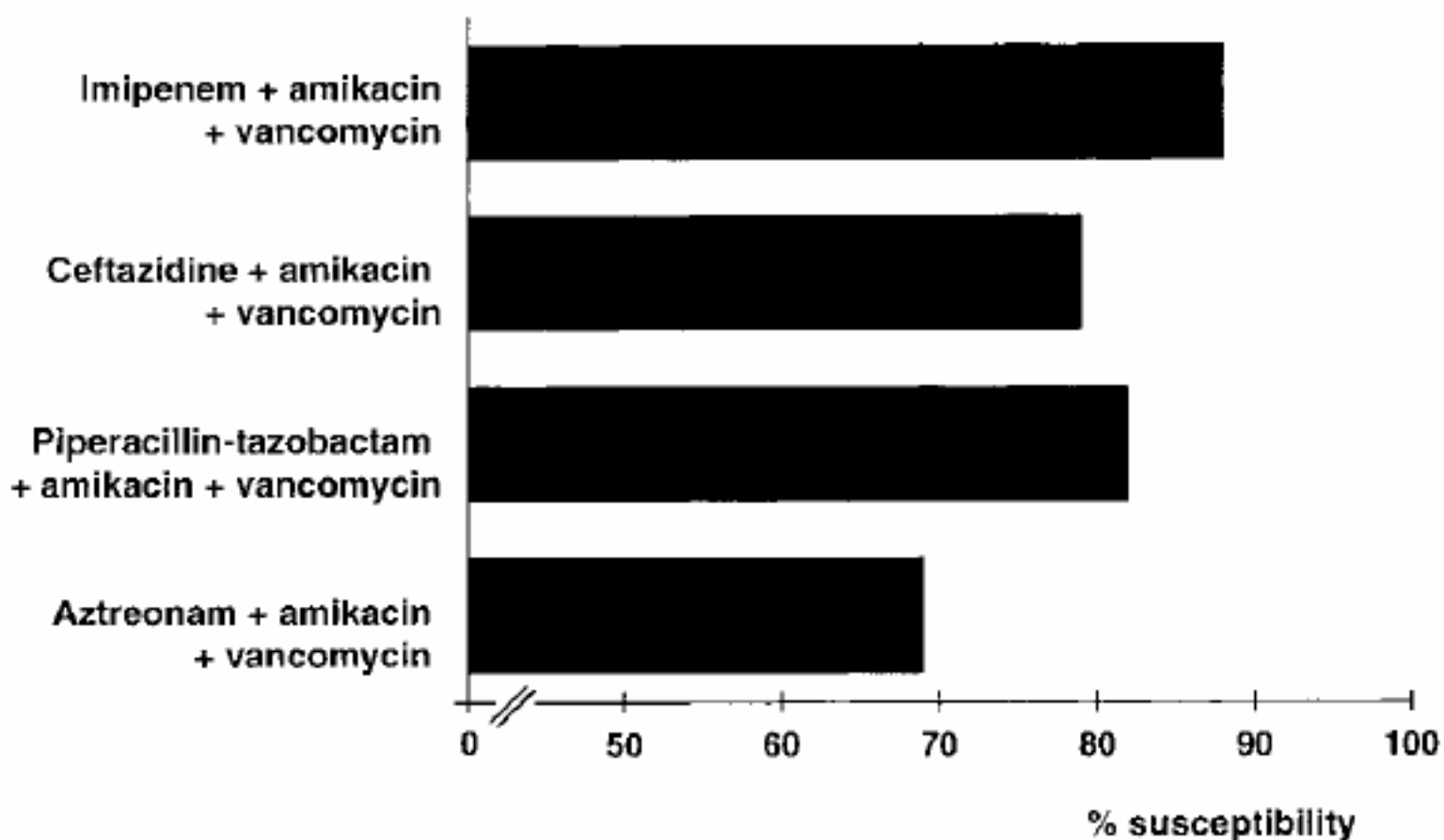
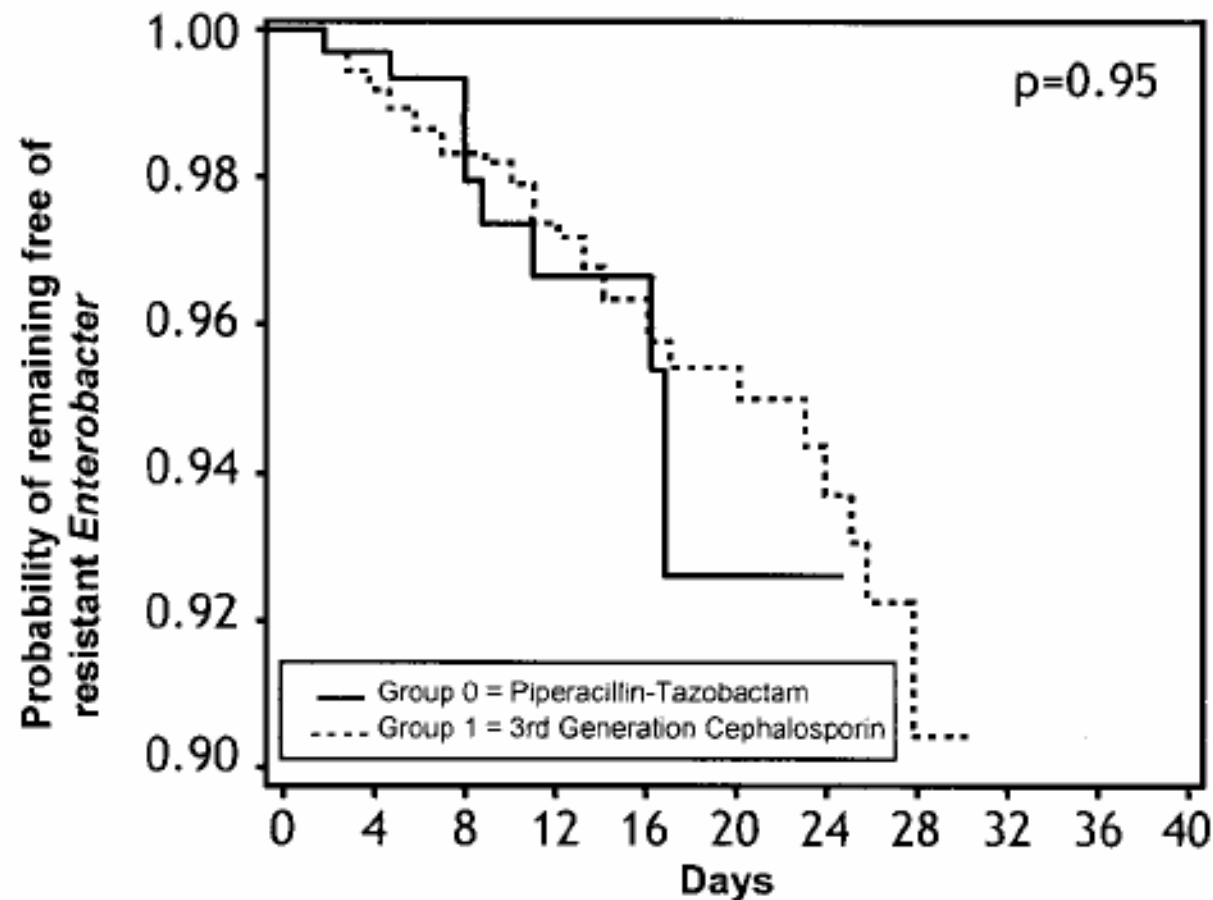


Figure 1. Potential efficacy of selected combination therapies against 84 episodes of VAP occurring after ≥ 7 d of MV and prior antibiotic use (Group 4).

Treatment with a Broad-Spectrum Cephalosporin versus
Piperacillin-Tazobactam and the Risk for Isolation
of Broad-Spectrum Cephalosporin-Resistant
Enterobacter Species

Mitchell J. Schwaber,

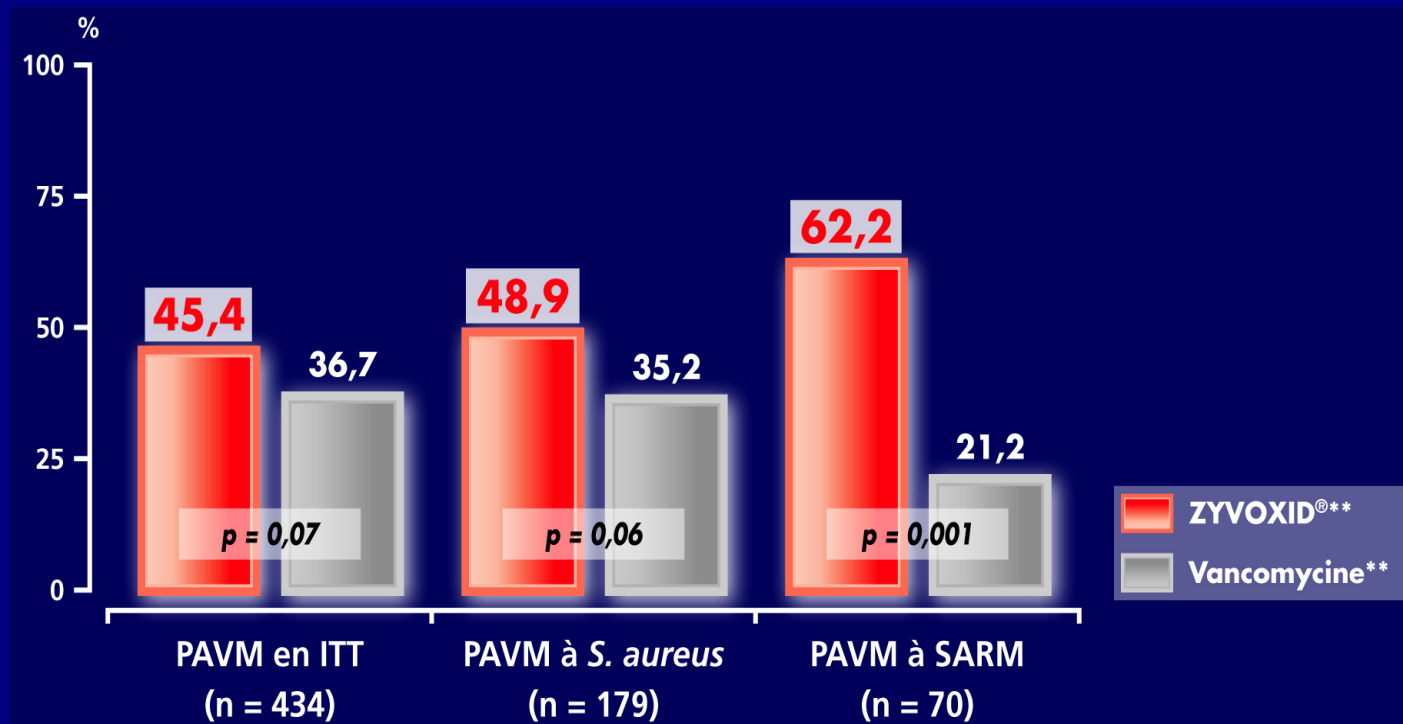
ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, June 2003,



Sous-population des PAVM dans 2 études :

1\ Rubinstein E et al. *CID* 2001. 2\ Wunderink RG et al. *Clin Ther* 2003.
(données poolées)

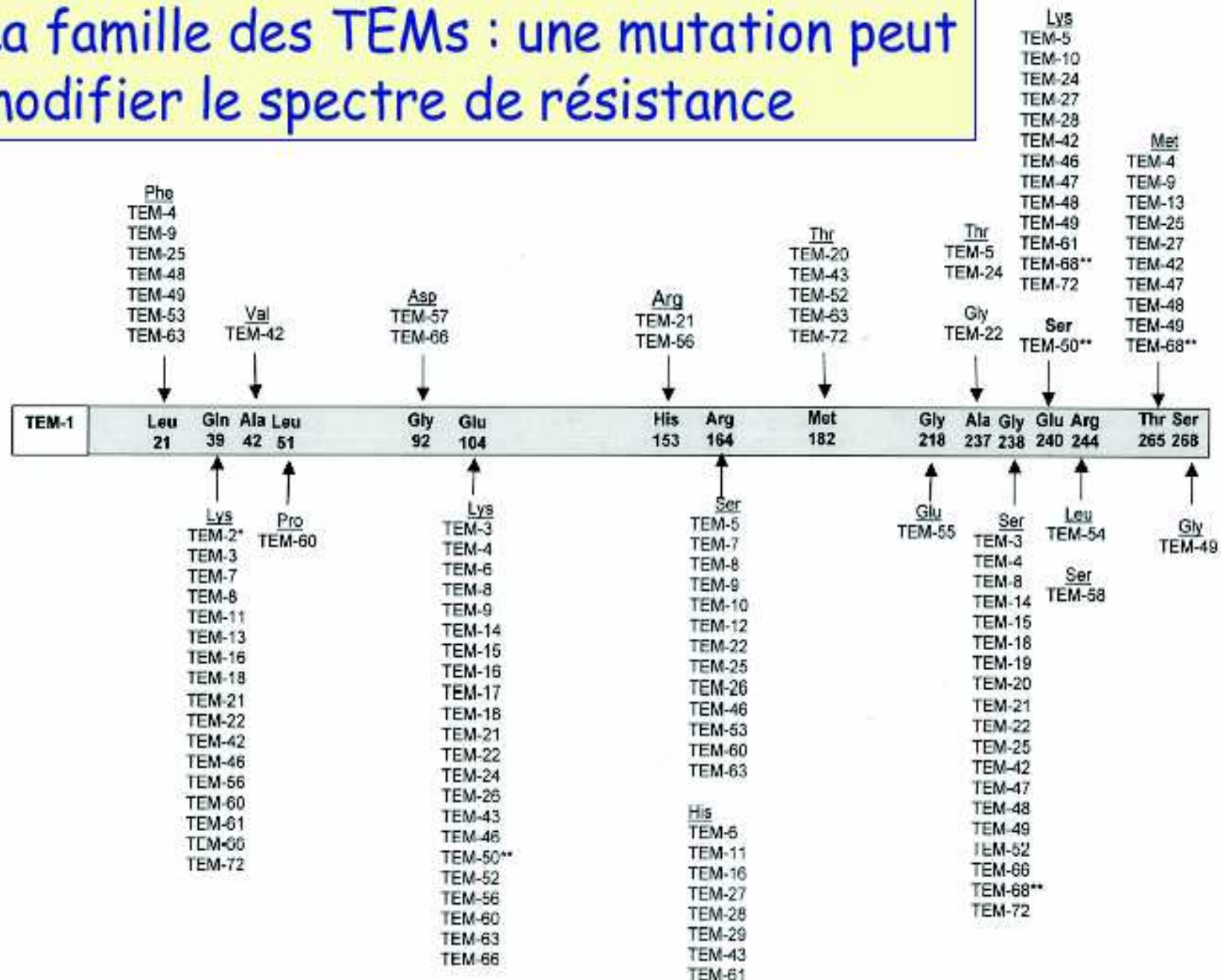
- Analyse rétrospective portant sur 434 patients avec PAVM
– Taux de succès clinique*



*excluant les patients dont les données sont manquantes ou indéterminées.

** + aztréonam 1-2 g/8 h si bacille à Gram - documenté ou suspecté.

La famille des TEMs : une mutation peut modifier le spectre de résistance



Limited Value of Combination Therapy in Patients with Severe Infection

Paul et al. BMJ 2004; 328: 668

- Meta-analysis of beta-lactam **monotherapy vs. beta-lactam/aminoglycoside combination** for severe infection
- 64 randomized trials, non-neutropenic, **7586 patients**
 - **No difference in mortality** (RR for monoRx. 0.90)
 - **No differences in clinical and bacteriologic failures**
(RR=0.87 and 0.86)
 - **No advantage for *P. aeruginosa* infection** (426 patients)
 - **No difference in emergence of resistance or colonization rates**
 - **Significantly less nephrotoxicity with monoRx.**
(RR 0.36)

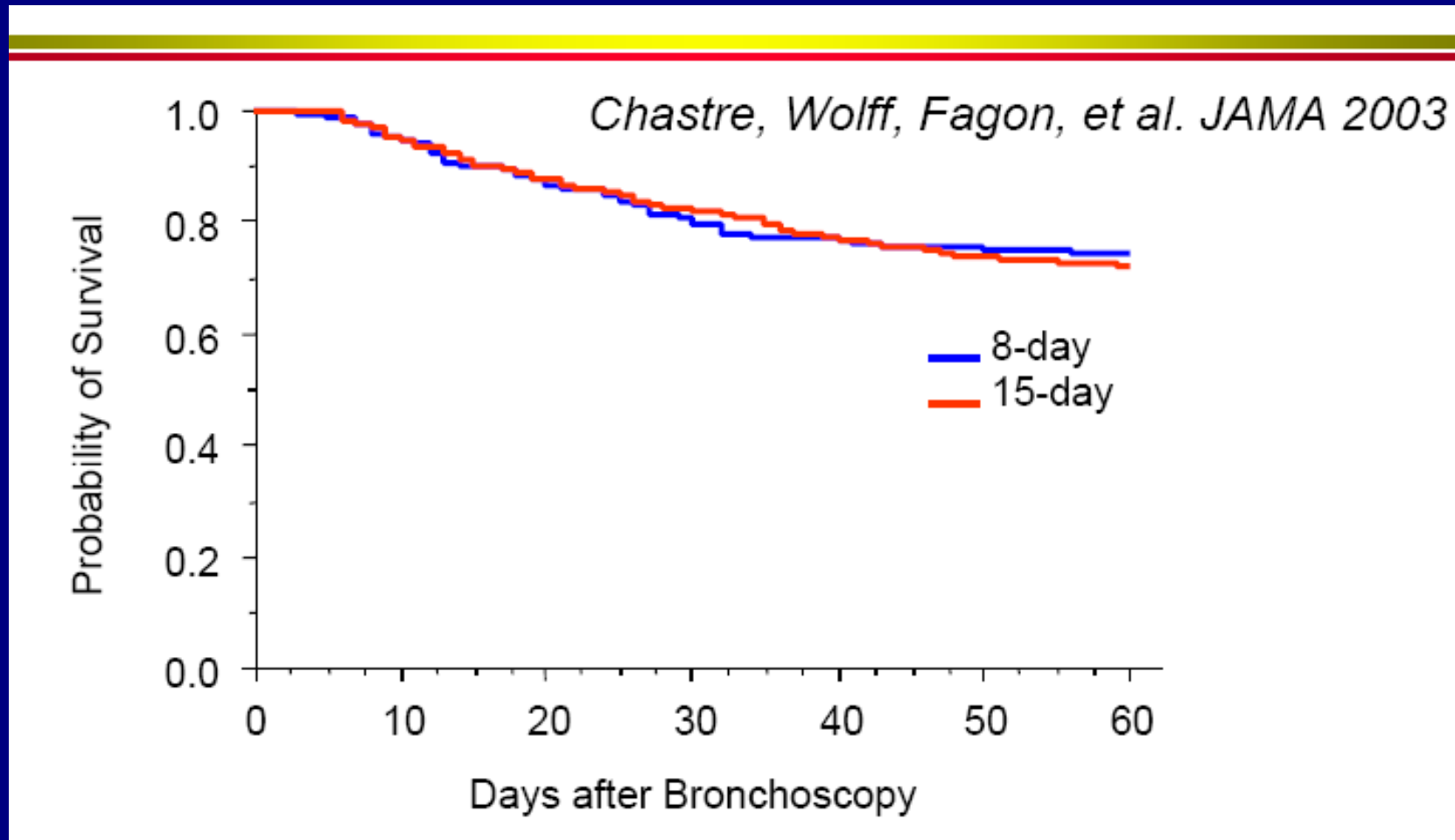
Toujours ré évaluer à J2-J3



- Arrêter les antibiotiques ?
- Désescalade ?
- Monothérapie ?

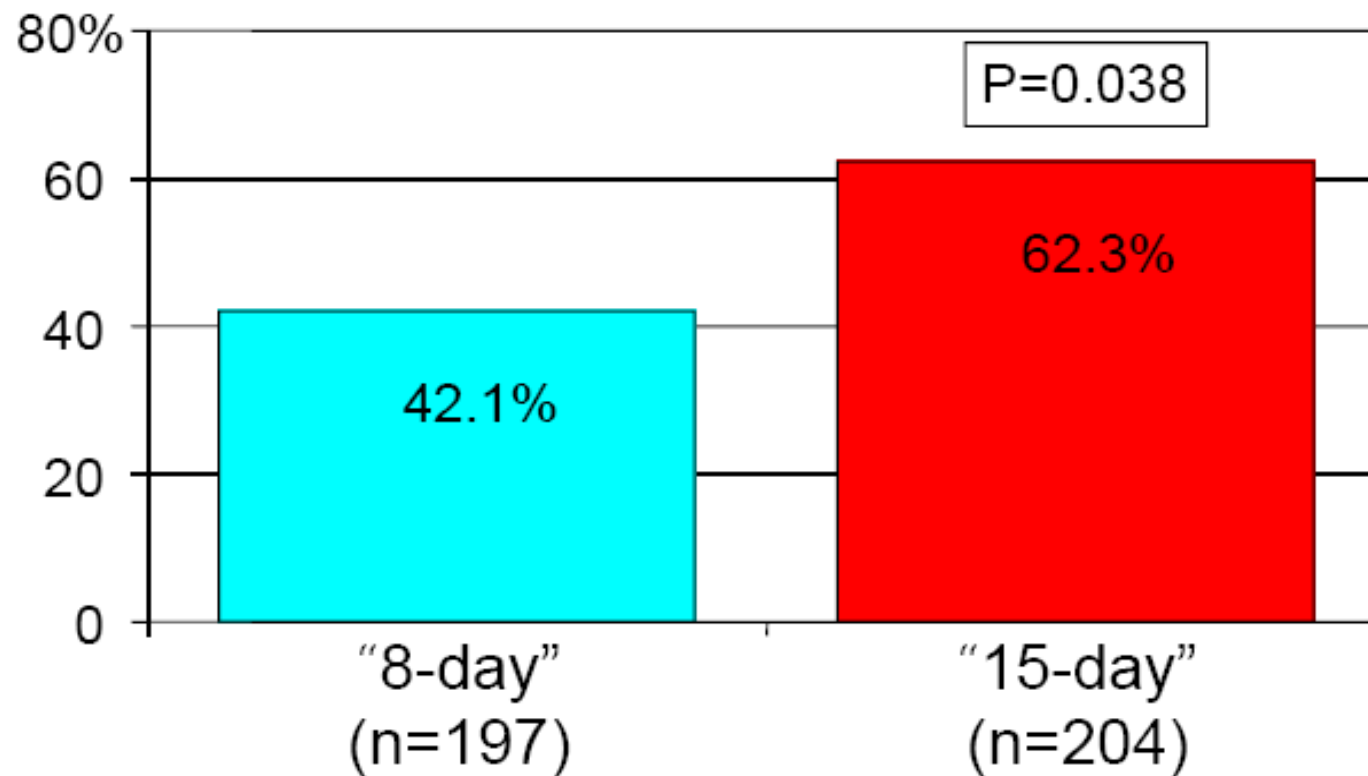
⇒ Avantages écologiques, coût

- *Combien de temps faut-il traiter?*

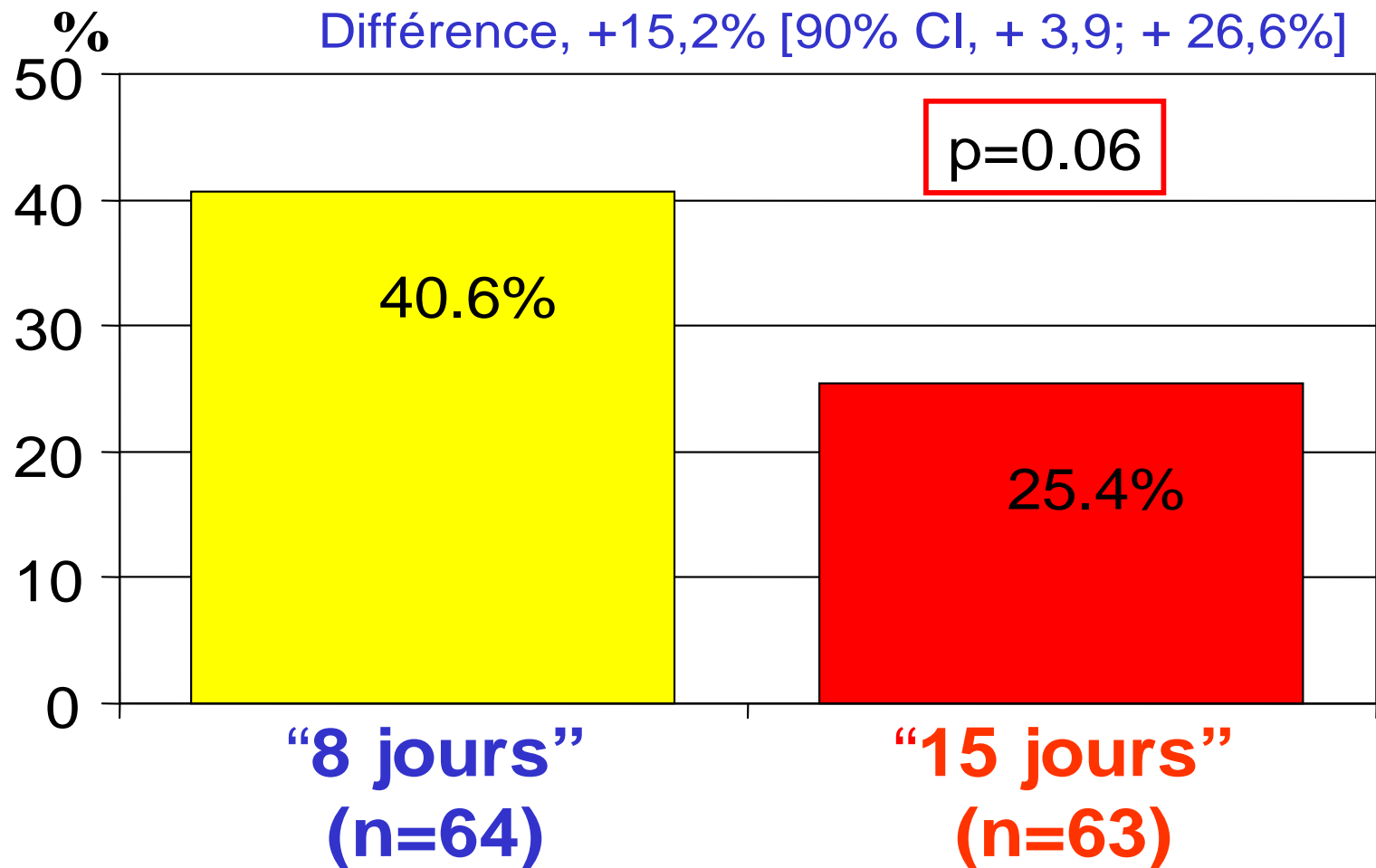


Emergence of Multiresistant Pathogens for Patients Who Had Pulmonary Infection Recurrence

Chastre, Wolff, Fagon, et al. JAMA 2003



Taux de récurrence de l'infection pulmonaire



ATS : Recommendations

- **Monotherapy possible** except if one of the following conditions is fulfilled:
 - patients with severe sepsis
 - infection due to multiresistant pathogens such as *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp., or MRSA
 - polymicrobial infection due to GNB and MRSA
- In case of therapy with a combination of 2 ABs, **aminoglycoside** treatment should be stopped after **3-5 days** in most cases.

RESISTANCES BACTERINNES :

STRATEGIES ANTIBIOTIQUES / **Rotation des ATB**

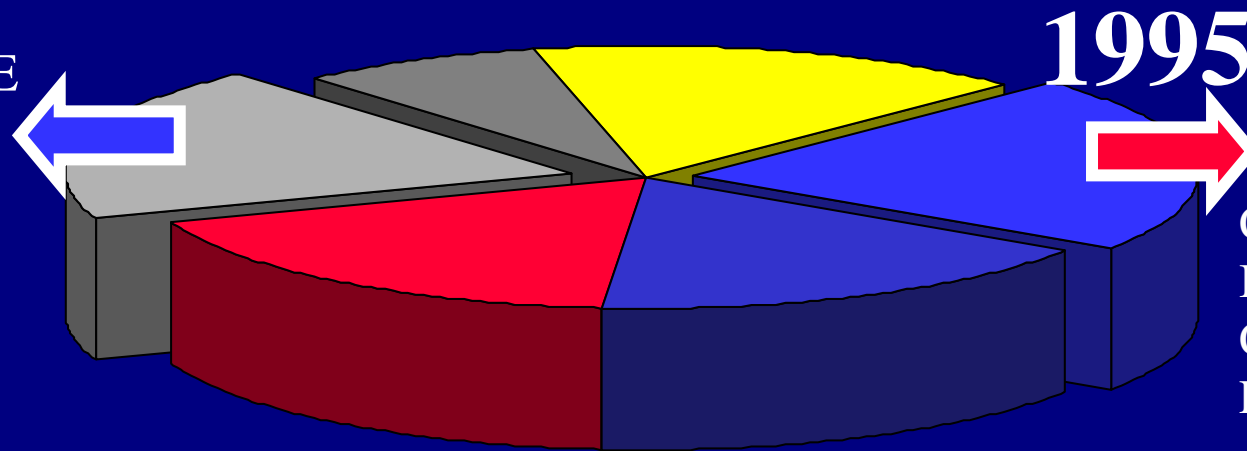
D. Gruson, G. Hilbert, F. Vargas et al, AJRCCM 2000:

- 2 périodes de 2 ans avant / après mise en place d'une **ROTATION MENSUELLE DE L'ATB PROBABILISTE**
- Distinction PAVM précoces et tardives
- 2 prescripteurs
- Exclusion de **Fortum Ciflox**
- Réadaptation de l'ATB après résultats bactériolo.

■ P. AER. (22) ■ KES (17) ■ P. Ce (18) ■ St. A (19) ■ Acin. (8) ■ Autres (16)

SENSIBILITE

OXA 25 %
 FOSFO 62 %
 OFLO 26 %
 PYOST 92 %



1995

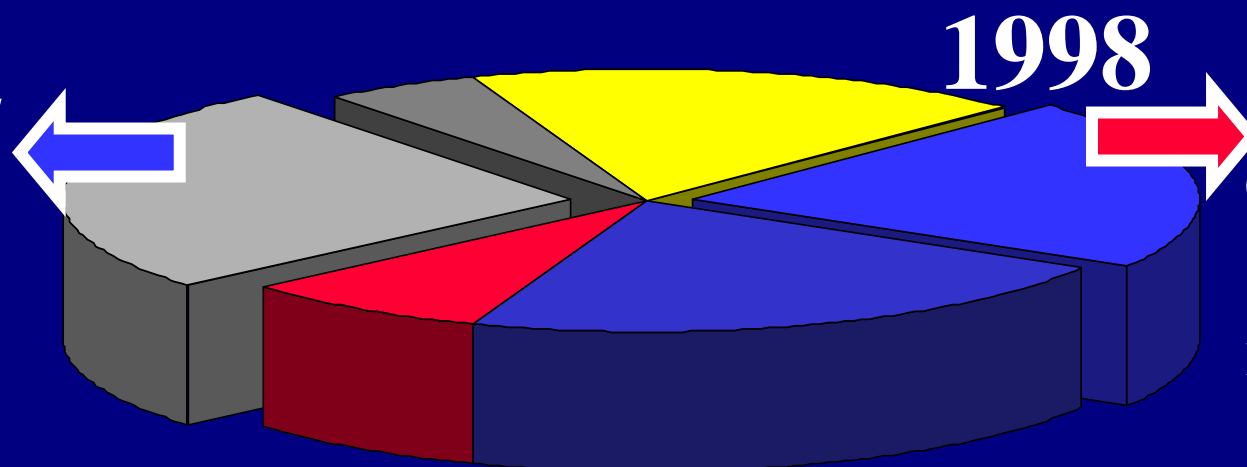
SENS.

CEFTA 60 %
 IMIPE 67 %
 CIPRO 58 %
 FOSFO 20 %

■ P. Aer (21) ■ KES (22) ■ P. Ce (8) ■ St A (26) ■ Acin (5) ■ Autres (18)

SENSIBILITE

OXA 64 %
 FOSFO 80 %
 OFLO 63 %
 PYOST 100 %



1998

SENS.

CEFTA 78 %
 IMIPE 77 %
 CIPRO 76 %
 FOSFO 30 %

PERSPECTIVES

- *K Yamawaki 2007* : 7b-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2 (Z)(carboxymethoxyimino)acetamido]cephalosporins bearing a 1-(substituted)- 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridinium group at C-30 position
- Takeda 2007 : novel cephalosporin derivative
FR264205

CONCLUSION: Optimiser le traitement antibiotique des PAVM

⇒ **Traitement initial:** Précoce ! Après prélèvements

Bi-ATB Spectre large si Suspicion de BMR
± anti SARM

Basé sur l'écologie locale et les recommandations

⇒ **Adaptation:** à l'antibiogramme une fois le germe identifié / Clinique

⇒ **Les associations:** limitées aux premiers jours du traitement. Aminoglycosides: 3-5 Jours

⇒ **Durée:** raccourcir à 8 jours sauf *P.aeruginosa*